

Necrólise epidérmica tóxica induzida por sulfametoxazol-trimetoprina associado à lesão cerebral

Toxic epidermal necrolysis induced sulfametoxazol-trimetoprina associated with brain injury

Juliana Mara Silva¹, Vanessa de Paula Tiago², Cristhiane Borges Juliano², Valéria Cardoso Alves Cunali³, Renata Cristina Franzon Bonatti⁴

Palavras-chave:

agitação psicomotora, ataxia, combinação trimetoprima e sulfametoxazol, membrana mucosa, tronco encefálico.

Keywords:

ataxia, brain Stem, mucous membrane, psychomotor agitation, trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination.

Resumo

A necrólise epidérmica tóxica (NET) ou síndrome de Lyell trata-se de uma reação adversa grave e rara que atinge predominantemente pele e mucosas. É caracterizada por morte generalizada dos queratinócitos e destacamento da epiderme no nível da junção dermoepidérmica. Suas manifestações dermatológicas incluem erupção maculopapular semelhante a um exantema morbiliforme, que precede à formação de bolhas de conteúdo sero-hemático, erosões em mucosas e, posteriormente, o destacamento da epiderme, atingindo mais de 30% da superfície corporal total. Possui baixa incidência e alta mortalidade, configurando um quadro extremamente grave e que deve ser prontamente reconhecido. O presente artigo relata o caso de paciente com quadro clínico e anatomopatológico compatível com NET desencadeado pelo uso de sulfametoxazol-trimetoprina, apresentando, além de acometimento mucocutâneo característico, complicações neurológicas associadas, como ataxia, desorientação, crises convulsivas, afasia e distonia compatíveis com lesão de tronco cerebral.

Abstract

Toxic epidermal necrolysis also known as Lyell syndrome, is a rare and severe adverse reaction predominantly affecting the skin and mucous membranes. It is characterized by the widespread death of keratinocytes of the epidermis and dermal-epidermal junction levels. The skin manifestations include maculopapular rash, similar to a morbilliform rash that precedes the formation of sero-hematic content blisters, mucosal erosions and subsequent detachment of the epidermis, reaching over 30% of the total body surface. It has a low incidence and high mortality, setting an extremely serious situation and therefore should be readily recognized. This article reports the case of a patient with clinical and pathology consistent with toxic epidermal necrolysis triggered by the use of antibiotic sulfamethoxazole- trimethoprim, with the addition of characteristic mucocutaneous involvement and associated neurological complications such as ataxia, disorientation, seizures, aphasia and dystonia.

¹ Residente Pediatria, Uberaba, MG, Brasil.

² Pediatra - Residente em unidade de terapia intensiva em Pediatria, Uberaba, MG, Brasil.

³ Professora Adjunta em Pediatria - Docente em Pediatria, Uberaba, MG, Brasil.

⁴ Professora associada em Neuropediatria - Docente em Neuropediatria, Uberaba, MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Juliana Mara Silva.

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do triângulo Mineiro. Rua Constituição, nº 1180, Apto 203, Bairro Abadia Uberaba - MG. Brasil. CEP: 30110-025. E-mail: jms_med@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As reações adversas a drogas são complicações relevantes da terapêutica medicamentosa¹. A necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma doença grave e rara, com incidência estimada em 0,4-1,2 casos/milhão de pessoas ao ano². As mulheres são mais afetadas (aproximadamente três mulheres para cada dois homens)³.

Pode ser desencadeada por infecções, porém acredita-se que pelo menos 80% dos casos sejam induzidos por medicamentos^{2,4}. Dentre os fármacos, merecem destaque: sulfonamidas, alopurinol, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital^{2,3}.

Trata-se de uma afecção com repercussão multissistêmica e quadro clínico fundamentado em alterações de pele e mucosas, que acomete mais de 30% da superfície corporal total^{5,6}.

Não foram encontrados relatos na literatura relacionando diretamente NET com sinais e sintomas neurológicos como os apresentados pela paciente.

