

Caso Clínico

Cecilia Trejo R.,¹ Jorge Saavedra M.,¹ Angela Carreño N.^{1a}

Hospital San Juan de Dios

¹ Depto. de Reumatología

^a Becada de Reumatología

Summary

Toxic epidermal necrolysis is a potentially fatal disease due to allergic reactions to drugs.

We report on a 58 years old female, that presented Raynaud's phenomenon during 20 years.

During the last year, she developed polyarthrititis of hands, shoulders, knees and ankles. Rheumatoid factor (RF), antinuclear antibodies (ANA) and U₁ ribonucleoprotein (UI RNP) were present, and Mixed connective tissue disease was suspected. Because of a poor response to methotrexate the patient received leflunomide. Two weeks later, she began with fever, pruritus and generalized edema. Within days this affected her neck, thorax, eyes and oral mucous. She had bullae and areas of epidermic detachment. A toxic epidermal necrolysis was diagnosed and treated with IV immunoglobulins. The lesions disappeared successfully. In addition to the dermatological problem, the patient later presented ocular complications that required the transplant of both corneal, with the subsequent loss of one of her eyes.

Paciente de sexo femenino, 58 años de edad, atendida en el extrasistema con antecedentes de fenómeno de Raynaud de 20 años de evolución, sin otra sintomatología asociada.

El cuadro clínico se inició con dolor y aumento de volumen de manos, hombros, rodillas y tobillos, con incapacidad funcional. No refiere otros síntomas agregados. No presenta xerostomía, xeroftalmía, alopecia ni fotosensibilidad. Exámenes de laboratorio: Hto. 43%; Hb. 14,2; Leuc. 6.800; Linf. 24%; Pla. 285.000; VHS 30 mmHg; función renal normal; orina completa normal; pruebas hepáticas normales; perfil lipídico normal; leve aumento de TSH con T3 y T4 normales. Laboratorio inmunológico: Factor Reumatoideo (+) 512 UI y dos meses más tarde (+) 320 UI; ANA (+) título 1/1260, ENA (+) por

screening; Rnp (+) 68 UI (< 25); Sm, Ro y La negativos; Anticuerpos antimicrosomales negativos. Estudio radiológico de manos reveló: osteopenia yuxtaarticular, disminución del espacio articular a nivel del carpo derecho. No se evidenciaron erosiones. Se inició tratamiento con prednisona 20 mg/kg y posteriormente se asocia Metotrexato 10 mg/semanal. Dos meses después se aumenta dosis de Metotrexato a 12,5 mg/semanal. Luego de seis meses de tratamiento no se obtuvo una respuesta favorable, por lo que se suspendió Metotrexato y se inició tratamiento con Leflunomida. Se administró dosis de carga de 100 mg/día y luego se mantuvo con 20 mg/día.

A las dos semanas de iniciado el tratamiento con Leflunomida comenzó con cuadro caracterizado por fiebre, prurito generalizado y edema facial, motivo por el cual se interna en el Hospital San Juan de Dios.

Al examen físico de ingreso se constató paciente lúcida, vigil, hemodinamia estable, febril. Se evidenciaron edema y eritema facial, con compromiso ocular y de la mucosa oral. En el cuello, tórax y extremidades superiores presentaba lesiones papulares, extendiéndose en el 35% de la superficie corporal. El examen cardiopulmonar y abdominal no presentó alteraciones.

Evolucionó con compromiso de conciencia; las lesiones cutáneas se extendieron a tronco y requirió conexión a ventilación mecánica por abundante secreción sanguinolenta a nivel de boca y faringe.

Presentó repetidas infecciones respiratoria y de piel, requiriendo variados esquemas antibióticos. En el laboratorio se constató alteración de pruebas hepáticas, con patrón colestásico evidenciado por predominio de elevación de fosfatasas alcalinas, que fue regresando paulatinamente.

Se manejó como gran quemado. Se administró Inmunoglobulina intravenosa 0,4g/kg/día durante tres días con buena respuesta clínica.

Permaneció 33 días en ventilación mecánica y 58 días hospitalizada. El cuadro se definió como Necrólisis Tóxica Epidérmica secundaria a Leflunomida.

En el interrogatorio posterior al alta llamó la atención la presencia de disfagia lórica. No presentaba dolor articular, alopecia, úlceras orales ni xerostomía. Por el cuadro mucocutáneo reciente no se pudo esclarecer fotosensibilidad ni xeroftalmía.

