

Caso Clínico

Síndrome de Stevens-Johnson con afectación mucosa predominante

S. REKARTE GARCÍA, C. MONTALVO ÁVALOS, A. LÓPEZ MARTÍNEZ, L. MANTECÓN FERNÁNDEZ,
P. FERNÁNDEZ GONZÁLEZ

Área de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Stevens-Johnson es una reacción idiosincrásica mucocutánea secundaria mayoritariamente a fármacos y a ciertos agentes infecciosos. En algunas ocasiones, como los dos casos que aquí se presentan, cursa con mínima afectación cutánea, predominando el compromiso mucoso en forma de ampollas, erosiones y costras.

Caso clínico 1. Niño de 8 años con lesiones aftosas, vesículo-ampollosas y costrosas en mucosa oral, labial y endonasal; eritema violáceo periocular bilateral, hiperemia conjuntival y queratitis. Asocia fiebre los dos días previos y lesiones costrosas en la base del pene y margen anal. Había presentado un cuadro similar un mes antes, teniendo en común ambos episodios sendos tratamientos con cotrimoxazol e ibuprofeno.

Caso clínico 2. Niño de 9 años con aftas en mucosa oral, labios con fisuras y costras; conjuntivitis, una lesión vesiculosa en pene y dos pequeñas lesiones vesiculosas en ambos brazos. Además, presentaba fiebre y lesiones compatibles con reactivación herpética en mejilla. Había recibido sucesivamente tratamientos con azitromicina y amoxicilina-clavulánico por infecciones respiratorias.

Los estudios complementarios mostraron un ligero aumento de la proteína C reactiva en ambos casos y una inmunoglobulina M positiva para *Mycoplasma pneumoniae* en el caso 2.

La evolución ha sido satisfactoria en ambos casos tras tratamiento con fluidoterapia intravenosa, colutorios y antibióticos tópicos.

Conclusiones. El síndrome de Stevens-Johnson es un cuadro a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las afecciones vesículo-ampollosas de las mucosas oral, conjuntival, anal y genital, que puede cursar sin la afectación cutánea característica.

Palabras clave: Azitromicina; Cotrimoxazol; Herpes simple; Ibuprofeno; *Mycoplasma pneumoniae*; Síndrome de Stevens-Johnson.

ABSTRACT

Introduction. Stevens-Johnson syndrome is an idiosyncratic mucocutaneous reaction caused mainly due to drugs and certain infectious agents. Sometimes, as the two cases described here, it is presented by minimal cutaneous manifestations mainly mucosal involvement, in the form of blisters, erosions and crusts.

Clinical case 1. Eight years male having aphthous, vesiculobullous and crusted lesions in lips, oral and endonasal mucosa, bilateral periorbital violaceous erythema, conjunctival hyperemia and keratitis. Two days before the lesions described above, he associates fever and crusted lesions on the penis and anal margin. A similar picture

Correspondencia: Dr. Porfirio Fernández González. Área de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo.

Correo electrónico: porfirio.fernandez@sespa.princast.es

Presentado de forma parcial como comunicación póster en el XXIII Memorial Guillermo Arce y Ernesto Sánchez-Villares (Salamanca 22 y 23 de octubre de 2010: "Síndrome de Stevens-Johnson atípico con afectación mucosa exclusiva") donde obtuvo el premio a la mejor comunicación póster.

© 2012 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

was presented a month earlier, when he took cotrimoxazole and ibuprofen, as well as he does in this episode.

Case report 2. Nine years male with thrush in the oral mucosa, cracked and crusty lips, conjunctivitis, a vesicular lesion on the penis and two small vesicular lesions on both arms. He has also fever and an herpes reactivation lesions in cheek. He had been on treatment with azithromycin and amoxicillin-clavulanate for respiratory infections.

Further studies showed a slight increase in C-reactive protein in both cases and an immunoglobulin M positive for *Mycoplasma pneumoniae* in case 2.

Evolution has been satisfactory in both cases after treatment with intravenous fluids, rinses, and topical antibiotics.

Conclusions. Stevens-Johnson syndrome is a condition to be considered in the differential diagnosis of vesiculobullous diseases of the oral, anal, genital and conjunctival mucosa that may occur without its characteristic skin involvement.

Key words: Azithromycin; Cotrimoxazole; Ibuprofen; Herpes simplex; *Mycoplasma pneumoniae*; Stevens-Johnson syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una reacción idiosincrásica mucocutánea secundaria mayoritariamente a fármacos y a ciertos agentes infecciosos. Se caracteriza por la aparición de fiebre y síntomas constitucionales en fase precoz, así como por lesiones que conducen a la necrosis y al desprendimiento cutáneo. En ocasiones, cursa sin la afectación cutánea característica, predominando el compromiso mucoso en forma de ampollas, erosiones y costras.

