

# Necrólise epidérmica tóxica desencadeada por alopurinol. Relato de caso\*

## *Toxic epidermal necrolysis initiated by allopurinol. Case report*

David Gonçalves Nordon<sup>1</sup>, Amanda Jardim dos Santos<sup>1</sup>, Ana Maria Faria de Oliveira<sup>1</sup>, Giovanna Cardia Caserta<sup>1</sup>, Deborah Regina Cunha Simis<sup>2</sup>

\*Recebido da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Sorocaba, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma farmacodermia rara, com possibilidade de morte pelas suas complicações. O objetivo deste relato foi apresentar um caso desta farmacodermia devido ao uso de alopurinol, um medicamento de uso comum.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 65 anos, apresentou o quadro após utilização de alopurinol concomitante a uso pregresso de grande quantidade de álcool diariamente, anti-hipertensivos e diclofenaco irregularmente. Admitido no serviço com lesões descamativas de aspecto de grande queimado em mais de 50% do corpo, dispneia, taquicardia, hematuria macroscópica e conjuntivite bolhosa. O paciente foi tratado na unidade de terapia intensiva, com suspensão da medicação e teve boa evolução, com resolução total do quadro após 32 dias do seu início.

**CONCLUSÃO:** O tratamento para NET ainda não é consensual, assim como a suspensão do medicamento que a originou. Entretanto, cuidados preferencialmente em unidades de queimado e prevenção e profilaxia com antibióticos para infecções são essenciais para uma boa evolução. O conhecimento médico sobre esta rara síndrome e sobre o seu tratamento adequado pode fazer a diferença no diagnóstico diferencial e na sua conduta.

**Descritores:** Alcoolismo, Alopurinol, Efeitos adversos, Necrólise epidérmica tóxica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Epidermal toxic necrolysis (TEN) is a rare dermatological reaction to drugs, feasible to death due to medical complications. This article reports a case of such reaction due to the use of allopurinol, a rather common drug.

**CASE REPORT:** Male patient, 65 year old, presenting the reaction after the use of allopurinol along with previous daily ingestion of great amounts of alcohol, antihypertensive medications, and irregular diclofenac. He was admitted with desquamating lesions similar to skin burns in over 50% of body surface, dyspnea, tachycardia, macroscopic hematuria and bullosa conjunctivitis. The patient was taken care of in the Intensive Care Unit, his medication was suspended and he improved importantly, resolving the reaction after 32 days since its initial development.

**CONCLUSION:** There is no consensus for the treatment of TEN, a neither as for the medication suspension. However, intensive care in burns unit and prevention and prophylaxis with antibiotics for infections are essential for good resolution. Knowing such rare syndrome and its adequate treatment might make the difference during the differential diagnosis and conducts.

**Keywords:** Adverse effects, Alcoholism, Allopurinol, Epidermal toxic necrolysis.

### INTRODUÇÃO

A necrólise epidérmica tóxica (NET), também conhecida como síndrome de Lyell, faz parte do espectro da síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), como sua forma mais grave. A SSJ, por definição, afeta até 10% da superfície corpórea; a NET, 30%; e, entre ambas, fica uma síndrome de sobreposição<sup>1,2</sup>. Sua incidência anual é de dois casos por milhão, e sua mortalidade, de 30% para a NET e 1% a 3% para a SSJ<sup>3,4</sup>.

A patogenia do espectro SSJ e NET associa-se à resposta imune tipo IVc, envolvendo linfócitos T CD4+ e CD8+, que provocam tanto lesão das células da epiderme, como iniciam apoptose massiva através do mecanismo perforina/granzima B, uma forma de apoptose conhecida como efetora, na qual linfócitos T citotóxicos secretam a perforina, que forma um poro transmembrânico pelo qual penetra a granzima B, ativadora de caspases que destruirão a célula, e do mecanismo Fas/FasL, no qual a proteína de superfície ligante de Fas (FasL) se liga ao receptor de superfície Fas (CD95) na célula, gerando o

1. Graduando da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba (PUC-SP). Sorocaba, SP, Brasil

2. Professora Doutora em Dermatologia pela Universidade de São Paulo; Professora de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba (PUC-SP). Sorocaba, SP, Brasil

Apresentado em 01 de setembro de 2010

Aceito para publicação em 19 de agosto de 2011

Conflitos de interesse: nenhum; Fontes de fomento: nenhuma

Endereço para correspondência:

David Gonçalves Nordon

Rua Marechal Castelo Branco, 91/103 – Bloco 03 – Jardim Sandra

18031-300 Sorocaba, SP.

