

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Necrolisis epidérmica tóxica generada por *Mycoplasma pneumoniae* en un paciente masculino de 3 años 6 meses de edad, atendido en el Hospital Vozandes Quito S.A., el 25 de octubre de 2018 al 22 de noviembre del 2018
Análisis de caso**

Bryan David Jara Santamaría

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 12 de septiembre de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN DE
TRABAJO DE TITULACIÓN**

Necrosis epidérmica tóxica generada por *Mycoplasma pneumoniae* en un paciente masculino de 3 años 6 meses de edad, atendido en el Hospital Vozandes Quito S.A., el 25 de octubre de 2018 al 22 de noviembre de 2018.

Bryan David Jara Santamaría

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Luis Alberto Pedroza , Ph.D.

Firma del profesor

Quito, 12 de septiembre de 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

Nombres y apellidos: Bryan David Jara Santamaría

Código: 103432

Cédula de Identidad: 1715956627

Lugar y fecha: Quito, 12 de septiembre de 2019

RESUMEN

La presencia de Necrolisis Epidérmica Tóxica en niños y adultos, tienen una incidencia de 5.76 casos por millón de habitantes. Sin embargo, niños entre 1-10 años tiene una incidencia de 7.63-8.97 casos por millón de habitantes, siendo así la población más vulnerable. Un factor predisponente de esta enfermedad en la población pediátrica es la presencia de *Mycoplasma pneumoniae*, que se presenta principalmente en casos moderados y severos.

Los hallazgos clínicos no son muy específicos, entre estos se pueden presentar: malestar general, alza térmica, congestión nasal y tos seca no productiva. Después del cuadro inicial se puede presentar lesiones que afectan mucosas y piel. Estas lesiones se pueden confundir con enfermedades infecciosas que se presentan generalmente en la infancia. No obstante se tiene que realizar una adecuada historia clínica y examen físico para descartar patologías como: eritema infeccioso, sarampión o varicela. Si se encuentra lesiones diferentes a estas patologías se debería pensar en otra clasificación como la del Eritema Multiforme, Síndrome de Steven Johnson o Necrolisis Epidérmica Tóxica; estas se pueden determinar con el tipo de lesión y la cantidad de superficie corporal afectada.

El presente trabajo pretende dar a conocer más sobre las enfermedades autoinmunes generadas por la presencia de un microorganismo o por un fármaco que desencadena una respuesta inflamatorio muy marcada. Por medio de un caso clínico de un paciente masculino de 3 años y 6 meses de edad que inicia con un cuadro de tos, fiebre, lesiones epiteliales tipo roncha localizadas en cara y muy pruriginosas. El cuadro empeora a pesar de recibir tratamiento y progresa hasta desarrollar lesiones epiteliales bullosas más desprendimiento epitelial, que compromete desde cara hasta miembros inferiores. En su hospitalización se diagnostica de Necrolisis Epidérmica Tóxica generado por *Mycoplasma pneumoniae*.

Palabras claves: Necrolisis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme, Síndrome de Steven-Johnson, *Mycoplasma pneumoniae*, Lesiones atípicas.

ABSTRACT

Toxic Epidermal Necrolysis in children and adults have an incidence of 5.76 cases per million of habitants. However, children between 1-10 years have an incidence of 7.63-8,97 cases per million of habitants, thus being the most vulnerable population. There is a predisposing factor in this disease especially in the pediatric population, *Mycoplasma pneumoniae*, which occurs mainly in moderate and severe cases.

In this disease the clinical findings are not very specific, the symptomatology that can be presented are: fever, nasal congestion, dry cough, general discomfort. After the initial presentation, the apparition of skin and mucous membranes may occur. These lesions can be confused with infectious diseases that normally affect in childhood. However, this skin lesions can be dismissed with a proper medical examination and medical history, ruling out diseases like: infectious erythema, measles, and chickenpox. If the dermal lesions are different other classification should be use to distinguish: Multiform Erythema, Steven Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. These diseases can be determined with the type of lesion and the amount of total body surface affected.

This case report aims to awareness about autoimmune diseases generated by microorganism or by drugs that triggers a marked inflammatory response. Through a clinical case of a 3,6 year old male patient who begins with cough, fever, epithelial lesions like rash located on the face and itchy. The patient has a poor evolution and progress to bullous epithelial lesions and epithelial detachment, which compromises the face trough the lower limbs. In his hospitalization the patient is diagnosed with Toxic Epidermal Necrolysis due to *Mycoplasma pneumoniae*.

Key words: Toxic Epidermal Necrolysis, Multiform Erythema, Steven Johnson Syndrome, *Mycoplasma pneumoniae*, Atypical lesions.

TABLA DE CONTENIDO

Caso clínico de educación medica.....	8
Objetivos de aprendizaje	8
Presentación del caso clínico.....	9
Análisis clínico	11
Eritema infeccioso	11
Sarampión.....	12
Varicela.....	13
Eritema multiforme	14
Necrolisis Epidérmica Tóxica	16
Mycoplasma pneumoniae	22
Discusión	26
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	31
Anexo A. Ejemplos esquemáticos de la distribución usual del desprendimiento epitelial.	33
Anexo B. Rangos de mortalidad y de riesgo relativo de acuerdo a los niveles SCORTEN	33
Anexo C. Tabla comparativa de parámetros clínicos datos de laboratorio	34

ÍNDICE DE TABLA

Tabla 1. Clasificación según criterios diagnósticos de Eritema Multiforme.....	15
Tabla 2. Clasificación de Síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica según afectación de la superficie corporal total.....	18
Tabla 3. Cálculo SCORTEN de paciente al ingreso.....	21
Tabla 4. Resumen de valores de laboratorio, de la fórmula leucocitaria durante la hospitalización del paciente.....	24

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Paciente con presencia de lesiones dispersas en todo el cuerpo	16
Imagen 2. Paciente con lesiones epiteliales de más del 30% del área superficial total.....	19
Imagen 3. Placa de tórax del paciente a su ingreso a emergencias.....	23

Caso clínico de educación medica

Objetivos de aprendizaje

1. Analizar el diagnóstico de un paciente pediátrico con Necrólisis Epidérmica Tóxica.
2. Aprender sobre la fisiopatología e inmunología de Necrólisis Epidérmica Tóxica causada por *Mycoplasma pneumoniae* y por medicamentos.
3. Ver el correcto manejo de Necrolisis Epidérmica Tóxica y de las complicaciones durante una hospitalización prolongada.
4. Evaluar las posibles secuelas a futuro de la Necrólisis Epidérmica Tóxica y sus posibles reacciones de hipersensibilidad ante una segunda exposición al agente causal.

