

## Síndrome de Stevens-Johnson asociado a neumonía atípica

M. Modesto Alapont<sup>a</sup>, S. Reyes Calzada<sup>a</sup>, E. Calabuig Muñoz<sup>b</sup> y D. Nauffal Manzur<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

El síndrome de Stevens-Johnson se caracteriza por un exantema generalizado asociado a fiebre alta, síntomas catarrales y mucositis. Ha sido relacionado con varias etiologías, entre las que destacan numerosos fármacos y algunos agentes productores de neumonías atípicas, y puede llegar a ser mortal hasta en el 5% de las ocasiones.

Presentamos el caso de una paciente joven con una neumonía atípica bilateral que se acompañó de un exantema generalizado muy importante y requirió ingreso en la Unidad de Grandes Quemados de nuestro hospital. Fue diagnosticada de síndrome de Stevens-Johnson tras neumonía atípica por *Mycoplasma pneumoniae* con confirmación microbiológica y anatomopatológica.

**Palabras clave:** Neumonía atípica. Síndrome de Stevens-Johnson. *Mycoplasma pneumoniae*.

### Introducción

La neumonía complicada constituye una entidad de considerable trascendencia por su morbimortalidad. A su vez, el síndrome de Stevens-Johnson, aunque también ha sido asociado a otras causas, es quizá la complicación clínicamente más espectacular de la neumonía atípica. Su escasa incidencia (entre 1,2 y 6 casos al año por 1.000.000 de habitantes<sup>1</sup>) y algunos aspectos todavía no aclarados de este proceso condicionan el estudio de un cuadro consistente en un exantema generalizado y acompañado de fiebre alta, síntomas catarrales y afectación de dos o más mucosas con su clínica correspondiente (inyección conjuntival, fotofobia, odinofagia, prurito, disuria, etc.) que, de progresar rápidamente y llevar a una extensión importante de la necrosis dérmica, puede constituir una complicación grave e incluso mortal de una neumonía atípica.

Correspondencia: Dr. M. Modesto Alapont.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: manumalap@ono.com

Recibido: 20-11-2002; aceptado para su publicación: 12-12-2002.

### Stevens-Johnson syndrome associated with atypical pneumonia

Stevens-Johnson syndrome is characterized by generalized exanthema associated with high fever, catarrhal symptoms and mucositis. Various etiologies have been implicated, particularly numerous medications and certain agents of atypical pneumonia. Stevens-Johnson syndrome leads to death in up to 5% of cases.

We describe the case of a 30-year-old woman with bilateral atypical pneumonia accompanied by severe generalized exanthema that required hospitalization in the serious burns unit of our hospital. She was diagnosed with Stevens-Johnson syndrome following atypical pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* with microbiological and pathological confirmation.

**Key words:** Atypical pneumonia. Stevens-Johnson syndrome. *Mycoplasma pneumoniae*.

### Observación clínica

Presentamos el caso de una mujer de 30 años que acudió al hospital por fiebre y deterioro del estado general. Entre sus antecedentes personales únicamente destacaba que había sido amigdalectomizada y polipectomizada en la infancia por frecuentes catarros de las vías respiratorias superiores, tras uno de los cuales acaeció un exantema autolimitado. Los 5 días previos a su ingreso la paciente comenzó con un proceso catarral epidémico familiar que cursó con rinorrea, tos seca y escasos sibilantes, y que se asoció con un deterioro progresivo del estado general, cefalea, otalgia, odinofagia, sensación nauseosa sin vómitos, estreñimiento, dolor torácico bilateral de tipo pleurítico y leve sensación disneica. A pesar de iniciar antibioterapia con amoxicilina-ácido clavulánico, el cuadro empeoró apareciendo diarrea líquida con 8 deposiciones en 24 h y fiebre, motivo por el cual acudió a urgencias.

En la exploración física destacaban un quebrantamiento del estado general, fiebre de 38,1 °C, taquicardia con frecuencia cardíaca de 118 lat/min, taquipnea de 24 respiraciones/min y saturación de oxígeno respirando aire ambiente del 92%. En la orofaringe se hallaron pequeñas placas pultaceohemorrágicas en el velo del paladar blando, sin que se encontraran adenopatías en territorios accesibles. La auscultación pulmonar puso de manifiesto crepitantes en ambas bases pulmonares, más importantes en la izquierda. Los datos de laboratorio mostraban en el hemograma un recuento de leucocitos de  $7 \times 10^9$  células/l con un 82,5% de neutrófilos y ligera anemia (hemoglobina de 11,1 g/dl



Fig. 1. Exantema cutáneo generalizado constituido por placas eritemato-violáceas pruriginosas con lesiones papulovesiculosas en su centro (lesiones en diana o *target*), localizadas en la espalda de la paciente.



