

# Histopatología de Stevens Johnson/Net

*Histopathology of Stevens Johnson/Net*

**Alex Ventura-León<sup>1</sup>, Katherine Saji<sup>2</sup>**

## DEFINICIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son enfermedades mucocutáneas infrecuentes, agudas y potencialmente mortales que casi siempre están relacionadas con un fármaco. Se consideran consecuencia de la muerte celular extensa de los queratinocitos que da lugar a la separación de áreas significativas de la piel en la unión dermoepidérmica, lo que provoca el aspecto de piel escaldada<sup>1</sup>. Se ha visto mayor afección de mujeres que varones, además se considera factores de riesgo a aquellos que metabolizan los fármacos lentamente (genotipos acetiladores lentos), inmunodeprimidos, administración simultánea de radioterapia, antiepilépticos y poblaciones con alelos específicos del complejo de histocompatibilidad humano (HLA), como el HLA – B \*15:02 en población asiática expuestos a carbamazepina<sup>2</sup>. Dentro de la sintomatología general se menciona la fiebre alta, dolor cutáneo de moderado a severo acompañado de erupción maculopapular que evolucionan a ampollas por necrosis extensa de los queratinocitos, creando esfacelación de la misma. La evolución de la enfermedad es impredecible, ya que es difícil determinar cuándo finalizará. Se puede predecir el riesgo de mortalidad aplicando una puntuación de gravedad de la enfermedad, elaborada específicamente para predecir

la respuesta clínica de la NET, SCORTEN (*Simplified Acute Physiology Score and a burn scoring system*)<sup>3</sup>, pero se debe tener en cuenta que el pronóstico se relaciona con la velocidad con la cual se identifica y se retira el fármaco responsable y se inicia precozmente el tratamiento de soporte, ya que no existe tratamiento específico, a pesar de nuevas descripciones interesantes desde el punto de vista fisiopatológico<sup>1,7</sup>.

## CLÍNICA

La sintomatología del SSJ y la NET pueden ser fiebre, prurito ocular, dolor a la deglución, cualquier puede preceder a las manifestaciones cutánea 1-3 días. Las lesiones cutáneas suelen parecer inicialmente en tronco, cuello, cara y zona proximal de las extremidades superiores. Puede existir compromiso de palmas y plantas sin lesiones en porciones distales de brazos o piernas. Suele afectar mucosas ocular, oral, genital en >90%.

En cuanto a la afectación epidérmica puede progresar con la aparición de lesiones maculares eritematosas – violáceas que pueden progresar a vesículas – ampollas flácidas confluyentes con desprendimiento fácil (Nikolski positivo) y rápido (horas o días), a menudo pueden dejar zonas grandes de dermis abierta con hemorragia, a la que denominamos «escaldada».

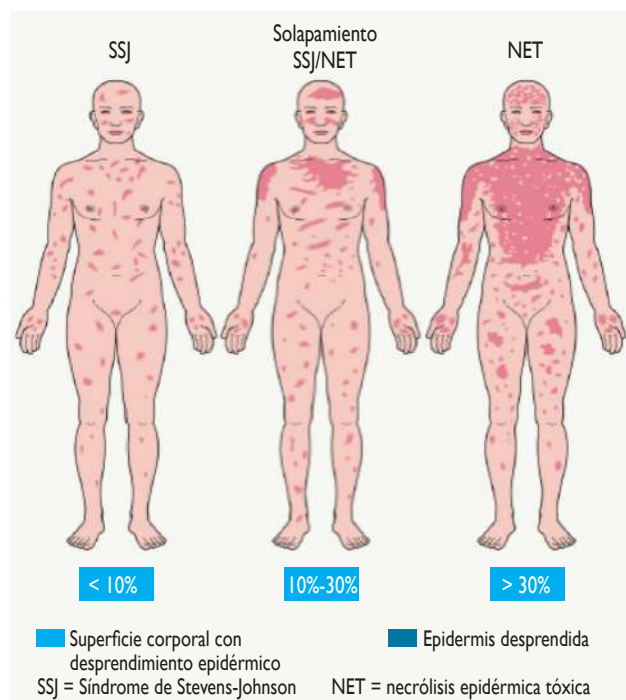
1. Médico Patólogo del Hospital Cayetano Heredia y del Laboratorio Unilabs. Docente de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.  
2. Médico residente del primer año de dermatología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.



**Figura N° 1.** Características clínicas del SSJ/NET. A. Lesiones vesículo-ampollares en el tronco B. Extensas costras hemorrágicas y simétricas en la cara, con áreas de denudación. Adaptado Dr. Andre Khoo<sup>6</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico. Basado en una buena anamnesis y examen físico.



**Figura N° 2.** Espectro de la enfermedad según la superficie corporal con desprendimiento epidérmico. Cuadro de Dra. Bologna<sup>1</sup>

La extensión del desprendimiento cutáneo permite clasificar al paciente en uno de tres grupos:

- ▲ SSJ: < 10% de la superficie corporal (SC).
- ▲ SSJ/NET Overlap: 10-30% de la SC
- ▲ NET: > 30% de la SC.

