

Vulvitis erosiva como debut del Síndrome de Stevens-Johnson

Jara Pascual
Miguel A. Checa
Ramon Carreras

Servicio de
Obstetricia
y Ginecología
Hospital del Mar
Universidad Autónoma
de Barcelona

Resumen

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una reacción de hipersensibilidad con una incidencia de 1-3 casos por millón de habitantes. Su etiología más común en la actualidad es la Nevirapina, y su morbi-mortalidad está en función de la superficie cutáneo-mucosa afectada, la afectación visceral y la neutropenia. Presentamos un caso de SSJ con vulvitis erosiva como debut tras doblar la dosis de Nevirapina en una paciente VIH +, haciendo especial incapié en el tratamiento y seguimiento de las lesiones y sus secuelas.

Palabras clave: Nevirapina. Síndrome de Stevens-Johnson. Vulvitis erosiva. Sinequias vulvares.

Summary

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) is a hypersensitivity reaction with an incidence of 1 to 3 cases per million of inhabitants. Nowadays its most common etiology is the Nevirapine, and its morbi-mortality depends on the skin area affected, internal organs affected and neutropenia level. We report a case of SJS with an erosive vulvitis as a clinical debut after doubling Nevirapine dose in a HIV + patient, stressing on the treatment and follow up of the lesions and its consequences.

Key words: Nevirapine. Stevens-Johnson syndrome. Erosive vulvitis. Vulvar adhesion.

Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una reacción cutánea de hipersensibilidad de menor agresividad que la Necrosis Epidérmica Tóxica, cuya etiología más común tras la introducción de los antirretrovirales es la Nevirapina. El SSJ es un cuadro agudo autolimitado si se suspende el tratamiento etiológico con premura y tiene una incidencia de 1-3 casos por millón de habitantes por año. Su mortalidad es de 5% y la morbilidad está en función de

la superficie cutánea afecta, la afectación visceral (sobretudo pulmonar), la neutropenia y los niveles de uréa séricos.

El cuadro clínico suele debutar como un cuadro catarral, con odinofagia, fiebre y malestar general, normalmente 2-3 semanas tras iniciar o doblar la dosis de Nevirapina. Continúa con la aparición de máculas purpúricas de tamaño y forma irregular con tendencia a la confluencia y localización predominante en el tronco. Pápulas eritematosas purpúreas o dianas atípicas, con afectación de al menos dos mucosas y presencia del signo de Nikolsky, con necrosis y desprendimiento de la epidermis, dando lugar a ampollas flácidas y erosiones exudativas. La superficie corporal afecta llega a alcanzar hasta el 30%, siendo éste el límite para la diferenciación con otro espectro de la misma enfermedad que es la Necrosis Epidérmica Tóxica, que comparte con ésta su fisiopatología pero no su extensión, llegando a solaparse el diagnóstico en estadios tempranos.

El diagnóstico diferencial se ha de realizar con el Eritema Multiforme Mayor, entidad recurrente de menor morbilidad y nula mortalidad, cuya etiología suele ser postinfecciosa presentando un patrón histológico inflamatorio con infiltrado liquenoide y necrosis queratinocítica basal y expresión clínica en forma de dianas típicas de distribución predominantemente acra¹.

La afectación del tracto genital en el SSJ incluye úlceras, dolor, tumefacción y edema en introito vulvar y vagina de forma frecuente, que llegan a sobreinfectarse con facilidad produciendo sinequias vulvares.

Se describe un caso de SSJ tras doblar la dosis de nevirapina con afectación genital y úlceras corneales, haciendo especial incapié en el seguimiento de la paciente y sus secuelas.

Correspondencia:

Jara Pascual
Servicio de Obstetricia
y Ginecología
Hospital del Mar
Universidad Autónoma
de Barcelona
Paseo Marítimo, 25-29
08003 Barcelona
E-mail:
94465@imas.imim.es

Caso clínico

Mujer de 34 años, positivo para virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento con Nevirapina que consulta en el servicio de urgencias de ginecología por dolor y tumefacción vulvar intensa, con la posterior aparición tras su ingreso, de lesiones eritematosas cutáneomucosas no pruriginosas confluyentes con afectación de tronco, extremidades inferiores, mucosa oral y conjuntival. Tras la anamnesis de la paciente, apareció como antecedente la modificación de la terapia antirretroviral con nevirapina, habiéndose duplicado la dosis en las 48 horas anteriores a la aparición del cuadro. Se procedió a la suspensión del tratamiento y se instauró sueroterapia, suplementos protéicos, tratamiento oftalmológico con dexametasona y bencidamida tópica en lavados vaginales. La evolución clínica tanto de la sintomatología vulvovaginal como cutánea fue favorable, con la desaparición del cuadro en una semana aunque persistieron lesiones vulvares a nivel de tercio inferior de cara externa de labio mayor derecho y simblefaron bilateral que precisó limpieza quirúrgica. Las secuelas a medio plazo fueron: úlceras corneales bilaterales que requirieron trasplante corneal iterativo en ojo derecho, lesiones hiperpigmentadas en tegumento, pérdida de láminas ungueales, erosiones vulvares sobreinfectadas que requirieron tratamiento con antifúngicos tópicos y cleisis del tercio inferior de la cara externa del labio mayor vulvar con lesiones eritematosas superficiales no erosionadas en unión superior de labios mayores.

