

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Jeldres M, De Boni D, García F y col.
Síndrome de Stevens-Johnson en una mujer con cáncer de mama en tratamiento con doxorubicina-ciclofosfamida. *Rev Arg Med* 2020;8[1]:76-79

Recibido: 30 de octubre de 2019.

Aceptado: 20 de diciembre de 2019.

¹ Doctor en Ciencias Médicas, investigador asociado del Instituto Pasteur de Montevideo y médico residente del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Udelar), Montevideo, Uruguay.

² Médica dermatóloga, Instituto Nacional del Cáncer (INCA), Montevideo.

³ Médico y profesor agregado. Medicina Interna, Clínica Médica, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Udelar), Montevideo.

⁴ Médico residente del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Udelar), Montevideo.

⁵ Médica internista, Instituto Nacional del Cáncer (INCA), Montevideo.

⁶ Médica oncóloga, asistente G2 del Servicio de Oncología Clínica y del Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Udelar), Montevideo.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTORES PARA CORRESPONDENCIA

Mathias Jeldres y Dahiana Amarillo.

Instituto Nacional del Cáncer, Joanico 3265 (11600), Montevideo, Uruguay.

Tel.: (+093) 56-5387. Correo electrónico:

Mathiasjeldres@gmail.com;

Dahiana.amarillo@gmail.com.

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON EN UNA MUJER CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO CON DOXORRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA

STEVENS-JOHNSON SYNDROME IN A WOMAN WITH BREAST CANCER TREATED WITH DOXORUBICIN-CYCLOPHOSPHAMIDE

M. Jeldres,¹ D. De Boni,² F. García,³ F. Melo,⁴ E. Cálvelo,⁵ D. Amarillo⁶

RESUMEN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones adversas cutáneas graves e infrecuentes. Se asocian al menos en un 90% a fármacos. Existen en la literatura escasos informes relacionados con agentes quimioterapéuticos. En este trabajo, reportamos el caso de una mujer portadora de cáncer de mama que, a los 12 días de la administración del primer ciclo de doxorubicina-ciclofosfamida, sufrió una reacción cutánea grave vinculada al SSJ.

PALABRAS CLAVE. Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TENS) are severe, uncommon cutaneous adverse reactions, associated to drugs in at least 90% of the cases. There are few reports in the literature associated with chemotherapeutic agents. In this work, we report the case of a woman with breast cancer, who 12 days after the administration of the first cycle of adriamycin-cyclophosphamide (AC) had a severe skin reaction linked to SJS.

KEY WORDS. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.

Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones adversas cutáneas graves y potencialmente mortales. El SSJ fue descrito por primera vez en 1956 en una serie de casos individuales de pacientes por el doctor Alan Lyell. Este síndrome y la NET son entidades infrecuentes, con una incidencia anual de uno a cinco casos por millón de habitantes para el SSJ, lo que aproximadamente triplica la frecuencia de la NET, con predominancia en el sexo femenino.

Ambas entidades se acompañan de erosión mucosa y afectación sistémica. La primera se define como un desprendimiento de la piel en <10% del área de la superficie corporal total, mientras que la NET implica >30% del área afectada. Los casos intermedios se consideran como de superposición (10-30%).

La tasa de mortalidad de estas afecciones oscila entre el 12% y el 30% dentro de las seis semanas, con dependencia del grado de desprendimiento cutáneo (1).

En general, más del 90% de los casos son inducidos por fármacos. Según el estudio EuroSCAR, que evaluó el riesgo de medicamentos para producir reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, su sigla en inglés), la nevirapina, la lamotrigina, la carbamacepina, el fenobarbital, la fenitoína, la asociación de trimetoprima y sulfametoxazol y otras sulfonilureas, el alopurinol y los oxicámicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encontrarían dentro del grupo de alto riesgo para producir SSJ (2).

Existe poca bibliografía que evidencie la relación entre estas reacciones adversas graves y los agentes farmacológicos utilizados en el tratamiento de quimioterapia en pacientes con cáncer. Se han reportado casos luego de la administración de metotrexato, docetaxel, paclitaxel y ciclofosfamida (3,4). Hasta la fecha, no encontramos ningún caso asociado al plan doxorubicina-ciclofosfamida, por lo que reportamos el caso clínico.

Caso clínico

La paciente, de 58 años, tenía hipertensión alta y dislipidemia y era portadora de un carcinoma mamario ductal infiltrante de grado histológico final (GHF) III, con receptor de estrógeno (RE) positivo, receptor de progesterona (RP) negativo, receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2, su sigla en inglés) negativo, antígeno ki-67, 70% y locorregionalmente avanzado. Se planteó un tratamiento neoadyuvante a base de doxorubicina-ciclofosfamida por cuatro ciclos, más un taxano secuencial.