En el examen físico general presentó piel infiltrada en la cara, con presencia de escasas telangetasias. A nivel segmentario, el examen ocular evidenció inyección conjuntival y edema palpebral debido a gran inflamación y perforación corneal de predominio en globo ocular derecho. En el examen articular se constataron Polley y roce de rodillas bilateral, sin dolor ni aumento de temperatura ni limitación funcional. El resto del examen físico no presentó alteraciones. Se estudió líquido sinovial de rodillas, evidenciando un líquido de tipo inflamatorio, sin viscosidad, con 28.100 células/ml, 36% de polimorfonucleares, sin cristales.

El laboratorio general: Hto. 38%; Hb.12,6; Leuc. 5.600; Linf. 43%; Pla. 274.000; VHS 60 mmHg; función renal y examen de orina completa normales; glicemia y uricemia normales; leve dislipidemia mixta; pruebas hepáticas alteradas con tendencia a la normalización; serología virus hepatitis B y C negativos. En el laboratorio inmunológico: Factor reumatoideo 41 UI; ANA (+) título 1/640; Rnp (+) 111 UI (< 20); Ro, La, Sm, Scl-70 negativos; Anticuerpos anticentrómero negativos; DNA título 1/10; Complemento C3 y C4 normales; Anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso negativos; Crioglobulinas negativas.

En la radiología de manos no se encontraron nuevos hallazgos con respecto al examen radiológico inicial. La radiografía de rodillas mostró osteopenia difusa leve, signos degenerativos incipientes y condrocalcinosis. La radiografía de tórax posterior al alta hospitalaria mostró ligero engrosamiento pleural apical izquierdo, algunas sombras intersticiales perihiliares inferiores derechas, sombras lineales perihiliares inferiores y anteriores derechas con aspecto de atelectasias planas. Cuatro meses más tarde se observaron algunas imágenes intersticiales perihiliares bilaterales y en ambas bases de tipo peribronquial, con hilios normal. Tiempo después la radiografía de tórax fue normal.

Se realizó estudio de manometría esofágica, donde se encontró trastorno motor severo del cuerpo esofágico con presión de reposo negativa.

La ecografía abdominal evidenció colecistolitiasis, sin evidencias de alteraciones hepáticas.

Se mantuvo en tratamiento farmacológico con Prednisona 7,5 mg/día, Calcio, Vitamina D, Sulfato Ferroso y Ranitidina.

Los diagnósticos planteados en reunión clínica son: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) y Necrólisis Tóxica Epidérmica secundaria al tratamiento con Leflunomida.

Actualmente la paciente presenta complicaciones desde el punto de vista oftalmológico secundarias a la perforación corneal debido a inflamación persistente, infecciones conjuntivales recurrentes y rechazo en dos oportunidades a injerto corneal derecho a pesar de uso de inmunosupresores tópicos (corticoides + Ciclofosfamida), llegando a la enucleación de ese ojo. En este momento, en espera de tratamiento de perforación corneal del ojo izquierdo con trasplante de células madres de donante no vivo, una vez lograda una real desinflamación conjuntival, con uso de inmunosupresión sistémica (Fotos 1-5).



Foto 1. Compromiso extenso de piel, con pérdida de volumen, electrolitos, igual a una gran quemada.



Foto 2. Paciente con compromiso de conciencia, exfoliación de la piel y mucosa. Grave.



Foto 3. Presencia de bulas y edemas en todas partes, incluyendo las extremidades.



Foto 4. Después de IGIV recuperación de la piel, pero con gran daño de las córneas.

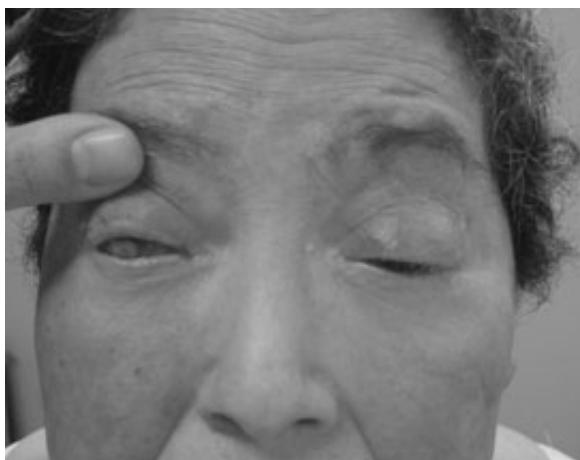


Foto 5. Queratitis grave, con úlceras corneales severas. Requirió trasplante de córneas que fue rechazado. Luego se infectaron y finalmente fue enucleado uno de los ojos.

