

# SSJ/NET

Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica

# Epidemiología

Edad: No diferencias

Sexo: SSJ ♂ – NET ♀

Raza: No diferencias

Mortalidad: SSJ 5% - NET 30%

Destrucción aguda epitelios cutáneo y mucoso

# Fisiopatología

Presencia de ciertos alelos HLA aumentan riesgo

Alelo HLA	Asociación
HLA-B*1502	Carbamazepina
HLA-B*5801	Alopurinol
HLA-A29, HLA-B12, HLA-DR7	Sulfas
HLA-A2 , HLA-B12	AINES
HLA-A*0206, HLA-DQB1*0601	Enfermedad ocular

# Fisiopatología: medicamentos

Principal factor causal en adultos

- SSJ: 50 – 80% / NET: 80%
- Alopurinol: Causa más común
- ✓ Sobre todo a dosis  $\geq 200\text{mg/d}$
- Sulfas y Carbamazepina
- Cerca de 100 medicamentos asociados

Oliveira A et al. Acta Med Port. 2011; 24 Suppl 4:995-1002

L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017

Thong BY et al. Asia Pac Allergy. 2013; 3:215-23

# Fisiopatología

Riesgo Alto	Riesgo Intermedio	Riesgo Bajo
Alopurinol	Cefalosporinas	Betabloqueadores
Carbamazepina	Macrólidos	IECAS
Trimetoprim – Sulfa	Quinolonas	Calcioantagonistas
Sulfasalazina	Tetracicilinas	Tiazidas
Lamotrigina	AINES (acéticos, Diclofenaco)	Sulfonilureas
Nevirapina		Insulina
AINES (oxicams, Meloxicam)		AINES (propiónicos, Ibuprofeno)
Fenobarbital		
Fenitoína		

Oliveira A et al. Acta Med Port. 2011; 24 Suppl 4:995-1002  
L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017  
Thong BY et al. Asia Pac Allergy. 2013; 3:215-23

# Fisiopatología: infecciones

- Principal factor causal en niños
- >50% de pacientes refieren infección respiratoria alta previa

Virales	No virales	
Herpes simple (+ común)	Streptococcus pyogenes	Fiebre tifoidea
VIH	Diphtheria	Paracoccidioidomycosis
Coxsackie	Brucellosis	Histoplasmosis
Influenza	Chlamydia trachomatis	Dermatofitosis
Hepatitis	Mycobacterias	Plasmodium sp.
Sarampión	Mycoplasma pneumoniae	Trichomonas sp.
Epstein – Barr (NHL)	Rickettsia sp	

