

Necrólise epidérmica tóxica – Valproato de sódio e vancomicina?

Toxic epidermal necrolysis – sodium valproate and vancomycin?

Data de recepção / Received in: 02/01/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/06/2011

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (2): 101-106

João Antunes¹, Sara Lestre², Andreia Gonçalves³, André Borges³, Regina Viseu⁴, Isabel Baptista³

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

² Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central

³ Unidade Funcional de Medicina I.2, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central

⁴ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de São Bernardo. Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

RESUMO

A prevalência de reacções adversas a medicamentos (RAM) em doentes hospitalizados é estimada em 10-20% e estas podem ser potencialmente fatais. A necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma das apresentações de RAM mais severa, com baixa incidência mas mortalidade elevada. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 79 anos, com doença cerebrovascular hemorrágica grave, pós-traumática, com necessidade de internamento em cuidados intensivos que, sob terapêutica com meropenem, vancomicina e valproato de sódio, desenvolveu um quadro de NET. Para identificação do fármaco responsável realizou-se teste de transformação linfoblástica (TTL). Os índices de estimulação obtidos foram < 2,0 para o meropenem, 7,4 para vancomicina e 6,4 para o valproato de sódio; a sua valorização foi efectuada com *cut-off* >3. Apesar de ser ainda um instrumento de investigação, o TTL foi decisivo na confirmação da base imunológica da reacção. Vancomicina e valproato de sódio estão totalmente contraindicados nesta doente.

Palavras-chave: Necrólise epidérmica tóxica, teste de transformação linfoblástica, valproato de sódio, vancomicina.

ABSTRACT

The prevalence of adverse drug reactions (ADR) in hospitalised patients is estimated at 10-20% and can be potentially life-threatening. Toxic epidermal necrolysis (TEN) is one of the most severe forms of ADR, with low incidence but high mortality. The authors present the case of a 79-year-old female, with severe haemorrhagic cerebrovascular disease, due to head injury. The patient was admitted to an intensive care unit and in the course of treatment with meropenem, vancomycin and sodium valproate developed a TEN reaction. Lymphocyte transformation test (LLT) was performed in order to identify the eliciting drug. Stimulation indices were < 2.0 for meropenem, 7.4 for vancomycin and 6.4 for sodium valproate, with a cut-off value >3. Although still a research tool, LLT was decisive to prove the immunologic basis of the reaction. Vancomycin and sodium valproate are strictly contraindicated in this patient.

Key-words: Lymphocyte transformation test, sodium valproate, toxic epidermal necrolysis, vancomycin.

INTRODUÇÃO

A maioria das reacções adversas medicamentosas (RAM) de causa alérgica apresentam envolvimento cutâneo e podem manifestar-se como exantema maculopapular, urticária, eritema multiforme, erupção fixa a fármacos ou quadros mais graves – reacções adversas cutâneas graves (*severe cutaneous adverse reactions*)¹. Estas incluem a pustulose exantemática aguda, síndrome de *rash* cutâneo com eosinofilia e sintomas sistémicos (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS)/síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET ou síndrome de Lyell)².

Estas (SSJ/NET) são consideradas entidades nosológicas próximas, com um espectro de gravidade crescente e mortalidade que varia entre 1-5% e 25-70% e incidência anual de 6 e 2 casos por milhão de indivíduos, respectivamente³. A principal causa de SSJ/NET são fármacos, sobretudo de utilização prolongada e nas primeiras semanas de tratamento. Contudo, permanece por esclarecer o papel de infecções concomitantes ou interacções farmacológicas na etiopatogenia destas reacções. As causas de morte mais frequentes são sépsis secundária e falência hemodinâmica⁴.

A abordagem destes doentes requer um alto grau de suspeição, com interrupção imediata dos fármacos usados e internamento em unidades de cuidados intensivos/ queimados, com envolvimento multidisciplinar alargado^{4,5}.

CASO-CLÍNICO

Doente do sexo feminino, com 79 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, internada na unidade de cuidados intensivos de Neurocirurgia do Hospital de Santo António dos Capuchos, em score de Glasgow de 4 por hematoma pós-traumático com inundação tetraventricular e hemorragia subaracnoideia, sem indicação cirúrgica mas necessidade de ventilação assistida.