Presentación del caso clínico

Paciente masculino de 3 años 6 meses, residente en Esmeraldas desde hace 1 años 6 meses. Madre refiere que presentó tos de moderada intensidad y fiebre por lo que fue atendido por facultativo quien prescribe medicación a base de antibióticos y antiinflamatorios. El cuadro no cede e inicia la aparición de lesiones hace aproximadamente 3 días y sin causa aparente. Las lesiones son tipo roncha en región frontal, rostro y pómulos, muy pruriginosas. Por lo que acude a consulta nuevamente con facultativo quien diagnostica varicela y prescribe antialérgicos y antibióticos tópicos, mupirocina. Las lesiones eritematosas se vuelven ampollas en todo el cuerpo, se acompaña de alza térmica, por lo que se decide transferencia a esta ciudad (Quito) para tratamiento de especialidad.

Al examen físico: paciente consciente, orientado. Se evidencia en todo el cuerpo lesiones ampollas con piel fácilmente desprendible con compromiso de mucosas orales y conjuntivas.

Cardiaco: corazón rítmico sin soplos.

Pulmonar: murmullo vesicular conservado sin presencia de ruidos sobreañadidos con buena entrada de aire campos bilaterales.

Abdomen: suave depresible no doloroso a la palpación, ruidos hidroaéreos presentes.

Región Inguinogenital: lesión ampollas en pene, resto de examen normal.

Antecedentes patológicos personales: Ninguno

Antecedentes postnatales: paciente con todas las vacunas del MSP.

Antecedentes natales: parto cefalovaginal sin complicación, no ictericia.

Antecedentes prenatales: producto de primera gesta, 39 semanas, controles prenatales 14, ecos 4 normales, infecciones no refiere.

Antecedentes patológicos quirúrgicos: Ninguno

Alergias: Ninguna

Antecedentes patológicos familiares: Padre es alérgico al yodo y a la penicilina

Paciente ingresa al hospital donde se decide realizar cultivo de piel, hemocultivo, inicio de antibioticoterapia, corticoides, inmunoglobulinas y analgesia intravenosa.

Resultados de cultivo de piel:

- Crecimiento de *Candida tropicalis*, *Staphylococcus epidermidis*
- Cultivo de secreción de tórax: *Candida tropicalis*

Resultados de Hemocultivo

- Resultados de todas las muestras obtenidas, Negativo

Urocultivo

- Negativo

Análisis clínico

Paciente presenta lesiones tipo roncha que comienzan en cabeza y se disemina caudalmente, además de presentar fiebre y tos no productiva. Se tiene que hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas que pueden aparecer en la infancia como:

Eritema infeccioso

Es una enfermedad frecuente y contagiosa con mayor incidencia en la infancia, es por esta razón que era conocida antiguamente como la quinta enfermedad. También es llamada la enfermedad de la bofetada, debido a la particular erupción cutánea en las mejillas (Mayo Clinic, 2010). El eritema infeccioso es provocado por el virus parvovirus B19 que pertenece a la familia *Parvoviridae* (Reyes, et al. 2010).

Su prevalencia es de 70% en pacientes entre 5 y 15 años. Sin embargo, solo el 10% se presenta en edades inferiores y 20% en edades superiores (García, Lozano y lozano, 2013). El cuadro clínico se presenta por una viremia que se desarrolla después de la inoculación, frecuentemente, intranasal y desaparece al presentarse IgM anti B19 y posteriormente IgG la cual persiste indefinidamente (Reyes, et al. 2010). Los síntomas varían según la edad de la persona, sin embargo, en la primera fase se presenta con fiebre, malestar estomacal, dolor de cabeza y resfrió, asociada a la reticulocitopenia sin significancia clínica (Reyes, et al. 2010). En la segunda fase, se produce una erupción maculo-papular pruriginosa con o sin artralgia (García, Lozano y lozano, 2013). Estas erupciones son de color rojo brillante y se presentan específicamente en ambas mejillas. Con el tiempo, es posible que la erupción se extienda a tronco, brazos, muslos y glúteos, que se conocen como “red de araña”. Aunque generalmente respeta las palmas y plantas de los pies, se han evidenciado casos de afectación en estas regiones (García, Lozano y lozano, 2013). Por otro lado, dichas erupciones pueden aparecer y desaparecer durante las tres primeras semanas (MayoClinic, 2018).

Esta enfermedad podría ser la causa tomando en cuenta que la erupción cutánea se presentó en palma de las manos y con una lesión tipo rash que tuvo un inicio en la cara. Por otro lado, al analizar la evolución clínica el paciente tuvo lesiones tipo ampollas, por lo que se descarta esta enfermedad.

Sarampión

Es una enfermedad viral altamente contagiosa, provocada por virus perteneciente al género *Morbillivirus* de la familia *Paramyxoviridae*, es simetría helicoidal con ARN de polaridad negativa no segmentado. El periodo de incubación es de aproximadamente 10 días (Delpiano, Astroza y Toro, 2015). La OMS indica que “*cualquier persona con exantema maculo papular generalizado, fiebre superior a 38°C y uno de los siguientes síntomas: tos, coriza o conjuntivitis es presuntivo para sarampión*” (Delpiano et al., 2015).

El diagnóstico se basa en tres elementos a tomar en cuenta. Las manifestaciones clínicas, epidemiología y laboratorios. En el examen físico se observa la presencia de exantema, las manchas de koplick, que son específicas del sarampión y preceden al exantema, el mismo que se caracteriza por que inicia en la cara y se disemina a tronco y extremidades. Se caracteriza por presentar una gran respuesta humoral y celular (Mandell et al., 2012). Además, provoca una importante inmunosupresión por lo cual aumenta la susceptibilidad a infecciones secundarias. Principalmente otitis media aguda, neumonía, laringitis obstructiva y ocasionalmente diarrea aguda (Delpiano et al., 2015).

Las pruebas serológicas se identifican con mediaciones de IgG e IgM específicas. Además, se activan las células T CD4 y CD8, las cuales probablemente participan en la eliminación del virus y como consecuencia el desarrollo del exantema (Mandell et al., 2012). Entre los hallazgos inmunológicos encontramos niveles plasmáticos elevados de interferón alfa, leucopenia, proteína C reactiva elevada al inicio del exantema (Delpiano et al., 2015).