# Fisiopatología

## Malignidad

- Carcinomas
- Hepatocelular y colorrectal asociados con > mortalidad
- Linfomas

## Idiopático

- 25 – 50%

Oliveira A et al. Acta Med Port. 2011; 24 Suppl 4:995-1002

L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017

Thong BY et al. Asia Pac Allergy. 2013; 3:215-23

# Clinica del fármaco

Comienza **7 a 21** días tras inicio

Deterioro físico

Fiebre >38°C

Síntomas influenza-like

Dolor cutáneo  
de lesiones

- Odinofagia – disfagia
- Linfadenopatías
- Vómito y diarrea ocasionalmente

1 – 3 días antes

# Clinica

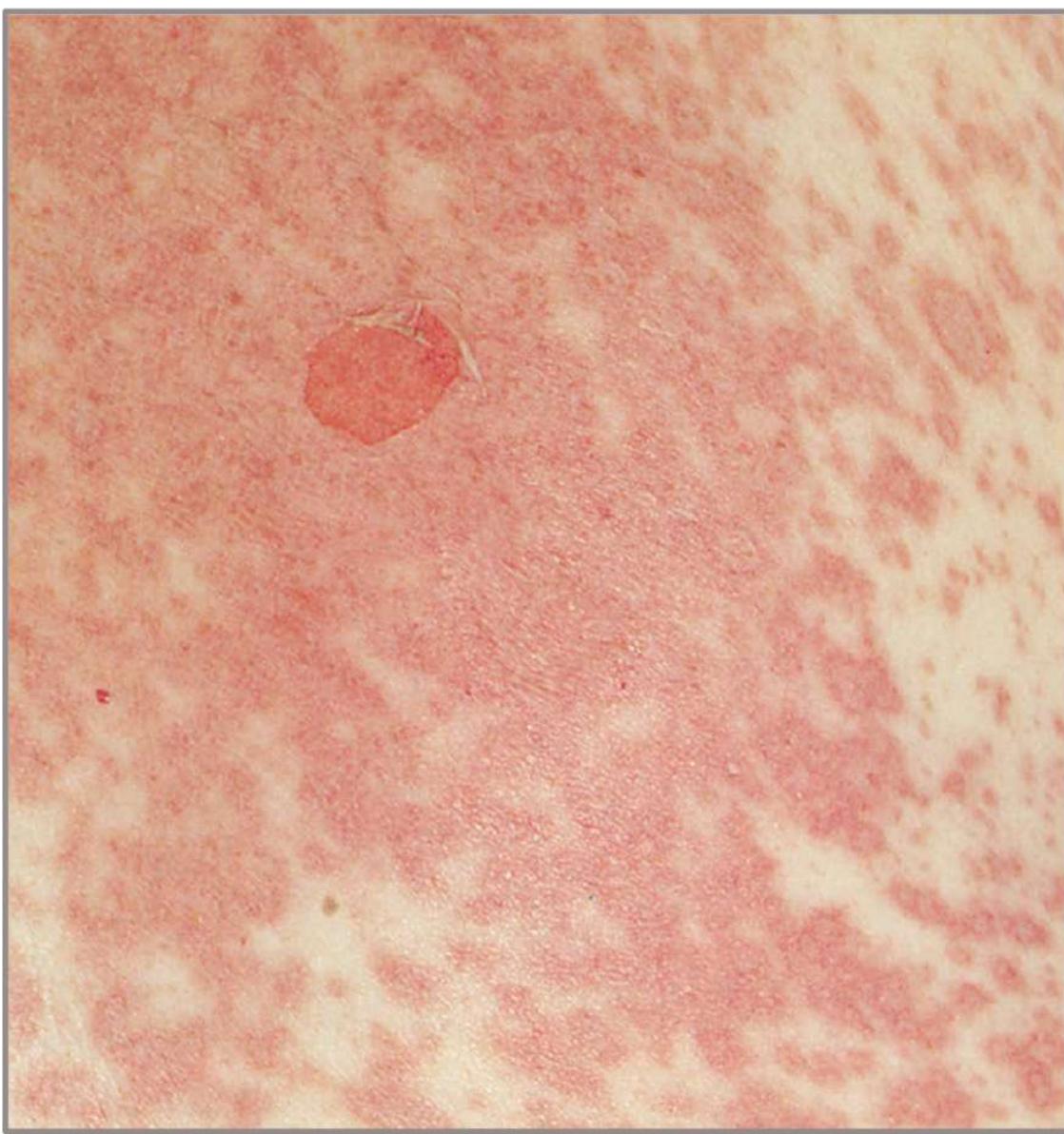
## del fármaco

Cara, tronco  