La paciente cumplió con el primer ciclo de doxorubicina-ciclofosfamida y, a los 12 días, consultó en el servicio de urgencias por lesiones en el dorso de la mano derecha. De 24 horas de evolución, eran eritematosas, con ero-

sión de la piel y pérdida de solución de continuidad. Se verificaron una lesión costrosa malar en la cara, eritema perilesional y flictenas. En la evolución, las lesiones en la mano sufrieron un decolamiento hemorrágico, y la paciente sumó lesiones microampulares en el tronco superior con signo de Nikolski positivo. No mostró anomalías en la analítica sanguínea.

La paciente no recibió otra medicación en dicho período. Luego de valorar el conjunto con un dermatólogo, se planteó la posibilidad de SSJ, se suspendió el tratamiento de quimioterapia y se dejó a la paciente en observación. Esta manifestó una queratitis herpética en el ojo izquierdo, que se trató con aciclovir. La evolución de las lesiones fue buena y sin otras complicaciones.

Discusión y conclusiones

El SSJ y la NET representan espectros de una condición idiosincrática inusual que en más del 80% de los casos se asocia a fármacos (con un antecedente de exposición en las tres semanas anteriores) y es un fenómeno esporádico y aislado.

Su mecanismo patogénico no es del todo conocido. Se plantea, por un lado, la existencia de una reacción de hipersensibilidad retardada que desencadena la apoptosis de los queratinocitos, aunque no se descarta que la acción del medicamento pueda generar daño por algún mecanismo no inmunológico. Se plantea que el inicio de la reacción podría darse por la generación de neoantígenos a partir del fármaco, ya sea por su unión covalente a proteínas de la superficie celular, por interacciones no covalentes del fármaco con receptores de linfocitos T (LT) que generen su activación o por la interacción directa del fármaco con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) (5). La apoptosis de los queratinocitos es inducida por las células T citotóxicas a través de interacciones Fas-FasL y por la acción de varias citocinas. Adicionalmente, se ha descrito una proteína citolítica llamada granulinsina, que se encuentra en gránulos de LT y linfocitos citolíticos naturales y que se liberaría junto con las moléculas proteicas perforina y granzima, lo que generaría un daño queratinocítico (6).

Con respecto a la clínica, la afección cutánea suele aparecer en los primeros siete a veintidós días de exposición al fármaco. A menudo, el SSJ o la NET comienzan con un pródromo de fiebre, malestar general, anorexia, cefalea y erupción cutánea. Luego, se manifiestan con lesiones generalizadas cuya morfología puede variar con la evolución. Surgen como máculas eritematosas o purpúricas, predominantemente en la cara y el tronco, y el porcentaje de compromiso varía en las distintas entidades. Estas pueden ser pruriginosas y suelen ser indoloras (rara vez se manifiestan con dolor).

En la evolución, las lesiones se vuelven ampollas, lo cual es el resultado de la necrosis de los queratinocitos epidérmicos,

que ocasiona la separación subepidérmica evidenciada por el signo de Nikolski (desprendimiento de la epidermis de las capas inferiores de la piel al ejercer una leve presión). Luego, es posible que se vuelvan ulceradas y edematosas en un período que puede ir desde los primeros días hasta dos semanas. Aunque la piel es el órgano principalmente comprometido, hasta en un 90% de los casos es posible ver afecciones en las mucosas oral, ocular y genital. Pueden resultar afectados los sistemas respiratorios, digestivo, cardiovascular y urinario, con distinto espectro de gravedad (1,7).

Existe poca evidencia de agentes quimioterápicos antineoplásicos que se asocien con esta entidad y no se ha hecho un análisis sistemático. Determinar la causalidad del fármaco en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia puede ser difícil, dado que muchas veces se utilizan varios agentes de quimioterapia en combinación, además del uso simultáneo de otros fármacos para comorbilidades o el manejo de efectos adversos.

Se han reportado casos luego de la administración de metotrexato, docetaxel, paclitaxel, temozolomida, vincristina, bleomicina, gemcitabina, capecitabina, etopósido, pemetrexed y ciclofosfamida, entre otros fármacos. Adicionalmente, han aparecido de forma reciente asociaciones con nuevos medicamentos dirigidos a blancos moleculares (ribociclib, cetuximab, imatinib, rituximab y vemurafenib) (2). No encontramos ningún caso asociado al plan doxorrubicina-ciclofosfamida –como en el de nuestra paciente–, sino

sólo escasos reportes de casos aislados asociados a esta última droga.