Teve evolução neurológica favorável, com autonomia ventilatória ao fim de duas semanas. Como complicações infecciosas nosocomiais salienta-se, na quarta semana de internamento, bacteriemia a *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (SAMR) que justificou antibioterapia com vancomina. Persistindo a febre e concomitante elevação dos parâmetros laboratoriais de infecção/inflamação sistémica, após 13 dias de vancomicina associou-se meropenem. Quatro dias depois (4.º dia de meropenem, 17.º dia de vancomicina e 29.º dia de valproato de sódio, iniciado para prevenção de actividade

epileptogénica), a doente desenvolveu enantema dos lábios e reinicia febre, pelo que suspendeu o meropenem por se admitir RAM. No dia seguinte observou-se o aparecimento de lesões eritemato-violáceas e bolhas flácidas, com extrema fragilidade cutânea (sinal de Nikolski positivo) na face, tronco e membros superiores (aproximadamente 30% da superfície corporal). Verificou-se também agravamento das lesões da mucosa oral, particularmente de todo o bordo vermelho do lábio, com erosões e crostas hemorrágicas, mucosite, sem edema ou lesões laríngeas, envolvimento da mucosa vaginal e queratite punctiforme fina do olho direito.

Por suspeita de NET, interrompeu-se também a vancomicina e valproato de sódio e dada a gravidade clínica, foi transferida para unidade de urgência médica do H. São José (cuidados intensivos polivalente) com necessidade de sedoanalgesia e ventilação assistida.

Para além das medidas gerais, de reposição hidroelectrolítica adequada, N-acetilcisteína em doses elevadas e protecção cutânea eficaz, foi feita plasmáfereze (3 sessões).



Figura 1. Necrólise epidérmica tóxica – lesões cutâneas iniciais



Figura 2. Sinal de Nikolsky

Após uma semana de agravamento significativo das lesões eritemato-bolhosas, (80-90% da superfície corporal), verificou-se melhoria clínica progressiva, persistindo apenas, ao fim de três semanas, lesões cicatriciais. Esteve ainda medicada com midazolam, propofol, alfentanil, fluconazol e ceftazidima, sem RAM.

No âmbito da investigação imunoalergológica, foi realizado teste de transformação linfoblástica (TTL) cerca de quatro semanas após a fase aguda. Foram testados os fármacos valproato de sódio, vancomicina e meropenem e os índices de estimulação foram, respectivamente, 6,4; 7,4 e < 2 (*cut-off* positivo > 3).

DISCUSSÃO

Estima-se a ocorrência de RAM em 10 a 20% dos doentes internados e em 7% da população geral, constituindo importante causa de mortalidade intra-hospitalar⁶.

É mais comum no sexo feminino e, clinicamente, a NET caracteriza-se por febre, toxicidade sistémica e necrose epidérmica generalizada com exfoliação cutânea e erosões das mucosas, atingindo acima de 30% da superfície corpo-

ral (mais de 10% no SJS). As lesões podem por vezes suscitar dificuldades diagnósticas com outras entidades, como síndrome da pele escaldada por exotoxina estafilocócica (caracteristicamente sem queixas álgicas ou enantema) ou síndrome de choque tóxico causado por *Staphylococcus aureus* (com descamação sobretudo palmoplantar, febre e rápida evolução para choque).

O diagnóstico é essencialmente clínico, podendo ser confirmado por biópsia cutânea pela identificação de flictenas subepidérmicas, vacuolização da membrana basal e necrose de queratinócitos^{4,5}. Por não oferecer dúvidas diagnósticas e pela necessidade urgente de cuidados intensivos polivalentes, optou-se pela não realização de biópsia cutânea.

Estão descritas diferentes fases de evolução. A fase prodrómica dura 2 a 3 dias e caracteriza-se por sintomas inespecíficos, surgindo entre 1 a 45 dias após exposição. A fase aguda atinge o pico em 2 a 3 dias e as erosões mucosas precedem geralmente as lesões cutâneas. Na ausência de complicações, a fase de recuperação durará 1 a 3 semanas^{4,5}.