Fone: (15) 3234-6533

E-mail: d-nordon@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

FADD (Fas *associated Death Domain*), que clivará as caspases 8 e 10 e ativará a fase efetora da apoptose<sup>5</sup>.

As manifestações clínicas se iniciam através de uma fase prodromática, com mal estar, febre, hipersensibilidade cutânea, inflamação de conjuntivas, pálpebras, orofaringe, genitais, associada ou não a distúrbios gastrintestinais, até duas semanas antes do início das lesões cutâneas. Estas começam classicamente como lesões eritematosas em alvo nas grandes pregas tegumentares, evoluindo para necrose explosiva da pele, com bolhas sero-hemorrágicas, e desprendimento de extensos retalhos epidérmicos, assemelhando-se a um grande queimado. O pico da evolução geralmente é no quarto dia de doença. Pode haver lesões mucosas (que compõem a tríade: lesões mucosas, lesões em alvo e necrólise epidérmica com desprendimento da pele), febre elevada, intensa toxemia, traqueítes, broncopneumonias, glomerulonefrites e necrose tubular aguda e sangramentos viscerais<sup>6,7</sup>. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente com NET desencadeada por alopurinol, uma medicação de uso bastante difundido e comum.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 65 anos, admitido no pronto-socorro com história de lesões bolhosas e descamativas difusas de pele havia duas semanas.

O paciente iniciara o uso de alopurinol (300 mg) uma vez ao dia, para tratamento de hiperuricemia havia três semanas. Apresentou febre, vômitos e diarreia e uma pápula em antebraço no oitavo dia, mas prosseguiu com o uso do medicamento por mais uma semana. Com a disseminação das pápulas, evoluindo para lesões bolhosas e áreas de necrose na pele, o paciente foi internado na unidade de terapia intensiva (UTI) de sua cidade, onde ficou por uma semana antes de ser referenciado para o hospital da região. Na UTI da origem, apresentou uma leucocitúria ( $110.000/\text{mm}^3$ ) e hematúria ( $231.000/\text{mm}^3$ ) e foi tratado com ceftriaxona (2 g), por via venosa a cada 12 horas. Os outros exames apresentavam-se normais, exceto por elevação de AST três vezes o limite superior da normalidade e bicarbonato sérico de 17,1 mEq/L. Foram prescritos, também clindamicina (600 mg), por via venosa (IV) a cada 6 horas e prednisona (60 mg), por via oral (VO) uma vez por dia durante dois dias.

À admissão no pronto-socorro, apresentava lesões descamativas, com aspecto de queimadura, em toda a face e tronco; nos membros, apresentava pápulas arroxeadas; as áreas acometidas ultrapassavam 50% do corpo. Nos lábios, conjuntivas e genitais apresentava crostas hemáticas (Figura 1). Estava dispneico e taquicárdico, com hematúria macroscópica. Ficou internado na unidade de queimados, e foram prescritos: prednisona (40 mg) VO uma vez por dia por um dia, hidrocortisona (100 mg) EV a cada 8h por três dias, ceftriaxona (1 g) IV a cada 12h e terapia de suporte.

A avaliação da oftalmologia identificou conjuntivite bolhosa e iniciou tratamento com colírio com prednisolona (1,2 mg/mL), uma gota em ambos os olhos a cada 2h; colírio lubrificante a cada 4h e lavagem com solução fisiológica seguida de epitezan<sup>®</sup> pomada três vezes por dia.

Etilista crônico (de meio a um litro de destilado por dia por oito anos) fazia uso de hidroclorotiazida e captopril regularmente, e diclofenaco esporadicamente para tratamento de gota. Fez uso de alopurinol pela primeira vez por 15 dias antes da internação.

O paciente evoluiu no serviço de referência com resolução das lesões de pele (Figura 2) em 18 dias, totalizando 32 dias de evolução do quadro, e recebeu alta hospitalar e orientação para evitar o uso de alopurinol e tratamento do alcoolismo.