Esta es otra enfermedad que se debería pensar en la actualidad como diagnóstico diferencial. Si bien la presencia de tos y fiebre podría llevar a confundir como un síntoma gripal. Al ver lesiones orales, se podría pensar en esta patología. Pero lo que descarta esta enfermedad es el historial inmunológico del paciente, ya que este tiene todas sus vacunas al día. Esta patología también se puede excluir por la presencia de lesiones en conjuntiva y en región inguinogenital.

Varicela

Es provocada por el virus herpes zoster, el cual provoca dos enfermedades, la varicela zoster es la infección primaria y se produce por la exposición del virus, el cual es contagioso. Sin embargo, es una enfermedad leve que se caracteriza por un exantema generalizado. La recidiva de esta provoca la enfermedad conocida como herpes zoster, la cual es más localizada.

Los síntomas clínicos se manifiestan con exantema, febrícula y malestar generalizado. Las manifestaciones cutáneas son maculopapulares, vesículas y costras en diferentes estadios de evolución. Las lesiones son pequeñas con líquido claro con una base eritematosa con un diámetro entre 5 a 13mm. Estas lesiones aparecen en el tronco y cara y se extienden de forma centrifuga a otras áreas del organismo incluyendo, con menos frecuencia, la mucosa orofaríngea y órganos sexuales. Las vesículas afectan la dermis, por lo cual las células presentan cambios degenerativos, y posteriormente la aparición de células gigantes multinucleadas e inclusiones intracelulares eosinofílicas prominentes. El líquido de las vesículas se vuelve turbio y como consecuencia aparecen leucocitos polimorfonucleares, células degeneradas y fibrina (Mandell, Douglas y Dolin, 2012).

Esta enfermedad se pudo haber identificado en primera instancia por el facultativo por el hecho que se generó vesículas que pudieron haber sido de los diámetros mencionados. Empero, estas vesículas no incrementan de tamaño y no afectan conjuntivas como es en el

caso del paciente. Al tener en cuenta esto, se debe realizar el análisis de otras posibles patologías que presentan una incidencia menor.

Eritema multiforme

El Eritema Multiforme (EM) presenta como una enfermedad mediada por una reacción inmune, generando una erupción mucocutánea típica. En la piel se puede generar lesiones de un tamaño menor a 3 cm de diámetro. Esta lesión se caracteriza por ser de bordes bien definidos, forma redonda y que tiene tres zonas diferentes; dos aros concéntricos con variación de color que rodean a una zona circular central, esto produce un daño de la epidermis en forma bullosa o con presencia de costra. Existe dos formas infecciosas, el eritema multiforme menor, que se limita a lesiones en la piel o el eritema multiforme mayor que involucra membranas mucosas y piel (Bastuji-Garin et al., 1993 y Hsu et al., 2017).

El principal microorganismo causal es el Virus de Herpes simple, el mismo que se encuentra en aproximadamente el 70 % de los pacientes. Además, afecta en mayor cantidad a adultos jóvenes pero también puede aparecer en niños (Siedner-Weintraub et al., 2017). Por otra parte existe otro microorganismo, *Mycoplasma pneumoniae*, el mismo que se presenta en poblaciones pediátricas (Sokumbi y Wetter, 2012).

En cuanto a los criterios diagnósticos que se deben tener en cuenta son los siguientes:

Tabla 1. Clasificación según criterios diagnósticos de Eritema Multiforme

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Afectación del área total superficial del cuerpo <10%</i> 2. <i>Lesiones típicas</i> <ol style="list-style-type: none"> a. <i>Distribución simétrica de lesiones eritematosas con disco central sin ampollas</i> b. <i>Tamaño menor de 3 cm de diámetro</i> c. <i>Autolimitadas y se localizan principalmente en las extremidades</i> d. <i>Tendencia a la recurrencia</i> 3. <i>Lesiones Atípicas</i> <ol style="list-style-type: none"> a. <i>Lesiones tipo Diana, de bordes poco definidos</i> b. <i>Estas lesiones pueden ser palpables o no palpables</i> <ol style="list-style-type: none"> i. <i>Si es palpable puede presentar un centro vesiculado o bulloso,</i> c. <i>Pueden confluir entre si</i> d. <i>Afectan dos zonas (ej. Cabeza y miembros superiores)</i> |
|---|

Fuente: (Bastuji-Garin et al, 1993)

Al analizar esta clasificación, podemos descartar inmediatamente que el paciente presentaba Eritema Multiforme. Al momento del examen físico del paciente, las lesiones no solo se presentaban en la cara sino también más de dos zonas y tenía una afectación mayor al 10 % del área corporal total, más presencia de descamación de la piel. En la inspección del examen físico, se puede ver que el porcentaje de afectación es de aproximadamente el 80-90% de la superficie corporal total, donde respeta plantas de los pies como se puede ver en la **Imagen 1.**



Imagen 1. Paciente con presencia de lesiones dispersas en todo el cuerpo. Se puede evidenciar afectaciones dérmicas tipo bullosas más descamación de la piel que abarca cara, torax, miembros superiores e inferiores.

Necrolisis Epidérmica Tóxica

Paciente ingresa a hospital donde se evidencia lesiones tipo ampollas más desprendimiento epitelial, **Imagen 1**, por lo que se decide su ingreso para tratamiento con múltiples especialidades. Al ingreso y durante su hospitalización se realiza una serie de cultivo de sangre y de piel incluido secreciones de vesículas, donde no se presenta ningún desarrollo bacteriano. Posterior a esto se realizan anticuerpos IgM e IgG encontrar *Mycoplasma pneumoniae*, por lo que se filia a esto, la causa su patología.

La gravedad de la enfermedad se encuentra establecida por el porcentaje de lesiones cutáneas. Se puede tener casos con alteraciones bajas y moderada, denominada Síndrome de Steven-Johnson (SJS), severas Necrolisis epidérmica tóxica (NET) e intermitentes SJS/NET sobrepuestas (Letko et al., 2005). La Necrolisis epidérmica tóxica o también llamado síndrome de Lyell, es una enfermedad compleja y rara, que puede generar alteraciones dérmicas y en mucosas (Gravante et al., 2007) La etiología de esta enfermedad, es

predominantemente por el uso de fármacos, principalmente los antibióticos seguido del uso de AINES, alopurinol. La exposición a diferentes sustancias como a alimentos con aditivos, contacto con químicos o pesticidas, pueden desencadenar esta reacción (Letko et al., 2005).