superior y las  
extremidades  
proximales

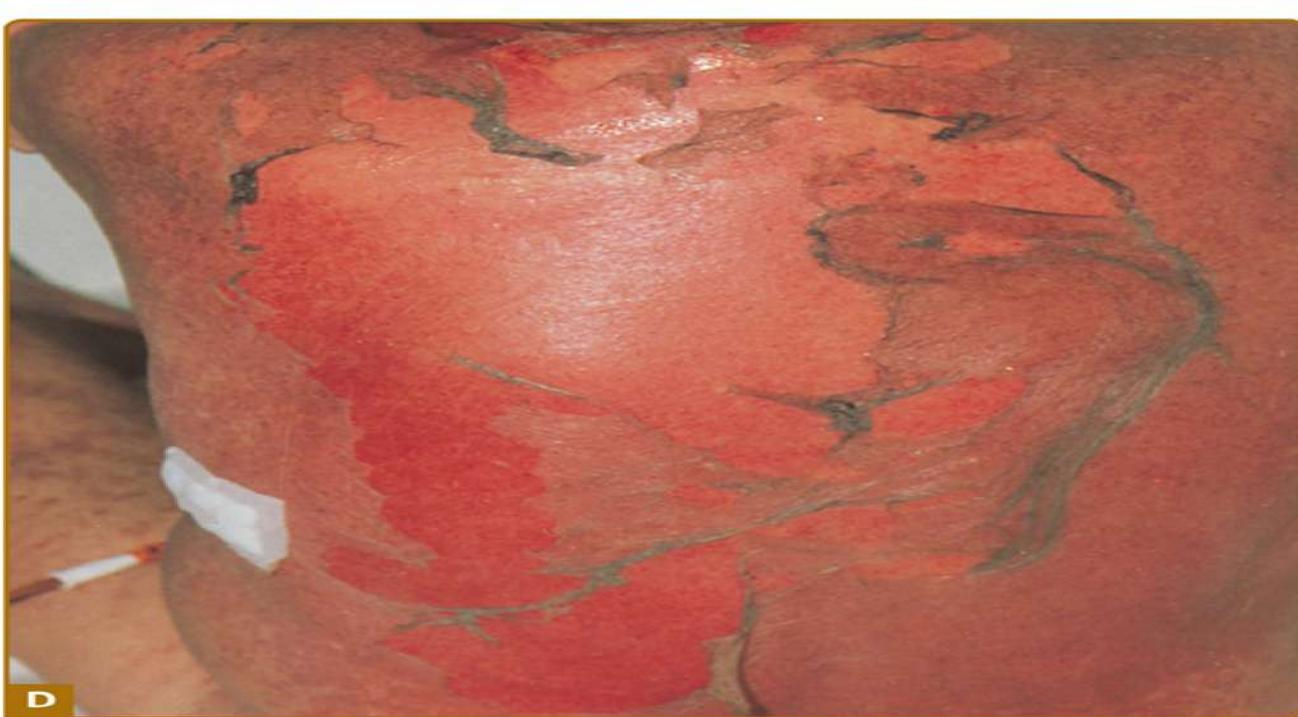


L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017  
Bologna JL., Jorizzo JL., Schaffer JV. Dermatology. Fourth edition. 2018





Nikosky  
+



**Edema,  
eritema,  
ampollas,  
erosiones,  
costras,  
úlceras,  
necrosis**



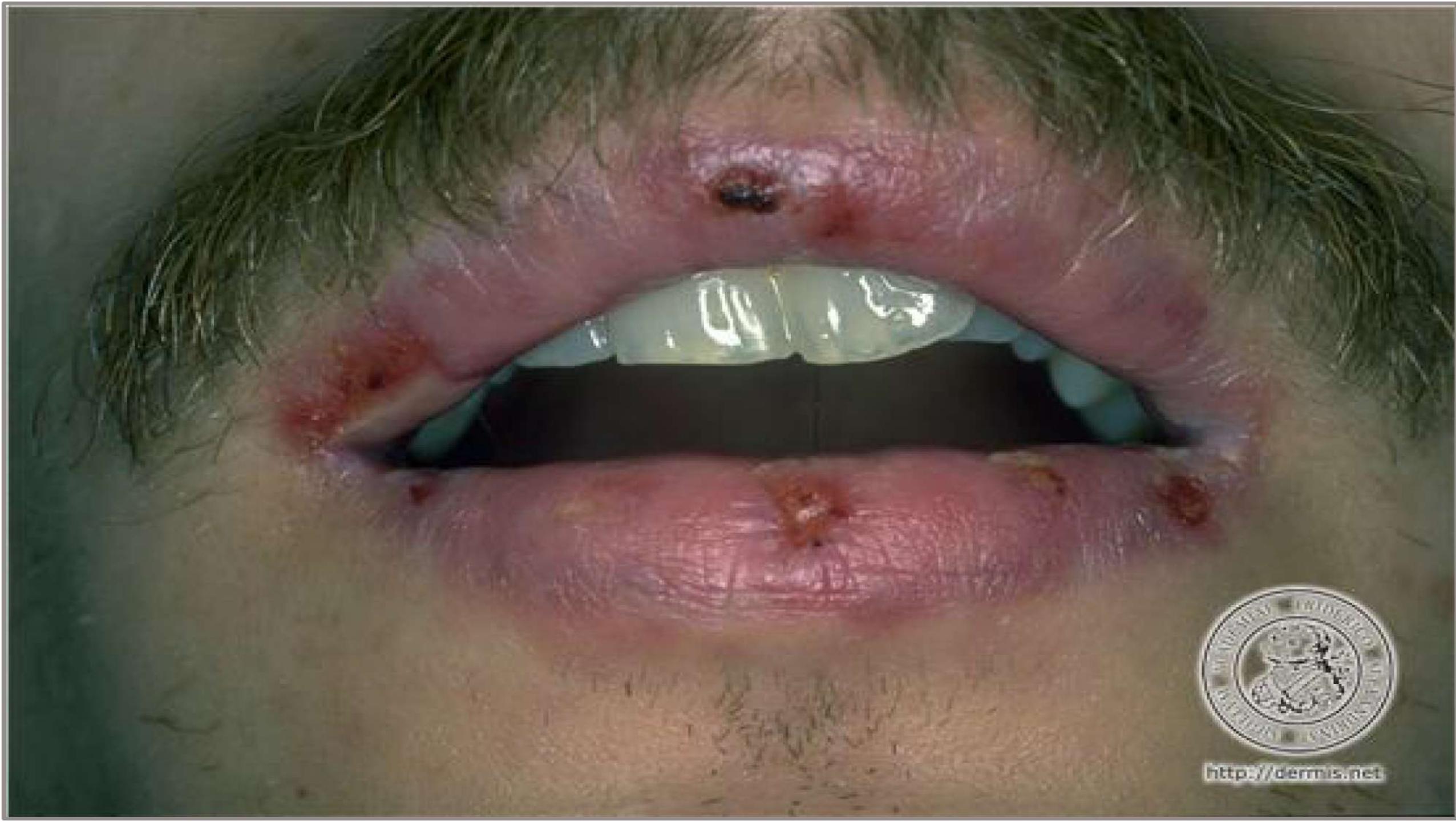
- Compromiso ocular
  - Conjuntivitis
  - Erosiones pseudomembranosas conjuntivales
  - Blefaritis
  - Queratitis
  - Síndrome seco
  - Sinequias y Simbléfaron
- Mucosas oral, nasal, orofaríngea, tráqueobronquial, digestiva, genitourinaria, anal



