

Necrosis epidérmica tóxica inducida por fenitoína y radioterapia holocraneal

F.A. Fernández^a, E. Pintor^b, R. Quesada^a y F.J. Garcés^a

^aServicio de Medicina Interna. Hospital La Moraleja-Sanitas. Alcobendas. Madrid. España. ^bDepartamento de Especialidades Médicas Aplicadas. Universidad Europea de Madrid. España.

Los cuadros de necrosis epidérmica tóxica (NET)-síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) se han asociado al consumo de algunos fármacos, en especial a la toma de antiepilépticos como fenitoína. Algunos autores han planteado un incremento en el riesgo de padecer NET/SSJ cuando la fenitoína se asocia con radioterapia craneal. Se presenta el caso de una paciente diagnosticada de adenocarcinoma de mama con metástasis cerebrales en tratamiento con fenitoína que poco después de recibir radioterapia cerebral presenta un cuadro de NET.

Palabras clave: fenitoína, radioterapia holocraneal, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, antiepilépticos.

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS INDUCED BY PHENYTOIN AND WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY

Abstract. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS) have been associated with some drugs, particularly anticonvulsants such as phenytoin. Some authors have pointed out an increased risk of TEN/SJS when phenytoin is associated with whole brain radiotherapy. We report a patient diagnosed with breast adenocarcinoma and brain metastases that was on treatment with phenytoin and, shortly after receiving whole brain radiotherapy, developed toxic epidermal necrolysis.

Key words: phenytoin, whole brain radiotherapy, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, anticonvulsants.

Introducción

La necrosis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son dos cuadros de intensa reacción inflamatoria de la piel en forma de placas eritemato-ampollosas junto con afectación frecuente de las mucosas (ocular y oral) y del estado general con fiebre y malestar. La única diferencia entre ambos es el grado de afectación cutánea: NET mayor del 30% y SSJ menor del 10%. Es una patología poco frecuente (entre 0,4-6 por millón de personas/año)¹ pero con una morbimortalidad importante.

La etiología más frecuente de estos dos cuadros es la ingesta de fármacos²: en algunas ocasiones son medicamentos que se toman durante cortos periodos de tiempo como antibióticos (cotrimoxazol, aminopenicilinas, quinolonas o cefalosporinas); mientras que en otras, las responsables son medicaciones de uso más prolongado, siendo los dos primeros meses de tratamiento el periodo de mayor riesgo. Dentro de este último grupo ocupan un papel destacado los anticonvulsivos^{3,4} como fenitoína⁵, lamotrigina⁶, carbamazepina⁷ y fenobarbital.

En 1988 Delattre⁸ publica un artículo donde se describen 8 pacientes que tienen un cuadro de NET-SSJ y que tenían en común recibir fenitoína y radioterapia craneal y se plantea por primera vez la posibilidad de que estos dos factores puedan favorecer la aparición de este cuadro cutáneo. Desde entonces se han publicado⁹ en torno a una treintena de casos de NET/SSJ en pacientes con esas dos circunstancias concomitantes.

Presentamos a continuación un nuevo caso de NET en una mujer con metástasis cerebrales que estaba en tratamiento con fenitoína y recibió radioterapia holocraneal.

Correspondencia:
Emilio Pintor Holguín.
Departamento de Especialidades Médicas Aplicadas.
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad Europea de Madrid.
Tajo, s/n.
Villaviciosa de Odón. Madrid. España.
Correo electrónico: emilio.pintor@uem.es

Aceptado el 16 de noviembre de 2006.



Figura 1. Aspecto de cabeza y cuello. Lesiones eritematosas dispersas, algunas de ellas ampollosas. Intenso edema palpebral. Lesiones úlcero-hemorrágicas en labios.



Aspecto del tronco. Placas eritematosas extensas con ampollas epidérmicas con contenido claro y despegamiento de la piel.



Aspecto de la espalda. Bullas con despegamiento de la piel.

Mujer de 76 años diagnosticada de adenocarcinoma de mama 8 años antes, por lo que se le realizó una mastectomía radical y vaciamiento ganglionar. Dos meses antes del actual ingreso es diagnosticada de metástasis cerebrales, por lo que inicia tratamiento con dexametasona (12 mg/día), fenitoína (300 mg/día) y omeprazol (20 mg/día) y se decide realizar radioterapia holocraneal. Dos semanas después de recibir la primera sesión de radioterapia comienza con lesiones eritemato-papulosas pruriginosas diseminadas, pero de predominio en cara posterior del tronco, cuero cabelludo con diseminación palmar, así como con intensa inflamación ocular y bucal.

En la exploración física presentaba una temperatura de 38 °C y presión arterial (PA) 110/50 mmHg. Aparte se apreciaban lesiones eritematosas dispersas, algunas de ellas ampollosas. En el cuero cabelludo y cuello se observaba intenso edema palpebral bilateral y lesiones úlcero-hemorrágicas en mucosa ocular y oral (fig. 1). Por el resto del cuerpo presentaba placas eritematosas extensas (más del 30% de la superficie corporal), con ampollas epidérmicas con contenido claro y despegamiento de piel especialmente en la espalda (figs. 2 y 3). En la analítica descataba: 5.300 leucocitos (74,3 neutrófilos), hemoglobina: 12,6 g/dl, plaquetas: 222.000. Parámetros bioquímicos dentro de la normalidad a excepción de hipoalbuminemia. Fue ingresada con el diagnóstico de NET, probablemente secundaria a fenitoína.

Durante los primeros días de su ingreso las lesiones mostraron signos de sobreinfección, obteniéndose un exudado purulento verdoso en el que se aisló *Pseudomonas aeruginosa* y flora polimicrobiana en cultivos sucesivos.