Fig. 2. Conjuntivitis mucopurulenta y mucositis oral.

con hematocrito del 33,6% y volúmenes eritrocitarios normales). En la bioquímica los iones eran normales, pero había una elevación de las transaminasas (aspartatoaminotransferasa [AST] de 57 UI/l, alaninoaminotransferasa [ALT] de 56 UI/l) y de la lactato deshidrogenasa (LDH; 285 UI/l). En la hemostasia destacaba un fibrinógeno de 851 mg/dl y la gasometría arterial del ingreso respirando aire ambiente reflejaba una  $pO_2$  de 55 mmHg, una  $pCO_2$  de 33 mmHg, un pH de 7,53, ion bicarbonato de 27 mmol/l y  $SaO_2$  del 92%. La radiografía de tórax presentaba un aumento de densidad en el campo medio derecho y en el inferior izquierdo indicativo de condensación neumónica bilateral.

Tras su ingreso en el Servicio de Neumología con el diagnóstico de neumonía atípica bilateral con insuficiencia respiratoria parcial y alcalosis respiratoria, se instauró antibioterapia intravenosa con una cefalosporina de tercera generación asociada a un macrólido, junto con tratamiento antipirético, analgésico y broncodilatador inhalado, así como fluidoterapia y oxigenoterapia con  $FiO_2$  de 0,35. Al segundo día de ingreso, pese a la mejoría evidente de la situación respiratoria y la ausencia de progresión de las imágenes radiográficas, apareció, de forma rápida pero progresiva, un exantema cutáneo generalizado (fig. 1) constituido por placas eritematovioláceas pruriginosas con lesiones papulovesiculosas en su centro (lesiones en diana o *target*). Además se asoció una conjuntivitis mucopurulenta bilateral y una mucositis generalizada en las regiones orofaríngea, digestiva, urinaria y vaginal. Tras consultar con los servicios de oftalmología y dermatología de nuestro hospital, y con el diagnóstico clínico de síndrome de Stevens-Johnson con probable origen en la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*, se añadieron al tratamiento colirios

midriáticos, de tobramicina y de glucocorticoides, colutorios antisépticos y curas locales de agua sulfatada y clorhexidina acuosa junto con tetraciclinas sistémicas. A pesar de todo ello, el cuadro se extendió de modo fulminante, llamando la atención la escasa afectación del estado general de la paciente durante los picos febriles y la intensidad de la mucositis (fig. 2) con afectación de toda la mucosa digestiva que dificultaba la ingesta hídrica y alimenticia (manifestada como disfagia y diarrea), urinaria (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y urgencia miccional), vaginal y conjuntival.

Al quinto día de ingreso hospitalario, considerando la posibilidad de que el cuadro se debiera al tratamiento con betalactámicos, se sustituyeron éstos por quinolonas sistémicas, se añadieron glucocorticoides por vía intravenosa y la paciente fue trasladada a la Unidad de Grandes Quemados por extensión total de las lesiones a un 15% de su superficie corporal. En el control analítico destacaban: potasio de 2,7 mEq/l, ALT de 75 UI/l, LDH de 291 UI/l y hematocrito del 27,9%, con un valor de hemoglobina de 9,1 g/dl, permaneciendo el resto de los parámetros dentro de la normalidad. Tras permanecer 10 días en dicha unidad, en tratamiento con crema de sulfadiazina argéntica, la paciente presentó una importante mejoría del exantema y fue trasladada nuevamente al Servicio de Neumología. Fue dada de alta hospitalaria el decimotercero día de ingreso, asintomática y con control radiográfico de tórax normal. A los 28 días del alta se evidenció buen estado general con recuperación clínica completa, excepto por la presencia de lesiones cutáneas hiperpigmentadas como secuela.

Durante su estancia hospitalaria se extrajeron hemocultivos seriados, urinocultivo, coprocultivo, cultivo de frotis faríngeo, cultivo de virus en frotis faríngeo, cultivo de virus en úlceras

orales, cultivo de frotis conjuntival, cultivo de exudado cutáneo y cultivo de esputo, y se hicieron determinaciones de parásitos en heces, test de Graham, antígeno de *Legionella pneumoniae* en orina y serología de *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittacci*, *Coxiella burnetii* (anticuerpos antifase 1 y anticuerpos antifase 2), además de tinción de Ziehl-Neelsen de esputo ( $\times 2$ ), resultando todos ellos negativos. Asimismo resultaron negativas las serologías agudas para el virus del sarampión (IgG, enzimoimmunoanálisis [ELISA], 1/5.000; IgM, ELISA, negativo) y para virus de Epstein-Barr (IgG VCA, ELISA, positivo; IgM VCA, ELISA, negativo). La IgM por ELISA, de *M. pneumoniae* resultó negativa en el momento del ingreso y se positivizó a los dos meses, volviéndose a negativizarse a los 6 meses, mientras que la IgG (ELISA), que era negativa en el ingreso y a los dos meses, se positivizó al semestre del ingreso, confirmando el diagnóstico etiológico. También la biopsia cutánea realizada resultó ser característica de eritema polimorfo y permitió apoyar el diagnóstico clínico inicial, descartando el síndrome de la piel escaldada por estafilococos.