La doxorrubicina es un agente antineoplásico, antibiótico, del grupo de las antraciclinas. Su mecanismo de acción es como intercalante del ácido desoxirribonucleico (ADN), y tiene mayor efecto citotóxico en la fase S del ciclo celular. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen los problemas cardiovasculares, las náuseas y los vómitos; en tanto, en lo dermatológico se destaca la alopecia (8).

La ciclofosfamida es un agente alquilante del grupo de las mostazas nitrogenadas. Los principales escenarios para su uso son el cáncer de mama, las neoplasias hematológicas y el sarcoma de Ewing, entre otros. Entre sus efectos adversos se destacan la mielosupresión, el poder emetógeno, y la cistitis hemorrágica. Su toxicidad en la piel produce alopecia y hay escasos reportes (menos del 1%) de casos NET. Se han descrito casos de SSJ y NET en pacientes que recibieron ciclofosfamida como inmunosupresor (9) y, también, en pacientes con cáncer, como antineoplásico (8).

Si bien podemos plantear que, en nuestro caso, la ciclofosfamida puede haber sido la droga responsable, siempre es importante ser cuidadosos con el diagnóstico etiológico en estas oportunidades. Cabe remarcar que este caso no había recibido otro tipo de medicación nueva más allá de la quimioterapia, pero no podemos asegurar que la doxorrubicina no haya estado involucrada, por lo que se suspendieron ambos tratamientos y la paciente continuó con taxanos. [RAM](#)

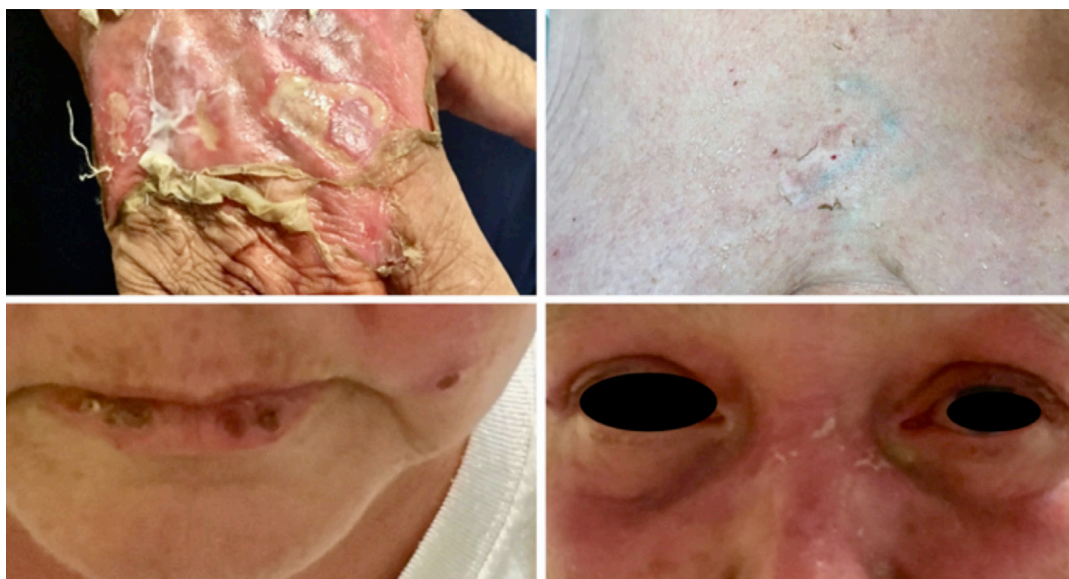


Figura 1.

Referencias bibliográficas

1. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):173.e1-13; quiz 185-6
2. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128(1):35-44
3. Assier-Bonnet H, Aractingi S, Cadranet J, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by cyclophosphamide: report of two cases. *Br J Dermatol* 1996;135(5):864-6
4. Diab O, Mcentire D, Kassim T, et al. Docetaxel-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with metastatic prostate adenocarcinoma. *Case Rep Oncol Med* 2019;2019:7928752
5. Eginli A, Shah K, Watkins C, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118(2):143-7
6. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14(12):1343-50
7. Eginli A, Shah K, Watkins K. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Cutan Drug Eruptions Diagnosis, *Histopathol Ther [Internet]*. 2017;118(2):143-714
8. *BC Cancer Drug Manual, DoxorubicinDeveloped*: Sep 1994, Revisado: 1 de mayo de 2019. Cyclophosphamide Limited Revision: mar 2006, ago 2006, 1 jun 2011, 1 oct 2011, 1 jun 2013
9. Sasak G, Zemheri E, Ozkok A. Toxic epidermal necrolysis due to cyclophosphamide. *Clin Exp Nephrol* 2016;20(4):660-1