CASO CLÍNICO 1

Niño de 8 años de edad que presenta lesiones aftosas, vesículo-ampollosas y costrosas en mucosa oral, labial y endonasal. Asocia, asimismo, eritema violáceo periocular bilateral con distribución en heliotropo, hiperemia conjuntival y queratitis, así como fiebre en los dos días previos (Fig. 1). Hacía un mes había presentado un episodio similar, menos intenso, que mejoró con corticoides. Previamente a ambos episodios había recibido sendos tratamientos con cotrimoxazol e ibuprofeno. No refiere otros antecedentes médicos de interés. A las 48 horas del ingreso hospitalario aparecen nuevas lesiones costrosas en la base del pene y margen anal (Fig. 2). Los estudios complementarios reali-



FIGURA 1. Fase inicial: inflamación de la mucosa de los labios con ampollas y alguna costra. Eritema violáceo periocular bilateral.

zados, incluyendo analítica, serología de virus, cultivos para virus y bacterias de la mucosa oral y conjuntival, sistemático y sedimento de orina y estudio inmunológico no mostraron alteraciones salvo un ligero aumento de la proteína C reactiva (2,51 mg/dl) y aislamiento de *S. pneumoniae* en el exudado conjuntival. Durante el ingreso ha presentado evolución favorable tras recibir tratamiento de soporte con sueroterapia intravenosa, colutorios para las aftas orales, mupirocina para las lesiones costrosas y colirio antibiótico y lubricante para la queratitis ocular con mejoría progresiva de las lesiones mucosas hasta resolución completa tras descamación (Fig. 3).

CASO CLÍNICO 2

Niño de 9 años que presenta fiebre de varios días de duración, afectación del estado general y cuadro mucocutáneo. Las lesiones mucosas incluían aftas en mucosa oral y afectación de labios, con edema labial primero y aparición fisuras y costras después; conjuntivitis con intensa hiperemia conjuntival y una lesión vesiculosa en pene. Las lesiones cutáneas consistían únicamente en dos pequeñas lesiones vesiculosas en ambos brazos. Además, se observaba en la exploración de la mejilla izquierda varias lesiones vesiculosas en racimo sobre una base eritematosa compatibles con reactivación herpética. En los días previos había recibido dos tratamientos antibió-



FIGURA 2. Lesiones costrosas en margen anal.



FIGURA 3. Fase de resolución.

ticos, primero con azitromicina por infección respiratoria, y después con amoxicilina-clavulánico por neumonía basal derecha. Entre sus antecedentes personales destacan varios episodios de reactivación de herpes cutáneo desde el nacimiento. La analítica sanguínea muestra un aumento de la proteína C reactiva (2,68 mg/dl) y la serología una inmunoglobulina M positiva para *Mycoplasma pneumoniae*. El resto de los estudios microbiológicos realizados, incluyendo antígeno neumocócico en orina, detección de virus y cultivos bacterianos de la mucosa oral y conjuntival fueron negativos. Se instaura tratamiento con ampicilina intravenosa, claritromicina oral, fluidoterapia intravenosa, colutorios para las aftas orales, mupirocina para las lesiones costrosas y colirio antibiótico y antiinflamatorio para la afectación ocular con buena evolución y mejoría del estado general.

DISCUSIÓN

Stevens y Johnson, en 1922, fueron los primeros en comunicar dos casos de erupciones cutáneas diseminadas asociadas con estomatitis erosiva y compromiso ocular grave⁽¹⁾. El SSJ y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) parecen ser variantes de gravedad de un proceso idéntico, diferenciándose únicamente en el porcentaje de superficie corporal afectada: SSJ: <10%, superposición SSJ/NET: 10-30 %, NET: > 30%⁽²⁾. Se trata de una enfermedad rara y potencialmente fatal, con una incidencia conjunta para SSJ y NET de 1,89 casos/1.000.000 habitantes al año⁽³⁾.

Los fármacos son los factores etiológicos más frecuentes, entre ellos las sulfonamidas (p.ej. cotrimoxazol), los

antiepilépticos (fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y valproato), el paracetamol y el ibuprofeno^(4,5). En el caso 1, la aparición de las lesiones cutáneas ha coincidido con sendos tratamientos con cotrimoxazol e ibuprofeno, lo que apunta a que alguno de ellos debe ser el responsable del mismo. Este dato no ha podido ser comprobado ya que las pruebas epicutáneas en parche con ambos fármacos resultaron negativas y las pruebas de re-exposición controlada están contraindicadas.