Comentario

El mecanismo fisiopatológico del SSJ incluye a las reacciones de hipersensibilidad retardada y citotoxicidad sobre las células epiteliales. Las lesiones ampollas se ocasionan por la apoptosis de toda la capa de la epidermis, donde interviene la expresión del HLA-DR, las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y los T CD8 en la epidermis. El factor de necrosis tumoral y la expresión en grandes cantidades por parte de los queratinocitos del ligando Fas son los mayores responsables de la apoptosis masiva queratinocítica², efecto que puede detenerse con la administración de inmunoglobulinas con capacidad de bloqueo del receptor Fas³.

El 8% de los pacientes en tratamiento con nevirapina presentan reacciones cutáneas y el 1% puede llegar a desarrollar un SSJ^{4,5}. El cuadro se suele desarrollar a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento o

haber doblado su dosis aunque en nuestro caso la clínica comenzó a las 48 horas de haber doblado la dosis inicial de Nevirapina. La liberación de grandes cantidades de interleucinas y factor de necrosis tumoral produce fiebre, hipoalbuminemia, anemia, leucopenia y alteración del centro hipotalámico termorregulador con la consecuente pérdida de electrolitos, liberación de hormonas de estrés, aumento del catabolismo y resistencia insulínica, hiperglucemia y glucosuria.

La alteración del tracto genital incluye úlceras en introito y vagina que fácilmente pueden sobreinfectarse dificultando la re-epitelización y facilitando la formación de sinequias. Esta manifestación clínica fue la primera en debutar en nuestra paciente. Tras diez días aproximadamente, se comienza a observar zonas de regeneración epidérmica, pudiendo existir con lesiones activas. El ciclo completo tras retirada de la noxa suele ser de un mes.

Otras alteraciones involucradas en el cuadro pueden ser: hepatitis colestática⁶, necrosis tubular aguda⁷, cuadros conjuntivales que engloban hemorragias subconjuntivales, conjuntivitis aguda⁸, erosiones corneales y fotofobia.

La identificación y retirada del fármaco es la principal medida terapéutica, produciendo remisión del cuadro al igual que sucedió en nuestra paciente. Los catéteres deben de ser cambiados y cultivados con frecuencia y el cultivo de las lesiones se recomienda realizarlo el primer día y cada 48 horas sucesivamente. El tratamiento antibiótico profiláctico es recomendado cuando se aisle una colonia de bacterias en el cultivo. La bacteria aislada los primeros días suele ser el *Stafilococo Aureus* y gram negativos posteriormente (siendo la *Pseudomona Aeruginosa* la más frecuente si el origen de una posible sepsis proviene de la flora digestiva). Medidas destinadas a evitar las úlceras de estrés, analgesia, tratamiento ansiolítico y anticoagulante deberán asociarse. No existe consenso sobre el manejo tópico de las lesiones pero la experiencia apoya una más rápida curación de las lesiones epidérmicas cuando la epidermis desprendida permanece en su sitio de origen. Nitrato de plata al 0.5%, clorhexidina al 0.05%, hidrogeles y polividona yodada son tratamientos tópicos extendidos. De forma más específica se han llegado a usar factores de crecimiento de fibroblastos bovinos que aceleran la formación de tejido de granulación⁹, tejidos humanos cultivados alogénicos y autólogos.

El tratamiento específico del SSJ no existe. La administración de corticoterapia está muy controvertida. Hay diversos estudios publicados que abogan por el uso de corticoides¹⁰, otros que incluso los plan-

tean, cuando son administrados a altas dosis, como agente etiológico del SSJ o NET¹¹, aunque podría plantearse un efecto beneficioso en tratamientos cortos al inicio de la enfermedad¹².

El tratamiento específico con inmunoglobulina intravenosa¹³ debería estar reservado a los casos de compromiso funcional, su eficacia está demostrada in vitro por su acción antiapoptótica pero es un tratamiento de precio elevado. Existe otra opción terapéutica, la Ciclofosfamida¹⁴, cuya diana son los linfocitos T y el factor de necrosis tumoral, aunque estos tratamientos son de segunda línea.

Bibliografía

1. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau J-C. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995; 131:539-43.
2. Peñas PF, Ríos L, Buezo GF, García-Diez A. Apoptosis. Revisión de mecanismos moleculares e implicaciones en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:3-13.
3. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
4. Carr A, Vella S, DeJohn MD, et al. A controlled trial of nevirapine plus zidovudine versus zidovudine versus zidovudine alone in p24 antigenaemic HIV-1 infected patients. *AIDS* 1996;10:635-41.
5. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection: randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:1019-30.
6. Morelli MS, O'Brien FX: Stevens-Johnson Syndrome and cholestatic Hepatitis. *Digestive Disease and Science* 2001;11:2385-8.
7. Roujeau JC, Stern RS: Medical progress: Severe adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;1272-85.
8. Department of Dermatology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI 53226, USA (B Drolet); United States Food Drug Administration, Rockville, Maryland. Nevirapine-associated Stevens-Johnson syndrome. *The Lancet* 1998;351:567.
9. Fu X, Shen Z, Chen Y, et al. Randomised placebo-controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second degree burns. *Lancet* 1998;352:1661-4.
10. Tegelberg-Stassen MJ, van Vloten WA, Baart de la Faille. Management of nonstaphylococcal toxic epidermal necrolysis: follow-up study of 16 case histories. *Dermatologica* 1990;180:124-9.
11. Herndon DN. Toxic epidermal necrolysis, a systemic and dermatologic disorder best treated with standard treatment protocols in burn intensive care units without the prolonged use of corticosteroids. *J Am Col Surg* 1995;180:340-2.
12. Stables GI, Lover RS. Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1993;128: 357.
13. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282: 490-3.
14. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000;48:473-8.