A



B



<http://dermis.net>



<http://dermis.net>



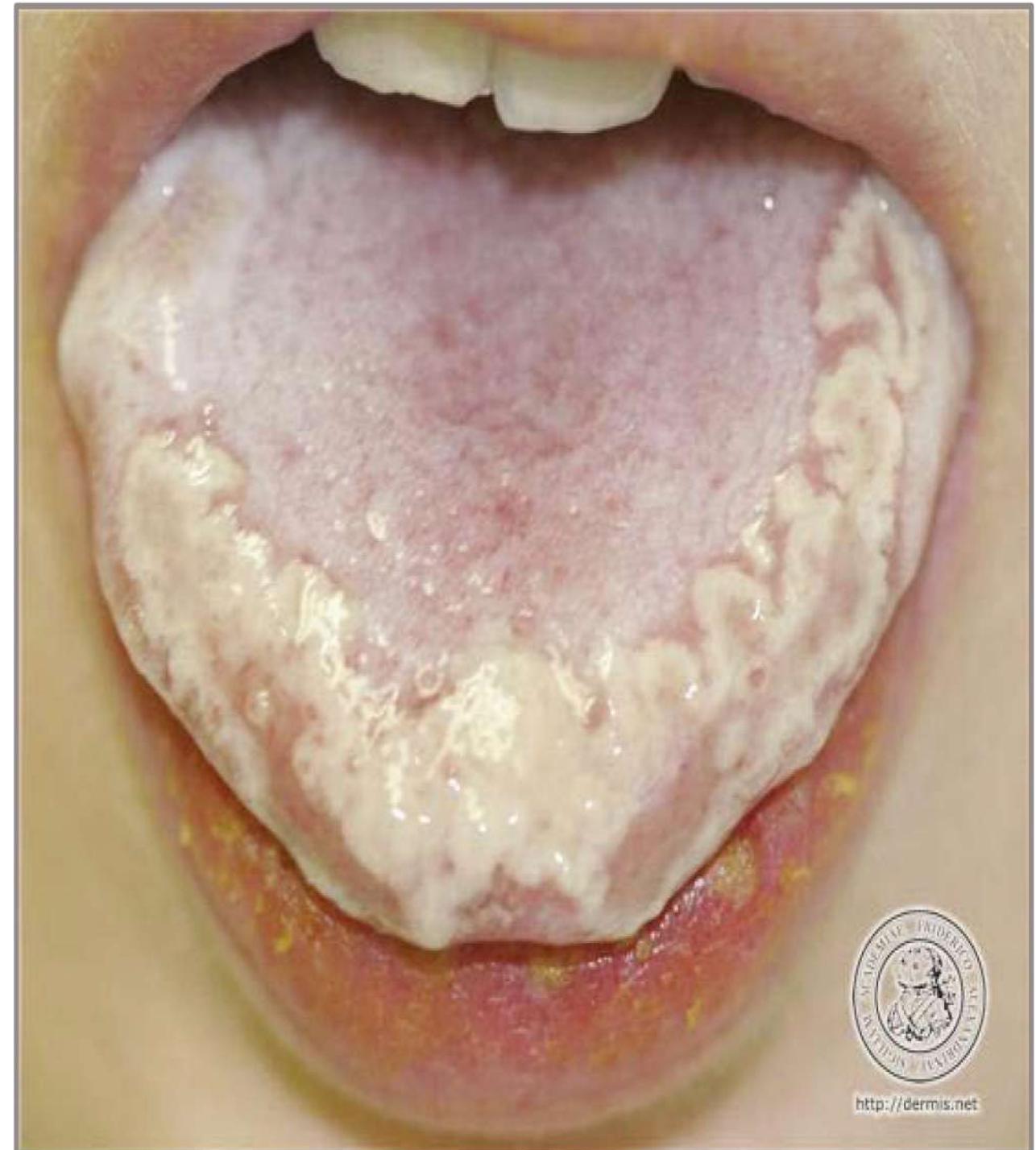
<http://dermis.net>



<http://dermis.net>



<http://dermis.net>



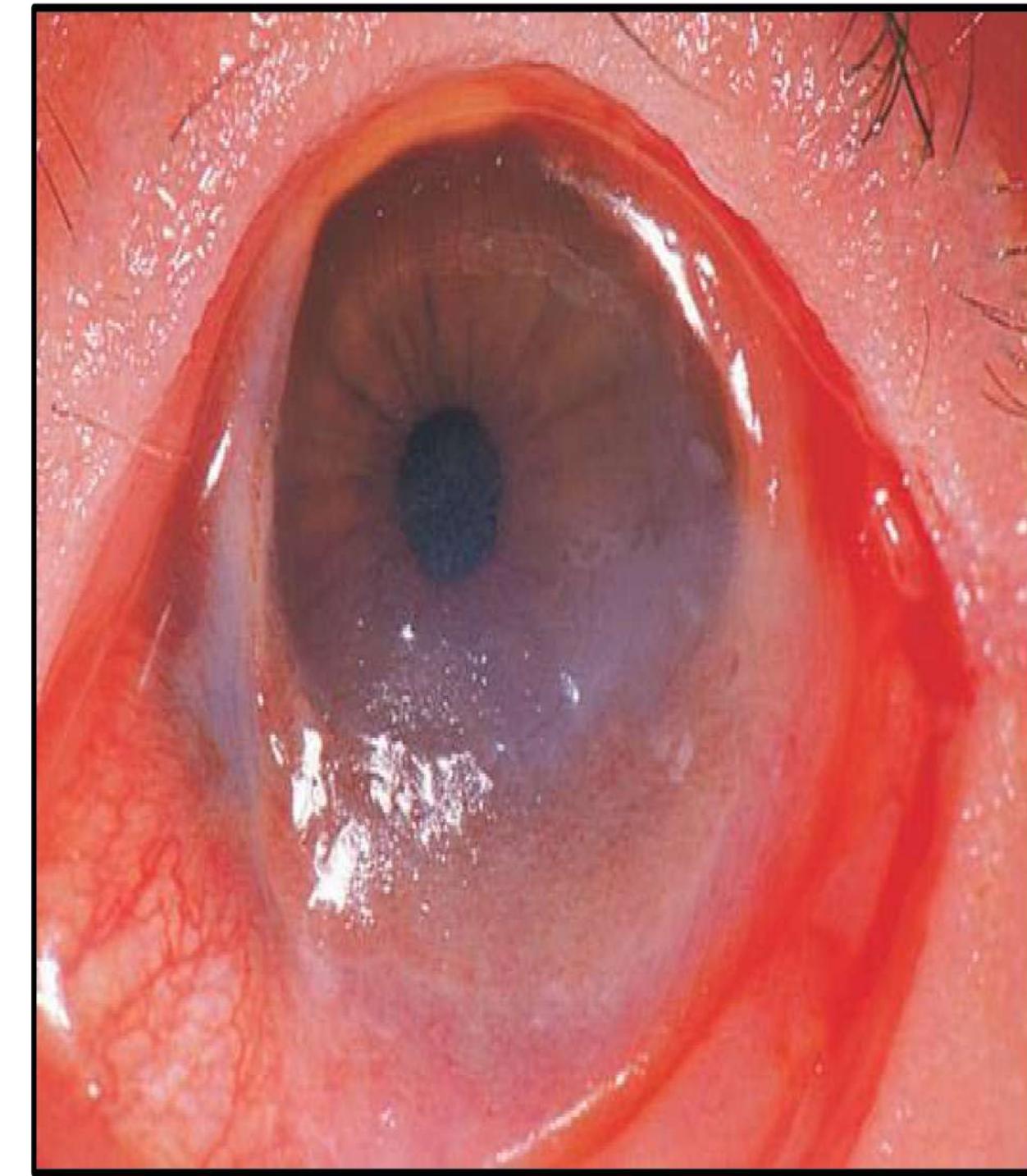
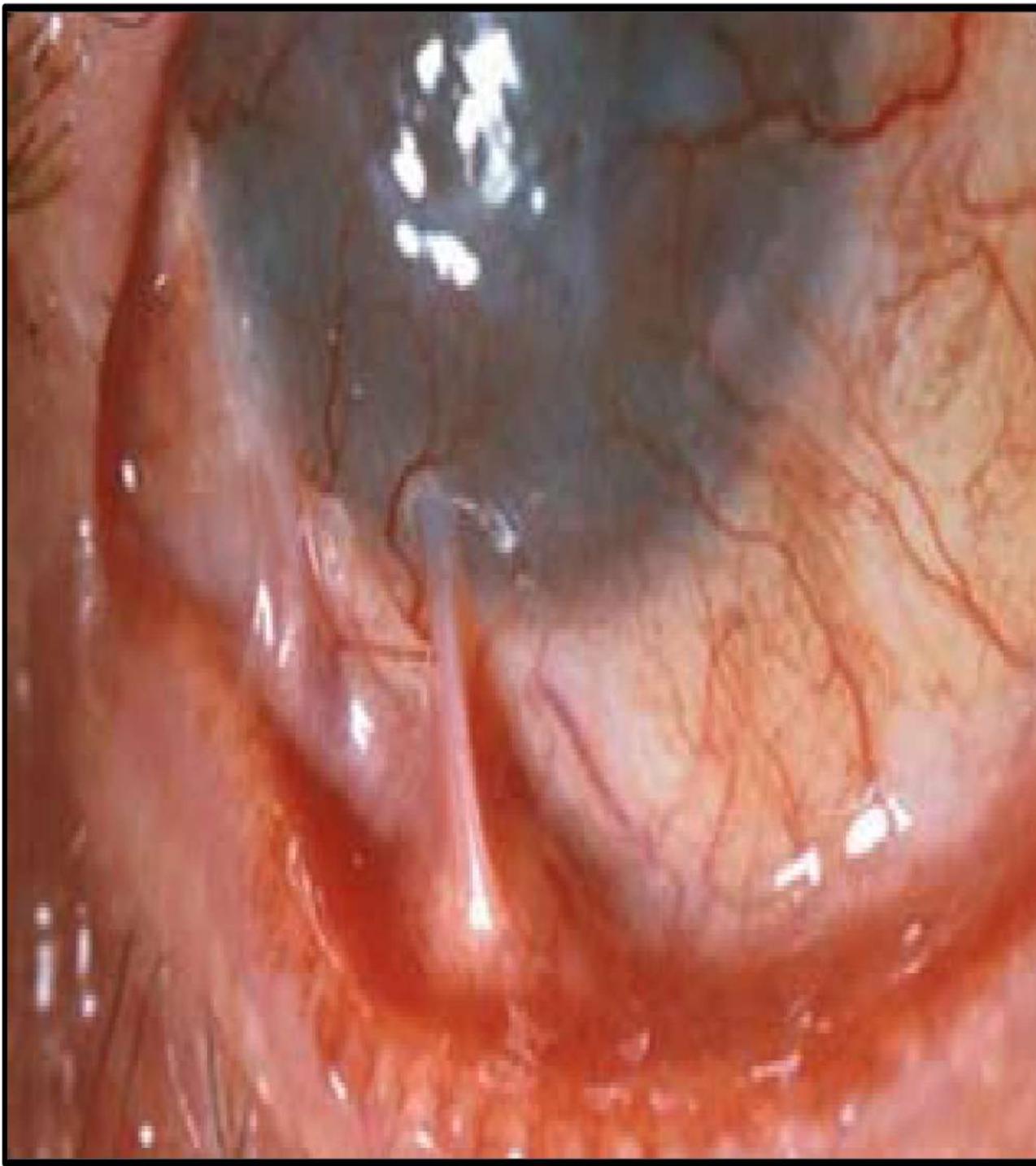
<http://dermis.net>