Fue tratada con ceftazidima y posteriormente amoxi-clavulánico, así como 5-metilprednisolona 40 mg/8 horas intravenosa como tratamiento de las lesiones cutáneas, sueroterapia y cloruro mórfico; evolucionó lentamente de forma favorable, con despegamiento de grandes áreas de piel. La paciente fue dada de alta un mes después sin secuelas cutáneas ni mucosas. Todas las serologías a virus de Epstein-Barr (VEB), herpes simple 1 y 2, *Mycoplasma pneumoniae*, varicela zoster y adenovirus fueron negativas.

Discusión

En los últimos 20 años se han ido publicando casos aislados de NET-SSJ en pacientes con tumores cerebrales (ya sean primarios o metastásicos) poco después de recibir radioterapia cerebral estando en tratamiento con antimicrobianos: especialmente con fenitoína¹⁰⁻¹⁴, aunque también con fenobarbital^{15,16} y carbamazepina¹⁷.

Este hecho ha determinado que algunos autores^{18,19} se plantearan a finales de los años noventa si realmente existía un incremento del riesgo de padecer uno de estos cuadros cu-

táneos si se está en tratamiento con estos anticomiciales y se somete al enfermo a radioterapia holocraneal. Posteriormente, en 2004, Ahmed et al²⁰ hacen una revisión bibliográfica de todos los casos publicados (24) y proponen el acrónimo EMPACT (*erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy*) para definir esta entidad.

Aunque la patogénesis de estas lesiones es desconocida se han planteado varias hipótesis²¹: por un lado, la radioterapia podría inducir el déficit de una enzima (etopóxido hidroxilasa) encargada de eliminar metabolitos tóxicos de la fenitoína, y por otro lado también podría modificar el *pool* de linfocitos T-supresores.

Aunque no se piensa que los corticoides o los antiseoretos gástricos (antiH2 o inhibidores de la bomba de protones) sean factores etiológicos de estos cuadros, sí es cierto que la mayoría de los pacientes además de radioterapia y fenitoína estaban recibiendo dexametasona²² y antiseoretos gástricos (omeprazol), como era nuestro caso.

Por todo ello, la desición de tratamiento anticomicial en pacientes con tumores cerebrales debe ser individualizado, y en aquellos en los que se decida uno de estos antiepilepticos (fenitoína, carbamacepina y fenobarbital) debe vigilarse especialmente la posible aparición de lesiones cutáneas. Las alternativas terapéuticas serían la gabapentina o el ácido valproico.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331:1272-85.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995; 333:1600-7.
- Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet*. 1999;353:2190-4.
- Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*. 2005;64: 1134-8.
- Scheinfield N. Phenytoin in cutaneous medicine: its uses, mechanisms and side effects. *Dermatol Online J*. 2003;9:6.
- Fein JD, Hamann KL. Images in clinical medicine. Stevens-Johnson syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1696.
- Devi K, George S, Criton S, Suja V, Sridevi PK. Carbamazepine – the commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a study of 7 years. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(5):325-8.
- Delattre JY, Safai B, Posner JB. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology*. 1988;38(2):194-8.
- Gómez-Criado MS, Ayani I, León-Colombo T, Ramos ML, Reneses MJ. Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y fenitoína. Factores asociados a un aumento del riesgo. *Rev Neurol* 2004;38:1056-60.
- Khafaga YM, Jamshed A, Allam AA, Mourad WA, Ezzat A, Al Eisa A, et al. Stevens-Johnson syndrome in patients on phenytoin and cranial radiotherapy. *Acta Oncol*. 1999;38: 111-6.
- Eralp Y, Aydiner A, Tas F, Saip P, Topuz E. Stevens-Johnson syndrome in a patient receiving anticonvulsant therapy during cranial irradiation. *Am J Clin Oncol*. 2001;24:347-50.
- Pérez-Hortez C, García-Almagro D, Urrutia S, Schoendorf C, López-Barrantes O. Dos casos de necrosis epidérmica tóxica localizada asociada a radioterapia. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:475-8.
- Oner Dinbas F, Yoruk S, Demirkesen C, Uzel O, Koca S. Toxic epidermal necrolysis after cranial radiotherapy and phenytoin treatment. *Onkologie*. 2004;27(4):389-92.
- Cockey GH, Amann ST, Reents SB, Lynch JW Jr. Stevens-Johnson syndrome resulting from whole-brain radiation and phenytoin. *Am J Clin Oncol*. 1996;19(1):32-4.
- Duncan KO, Tigelaar RE, Bologna JL. Stevens-Johnson syndrome limited to multiple sites of radiation therapy in a patient receiving phenobarbital. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40(3):493-6.
- Vincenzi B, Santini D, Grilli C, La Cesa A, Dianzani C, Tonini G. Complications of therapy in cancer patients: Case 3. Toxic epidermal necrolysis induced by oral phenobarbital and whole-brain radiotherapy in a breast cancer patient. *J Clin Oncol*. 2004;22:4649-51.
- Hoang-Xuan K, Delattre JY, Poisson M. Stevens-Johnson syndrome in a patient receiving cranial irradiation and carbamazepine. *Neurology*. 1990;40:1144-5.
- Micali G, Linthicum K, Han N, West DP. Increased risk of erythema multiforme major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy*. 1999;19:223-7.
- Aguiar D, Pazo R, Durán I, Terrasa J, Arrivi A, Manzano H, et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol*. 2004;66:345-50.
- Ahmed I, Reichenberg J, Lucas A, Shehan JM. Erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy: a report of three patients and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2004;43:67-73.
- Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med*. 1995;155:2285-90.
- Cohen AD, Reichental E, Halevy S. Phenytoin-induced severe cutaneous drug reactions: suspected interactions with corticosteroids and H2-blockers. *Isr Med Assoc J*. 1999;1: 95-7.