Esta es una enfermedad que puede afectar a cualquier grupo etario, siendo así que la tasa de incidencia (IR) es de 5.76 casos por millón de habitantes con un 95% de intervalo de confianza. Pero si solo nos centramos al análisis según grupos de edad, los grupos más vulnerables son los niños entre 1-10 años y los adultos mayores de 80 años, teniendo un IR 7.63-8.97 y 8.75 casos por millón de habitantes respectivamente (Frey et al., 2017). No obstante, todas estas estadísticas son obtenidas de investigaciones internacionales. No se ha realizado un estudio que determine estas cifras en el Ecuador.

La infección por *Mycoplasma pneumoniae*, se presenta en casos moderados y severos. Se puede generar comúnmente en niños entre los 3 años a los 19 años, predominante en hombres. Los síntomas prodrómicos son universales e incluye tos, malestar general y fiebre que después de aproximadamente 1 semana preceden con lesiones dérmicas tipo vesiculobullosas, pápulas y máculas que pueden afectar tanto a la piel como a mucosas de ojos, boca y genitales (Canavan et al., 2015).

Tabla 2. Clasificación de Síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica según afectación de la superficie corporal total.

<i>Clasificación de SJS y NET</i>		
<i>SJS</i>	<i>NET</i>	<i>SJS/NET</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Desprendimiento epitelial el mismo que puede ser <10% SCT</i> 2. <i>Lesiones eritematosas, máculas purpúricas o lesiones tipo diana atípicas*</i> 3. <i>Presencia de lesiones maculares o lesiones panas atípicas.</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Desprendimiento epitelial >30% SCT</i> 2. <i>Lesiones con o sin centro vesiculado tipo ampolla</i> 3. <i>Máculas que abarcan gran superficie corporal y en varios lugares con o sin lesiones atípicas</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Desprendimiento epitelial entre el 10-30% SCT</i> 2. <i>Superposición de estas dos enfermedades</i> 3. <i>Máculas dispersas por todo el cuerpo con lesiones tipo diana atípicas*</i>

* Ver clasificación de Eritema multiforme para mayor descripción.
SCT: Superficie corporal total

Fuente: (Bastuji-Garin et al., 1993).

Ver ejemplo de distribución de lesiones corporales en **Anexo 1**. Las lesiones pueden abarcar desde la cabeza hasta miembros inferiores. Por esta razón, se tienen que tener en cuenta las dos clasificaciones antes descritas. Con esto se puede analizar y realizar un diagnóstico más preciso. Al igual que la **Imagen 1 y 2** se evidencian una afectación en otras partes del cuerpo. Teniendo descamación desde la cara hasta las extremidades inferiores y lesiones tipo bullosas.



Imagen 2. Paciente con lesiones epiteliales de más del 30% del área superficial total. A) Evidencia de lesiones bullosas que se localizan principalmente en la línea media claviclar y claviclar anterior de aproximadamente 1 centímetro de diámetro. B) Presencia de descamación epidérmica localizada en tórax, miembro superior izquierdo incluidas manos y cara.

Al tener este tipo de afectaciones, se pueden presentar diferentes tipos de complicaciones, locales o sistémicas. Lo que puede incrementar la tasa de mortalidad, la estancia en unidad de quemados o cuidados intensivos dependiendo el porcentaje de afectación. De esta manera se utilizan diferentes estrategias para el manejo como: intervenciones quirúrgicas para desbridar la piel necrótica, hasta tratamiento para generar inmunosupresión y así controlar la proliferación de células B policlonales y la producción de anticuerpos, responsables del daño epidérmico (Canavan et al., 2015).

En cuando a las características inmunológicas de esta patología cabe recalcar que la evidencia de estudios tempranos muestran infiltración de macrófagos tanto en la dermis como en la epidermis así como células dendríticas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y presencia de linfocitos T CD4 en la dermis y CD8 en la epidermis. La actividad sinérgica de todos estos es posible que generen una destrucción dérmica. Los depósitos de IgG y CD3 que se encuentran en la unión dermoepidermica y alrededor de los vasos dérmicos pequeños generar un exudado no específico (Letko et al., 2005). Este exudado contiene linfocitos T sobre todo CD8+ (Kohanim et al., 2016). La activación inmunológica de NET esta mediada por la expresión del HLA-DR en los queratinocitos. Esa activación genera apoptosis mediada por la interacción Fas-Fas ligando, además de perforinas y de TNF alfa. También existen apoptosis en otras células como las de la mucosa, particularmente en la conjuntiva y en el intestino. Otro componente molecular que también genera apoptosis y necrosis que es el oxido nítrico (Letko et al., 2005 y Kohanim et al., 2016).

Después de haber analizado la parte inmunológica se ha podido observar que la mortalidad depende de varios factores. Es por esta razón que se utilizan diferentes parámetros para calcular el riesgo de la mortalidad denominado SCORTEN (Fouchard et al., 2000). Los valores obtenidos mediante este cálculo permitirán predecir el riesgo de mortalidad de los pacientes con NET, ver **Anexo 2**.

Tabla 3. Cálculo SCORTEN de paciente al ingreso

<i>SCORTEN</i>	
	Datos del paciente exámenes al ingreso
<i>Edad >40 años</i>	3 años 6 meses
<i>Presencia de malignidad</i>	No
<i>Frecuencia cardiaca >120</i>	183 lpm
<i>Desprendimiento epidérmico inicial >10%</i>	Si
<i>Concentración de urea >10 mmol/L</i>	5,83 mmol/L
<i>Concentración de glucosa sérica >14 mmol/L</i>	7,71 mmol/L
<i>Concentración de bicarbonato sérico <20 mmol/L</i>	22.7 mmol/L
<i>Total</i>	2

Tabla adaptada de: Fouchard et al., 2000

Si analizamos este caso, en la **Tabla 3** se puede ver que el paciente cumple con 2 de los 7 criterios con lo que se tiene un riesgo de mortalidad de 12.1%. Realizar este análisis es fundamental para determinar el pronóstico del paciente. No obstante, se debe hacer una inspección más a profundidad de la sintomatología. Al tener un paciente álgico con una afectación de más del 30% de la SCT tuvo que ser manejado en la unidad de terapia intensiva pediátrica. Cabe recordar que al paciente se le sometió a diferentes intervenciones quirúrgicas para el desbridamiento total de la piel comprometida lo que predispone a infecciones oportunistas.

