Necrólise epidérmica tóxica induzida por lamotrigina

Toxic Epidermal Necrolisis Induced by Lamotrigine

MARCELO CAMPOS APPEL DA SILVA – Médico do Exército, Porto Alegre, RS.
MAGDA BLESSMANN WEBER – Doutorado em Dermatologia, Professora Adjunta-Doutor de Dermatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), Porto Alegre, RS.
CRISTIANE BERGAMINI – Acadêmica de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS.
VANESSA PETRY – Médica-Residente do Serviço de Dermatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), Porto Alegre, RS.
LUIZ OCTÁVIO FREIRE – Professor adjunto da Disciplina de Pneumologia do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS.

Trabalho realizado em Porto Alegre junto à disciplina de Dermatologia do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

✉ Endereço para correspondência:
Marcelo Campos Appel da Silva
Rua Com. Caminha, 250/902
90430-030 – Porto Alegre – RS, Brasil
☎ (51) 3395-1207
💻 marceloappel@yahoo.com.br

RESUMO

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) é uma reação muco-cutânea potencialmente fatal, aguda e febril, comumente induzida por drogas e caracterizada por necrose e esfoliação disseminadas na epiderme, envolvendo mais de 30% da superfície corpórea. Sua incidência é de 0,4 a 1,2 casos por milhão de pessoas por ano, com mortalidade entre 30 a 70% dos casos. As drogas mais comumente associadas são as sulfonamidas, os anticonvulsivantes, os antiinflamatórios não-esteróides e o alopurinol. A lamotrigina, anticonvulsivante indicado para o tratamento de crises convulsivas, epilepsia em gestantes e estabilizador do humor, pode acarretar em até 15% dos casos lesões máculo-papulares simples. A ocorrência de reações cutâneas graves como NET é rara. O objetivo deste trabalho é apresentar um caso de NET ocorrido pelo uso de lamotrigina, cuja evolução e recuperação foram bastante favoráveis. Diante do quadro clínico, faz-se necessário o diagnóstico diferencial com síndrome da hipersensibilidade aos anticonvulsivantes e síndrome de Stevens-Johnson.

UNITERMOS: Hipersensibilidade a Drogas, Manifestações Cutâneas, Dermatopatias.

ABSTRACT

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) is a acute, but potencially lethal mucocutaneous reaction, usually caused by drugs leading to epidermal necrosis and exfoliation of over 30% of body skin surface. Its incidence ranges from 0,4 to 1,2 cases per million people every year and 30-70% death. He most commom drugs related to this condition are sulfonamides, antiepileptic drugs, NSAIDs and alopurinol. Lamotrigine, a drug used in the treatment of seizures, epilepsy in pregnant women and as a mood stabilising agent, may lead to simple maculopapular rashes in 15% of cases. Serious cutaneous reactions, like TEN, are rare. The purpose of this paper is to present the case of a patient who developed TEN due to use of lamotrigine and had a great recovery. Differencial diagnosis with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and Stevens-Johnson syndrome may be done, once clinical manifestations may be similar.

KEY WORDS: *Hypersensitivity, Skin Manifestations, Skin diseases.*

INTRODUÇÃO

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) é uma doença caracterizada pela formação de rash com bolhas na pele e cavidades mucosas, com posterior descolamento da epiderme, levando a erosões e exposição da derme – situação aguda grave e potencialmente fatal para o indivíduo (1, 2). Muitas medicações são relacionadas a tal efeito colateral, dentre elas, os antibióticos com sulfonamidas, os anticonvulsivantes, o alopurinol e os glicocorticóides (2).

Os anticonvulsivantes mais comumente relacionados com a NET são a carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína, sendo a incidência deste efeito de 0,4 a 1,2 casos por milhão de pessoas por ano (2). A lamotrigina é uma das drogas mais recentes no manejo da epilepsia e tem sido considerada entre as drogas de primeira escolha para crises convulsivas parciais, crises tônico-clônicas generalizadas e em pacientes gestantes, sendo diplopia, ataxia e náusea os principais efeitos colaterais relacionados a esta droga (3,4).