<http://dermis.net>







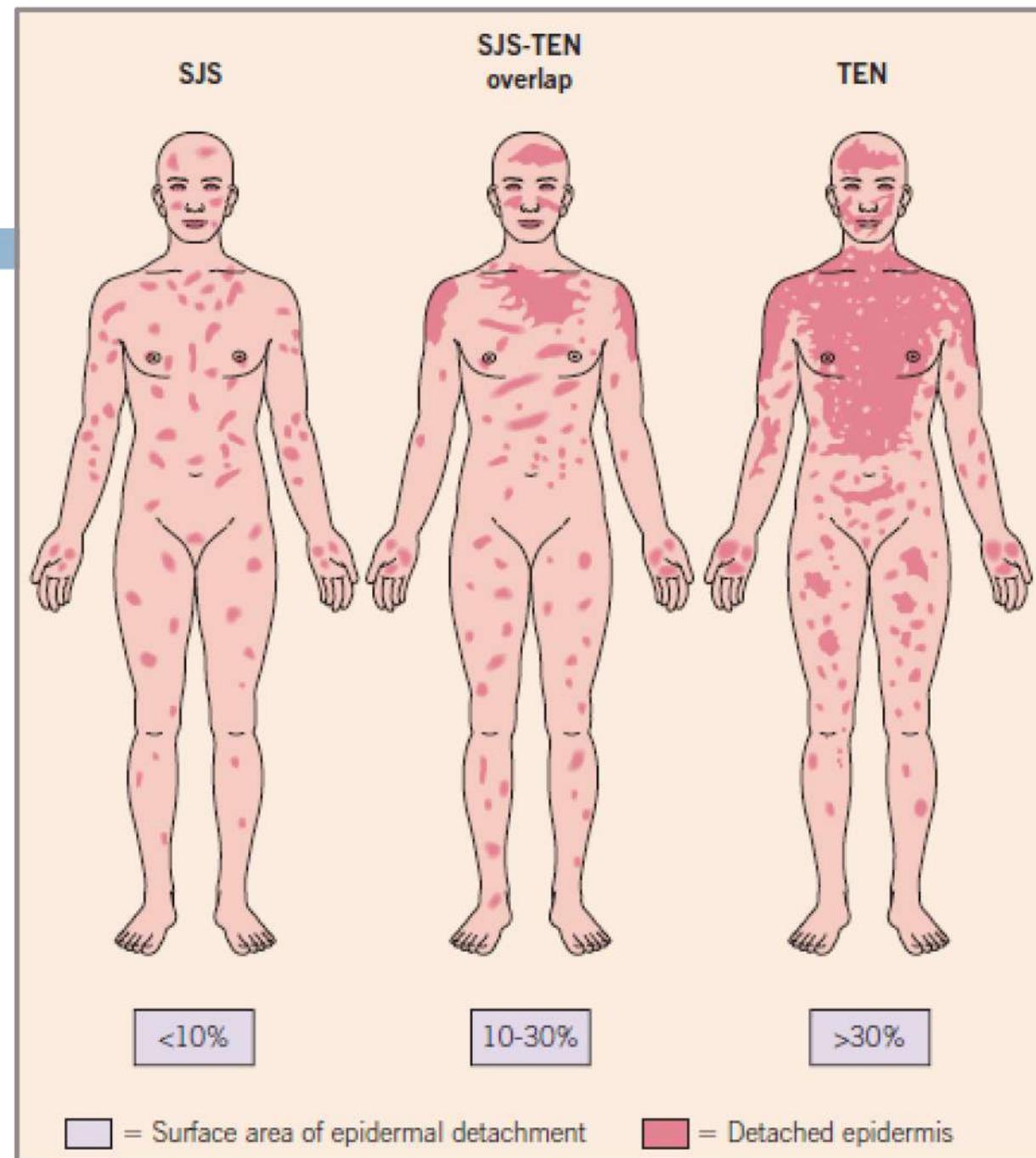
<http://dermis.net>



# Clínica

Entidad clínica	SJS	SJS-NET	NET
Lesiones primarias	Oscuros y / o lesiones rojas oscuras diana atípica planas	Oscuros y / o lesiones rojas oscuras diana atípica planas	Eritematoso mal delineada Desprendimiento Epidérmico - espontáneo o por la fricción lesiones rojas oscuros Dianas atípicas planas
Distribución	Las lesiones aisladas	Las lesiones aisladas	Las lesiones aisladas (raro)
	Confluencia (+) en la cara y el tronco	Confluencia (++) en la cara y el tronco	Confluencia (+++) en la cara, tronco y en otros lugares
Afectación de la mucosa	Sí	Sí	Sí
Síntomas sistémicos	Generalmente	Siempre	Siempre
Desprendimiento (% BSA)	<10	10-30	> 30

# Clínica



# Compromiso sistémico:

SIRS

Fiebre (85% casos)