LEFLUNOMIDA: REACCIONES ADVERSAS

La leflunomida (LEF) es un medicamento considerado como DMARD y presenta efecto antiinflamatorio, anti-proliferativo e inmunodepresor. Su mecanismo de acción principal es inhibir selectivamente la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, involucrada en la síntesis de novo de pirimidina en linfocitos, especialmente los T y otras células de replicación rápida. También se ha involucrado en la inhibición de la tiroxina-kinasa y se ha reportado acción sobre células dendríticas,¹ aparentemente involucradas también en la patogenia de la artritis reumatoídea, acción que sería independiente del efecto antimetabolito. Otro reporte reciente involucra a la LEF en la inhibición de la síntesis de óxido nítrico.²

La indicación principal actual para la LEF es la artritis reumatoídea; sin embargo, también se reporta en la literatura su uso en Espondiloartropatías, Still del Adulto³ y en Artritis Reumatoídea Juvenil.⁴

Desde el punto de vista farmacológico, la LEF se absorbe rápidamente, se metaboliza en el hígado y en la pared intestinal, circula unida a proteínas hasta en el 99,3% y su eliminación es renal e intestinal.

Las presentaciones existentes en Chile de LEF son de 20 y 100 mg; en otros países existe la presentación de 10 mg.

En relación al comportamiento del medicamento en poblaciones especiales, se puede decir que no hay diferencias en sexo y edad, en fumadores aumenta el *clearance*, en los dializados se observa un aumento de la fracción libre y no se dializa. Está contraindicado el uso de LEF en los insuficientes hepáticos.

Al enfrentarnos a una reacción adversa por algún medicamento, siempre se piensa en el principio activo. Sin embargo, en la composición de la tableta de cualquier medicamento existe un sinnúmero de otros componentes, que en el caso de LEF a continuación detallamos: lactosa, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 8000, dióxido de titanio, crospovidona, sílice, anhídrido coloidal y talco.

Como en todo medicamento, se han reportados diferentes tipos de reacciones adversas. Las principales descritas son: diarrea (17%), infecciones respiratorias (15%), hipertensión arterial (10%), alopecia (10%), rash (10%), náuseas (9%), cefalea (7%), elevación enzimática (5%), dispepsia (5%), reacciones alérgicas (2%).⁵ En los estudios posmarketing se han reportado diversas reacciones adversas que se clasifican según su frecuencia de presentación (ver tablas). De todas estas reacciones cabe destacar la aparición de diarrea, que se observa más relacionada con las dosis de carga, la pérdida de peso que no

está asociada a lo anterior, tampoco a mala absorción ni a anorexia y que habitualmente se estabiliza en el tiempo, y finalmente la aparición de hipertensión arterial, cuya etiología tampoco se ha dilucidado y no se tiene clara la conducta a seguir en relación a ello.⁶

Finalmente, no debemos olvidar que la LEF es el único DMARD que cuenta con antídoto en casos de sobredosis o reacciones adversas, pudiendo utilizarse Colesteramina 8 gramos tres veces al día por 11 días o carbón activado 50 gramos cada seis horas.

DATOS POSMARKETING

Muy raros < 1/10.000

Eritema multiforme
 Síndrome de Stevens-Johnson
 NET
 Agranulocitosis
 Infecciones severas
 Vasculitis
 Enfermedad intersticial pulmonar
 Neuropatía periférica

Raros > 1/10.000 < 1/1.000

Eosinofilia, Leucopenia,
 Hepatitis, Colestasia

Poco comunes > 1/1.000 < 1/100

Ansiedad

Comunes > 1/100 < 1/10

Hipertensión
 Cefalea
 Mareos
 Parestesias
 Astenia
 Baja ponderal

condiciones que pueden comprometer la vida. Dentro de este grupo se encuentran el síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Tóxica Epidérmica (NET).

NET es una enfermedad grave que generalmente se atribuye a reacciones adversas a drogas. Habitualmente es de evolución grave y la mortalidad oscila entre un 25% a 40% según la literatura.⁷ Stevens-Johnson, en 1922, describió en niños la presencia de estomatitis erosivas febriles acompañadas de severo compromiso ocular, erupciones cutáneas diseminadas con máculas rojizas, algunas con centro necrótico. A este cuadro se le conoce como Síndrome de Stevens-Johnson. En 1956 Lyell introduce el término NET para describir pacientes con pérdidas extensas de piel superficial (como gran quemado). La similitud entre los hallazgos histopatológicos de ambas enfermedades y la coincidencia a la reacción secundaria a drogas sugieren que ambas situaciones son parte de un mismo espectro.⁸