O presente trabalho tem por objetivo a apresentação do caso de uma paciente do sexo feminino que apresentou NET após uso de lamotrigina, a qual teve boa evolução clínica e recuperação da enfermidade.

RELATO DO CASO

Paciente F.B., feminino, branca, 27 anos, procedente de Porto Alegre-RS, procurou o serviço de Emergência do Hospital Luterano por apresentar lesões disseminadas na pele e cavidade oral, iniciadas havia, aproximadamente, 24 horas e que continua-

Recebido: 12/6/2006 – Aprovado: 7/10/2006

14-necrolise-epidermica.p65 327 11/1/2007, 09:16

vam a crescer. Referia início do uso de lamotrigina havia 14 dias para tratamento de transtorno do humor bipolar. Negava etilismo, tabagismo, assim como uso de outras medicações, sem conhecimento de alergia a fármacos.

Ao exame físico, bom estado geral, lúcida, orientada, coerente, TA = 110 x 90 mmHg, FC = 70 bpm, FR = 20 mpm, Tax = 37,5ºC, aparelhos cardiovascular, respiratório e gastrintestinal sem alteração, extremidades adequadamente perfundidas. Apresentava, na inspeção corporal, lesões maculo-papulares eritematosas disseminadas em face, tronco e membros, bolhas sero-hemorrágicas principalmente na face, lábios e tronco e hiperemia conjuntival, conforme é visto na Figura 1, na data da internação hospitalar.

Diante da gravidade do caso, a paciente foi internada no Hospital Luterano em quarto com isolamento e iniciada hidrocortizona 100mg intravenosa, de 6/6 horas, hidratação parenteral e coleta de exames para avaliação hemodinâmica e eletrólitos. A paciente apresentava hemograma sem alteração e leucograma com aumento de bastões, sem leucocitose e sem eosinofilia.

As hipóteses diagnósticas frente ao quadro clínico da paciente eram de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica e síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes.

A paciente evoluiu com febre (38,5ºC), ruptura de bolhas, formação de crostas hemorrágicas e aumento da extensão com lesões no dia seguinte. Foi solicitada coleta para hemograma e hemocultura e iniciado oxacilina empiricamente, diante de leucograma com 4.700 leucócitos e 14% de bastões e 50% de segmentados.

Procedeu-se a biópsia de pele, a qual demonstrou processo vésico-bolhoso no plano subepidérmico, com necrose e/ou apoptose de queratinócitos da camada basal, focos de acantólise, infiltrado inflamatório perivascular superficial crônico leve, incontinência pigmentar, ortoceratose, exocitose de neutrófilos e poucos e dispersos linfócitos intra-epiteliais (Figura 2) – sugestivo de eritema multiforme. Com base na biópsia de pele e extensão das lesões, fez-se o diagnóstico de NET.

Devido à grande extensão das lesões e ao risco de infecção pelas áreas expostas, a paciente foi encaminhada para a unidade de terapia intensiva (UTI) para isolamento, monitoramento e cuidados mais adequados. Foi orientada a troca diária de curativos, o uso de sedativos para alívio da dor, medicação anti-térmica e controle da temperatura ambiente para evitar perda de calor e a suspensão do uso de corticosteróide.

O resultado da hemocultura mostrou presença de Morganella morganii e Klebsiela pneumoniae sensíveis a ceftriaxone. A paciente foi monitorada para função hepática, renal e eletrólitos e foi mantida em hidratação intravenosa e ceftriaxone por 7 dias.

Após 12 dias na UTI, a paciente apresentava-se em bom estado geral, gradual renovação tegumentar, diminuição importante da dor e havia iniciado dieta via oral, condições que propiciaram a alta para leito fora da UTI, de modo a continuar cuidados com curativos e recuperação (Figura 3).

A paciente obteve alta hospitalar em ótimo estado, tendo apresentado re-



Figura 1 – Bolhas sero-hemorrágicas acometendo os lábios e lesões máculo-papulares na face.