Piel y mucosas: Sobreinfección lesiones

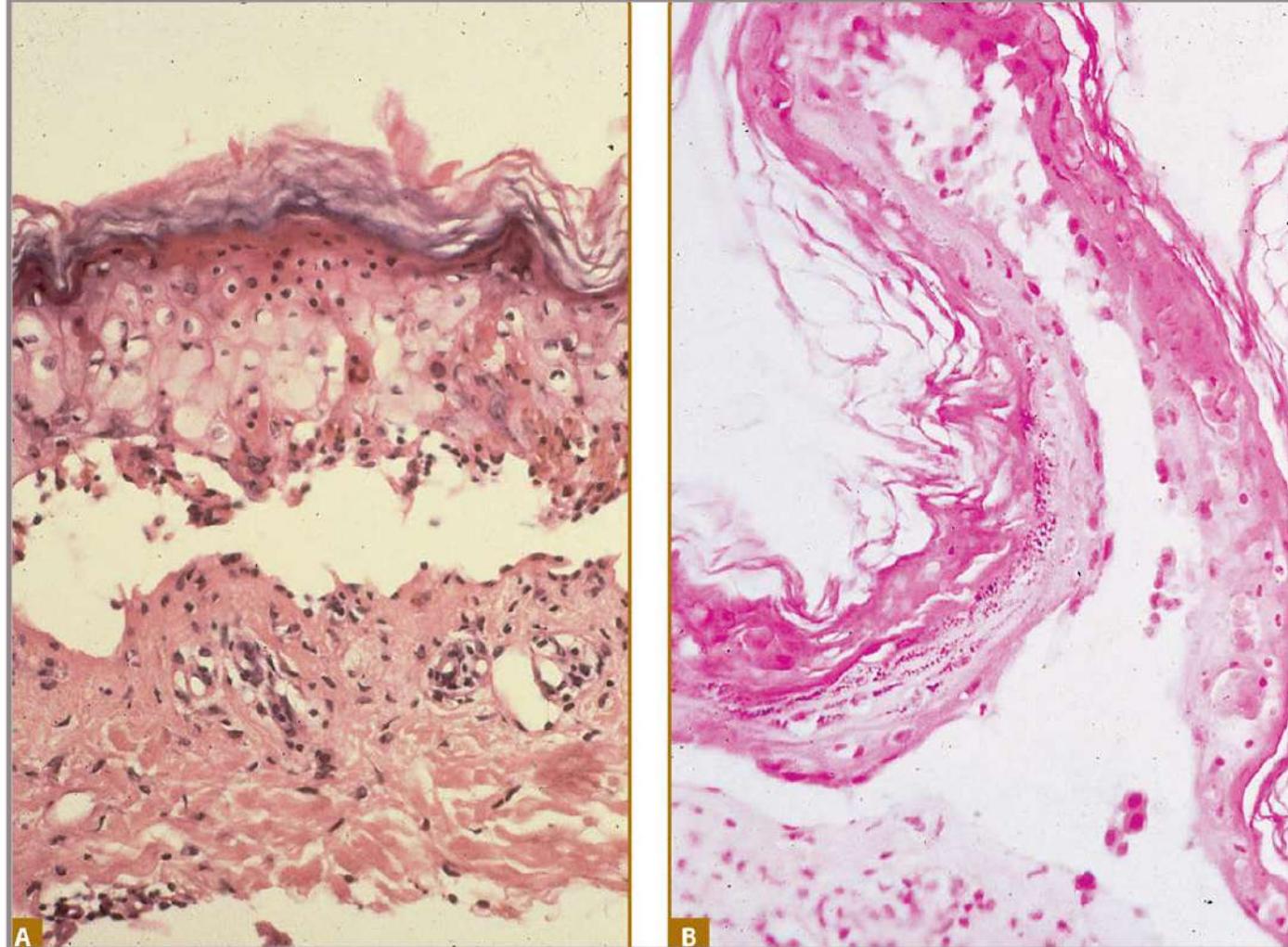
Riñón: Falla renal aguda

Pulmón: Neumonitis, SDRA, bronquiolitis obliterante,  
enfisema subcutáneo

Hígado: Hepatitis

Sistema nervioso: Alteración sensorio, convulsiones,  
coma

# Histopatología



L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017

2 características principales:  
Necrosis de todo el espesor  
de la epidermis  
Poco infiltrado inflamatorio en  
la dermis  
Desde alteración vacuolar hasta  
ampollas subepidérmicas  
Epidermis: Predominan LTCD8+  
Dermis: Predominan LTCD4+  
Infiltrado perivascular superficial  
Depósitos inmunoglobulina y  
complemento en la unión

REVIEW

# Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures

Jeremy A. Schneider · Philip R. Cohen

Received: March 1, 2017

© The Author(s) 2017. This article is an open access publication

# Tratamiento

No hay consensos claros

Pocos pacientes

2 estrategias básicas:

- Manejo de soporte: Descontinuar medicamento sospechoso + Cuidados intensivos
- Inmunomodulación

# Tratamiento: Medidas de soporte

Corrección hidroelectrolítica

Cuidado de heridas

Gasas vaselinadas

Sulfadiazina de plata (gasas y ropas impregnadas)

ATB tópico periorificial e intertriginoso

Enjuagues difenhidramina y aluminio

No ATB sistémicos profilácticos

Antivirales según sospecha etiológica

# Tratamiento: Medidas de soporte

Inmunomoduladores

Ciclosporina

Ciclofosfamida

Corticosteroides sistémicos (> pulsos vs continuo)

No se recomiendan solos

Se recomienda en combinación con Ig IV

IgIV (<2g/k)

# Pronostico

## **SCORTEN (SCORing System for Toxic Epidermal Necrolysis) Escala de Severidad**

<b>CRITERIOS CLÍNICOS</b>	<b>SCORE</b>	<b>PROBABILIDAD DE MUERTE</b>
1) — Edad mayor a 40 años	0 – 1	3 %
2) — Malignidad asociada	2	12 %
3) — Taquicardia > a 120 por minuto	3	35 %
4) — Desprendimiento epidérmico mayor al 10 %	4	50 %
5) — Uremia > 28 mg/dl	5 - 7	90 %
6) — Glucemia > 252 mg/dl		
7) — Bicarbonato < 20 mEq/l		

**Mortalidad**

**SSJ: 5% y NET: 30%**

(PEGA)

Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda

# Generalidades

1- 5 casos /año/millón

♀:♂ igual

Aparición de numerosas pústulas sobre eritema edematoso

90% - inducida por medicamentos

# Generalidades

- Antimaláricos hidroxicloroquina
- Diltiazem
- Aminopenicilinas
- Quinolonas
- Sulfonamidas
- Terbinafina

Antimicrobials most frequently reported as cause of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

## Antibiotics

Aminopenicillins  
Macrolides  
Cephalosporins  
Quinolones  
Tetracyclines  
Chloramphenicol  
Clindamycin  
Gentamicin  
Isoniazid  
Lincomycin  
Metronidazole  
Trimethoprim/sulfamethoxazole  
Telavancin  
Vancomycin

## Antimycotics

Amphotericin B  
Fluconazole  
Griseofulvin  
Itraconazole  
Ketoconazole  
Nystatin  
Terbinafine

## Other antimicrobials

(Hydroxy-)chloroquine  
Diaphenylsulfone  
Nifuroxazide  
Pyrimethamine  
Protease inhibitors

# Clinica 2 días

Tiempo de aparición: 1 -



Rápido desarrollo de múltiples pústulas < 5 mm, estériles, principalmente no foliculares

Aparece sobre eritema edematoso

Aparecen unas horas posterior a la administración del fármaco

L'Allaire, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017

Speeckaert et al. Eur J Dermatol. 2010 Jul;20(4):425-33

# Clínica

- Suele comenzar en cara y zonas intertriginosas
- Se asocian a sensación de quemazón y prurito
- Las lesiones duran de 1 a 2 semanas
- Luego descamación – Resuelve espontánea
- Confluencia ---Nikolsky +



# Clínica



L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The lancet*. May 2, 2017  
Speeckaert et al. *Eur J Dermatol*. 2010 Jul;20(4):425-33

# Clínica

Fiebre >38°C (usual/ comienza el mismo día que el exantema)

Leucocitosis – Neutrofilia – Eosinofilia leve

La participación de órganos no es común

- Se ha reportado: aumento leve de transaminasas y disminución reversible del aclaramiento de la creatinina.