## Discusión

Aproximadamente una cuarta parte de las neumonías adquiridas en la comunidad son causadas por microorganismos responsables de las neumonías atípicas<sup>2-4</sup>, de los cuales el principal agente es *M. pneumoniae*<sup>3</sup>, un germen que, pese a poder afectar a todas las edades, lo hace con más frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes.

Tras un período de incubación de en torno a las dos o tres semanas, el paciente puede desarrollar un cuadro de neumonía atípica asociado o no a otras infecciones de las vías respiratorias superiores y óticas, como traqueobronquitis, miringitis y otitis, de las que también puede responsabilizarse a *M. pneumoniae*. El diagnóstico etiológico se realiza habitualmente por serología con técnicas de fijación del complemento o ELISA<sup>2,5</sup>. Se han descrito gran variedad de complicaciones extrapulmonares, entre las que destacan la meningoencefalitis, meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa, anemia hemolítica, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, miopericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueos cardíacos, artritis y lesiones cutáneas, especialmente exantemas (maculares, maculopapulares, morbiliformes, papulovesiculares o petequiales), síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso y urticaria<sup>6,7</sup>.

*M. pneumoniae* es la causa más frecuente de eritema en las neumonías<sup>8</sup> y el patógeno respiratorio que con más frecuencia desencadena el síndrome de Stevens-Johnson. Para algunos autores un 7% de las neumonías por *M. pneumoniae* pueden presentar este síndrome<sup>2</sup>, que también puede aparecer sin neumonía asociada<sup>4,6</sup>. Aunque diversos investigadores lo asocian con un aumento de sensibilidad a los antibióticos en presencia de infección por *M. pneumoniae*<sup>2</sup>, realmente no se conoce la patogenia de esta entidad, que afecta con frecuencia a jóvenes, a varones más que a mujeres, y que ha sido recientemente diferenciada del eritema multiforme mayor por su epidemiología, etiología y gravedad<sup>9</sup>. El síndrome de Stevens-Johnson se caracteriza por un exantema generalizado con lesiones en diana, iris o *target* (máculas con centro y bordes activos, de extensión centrífuga,

que provocan ampollas con halo eritematoso), lesiones atípicas y descamación cutánea, de predominio facial y troncular superior, con fiebre alta y síntomas catarrales, así como afectación de dos o más mucosas con su correspondiente clínica: inyección conjuntival, fotofobia, odinofagia, prurito, disuria, etc. El diagnóstico sindrómico es clínico y se confirma con biopsia cutánea, mientras que el origen infeccioso requiere la confirmación serológica<sup>5</sup>. Llegado este punto, cabe señalar que la etiología de dicho síndrome constatada con mayor frecuencia son los fármacos, seguidos de la neumonía atípica por *M. pneumoniae* y por el virus herpes<sup>8</sup>. En el caso relatado, además de la confirmación serológica, existen datos a favor de la etiología bacteriana y en contra del origen farmacológico o vírico del cuadro, como son la aparición del exantema durante la primera semana tras el inicio del proceso y la rapidez de la progresión de las lesiones<sup>1</sup>.

La gravedad del cuadro la marcan la velocidad de instauración y la extensión de la necrosis cutánea junto con sus frecuentes complicaciones, como deshidratación, insuficiencia renal prerrenal, neumonitis intersticial, síndrome de distrés respiratorio del adulto y sobre todo shock séptico por sobreinfección, siendo esta última la causa más frecuente de muerte en los pacientes que sufren el síndrome de Stevens-Johnson.

## Agradecimientos

Deseamos dar las gracias a la Unidad de Grandes Quemados y a los Servicios de Oftalmología, Dermatología y Microbiología de nuestro hospital por el interés docente mostrado y su colaboración clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
2. Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 2018-27.
3. Barlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1988;26:811-38.
4. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508-15.
5. Ali NJ, Sillis M, Andrews BE, et al. The clinical spectrum and diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *QJM* 1986;58: 241.
6. Lieberman D, Schaeffer F, Boldur I, Lieberman D, Horowitz S, Friedman MG, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51:179-84.
7. Tay YK, Huff JC, Weston WL. *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:757-60.
8. Cherry JD. Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 1):47-51.
9. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlation 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.