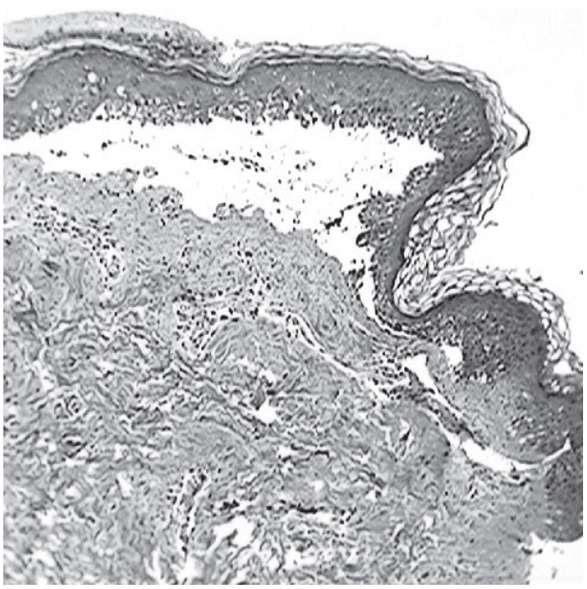


Figura 2 – Microfotografia de biópsia de pele, mostrando processo vésico-bolhoso no plano subepidérmico, com necrose e/ou apoptose de queratinócitos da camada basal, focos de acantólise, infiltrado inflamatório perivascular superficial crônico leve, incontinência pigmentar, ortoceratose, exocitose de neutrófilos e poucos e dispersos linfócitos intra-epiteliais.

14-necrolise-epidermica.p65 328 11/1/2007, 09:16

missão completa da doença, sem lesões cicatriciais, e assintomática.



Figura 3 – Paciente apresentando renovação tegumentar completa, sem cicatrizes residuais.

DISCUSSÃO

A lamotrigina é um derivado feniltiazínico, tratando-se de uma das drogas mais recentes no tratamento das epilepsias, cuja indicação é feita para as crises convulsivas parciais, crises tônico-clônicas e pacientes gestantes com a doença (2-4, 9). O mecanismo de ação da lamotrigina consiste na inibição à extensão tônica do membro posterior no modelo de convulsão por eletrochoque máximo; e no bloqueio da ativação repetida e mantida provocada pela despolarização de neurônios medulares, compatível com o bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem (9). Seu uso também é bastante empregado no manejo do transtorno do humor bipolar, devido à menor ocorrência de sedação ou dano cognitivo (3). Um estudo mostra que as reações alérgicas relacionadas à lamotrigina, principais responsáveis pela não-aderência ao tratamento, devem-se às altas doses iniciais utilizadas para o tratamento bem como à rápida titulação sérica. Além disso, o uso associado ao ácido valpróico demonstrou ser fator de risco importante para a ocorrência das lesões cutâneas (6). Os efeitos adversos mais comuns em pacientes que utilizam a lamotrigina são diplopia, ataxia e náusea (3, 4).

A necrólise epidérmica tóxica, também chamada de síndrome de Lyell, consiste de uma síndrome bolhosa extremamente grave, freqüentemente fatal, desencadeada por fármacos (5). Muitas drogas são consideradas agentes causais dessa síndrome, principalmente alguns antibióticos (sulfonamidas), os anti-inflamatórios não hormonais, o alopurinol e os anticonvulsivantes (1, 5), de modo que o risco de ocorrência de graves reações cutâneas é maior nos primeiros 2 meses de tratamento (1).

O quadro clínico na NET compreende a fase prodrômica inicial, que se caracteriza por mal-estar, febrícula, hipersensibilidade cutânea, hiperemia conjuntival, processo inflamatório superficial de pálpebras, orofaringe, genitália, e – por vezes – distúrbios gastrintestinais. A erupção cutânea surge como eritema de grandes pregas, seguida de formação de bolhas flácidas, sero-hemorrágicas, que desprendem-se deixando extensos retalhos epidérmicos, deixando o paciente com aparência de grande queimado. Em conjunto com o grave acometimento cutâneo há lesões em orofaringe e elevação da febre. Outras complicações podem acometer estes pacientes, tais como as lesões viscerais, representadas por traqueíte, glomerulonefrite, entre outras (5).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com a síndrome de Stevens-Johnson e com a síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes (1, 5, 7, 8).