Por otro lado, otra complicación que se puede presentar son secuelas oculares por la generación de una cicatriz conjuntival, esta manifestación puede presentarse años después de la resolución clínica de la enfermedad (Wetter y Camilleri, 2010). Sin embargo, el paciente desarrolló esta afectación en canto externo del ojo derecho durante la estancia hospitalaria; lo que provocó ojo seco.

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae, es una bacteria intracelular que carece de pared celular, por lo que no se lo puede clasificar como coco o bacilo. Se encuentra en las mucosas como la nariz, garganta y tráquea, así este microorganismo se puede transmitir de persona a persona por medio de aerosoles al momento de toser o estornudar (Waites et al., 2004 y Procop et al., 2018). Hay que tener en cuenta que se tienen un periodo de incubación de alrededor de 1-3 semanas, empero los síntomas pueden comenzar a presentarse desde el cuarto día de la infección y estos pueden ser muy similares a una rinoфарингitis aguda. Generando una clínica muy inespecífica en los primeros días de evolución, la misma que se puede presentar con: malestar general, alza térmica $>38^{\circ}$ C, congestión nasal y tos seca no productiva. Esta sintomatología se va desarrollando de manera gradual y no se presenta como una neumonía clásica. En la exploración clínica torácica se puede encontrar: roncus localizados y estertores aislados los cuales no siempre están presentes. Por otro lado, en una radiografía de tórax se evidencia bronconeumonía difusa con afectación de varios lóbulos sin la presencia de consolidaciones (Procop et al., 2018).

Si se realiza una comparación con este paciente, en su primera intervención por un facultativo, se puede ver que la sintomatología es muy similar a la descrita. Adicionalmente, se puede ver en la **Figura 1** la presencia de una neumonía apical derecha lo cual llevaría a pensar en una etiología bacteriana.

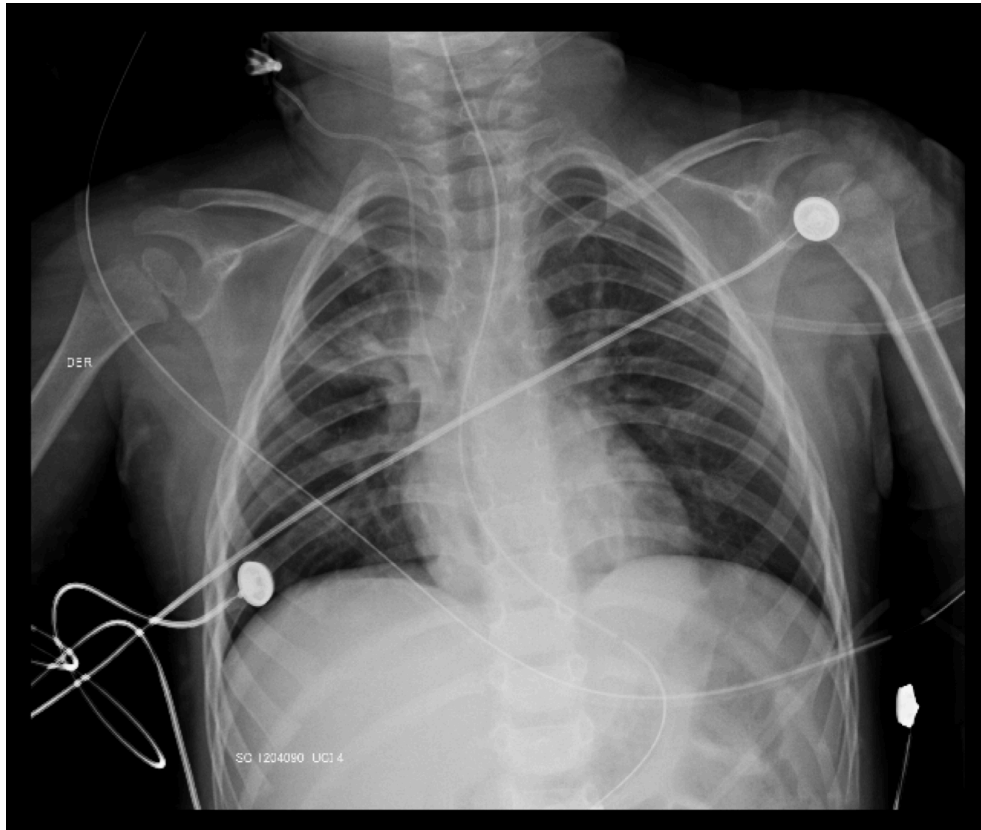


Imagen 3. Placa de tórax del paciente a su ingreso a emergencias. Reporta infiltrado apical derecho, con silueta cardiaca con impresión normal

Una vez que el paciente fue referido al hospital, durante su hospitalización se realizaron varios controles de biometría hemática, **Tabla 4**, para evaluar su evolución clínica. Se ha podido analizar que los parámetros con relación a los leucocitos, los cuales presentaron rangos normales. Otro parámetro a tomar en cuenta son los monocitos, pues su incremento se genera porque existe una mayor activación inmunitaria (Kohanim et al., 2016 y Lim et al., 2016). Como se puede evidenciar en el **Anexo 3** donde se detallan de la biometría hemática y química sanguínea. Sin embargo, hay que mencionar que los parámetros que se analizan aquí son los que tienen mayor significancia estadística.

Tabla 4. Resumen de valores de laboratorio, de la fórmula leucocitaria durante la hospitalización del paciente.

<i>Biometria hematica</i>				
<i>Fecha de realización</i>	26/10/18	29/10/18	5/11/18	18/11/18
<i>Leucocitos (K/uL)</i>	4,7	3,50	4,13	8,97
<i>Neutrofilos %</i>	71,7	53,1	32,7	41,7
<i>Linfocitos %</i>	24,9	34,8	60,8	38,1
<i>Monocitos %</i>	2,1	11,7	3,1	15,6
<i>Eosinófilos %</i>	0,9	0	3,4	2

Durante la estancia hospitalaria para tener una mejor aproximación diagnóstica se pueden realizar cultivos de secreciones de esputo, sanguíneo o de piel. Se tienen que tomar en cuenta que estos cultivos pueden dar un resultado negativos. Como ya se explicó anteriormente este microorganismo necesita un medio enriquecido para su crecimiento, en otras palabras no puede crecer en medios habituales (Waites et al., 2004).