RELATO DE CASO

Menina, 8 anos, com história de infecção de vias aéreas superiores em uso de sulfametoxazol-trimetoprina apresentou exantema pruriginoso difuso, exsudato mucopurulento em orofaringe e pilares amigdalinos. Evoluiu com piora do exantema, deterioração neurológica com confusão mental, redução no nível de consciência, desorientação, marcha tática, movimentos coreiformes em membros superiores, leve edema em face e região cervical.

Presença de placas exsudativas em orofaringe e tonsilas. Desenvolveu instabilidade hemodinâmica, crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas, estridor laríngeo, anasarca, sendo pior em face, tronco e membros, piora do nível de consciência (escala de coma de Glasgow 6), hipertonía à direita, postura distônica, pupilas midriáticas, assimétricas e pouco reagentes, hiperreflexia global, sinal de Babinski bilateral. Acentuação do exantema maculopapular com coloração violácea da pele e lesões bolhosas com sinal de Nikolski positivo (Figura 1).

Do ponto de vista dermatológico, as lesões exantemáticas maculopapulares evoluíram de forma difusa, progredindo para confluentes com alteração da coloração de violácea para purpúrica e bolhas flácidas associadas a ulcerações inclusive em mucosa oral e vaginal (Figura 2).

Realizada biópsia incisional (cutânea), cuja análise histopatológica evidenciou a presença de flictenas subepidérmicas, ceratinócitos necróticos na epiderme, exocitose de linfócitos e infiltrado mononuclear com hemorragia. Achados compatíveis com NET.

Sintomas neurológicos melhoraram surgindo distúrbio comportamental caracterizado por oscilações do humor (euforia/depressão).



Figura 1. Lesões máculo-papulares com coloração purpúrica.



Figura 2. Lesão em mucosa vaginal.

DISCUSSÃO

NET é caracterizada por extenso destacamento da epiderme secundário à necrose. A patogênese ainda não é bem compreendida, mas baseia-se em uma reação de hipersensibilidade tardia a fármacos em indivíduos com maior predisposição genética⁵⁻⁷.

Após o contato com o agente causal, iniciam-se sinais prodrômicos (febre, rinite, tosse, dor torácica, mialgias, anorexia e astenia) que precedem o aparecimento das lesões mucocutâneas características da fase aguda, que duraram de 2 a 12 dias^{1,3,4}. O envolvimento cutâneo é marcado por prurido e erupção dolorosa, atingindo primeiramente face e tronco superior, com progressão craniocaudal^{1,3}.

O eritema pode ser macular de contornos irregulares e centro mais escuro, assumindo extensão máxima ao fim de três dias^{1,3,7}. O ápice do processo é constituído pela característica denudação da epiderme necrótica, a qual é destacada em retalhos¹. A epiderme apresenta bolhas serosas, flácidas, confluentes que se rompem e descolam, atribuindo ao paciente o aspecto de grande queimado^{1,7}.

O sinal de Nikolsky é positivo e as lesões em mucosas surgem antes da necrose epidérmica com erosão e descamação das mucosas conjuntival, orofaríngea, nasal, esofágica, uretral, anal, vaginal e perineal¹.

É doença autolimitada, porém complicações são regra e potencialmente fatais, sendo a infecção secundária a mais grave, pois a sepse é responsável por mais de 50% dos casos de óbito^{4,5}. A perda da barreira cutânea facilita a invasão microbiana de origem exógena ou endógena³. Agitação psicomotora e confusão mental não são incomuns, geralmente indicativas de complicações hemodinâmicas e sepse¹.

O envolvimento ocular pode estar presente em 39% a 61% dos casos, apresentando complicações que incluem úlcera de córnea, uveíte anterior, panoftalmite⁵.

As alterações a nível respiratório são comuns e 10 a 20% dos pacientes podem necessitar de ventilação artificial³. Não são raras as aderências gastrintestinais, incontinência urinária, estenose vaginal, necrose tubular renal, insuficiência renal, úlceras de pele com reinfecção e cicatrizes não estéticas⁵.