# Clínica

Desarrollo rápido de una erupción pustular febril ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) unas horas o días después de comenzar un tratamiento farmacológico

Hallazgos clínicos de docenas a cientos de pústulas no foliculares sobre un fondo eritematoedematoso

Leucocitosis con marcada neutrofilia ( $> 7000 / \mu\text{L}$ )

Frotis y cultivo negativo para bacterias

Rápida resolución de la erupción después de la interrupción del fármaco

**Tabla 2. Score diagnóstico de PEGA****MORFOLOGÍA**

-Pústulas: típicas	2
-Eritema: típico	2
-Distribución: típica	2
-Descamación posterior: sí	1

**CURSO**

-Compromiso mucoso: no	0
-Comienzo agudo ( $\leq 10$ d): sí	0

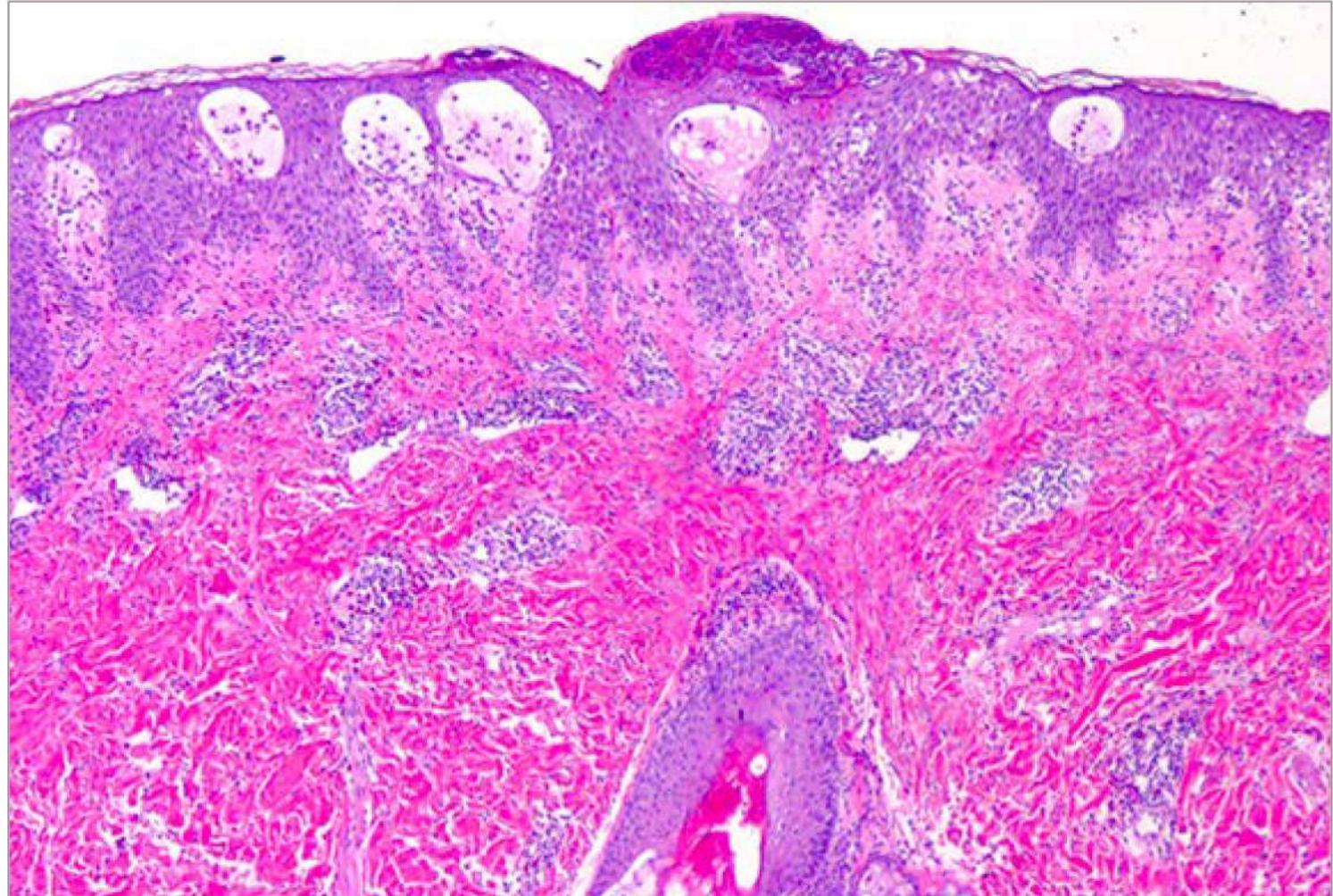
Resolución $\leq 15$ d: sí	0
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ : no	1

Neutrófilos $\geq 7.000/\text{mm}^3$	0
Histología: pústulas subcórneas	2

Interpretación:  $\leq 0$ : no PEGA; 1-4: posible; 5-7: probable, 8-12: definitivo

# Histopatología

- Pústula espongiforme sub-corneal y / o intraepidérmica
- Edema de la dermis papilar
- Necrosis de queratinocitos individuales
- Infiltrado inflamatorio superficial, intersticial y dérmico de neutrófilos con acentuación perivascular