Las manifestaciones de NET pueden aparecer unos días antes del compromiso dérmico, con un cuadro de tipo respiratorio alto, fiebre, compromiso del estado general y posteriormente agregarse un exantema que comienza en la cara o parte alta del tronco de tipo maculoeritematoso purpúrico que puede confluir; pueden agregarse bulas, úlceras en mucosas y enantema. Estas bulas se rompen fácilmente y pueden involucrar extensas áreas de piel, desde 46% al 90% de la superficie corporal. Estas lesiones evolucionan y se extienden en horas. Existe un compromiso ocular grave, que va desde la fotofobia, conjuntivitis, queratitis y erosiones corneales. Su cicatrización puede llevar a la ceguera en un 60% de los casos. Puede afectar también al sistema respiratorio, gastrointestinal (neumonitis, hemoptisis, colestasia, hiperamilasemia, etc.). La severidad del cuadro es proporcional a la extensión de la necrosis de piel. Puede llegar a provocar un desbalance hidroelectrolítico por pérdidas transdérmicas de fluidos. Pueden agregarse estados hipercatabólicos y, en ocasiones, inhibición de la secreción de insulina o insulinoresistencia. Ocasionalmente desarrollan neumonitis intersticial difusa que lleva a un distrés respiratorio del adulto.

Por la gran extensión de piel expuesta, pueden infectarse fácilmente con *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.⁹

Se describen factores de mal pronóstico como: la edad avanzada, SIDA, portador de VIH, LES, superficie corporal comprometida, compromiso intestinal, trasplante de médula, BUN severamente alto y el fenotipo HLA B12.⁹

Las drogas más frecuentemente relacionadas se indican a continuación.⁹

COMENTARIO

Uno de los grandes temores para cualquier médico que indica un tratamiento, es la respuesta que pudiera tener su paciente a este medicamento. Más aún si el paciente no lo ha recibido anteriormente. Una de las formas de reaccionar adversamente a cualquier droga puede ser con manifestaciones en la piel y, dentro de ellas, se conocen

Drogas más frecuentemente asociadas	Drogas también Asociadas
Sulfadicina	Cefalosporinas
Sulfasalazina	Fluoroquinolonas
Cotrimoxazol	Vancomicina
Carbamazepina	Rifampicina
Barbitúricos	Etambutol
Fenilbutasona	Tenoxicam
Piroxicam	Diclofenaco
Clormezanona	Sulindaco
Alopurinol	Ibuprofeno
Aminopenicilinas	Ketoprofeno
	Naproxeno

El pronóstico de esta enfermedad es independiente de la droga identificada como causal es independiente de la dosis y debe existir además una relación temporal con el consumo de la droga; se ha estimado un tiempo alrededor de dos meses. Es importante recalcar que NET es reproducible si se vuelve a administrar la droga sospechosa.

La etiopatogenia de NET no está clara, pero se postula que pudiese tratarse de una reacción citotóxica mediada por células contra las células epidérmicas. Se ha publicado que la apoptosis de los queratinocitos estaría muy involucrada. Existe un receptor llamado CD95 (sFasL) que participaría en la apoptosis de estas células. En los pacientes con NET estarían aumentadas la producción y la activación de este receptor. No ocurre lo mismo en los pacientes con reacciones adversas a drogas de otro tipo.

Los corticoides no tendrían buena respuesta, e incluso pueden causar este problema.

El tratamiento de NET más efectivo a la fecha es el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Al parecer, inhibiría la apoptosis debido al aporte de anticuerpos anti sFasL; por lo tanto, bloquearía el proceso de muerte celular programada de los queratinocitos. Se han descrito estudios *in vitro* y comunicaciones *in vivo* con buenos resultados.¹⁰

Agradecimientos a la

Dra. Raquel Farías Hurtado por el aporte de fotos (Depto. de Dermatología, Hospital San Juan de Dios).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kirsch BM, Zeyda M, Stuhlmeier K. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, interferes with dendritic cell function. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(3):R694-703.
2. Reddy SV, Wanchu A, Khullar M. Leflunomide reduces nitric oxide produc-

- tion in patients with active rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol* 2005 (Jun); 5(6):1085-90.
3. Cefle A. Leflunomide and azathioprin combination in refractory adult-onset Still's disease. *Ann Pharmacother* 2005 (Apr); 39(4):764-7.
4. Silverman E, Mouy R, Spiegel L. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005 (Apr 21); 352(16):1655-66.
5. Leflunomide. Data Sheet. Medsafe. New Zealand medicines and medical devices safety authority. www.medsafe.govt.nz
6. Kremer JM. What I would like to know about Leflunomide. *J Rheumatol* 2004; 31:1029.
7. Roujeau JC, Kelly J et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600-7.
8. Andresen M, Boghero Y, Molgó M. Necrólisis epidérmica tóxica. *Terapia en UCI con inmunoglobulinas intravenosas en un caso. Rev Méd Chile* 2000; 128:1343-48.
9. Roujeau JC y Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-85.
10. Kazatchkine M y Kaveri S. Immunomodulation autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345:747-55.