As alterações hematológicas como anemia, leucopenia com linfopenia em 90% dos casos são decorrentes de uma depleção transitória dos linfócitos T CD4+ e a neutropenia observada em 30% dos casos geralmente associa-se ao aparecimento de sepse, sendo sinal de mau prognóstico. A trombocitopenia é mais rara, desenvolvendo-se em 15% dos doentes³.

As alterações neurológicas encontradas na fase aguda da doença não são descritas na literatura. Clinicamente, apresentou sinais de comprometimento de fossa posterior, tronco cerebral, gânglios da base e córtex cerebral (crises convulsivas), sugerindo síndrome PRES (síndrome de encefalopatia posterior reversível) como diagnóstico diferencial.

É caracterizada por cefaleia, distúrbios visuais, rebaixamento do nível de consciência e convulsões e está associada a edema provavelmente vasogênico na substância branca encefálica, afetando predominantemente os lobos occipitais e parietais⁸. Vários fatores podem desencadear essa síndrome, sendo mais comum a elevação aguda da pressão arterial, a alteração da função renal e a terapia imunossupressora. Outras possíveis etiologias são: eclâmpsia, lúpus eritematoso sistêmico, transplantes, neoplasia e seu tratamento, infecções sistêmicas, doença renal aguda ou crônica⁹.

O diagnóstico de NET abrange quadro clínico compatível e é corroborado pela história recente de administração de fármacos^{6,7}. A confirmação é feita por análise histopatológica que demonstrará a existência de vacuolização da membrana basal, formação de flictenas subepidérmicas e necrose dos queratinócitos da epiderme^{4,7}. A identificação do fármaco causador e sua retirada precoce é a mais importante ação terapêutica e o atraso pode ser deletério ao paciente⁵⁻⁷.

O tratamento de suporte é semelhante ao realizado nos doentes submetidos a queimaduras extensas²⁻⁴. A antibioterapia deve ser instituída apenas quando há suspeita de infecção bacteriana⁶.

Apesar de encontrarmos na literatura, casos tratados com sucesso com corticoterapia oral, imunossupressores, agentes antiTNF, plasmaférese e imunoglobulinas IV, ainda não existe um tratamento consensual para esta afecção⁶.

CONCLUSÃO

Apresentamos caso de NET grave acompanhada de lesão em tronco cerebral com boa evolução, apesar do potencial risco. Embora não seja associado NET com lesão de tronco cerebral na literatura, esta afecção deve ser lembrada e pode ser desencadeada pelo processo inflamatório/infeccioso.

REFERÊNCIAS

1. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas - aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I - Anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). *An Bras Dermatol*. 2004;79(4):471-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962004000400009>
2. Oliveira FL, Silveira LK, Morais TS, Serra MCVF. Necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens Johnson: atualização. *Rev Bras Queimaduras*. 2012;11(1):26-30.
3. Cabral L, Diogo C, Riobom F, Teles L, Cruzeiro C. Necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell): uma patologia para as Unidades de Queimados. *Acta Med Port*. 2004;17(2):129-40.
4. Meira Júnior JD, Souza JT, Toniollo CF, Stolf HO. Necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson: emergência em dermatologia pediátrica. *Diagn Tratamento*. 2015;20(1):8-13.
5. Bulisani ACP, Sanches GDS, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):292-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2006000300012>

6. Wong A, Malvesti AA, Hafner MFS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. Rev. Assoc. Med. Bras. 2016; 62 : 1e. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.63.02.148>.
7. Oliveira A, Sanches M, Selores M. O Espectro Clínico Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Acta Med Port. 2011;24(S4):995-1002.
8. Fernandes FJF, Machado Júnior MAC, Pedreira AV, Silva CIS, Tavares HC, Barbosa VA. Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60(3-A):651-5.
9. Marrone LCP. Síndrome da encefalopatia reversível posterior: aspectos clínicos, imunológicos e experimentais [Dissertação de mestrado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina; 2012.