Las reglas empleadas de forma característica para evaluar el área de las quemaduras térmicas. La experiencia ha mostrado que la extensión del desprendimiento cutáneo se sobrestima con facilidad. Las medidas deben incluir la epidermis desprendida y desprendible (signo de Nikolsky positivo), no solo las áreas eritematosas (signo de Nikolsky negativo).

SCORTEN	
Factores pronósticos	Puntos
▲ Edad > 40 años	1
▲ Frecuencia cardíaca > 120 lpm	1
▲ Cáncer o neoplasia hemáticas	1
▲ SC afectada en 1 día > 10%	1
▲ Concentración de urea en suero (> 10 mmol/l)	1
▲ Concentración de bicarbonato sérico (< 20 mmol/l)	1
▲ Concentración sérica de glucosa (> 14 mmol/l)	1
SCORTEN	Mortalidad (%)
▲ 0-1	3,2
▲ 2	12,1
▲ 3	35,8
▲ 4	58,3
▲ ≥ 5	90

**Figura N° 3.** SCORTEN. Es un sistema de clasificación pronostica para pacientes con NET, se usan 7 factores pronósticos. *Cuadro de Dra. Bologna*<sup>13</sup>

Se ha estimado que el retiro inmediato del fármaco causante reduce el riesgo de muerte en un 30% diario<sup>5</sup>. El SCORTEN es una escala de valoración de la gravedad

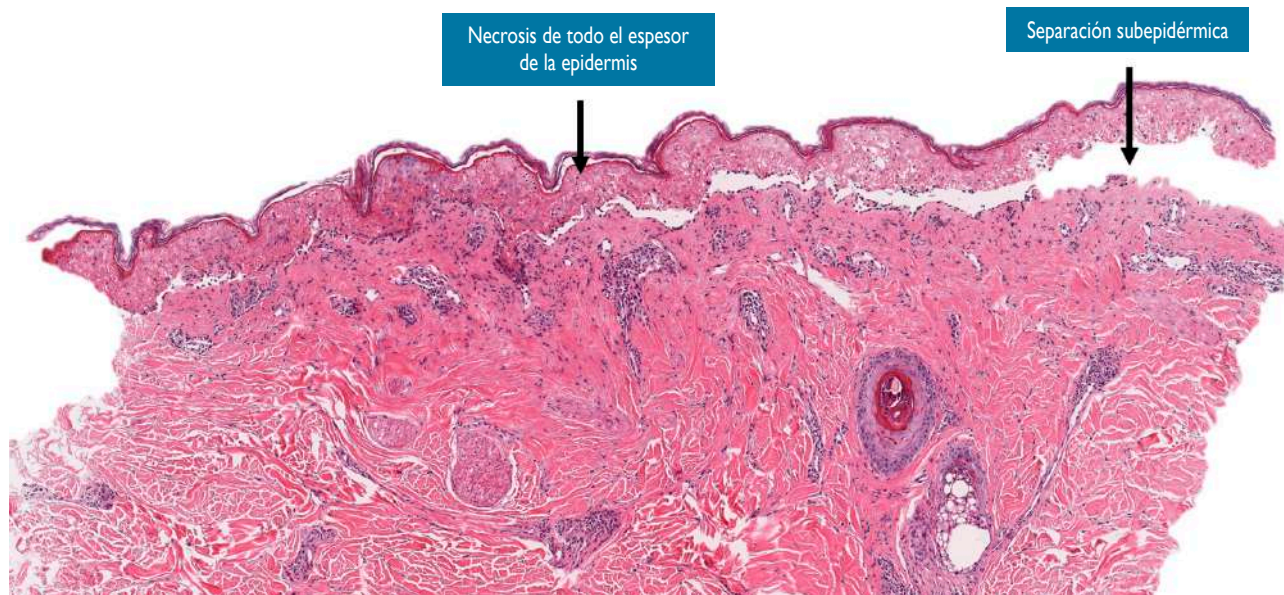
de la enfermedad que se aplica a la NET y en la que se combinan siete parámetros con el mismo peso para predecir el pronóstico (Figura N° 3). Se debe tener en cuenta que la enorme pérdida transepidérmica de líquido asociada al desequilibrio de electrolitos, la inhibición de la secreción de insulina, la resistencia a la insulina y el inicio de un estado hipercatabólico también pueden ser factores contribuyentes. Los pacientes pueden fallecer por síndrome de dificultad respiratoria aguda y en una insuficiencia multiorgánica a pesar de tratamiento adecuado.