La afectación pulmonar se puede explicar por las siguientes manifestaciones inmunológicas; al momento que este microorganismo llega al tracto respiratorio inferior, se tiene una activación de los macrófagos que comienzan la fagocitosis y quimiotaxis de células hacia el sitio de inflamación. Aquí se genera una infiltración mediada por células CD4+, linfocitos B y células plasmáticas; esto se puede manifestar radiológicamente como infiltrados pulmonares. Al mismo tiempo, se libera TNF-alfa, interferón gama, e interleucinas (IL1, IL6, IL10, IL 18). Dependiendo el grado de activación de estas células inmunitarias y de estimulación de citosinas pueden generar un daño mucho más severo en los pulmones (Waites et al., 2004). Sin embargo, los pulmones pueden tener una recuperación más pausada sin la utilización de antibioticoterapia, esta puede ir desde los 10 días a las 6 semanas (Procop, G., et al 2018).

Para el tratamiento de esta enfermedad se pueden usar muchas estrategias, pero para esto hay que tener en cuenta que las especies de los *Mycoplasmas* tienen una resistencia a los beta lactamicos, vancomicina, sulfamidas, trimetropin y rifampicina. Sin embargo,

Mycoplasma pneumoniae es sensible a quinolonas, clindamicina, macrólidos (eritromicina). Hay que tener en cuenta que según la literatura, esta infección puede ser autolimitada sin la utilización de antibióticos, dentro de un periodo de 3-10 días desde el inicio de la enfermedad. (Procop, G., et al 2018). Las inmunoglobulinas, ha tenido un papel muy importante por lo que se generan resultados positivos con la evolución de la enfermedad. No obstante, no se ha podido establecer el papel que estas tienen. En resumen, el no utilizar inmunoglobulinas durante el tratamiento de esta enfermedad puede incrementar en 67.5 veces el riesgo de muerte (Gravante et al., 2007). En este caso en particular, la intervención clínica fue fundamental. Desde los primeros días de hospitalización se comenzó con una terapia a base de corticoides, antibioticoterapia (Meropenem), inmunoglobulinas y analgesia todas estas por vía intravenosa. Otra terapia que fue fundamental en este caso fueron las curaciones que se realizaban periódicamente. Esto ayudó a para el paciente tenga una mínima alteración dérmica.

Discusión

La presentación clínica de esta patología se puede llegar a confundir con otras patologías más conocidas y más comunes en la infancia como: eritema infeccioso, sarampión y varicela. Tomando en consideración que todas estas enfermedades se presentan con una clínica relacionada con exantemas. Es importante mencionar que a pesar de que la madre del paciente refiere que tiene todas las vacunas, las vacunas no garantizan una inmunización absoluta. Esto se debe a posibles respuestas inmunológicas individuales, eventuales presencias de anticuerpos maternos, problemas con la cadena de frío u otros problemas puede dejar anualmente grupos susceptibles (Delpiano et al., 2015). Por lo cual es imprescindible sospechar de una reinfección como primera causa. Sin embargo, se han descartado todas estas patologías ya que las lesiones presentaban un tamaño mayor a 3 cm de diámetro con desprendimiento epitelial que abarcaba el 90% del cuerpo exceptuando plantas de los pies.

Uno de las teorías por lo cual se produjo Necrosis Epidérmica Tóxica es la utilización de analgésicos y antibióticos en una primera instancia, se tiene que mencionar que no se conoce que medicamentos se utilizaron antes de que se presente las lesiones bullosas en la piel. Adicionalmente, el paciente probablemente ya presentaba una infección por *Mycoplasma pneumoniae*, por lo que la madre refirió en primera instancia alza térmica y la tos antes de presentar las lesiones epiteliales. La sobreexposición de los fármacos podrían ser la causa de la reacción inmunitaria exacerbada ya que la producciones los metabolitos oxidados de las drogas pueden generar una modificación en las células T que llevan a alteración en los queratinocitos y pueden ser responsables de la descamación de la piel y la formación de ampollas (Letko et al., 2005).

Por otro lado, la presencia de *Mycoplasma pneumoniae* y las lesiones que se producen en la piel no se encuentran muy bien definidas y existen teorías que pueden sustentar esta alteración. La primera es por que puede haber una proliferación policlonal de células B, presencia de anticuerpos, depósitos de complejos inmunes y activación del complemento. Esto hace que se genere un mimetismo molecular entre la molécula de adhesión P1 que presenta *Mycoplasma* y una activación de los antígenos de keratinocitos. Tampoco hay una explicación si existe algún activación de la vía de Fas-Fas ligando para que se genere una apoptosis celular (Canavan et al., 2015).

Es por esta razón que se debería realizar una investigación más a fondo de esta enfermedad y la posible asociación entre una reacción producida por medicamentos más la infección por esta bacteria. No obstante la adecuada intervención y manejo clínico de este paciente fue indispensable para tener una mejoría clínica marcada.

Conclusiones

1. El poder generar un análisis preciso y a tiempo pueden ayudar a una oportuna recuperación de un paciente con NET. Al principio se discutió sobre los diferentes diagnósticos diferenciales. Al comparar las enfermedades que pueden ser más probables durante la infancia y con ello analizando los diferentes tipos de lesiones que comienzan desde la cara y que se pueden dispersar hacia todo el cuerpo. Es probable que se realice un diagnóstico inapropiado de esta enfermedad. Esto puede pasar básicamente porque puede simular diferentes enfermedades hasta que la enfermedad se llegue a instaurar de manera mucho más notoria. Una ayuda que puede ser útil es la utilización de estudios inmunológicos para determinar si existe o no infección contra *Mycoplasma pneumoniae*. Sino sale positiva esta prueba se tiene que recurrir a las clasificaciones de las enfermedades por medio de la afectación de la piel.
2. Una vez obtenido el diagnóstico, investigar la fisiopatología sobre los hallazgos cutáneos y pulmonares es el siguiente paso a seguir. Se puede evidenciar fácilmente las lesiones que se tienen en la placa de tórax o por la observación de las lesiones que abarcan una afectación de la piel en más del 30%. La respuesta inmunológica que se obtienen por el consumo de medicamentos y por la infección de *Mycoplasma pneumoniae* son muy parecidas, con la única diferencia que los medicamentos no generan una afectación pulmonar. De esta manera, la manifestación cutánea se genera por la activación del factor necrosis tumoral alfa, presencia de linfocitos T CD4 que se encuentra en la dermis y CD8 ubicada en la epidermis. Una activación sinérgica más la expresión del HLA-DR induce la apoptosis celular que lleva a la destrucción epidérmica. Por otro lado, en el pulmón lo que se puede hallar es una inflamación que se produce principalmente por la fagocitosis del microorganismo. Liberándose los

mismos mediadores inflamatorios que se producen en la piel a excepción del óxido nítrico. Mucho depende el grado de activación de estas células inmunitarias para que se pueda presentar una mayor afectación celular.