El segundo grupo de agentes etiológicos son las infecciones, tales como el herpes simple y el *Mycoplasma pneumoniae*⁽⁶⁾, presentes de manera activa en el segundo de los casos presentados. Se ha descrito, asimismo, como causa potencial de SSJ en niños, el tratamiento previo con azitromicina con reactivación posterior de infección por herpes simple⁽⁷⁾.

El SSJ se caracteriza por la aparición de fiebre y síntomas constitucionales en fase precoz. Las lesiones mucosas son una característica más intensa y frecuente que las lesiones cutáneas. Están presentes en más del 90% de los casos, afectándose generalmente dos o más mucosas: oral, genital y ocular⁽⁸⁾. Se caracteriza por lesiones ampollas, inflamatorias que al romperse originan pseudomembranas a nivel de labios. En el territorio ocular puede haber conjuntivitis, pudiendo desarrollar ulceraciones corneales y otras complicaciones, como opacidades corneales. En la piel típicamente aparecen máculas eritematosas con centro purpúrico, a veces "en diana", que evolucionan al desarrollo de vesículas-ampollas y posteriormente al desprendimien-

to cutáneo⁽²⁾. Lo peculiar de los dos casos aquí presentados es la afectación mucosa prácticamente exclusiva, la única manifestación cutánea presente fue un eritema violáceo periocular bilateral con distribución en heliotropo del caso 1 y dos pequeñas lesiones vesiculosas en el caso 2.

La patogenia es desconocida. Se postula un mecanismo inmune, dado que la reintroducción del mismo fármaco en un individuo lleva a la recurrencia precoz del síndrome⁽⁹⁾. Se han implicado los linfocitos T citotóxicos y ciertas proteínas, como la granulinsina y el FasL, como causantes de una apoptosis generalizada de los queratinocitos^(10,11).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico aunque puede apoyarse en datos histopatológicos que suelen mostrar una amplia necrosis epidérmica con mínima inflamación dérmica. Entre los posibles diagnósticos diferenciales destacan: el eritema multiforme, el síndrome estafilocócico de la piel escaldada y el síndrome del shock tóxico, las toxicodermias como la erupción fototóxica y la pustulosis exantemática aguda generalizada. Las enfermedades ampollasas autoinmunes: dermatitis herpetiforme, dermatosis IgA lineal y pénfigo paraneoplásico son enfermedades también a tener en cuenta el diagnóstico diferencial⁽¹²⁾.

El tratamiento del SSJ se basa en la retirada precoz del fármaco causal o curación de la infección si la hubiere⁽¹³⁾ y medidas de soporte con aporte de fluidos, analgesia, cuidado tópico de las lesiones con colirios antibióticos o enjuagues bucales, además de la detección y tratamiento precoz de la sobreinfección. No existe tratamiento específico alguno. El uso de corticoides en niños es controvertido. Algunos estudios encuentran una reducción de la duración de la sintomatología⁽¹⁴⁾ mientras otros asocian a su uso un aumento considerable de la morbilidad^(15,16). Otras propuestas terapéuticas en estudio son la inmunoglobulina intravenosa, que podría ser beneficiosa por su propiedad anti-fas⁽¹⁷⁾, o el uso de inmunosupresores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child.* 1922; 24: 526-533.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993; 129: 92-96.
3. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry." *J Clin Epidemiol.* 1996; 49: 769-73.
4. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics.* 2009; 123: e297-e304.
5. Dore J, Salisbury RE. Morbidity and mortality of mucocutaneous diseases in the pediatric population at a tertiary care center. *J Burn Care Res.* 2007; 28: 865-70.
6. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85: 131-38.
7. Aihara Y, Ito S, Kobayashi Y, Aihara M. Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin followed by transient reactivation of herpes simplex virus infection. *Allergy.* 2004; 59: 118.
8. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94: 419-36.
9. Schmidt D, Kluge W. Fatal toxic epidermal necrolysis following reexposure to phenytoin: a case report. *Epilepsia.* 1983; 24: 440-443.
10. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008; 14: 1343-1350.
11. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 992-1000.
12. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 39.
13. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000; 136: 323-27.
14. Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, Kattamis C. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr.* 1997; 156: 90-93.
15. Rasmussen JE. Erythema multiforme in children. Response to treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1976; 95: 181-86.
16. Ginsburg CM. Stevens-Johnson syndrome in children. *Pediatr Infect Dis.* 1982; 1: 155-58.
17. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47: 548-552.