

Síndrome de Stevens-Johnson, radioterapia y probable relación con amifostina

Steven-Johnson syndrome after radiotherapy and probably related to amifostine

Yesika Ríos Kavadoy¹, J. L. Muñoz García¹, J. A. González Ferreira¹, I. Rodríguez Nevado², D. de Argila Fernández Durán², A. Cháves Álvarez²

¹Servicio de Oncología Radioterápica. ²Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz. España.

Correspondencia:

Yesika Ríos Kavadoy
Damián Téllez Lafuente, 5-6° B
06010 Badajoz - España
Tel.: +34924260558/924218127
e-mail: etorres@wanadoo.es

Resumen

El síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad inflamatoria aguda originada por una hipersensibilidad que incluye la piel y las membranas mucosas. Puede ser inducida por muchos factores precipitantes, desde agentes farmacológicos hasta una infección. La incidencia de reacciones cutáneas severas secundarias a amifostina es inferior al 1%, siendo el síndrome de Stevens-Johnson una de ellas. Nosotros comunicamos un caso de síndrome de Stevens-Johnson en probable relación con la administración subcutánea de amifostina subcutánea durante radioterapia.

(Ríos Kavadoy Y, Muñoz García JL, Ferreira González JA, Rodríguez Nevado I, De Argila Fernández Durán D, Cháves Álvarez A. Síndrome de Stevens-Johnson, radioterapia y probable relación con amifostina. Med Cutan Iber Lat Am 2007;35:200-202)

Palabras clave: amifostina, radioterapia, Síndrome de Stevens-Johnson.

Summary

The Stevens-Johnson syndrome is an acute inflammatory disease, caused by hypersensitivity of the skin and mucous membrane. It can be induced by many precipitant factors, including pharmacological agents and infections. The incidence rate of severe secondary cutaneous reactions is less than 1%, the Stevens-Johnson syndrome being one of them. We report a case of Stevens-Johnson syndrome probably related to subcutaneous amifostine administration during radiotherapy procedure.

Key words: amifostine, radioterhapy, Stevens-Johnson syndrome.

Amifostina es un trifosfato orgánico que protege de forma selectiva los tejidos normales de la toxicidad de la radioterapia y quimioterapia, sin tener efecto sobre el tejido tumoral y que, administrada antes de cada fracción de radioterapia, reduce de forma significativa la incidencia de xerostomía aguda y tardía en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, sin comprometer la eficacia de la radioterapia[1]. Hay pocos casos descritos en la literatura sobre la incidencia de reacciones cutáneas graves en relación con

este fármaco[2-5], siendo una de éstas el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

Caso clínico

Paciente varón de 47 años de edad, sin alergias farmacológicas conocidas, diagnosticado de Carcinoma Epidermoide de amígdala T2N2M0 (Estadio IV), que con fecha 24/3/03 inicia tratamiento de radio-quimioterapia concomitante con



Figura 1. Lesiones eritemovioláceas de la espalda.

finalidad radical. Desde el comienzo de la radioterapia recibió tratamiento con amifostina a dosis de 500 mg/día vía subcutánea, 30 minutos antes de cada fracción de radioterapia y ondansetron 8 mg/12 horas vía oral. A los 10 días del inicio de radioterapia presentó mucositis grado I y odinofagia de intensidad leve, iniciando tratamiento con fluconazol, nistatina, ibuprofeno y rabeprazol, siendo necesario añadir metamizol a la semana por falta de control analgésico. A las 3 semanas presenta anemia y mucositis grado II-III, asociándose al tratamiento epoetinum alfa, hierro oral y fentanilo transdérmico. El día 13/05/03, a nivel de la zona de venopunción de amifostina, comienza a desarrollar habones, requiriendo tratamiento con esteroides tópicos y desclorfeniramina oral. Dichas lesiones se extienden a los 10 días a cara, cuello, tórax y ambas extremidades superiores junto con mucositis grado III, por lo que se decide suspender el tratamiento con amifostina y la irradiación, iniciándose tratamiento con deflazacort por vía oral. Cuatro días más tarde, acude a nuestras consultas presentando pápulo-placas eritemato-violáceas distribuidas de forma bilateral y simétrica en el cuello, hombros, tórax, dorso de los brazos (Figura 1); ampollas serohemorrágicas en dorso de las manos; eritema difuso en palmas y pies; erosiones y denudación de la mucosa oral y labios (Figura 2) y leve eritema perimeatal. En las áreas cutáneas de irradiación presentaba erosiones cubiertas de costras dolorosas. Con estos hallazgos clínicos el cuadro se diagnostica de Síndrome de Stevens-Johnson (no se efectuó toma de biopsia cutánea) y se decide suspender tratamiento con AINEs e iniciar tratamiento con esteroides, colutorio oral, desclorfeniramina y continuar con el resto de tratamiento de base, con favorable evolución clínica.

En la última revisión efectuada en enero 06, el paciente continúa en remisión completa de su enfermedad de base y con ausencia de lesiones cutáneas.