3. Ante la presencia de una clínica que no concuerda con una patología típica de la infancia, es necesario realizar un examen físico completo para poder evidenciar lesiones cutáneas. Si presenta lesiones, hay que ver el tamaño, la progresión y presencia de descamaciones. Si presenta estas alteraciones el manejo debe ser multidisciplinario y en un hospital de tercer nivel. Se debe pensar en *Mycoplasma pneumoniae*, si se presentan estas lesiones en la infancia y se debe realizar IgM, IgG de *Mycoplasma pneumoniae* para obtener un diagnóstico. Si estas pruebas salen negativas, se tienen que reinterrogar a la familia para saber a que medicamento exactamente estuvo expuesto el paciente. Por otro lado, las complicaciones que se pueden generar durante la hospitalización pueden ser varios como infección asociados a los cuidados de la salud, alteraciones epidérmicas generados por la cicatrización como fimosis del prepucio o afectación de la conjuntiva ocular generando una apertura del párpado. Para concluir no se ha podido encontrar si existe o no una predisposición a infecciones pulmonares como neumonías a repetición. Por esta razón se debería realizar más estudios prospectivos para determinar el riesgo que tienen estos pacientes después de la resolución clínica.
4. Después de una investigación de esta enfermedad se han encontrado estudios retrospectivos, donde analizan todos los parámetros como edad, biometría hemática, factores de inflamación. Sin embargo no se ha podido encontrar bibliografía que pueda decir cuales son las alteraciones a futuro que puede tener un paciente con esta

historia clínica con respecto a la hipersensibilidad que pueden presentar a un fármaco o la susceptibilidad ante alguna infección. Por esta razón se necesita más estudios al respecto, tanto prospectivos como genéticos para saber si existe algún desencadenante genético que se relacione con la infección de *Mycoplasma pneumoniae* para el desencadenamiento de esta enfermedad.

Bibliografía

- Bastuji-Garin, S., & et., al. (1993). *Clinical Classification of Cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme*. 129, 92–96.
- Canavan, T. N., Mathes, E. F., Frieden, I., & Shinkai, K. (2015). Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(2), 239-245.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.06.026>
- Delpiano, L., Astroza, L., & Toro, J. (2015). Sarampión: la enfermedad, epidemiología, historia y los programas de vacunación en Chile. *Rev chilena*, 32(4), 417-429. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v32n4/art08.pdf>
- Fouchard, N., Bertocchi, M., Roujeau, J.-C., Revuz, J., Wolkenstein, P., & Bastuji-Garin, S. (2000). SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*, 115(2), 149–153. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x>
- Frey, N., Jossi, J., Bodmer, M., Bircher, A., Jick, S. S., Meier, C. R., & Spöndlin, J. (2017). The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(6), 1240–1247. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.031>
- García, A., Lozano, M., & Fernández, C. (2013). Infección por parvovirus B19. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz-España. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/b19.pdf>
- Gravante, G., Delogu, D., Marianetti, M., Trombetta, M., Esposito, G., & Montone, A. (2007). Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 11, 119–127.
- Hsu, D. Y., Brieva, J., Silverberg, N. B., Paller, A. S., & Silverberg, J. I. (2017). Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(5), 811-817.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.024>
- Kohanim, S., Palioura, S., Saeed, H. N., Akpek, E. K., Amescua, G., Basu, S., ... Chodosh, J. (2016). Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis – A Comprehensive Review and Guide to Therapy. I. Systemic Disease. *The Ocular Surface*, 14(1), 2–19. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.10.002>
- Letko, E., Papaliadis, D. N., Papaliadis, G. N., Daoud, Y. J., Ahmed, A. R., & Foster, C. S. (2005). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 94(4), 419–436. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61112-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61112-X)
- Lim, V. M., Do, A., Berger, T. G., Nguyen, A. H., DeWeese, J., Malone, J. D., ... Grossman, R. (2016). A decade of burn unit experience with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic

Epidermal Necrolysis: Clinical pathological diagnosis and risk factor awareness. *Burns*, 42(4), 836–843. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.01.014>

Mandell, G., Douglas, J., & Dolin, R. (2012). *Enfermedades infecciosas*. Barcelona-España: Elsevier.

Mayo Clinic. 2010. Eritema infeccioso. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/parvovirus-infection/symptoms-causes/syc-20376085?p=1>

Procop, G, et al (2018) *Diagnóstico microbiológico, Texto y atlas*. Wolters Kluwer, 7ma edición. Barcelona España.

Reyes, et al. (2010). Eritema infeccioso o quinta enfermedad. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 27 (1), 56-60. <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2010/bis101k.pdf>

Siedner-Weintraub, Y., Gross, I., David, A., Reif, S., & Molho-Pessach, V. (2017). Paediatric Erythema Multiforme: Epidemiological, Clinical and Laboratory Characteristics. *Acta Dermato Venereologica*, 97(4), 489–492. <https://doi.org/10.2340/00015555-2569>