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) compreende uma forma menos extensa da doença, com maior acometimento da face, principalmente lábios, língua e mucosa oral, mucosa ocular, genital e eritema polimorfo maculo-papular, acometendo menos do que 30% da área corporal total (5). Histologicamente, a SSJ e a NET são semelhantes, porém nesta última o prognóstico é pior, uma vez que a extensão do quadro dermatológico é maior.

A síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes é um efeito adverso raro, porém potencialmente fatal, caracterizada pelo surgimento de febre, rash e dano em órgãos internos após o início do tratamento com anticonvulsivantes aromáticos, fenitoína, barbitúricos e carbamazepina, ou com lamotrigina – sendo que a ocorrência é maior entre 1 e 12 semanas do início do tratamento (7). O diagnóstico é feito com base no achado de febre alta, rash e disfunção de órgãos internos, principalmente fígado, rins e coração, embora possa haver dano em pulmões e sistema nervoso central, e laboratorialmente por leucocitose com linfocitose e eosinofilia (8).

No caso descrito, o diagnóstico de NET foi feito com base na história clínica de uso de anticonvulsivante havia poucas semanas, seguida de lesões eritematosas e bolhosas na face e demais áreas corporais, febre e ausência de lesão em órgãos internos, evidenciada pelo adequado funcionamento destes e exames laboratoriais sem alteração.

O manejo na NET envolve a suspensão da medicação suspeita, seguida, obrigatoriamente, da internação em unidade de terapia intensiva para isolamento, controle de infecções e monitoramento do paciente para manutenção do equilíbrio hidro-eletrolítico, uma vez que há perdas através da pele (5). Não há, até o momento, nenhuma evidência que suporte a utilização de farmacoterapia para o controle da doença, havendo, inclusive, contra-indicação ao uso de analgésicos, antitérmicos, corticóides e antibióticos com sulfa, devido ao

14-necrolise-epidermica.p65 329 11/1/2007, 09:16

risco de agravar o quadro (2, 5). Cuidados especiais de enfermagem são necessários, com troca regular de curativos, anti-sepsia cutânea e vigilância constante (5). Não há necessidade de cirurgia reparadora ou utilização de enxerto cutâneo, uma vez que a evolução do quadro clínico envolve a renovação tecidual, sem ulceração ou cicatriz residual.

Convém ressaltar que com o aumento do número de pacientes em uso desta medicação estão aparecendo cada vez mais casos de farmacodermia. Os médicos devem ficar atentos aos primeiros sinais de erupção cutânea nestes indivíduos para detectar com precocidade a doença, retirar a droga e evoluir com menos gravidade.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Cláudio Galleano Zettler, médico patologista do Hospital Luterano, pela análise histopatológica das lâminas do caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROUJEAU JC, KELLY JP, NALDI L, et al. Medication Use and the Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. New England Journal of Medicine, 333 (24):1600-1607, 1995.
2. SLADDEN M, MORTIMER N, CHAVE T. Toxic Epidermal Necrolysis caused by Lamotrigine. Australian Family Physician, 33 (10):829-830, 2004.
3. FEELY M. Drug Treatment of Epilepsy. British Medical Journal, 318:106-109, 1999.
4. LEE EK. New Antiepileptic Drugs. Western Journal of Mecicine, 163 (5):475-476, 1995.
5. SAMPAIO SAP, RIVITTI EA. Dermatologia. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001.
6. P-CODREA TIGARAN S, SIDENIUS P, DAM M. Lamotrigine-Induced Rash: Can we Stop Worrying? Epilepsy Currents, 5 (5):190-191, 2005.
7. GOGTAY NJ, BAVDEKAR SB, KSHIRSAGAR NA. Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome: a Review. Expert Opin. Drug Saf., 4 (3):1-11, 2005.
8. MARQUES S, ALDOMIRO F, BAPTISTA AM, et al. Síndroma de Hipersensibilidade – a Propósito de um Caso Clínico. Medicina Interna, 8 (3):129-131, 2001.
9. HARDMAN JG, LIMBIRD LE et al. Goodman & Gilman – As bases Farmacológicas da Terapêutica. 9.ed. México, DF: The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996.

14-necrolise-epidermica.p65 330 11/1/2007, 09:16