### HISTOPATOLOGÍA

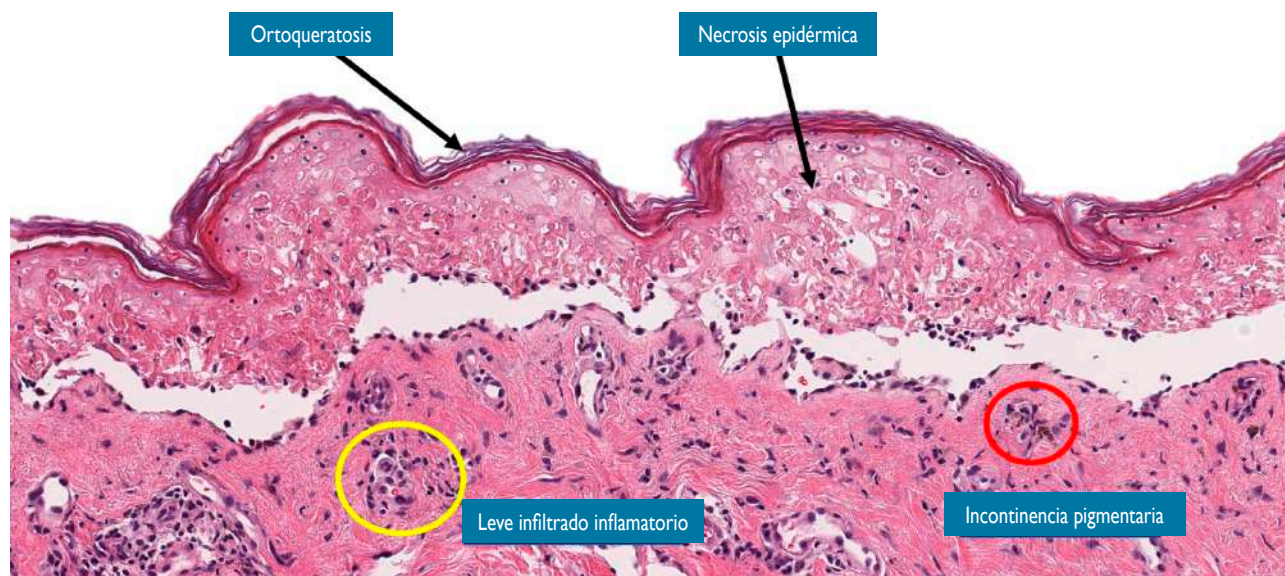
Los hallazgos histológicos se traducen en necrosis epidérmica por confluencia de queratinocitos apoptóticos acompañados de un estrato corneo, usualmente, ortoqueratosico debido a que se trata de un proceso agudo.

Las lesiones tempranas podrían mostrar escasos queratinocitos apoptóticos ubicados predominantemente en la capa basal y esto podría hacerlo indistinguible, histológicamente, de un eritema multiforme.

Las lesiones mas establecidas muestran una necrosis de todo el grosor de la epidermis y consiguiente separación dermoepidérmica.



Todos estos cambios epidermis se acompañan de un leve infiltrado inflamatorio y focos de incontinencia pigmentaria en la dermis.



## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES HISTOLÓGICOS

- ▲ Eritema multiforme (EM): Hoy en día se consideran enfermedades, causas y pronósticos diferentes. El EM es un trastorno inmunomediado que ocurre con mayor frecuencia en el contexto de una infección por el virus del herpes simple. El diagnóstico clínico comprende las lesiones en diana características (miden < 3 cm de diámetro, forma redonda regular y bordes bien definidos y constan de al menos tres zonas distintas), mientras que debería considerarse el SSJ si las lesiones en diana son atípicas. En la histología se incluyen queratinocitos necróticos, hendiduras subepidérmicas y vacuolización de queratinocitos basales por lo que guardan mucha similitud con SSJ/NET (4). En estos casos el cuidadoso correlato clínico es importante para un diagnóstico correcto.
- ▲ Exantema fijo medicamentoso generalizado (FDE): Reacción farmacológica cutánea que de forma característica se repite en los mismos lugares tras la reexposición al fármaco causante. Histológicamente, es el prototipo de una reacción del tejido liquenoide con incontinencia pigmentaria. En las lesiones establecidas, las características principales incluyen una degeneración vacuolar de los queratinocitos basales, múltiples queratinocitos apoptóticos en la epidermis y una dermis con infiltrado inflamatorio de tipo linfocítico, en banda, acompañado de melanófagos<sup>8</sup>

- ▲ Enfermedad de injerto contra huésped agudo (estadio/ grado IV- eritrodermia con ampollas) - (EICH): Complicaciones en el Receptor de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, poco frecuente debido al uso de terapias profilácticas. En la histología podemos encontrar dermatitis de interfase (vacuolización de la capa basal de la epidermis y un infiltrado linfocítico en la dermis superficial) y queratinocitos epidérmicos apoptóticos; en pruebas de inmunofluorescencia pueden demostrar depósitos de complemento y de IgM inespecíficos en la zona de la membrana basal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jean Bologna, Dermatology 4th edition (2018)
2. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.
3. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
4. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019-24.
5. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
6. Khoo ABS, Ali FR, Yiu ZZN, et al. BMJ Case Rep Published online Carbamazepine induced Stevens-Johnson syndrome: doi:10.1136/bcr-2016-214926
7. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017;153:514-22.
8. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol* 2010; 20:461.