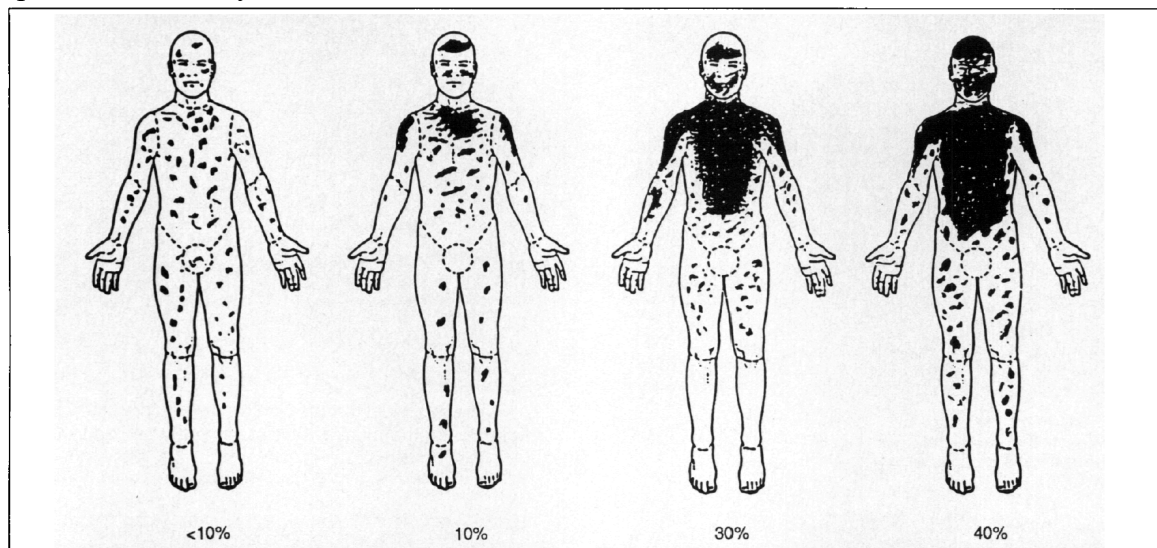
Sokumbi, O., & Wetter, D. A. (2012). Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: A review for the practicing dermatologist. *International Journal of Dermatology*, 889–902.

Waites, K. B., & Talkington, D. F. (2004). *Mycoplasma pneumoniae* and Its Role as a Human Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(4), 697–728. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.697-728.2004>

Wetter, D. A., & Camilleri, M. J. (2010). Clinical, Etiologic, and Histopathologic Features of Stevens-Johnson Syndrome During an 8-Year Period at Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(2), 131–138. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0379>

Anexos

Anexo A. Ejemplos esquemáticos de la distribución usual del desprendimiento epitelial. Síndrome de Stevens-Johnson (menores 10%) y en la enfermedad de Necrosis Epidérmica Tóxica (mayores 10%). Menor al 10 %, lesiones dispersas y que no confluyen entre si; 10%, lesiones que confluyen entre si; 30%, grandes áreas de desprendimiento epitelial; 40%, mayoría del tronco



Fuente: Bastuji-Garin & et., al, 1993

Anexo B. Rangos de mortalidad y de riesgo relativo de acuerdo a los niveles SCORTEN

SCORTEN	No. of patients	Mortality rate		Odds ratio (95% CI ^a)
		Percent	95% CI	
0-1	31	3.2	(0.1-16.7)	1
2	66	12.1	(5.4-22.5)	4.1 (0.5-35.2)
3	34	35.3	(19.8-53.5)	14.6 (2.0-138.0)
4	24	58.3	(36.6-77.9)	42.0 (4.8-367.0)
≥ 5	10	90.0	(55.5-99.8)	270.0 (15.0-487.0)

^aConfidence interval, SCORTEN represents the number of abnormal parameters among the seven independent prognosis factors (a weight of 1 was assigned to each independent parameter).

Fuente: Fouchard et al., 2000

Anexo C. Tabla comparativa de parámetros clínicos datos de laboratorio

Clinical parameters at time of admission	Died (mean ± SD, n = 18)	Survived (mean ± SD, n = 58)	t-test p-value
LOS	12.28 ± 11.23	16.16 ± 11.41	
* Age	65.83 ± 21.21	50.76 ± 17.5	<0.01
Heart rate (beats/min)	108.17 ± 26.17	106.2 ± 22.23	0.85
* Temperature (°C)	36.84 ± 0.83	37.4 ± 0.91	0.01
%BSA affected	60.56 ± 27.74	60.41 ± 29.98	0.92
BMI	29.75 ± 9.46	29.63 ± 8.24	0.51
* WBC (K/μL)	6.46 ± 4.17	10.18 ± 8.97	0.03
RBC (M/μL)	3.64 ± 0.65	3.77 ± 0.72	0.43
Hemoglobin (gm/dL)	11.1 ± 1.86	11.29 ± 2.1	0.65
* Platelet count (K/μL)	158.89 ± 81.57	237.47 ± 92.71	<0.01
Neut Abs (K/μL)	4.81 ± 3.61	7.91 ± 7.66	0.06
Lymph Abs (K/μL)	0.92 ± 0.87	1.94 ± 5.88	0.19
* Mono Abs (K/μL)	0.40 ± 0.26	0.61 ± 0.51	0.02
Eos Abs (K/μL)	0.26 ± 0.66	0.23 ± 0.38	0.91
Glucose (mg/dL)	174 ± 59.34	147.66 ± 68.08	0.08
CO ₂ (mEq/L)	21.94 ± 4.33	23.95 ± 4.27	0.07
Sodium (mEq/L)	137.67 ± 5.94	135.2 ± 4.62	0.30
* Potassium (mEq/L)	4.47 ± 0.81	4.1 ± 0.57	0.04
Chloride (mEq/L)	108.56 ± 7.60	104.2 ± 6.08	0.09
Calcium (mg/dL)	7.90 ± 0.67	7.9 ± 0.76	0.84
* BUN (mg/dL)	43.78 ± 25.42	20.14 ± 16.57	<0.01
Creatinine (mg/dL)	1.57 ± 0.65	1.3 ± 1.74	0.11
ALT (Units/L)	49.06 ± 36.35	78.1 ± 151.42	0.17
AST (Units/L)	68.78 ± 92.94	53.67 ± 51.33	0.61
Alkphos (Units/L)	87.94 ± 45.56	69.37 ± 50.97	0.25

LOS: length of stay; BSA: body surface area; BMI: body mass index; WBC: white blood cells; RBC: red blood cells; Neut: neutrophils; Lymph: lymphocytes; Mono: monocytes; Eos: eosinophils; CO₂: carbon dioxide; BUN: blood urea nitrogen; ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; Alkphos: alkaline phosphatase.

* Denotes a statistically significant clinical variable with p-value <0.05 as calculated by t-test.

Fuente: (Lim et al., 2016)