Comentario

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una reacción muco-cutánea potencialmente fatal que resulta de la hipersensibilidad a diversos factores precipitantes: Infecciones bacterianas, víricas o fúngicas, enfermedades del tejido conectivo, radioterapia, vacunas, y en aproximadamente el 50% de los casos, se asocia a diversos agentes farmacológicos. Su frecuencia se estima en 1,2-6 casos por millón de habitantes/año, representando el 1% de las toxicodermias hospitalarias. El índice de mortalidad se estima en un 5%, siendo la sepsis secundaria a la pérdida de la barrera cutánea la principal causa de muerte[6].

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con amifostina incluyen náuseas, vómitos, hipotensión e hipocalcemia, siendo la mayoría de ellas de carácter transitorio y de intensidad leve o moderada. Puede aparecer eritema con dolor leve en el lugar de punción y exantema generalizado con o sin fiebre en el 3-7% de los pacientes si la vía de administración es intravenosa y en el 6-28% si es subcutánea; estas reacciones suelen ser leves y resolverse dentro de las 24 horas tras la suspensión de amifostina y el tratamiento con antihistamínicos y antipiréticos[7]. La incidencia de reacciones cutáneas graves es inferior al 1% siendo una de estas el SSJ. Sin embargo sólo hemos encontrado cuatro casos publicados en relación con amifostina durante la radioterapia.

Hay que destacar que la radioterapia sola se ha asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar un SSJ y que puede participar como un factor precipitante en la aparición del mismo asociado a fármacos, con una reacción cutánea más intensa en las localizaciones expuestas a la irradiación[8]. Posiblemente este hecho se explique porque en el SSJ se produce necrosis de los queratinocitos mediada por apoptosis y la radioterapia induce apoptosis[7], motivo por el cual pensamos que la gravedad de las lesiones cutáneas



Figura 2. Mucositis oral aguda.

que desarrolló nuestro paciente dentro de los campos de irradiación fueran más intensas.

El caso que presentamos es el de un paciente polimedcado, por lo que es difícil imputar causalidad de cualquiera de los fármacos. El hecho que nos hace pensar que el cuadro estuviera provocado por amifostina y no por otros fármacos es que cuatro días antes del diagnóstico de SSJ se suspendió amifostina y AINEs, continuando la medicación de base. Con posterioridad, y tras realizar pruebas epicutáneas y pruebas de provocación oral controladas, el paciente recibe tratamiento continuado con AINEs, no habiendo vuelto a desarrollar nuevas lesiones cutáneas.

Tampoco realizamos biopsia cutánea y aunque ésta suele ser decisiva para el diagnóstico preciso de SSJ, no ayuda a establecer cual es el fármaco implicado[9]. No obs-

tante, todos los fármacos administrados dentro de los 2 primeros meses del tratamiento deberían ser sospechosos de este cuadro, ya que la mayoría de los casos precisan de 1 a 8 semanas para manifestarse desde la administración del fármaco. En nuestro caso se inició a las 6 semanas del inicio del tratamiento.

En resumen, presentamos un caso de SSJ en probable relación con amifostina. Para establecer esta causa es necesario valorar el intervalo entre el inicio del tratamiento y la aparición de las lesiones, la mejoría del cuadro tras suspender el fármaco, el empeoramiento tras volverlo a administrar (obviamente no se hizo debido a consideraciones éticas) y determinar si existen reacciones similares descritas en otros pacientes[2-4]. Nuestro caso cumplía 3 de estas 4 condiciones, por lo que podría tener criterios de imputabilidad por amifostina.

Bibliografía

1. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotection in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3339-45.
2. Atahan IL, Özyar E, Sahin S, Ildis B, Karaduman A. Two cases of Stevens-Johnson syndrome: toxic epidermal necrolysis possibly induced by amifostine during radiotherapy. *Br Dermatol* 2000;143:1072-3.
3. Astudillo L, Maachi B, Benyoucef A, Game X, Rives M, Bachaud JM. Stevens-Johnson syndrome after amifostine during radiotherapy. *Int J Dermatol* 2004;43:284-5.
4. Samper PM, Rodríguez A, Pastor L, Sáez J, Vallejo C, López C. Síndrome de Stevens-Johnson probablemente asociado a tratamiento con amifostina durante la radioterapia. *Rev Oncol* 2004;6:538-40.
5. Demiral AN, Yerebakan O, Sinsin V, Alpsoy E. Amifostine-induced toxic epidermal necrolysis during radiotherapy: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:477-79.
6. Crosi A, Borges S, Estévez F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Uruguay* 2004;20:172-7.
7. Boccia R, Anné PR, Bourhis J, et al. Assessment and management of cutaneous reactions with amifostine administration: finding of the ethiol (amifostine) cutaneous treatment advisory panel (ECTAP). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;60:302-309.
8. Redondo P, Vicente J, España A, et al. Photo-induced toxic epidermal necrolysis caused by clobazam. *Br J Dermatol* 1996;135:999-1002.
9. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1972-85.