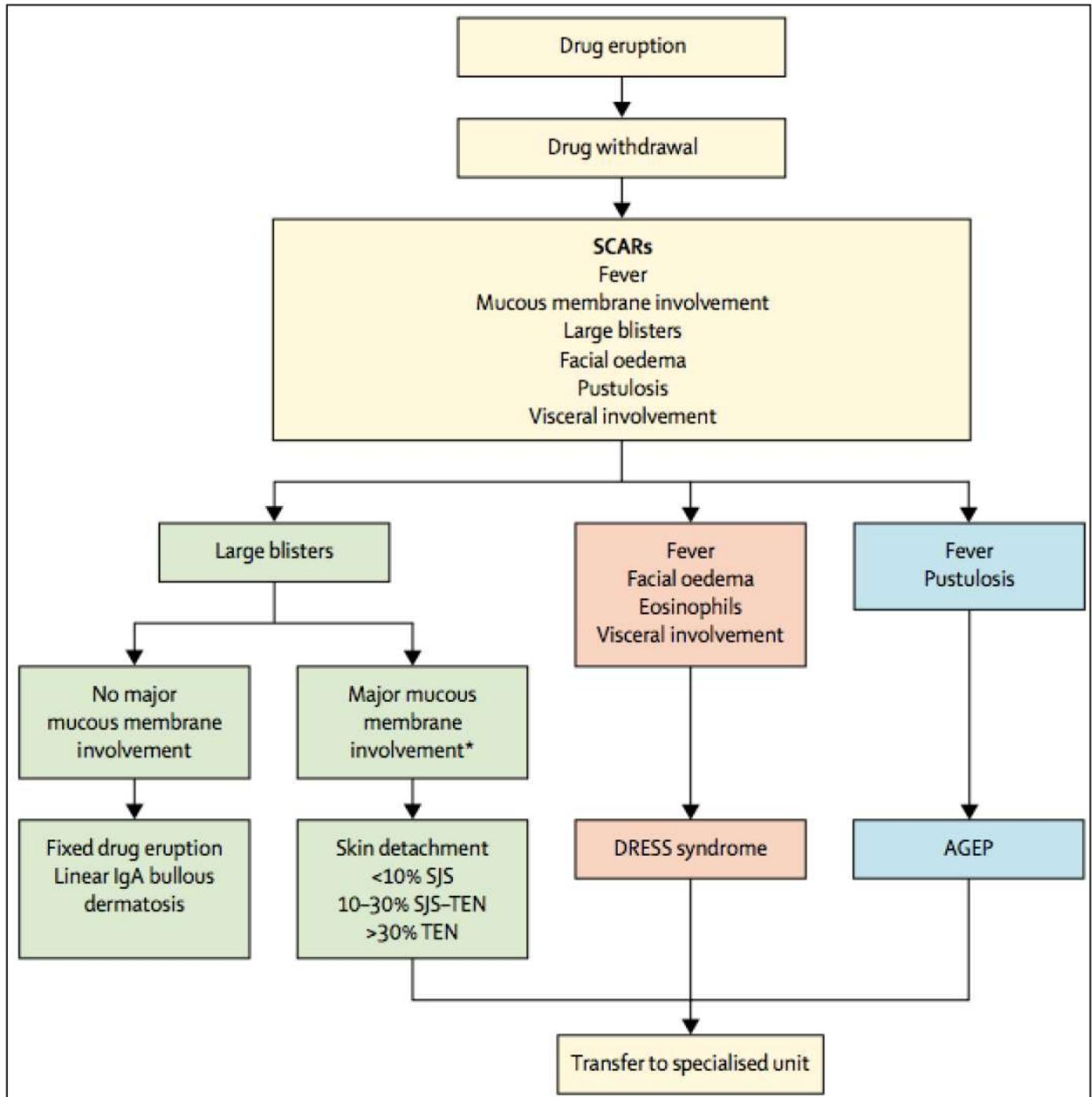
# Tratamiento

Retirar el agente causal

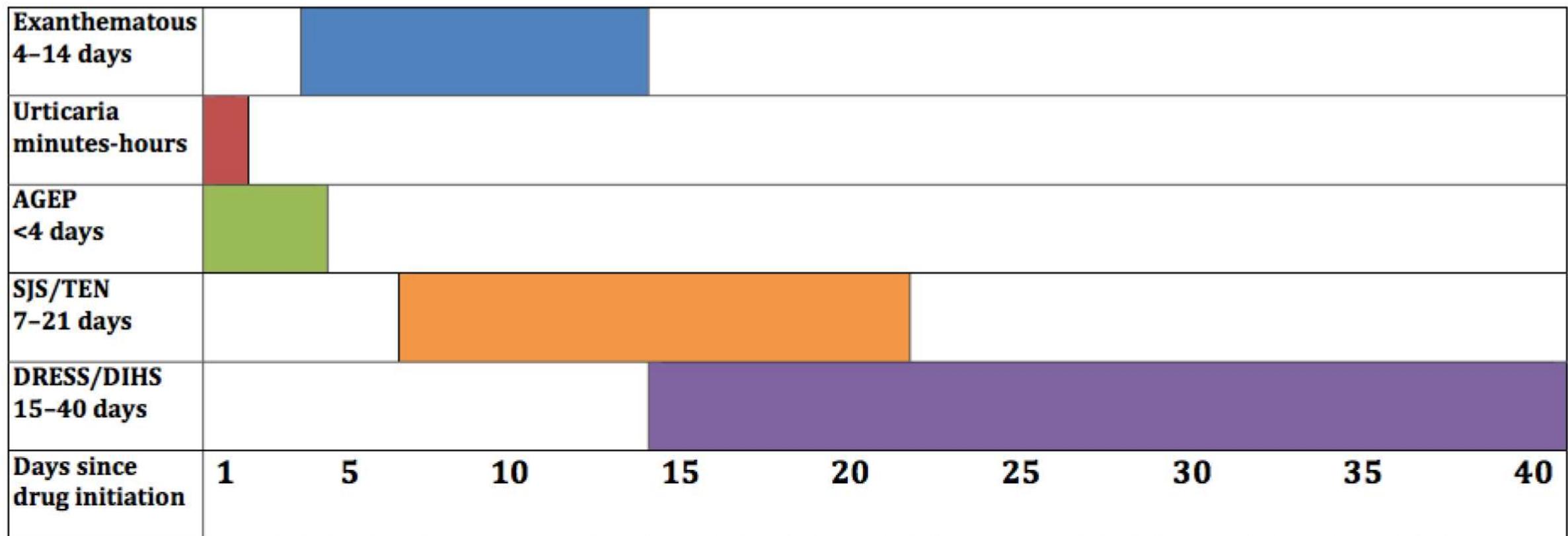
Tratamiento sintomático

- Fase pustular → apósitos húmedos
- Fase descamación → Emolientes
- Corticoides Tópicos → alivio del prurito y la inflamación media (2 veces al día x 1 sem)
  - Su uso se basa en series de casos y experiencia clínica
- Corticoides sistémicos → no hay evidencia de que acorten el curso de la enfermedad

# Conclusiones



# Conclusiones



GRACIAS!