Figura 1 – Lesões hemorrágicas crostosas das mucosas na face. Púrpuras nos membros inferiores e lesões descamativas em tronco e face, com aspecto de grande queimado.



Figura 2 – Melhora do quadro com hiperpigmentação residual.

## DISCUSSÃO

Neste caso, a principal dúvida era identificar a causa da farmacodermia; algum fármaco está implicado na patogenia de NET em 70% dos casos<sup>8</sup>. Embora estudos indiquem que não haja vantagem na suspensão do fármaco causador, se de longa meia-vida<sup>9</sup>, optou-se por suspendê-lo, para evitar recidivas, com base na prática clínica diária. Diversos fármacos estão envolvidos na patogenia; dentre elas, principalmente sulfa, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, alopurinol, anti-inflamatórios não esteroides, em especial oxycans, entre outros<sup>10</sup>. Além disso, outros fatores estão associados ao desenvolvimento desta reação, entre eles o vírus da imunodeficiência humana (HIV), outras infecções virais, linfomas, doença enxerto X hospedeiro, coagulação intravascular disseminada, radioterapia, lúpus eritematoso sistêmico e insuficiência renal<sup>6,11</sup>. Em outros estudos a SSJ e NET já foram associados a vacinas<sup>6,12,13</sup>.

Halevy e col<sup>14</sup>, relacionaram o alopurinol a SSJ e NET como principal agente causador em números absolutos na Europa e Israel; o risco relativo com o uso deste medicamento em curto prazo (menos do que oito semanas) era de 261; e, com dose superior a 200 mg, 36. Fatores de prognóstico são avaliados pelo SCORTEN (*Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*)<sup>15</sup> e incluem: idade maior que 40 anos, presença de malignidade, porcentagem de envolvimento de superfície corporal maior que 10%, frequência cardíaca maior que 120 bpm, BUN (*blood urea nitrogen level*) maior que 28 mg/dL, glicemia maior que 252 mg/dL e bicarbonato sérico menor que 20 mEq/L. Este paciente apresentava risco 3/7 e teve boa evolução, com hematúria como única complicação.

O tratamento segundo a literatura ainda é bastante controverso; alguns autores recomendam o uso de ciclosporina A, sendo esta superior aos corticoides; outros recomendam o uso de plasmáfereze ou imunoglobulina venosa em casos graves<sup>6</sup>. Neste paciente, tendo em vista que foi iniciado o tratamento com corticoides na origem, foi decidido prosseguir por mais três dias e então suspender, uma vez que as lesões eram exuberantes e apresentou importante melhora no curso do tratamento. O uso de ceftriaxona prescrita na origem foi mantido para terminar o tempo total de terapia reco-

mentado (14 dias), evitando, assim, a seleção de micro-organismos resistentes; contudo, poder-se-ia, inicialmente, aguardar algum sinal de infecção e buscar ativamente focos infecciosos antes de iniciar a terapia antibiótica<sup>6</sup>.

As principais causas de morte nestas afecções são septicemia e coagulação intravascular disseminada, que podem ser evitadas com acompanhamento clínico, preferencialmente em UTI ou unidade de tratamento de queimados, e cuidados com infecções hospitalares<sup>6</sup>. Com relação à sequelas, pode ocorrer grave acometimento oftálmico; este paciente desenvolveu conjuntivite bolhosa, cujas complicações foram prevenidas com medidas de suporte e colírios com corticoides e antibióticos, com boa evolução.

## REFERÊNCIAS

1. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations 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(8):1019-24.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129(1):92-6.
3. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49(7):769-73.
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331(19):1272-85.
5. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(2):80-90.
6. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*, 3ª edição. São Paulo: Artes Médicas; 2008.
7. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, et al. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Med* 2008;40(2):129-38.
8. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987;123(9):1166-70.
9. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136(3):323-7.
10. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333(24):1600-7.
11. Chan HL. Observations on drug-induced toxic epidermal necrolysis in Singapore. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(6):973-8.
12. Ball R, Ball LK, Wise RP, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):219-23.
13. Dobrosavljevic D, Milinkovic MV, Nikolic MM. Toxic epidermal necrolysis following morbilli-parotitis-rubella vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13(1):59-61.
14. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Derm* 2008;58(1):25-32.
15. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):149-53.