Os mecanismos etiopatogénicos que conduzem a apoptose de queratinócitos são ainda mal definidos mas parecem envolver processos imunológicos e metabólicos, em particular erros nas vias de detoxificação de xenobióticos, com acumulação de metabolitos imunogénicos ou com efeito citotóxico directo².

Existem relatos de SJS atribuídos a infecções herpéticas e *Mycoplasma*, neoplasias, radioterapia, mas principalmente a fármacos. Por oposição, os casos de NET são na quase totalidade induzidos por fármacos⁴.

A interacção entre fármacos e vírus (VIH, VEB ou VHH-6, entre outros) parece desempenhar um papel facilitador em fenómenos de hipersensibilidade. As infecções virais, doenças autoimunes ou outros xenobióticos podem interferir no metabolismo dos fármacos ou no seu reconhecimento pelo sistema imunitário e, assim, induzir sensibilização².

Estão descritos mais de 100 fármacos associados a NET, sendo os mais frequentemente envolvidos as sulfonamidas (em cerca de 1/3 dos adultos), antiepilépticos, allopurinol, penicilinas orais e AINE (nomeadamente os deri-

vados da pirazolona ou do oxicam, com semividas mais longas)⁴.

Também os betalactâmicos podem desencadear NET. O meropenem é referido em alguns casos e existindo relatos de reactividade cruzada com cefalosporinas em doentes com NET, por provável implicação do anel betalactâmico. Apesar de este constituir um dos fármacos inicialmente suspeitos, tal não se confirmou *in vitro*. Salienta-se ainda a reexposição a betalactâmicos (ceftazidima) durante o internamento, sem recorrência das lesões.

A vancomicina, ainda que mais raramente, está também implicada nestes casos⁴. Este é um glicopéptido utilizado em infecções por SAMR e estafilococos coagulase-negativos. A reacção adversa mais frequente é *red man syndrome* (eritema e prurido, por vezes com hipotensão) e resulta da desgranulação mastocitária por mecanismos não imunológicos. Outras RAM atribuídas à vancomicina incluem neutropenia, oto e nefrotoxicidade, nefrite intersticial e SSJ/NET. Têm surgido casos semelhantes a NET mas associados a depósitos lineares de IgA. Este facto constitui um importante diagnóstico diferencial na suspeita de SSJ/NET⁷.

Como alternativa, alguns autores sugerem linezolid e estreptograminas. A teicoplanina e a vancomicina pertencem à mesma classe, pelo que poderá haver maior risco de reactividade cruzada. Outros fármacos alternativos poderão ser sugeridos após testes de sensibilidade⁷.

A hipersensibilidade a antiepilépticos pode ser específica de molécula ou de classe. Estes fármacos encontram-se divididos nos seguintes grupos: fenitoínas, barbitúricos (fenobarbital, primidona), iminostilbenos (carbamazepina), succinimidas (etosuximida), valproato de sódio, oxazolidinedionas (trimetadiona), benzodiazepinas (diazepam, clonazepam, clorazepato dipotássico e lorazepam parentérico) e outros (gabapentina, lamotrigina e vigabatrina)⁸.

Num estudo de Rzany e colaboradores, foram identificados 352 casos de SSJ/NET e, destes, 21% foram atribuídos a antiepilépticos. Os mais frequentemente implicados foram fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, valproato (13 doentes) e, em apenas 3 doentes, lamotrigina. A associação entre valproato e SSJ/NET surge, no entanto, enviesada pela uti-

lização concomitante de outros fármacos, nomeadamente AINE, em vários doentes estudados. A maioria das RAM ocorreu nas primeiras 8 semanas de tratamento⁹.

As reacções com antiepiléticos, nomeadamente em doentes com síndrome DRESS, foram inicialmente descritas para fármacos aromáticos (ie. fenitoína, fenobarbital e carbamazepina), estimando-se um risco de 40 a 80% de reactividade cruzada entre si⁸. No entanto, há também relatos de RAM graves com antiepiléticos não aromáticos, (ie. valproato, gabapentina ou lamotrigina). Assim, em casos de hipersensibilidade ao valproato, deverão procurar-se alternativas terapêuticas entre classes com menor risco de reactividade cruzada, nomeadamente benzodiazepinas⁸.

O papel dos testes *in vitro* no diagnóstico de RAM, nomeadamente TTL e teste de activação de basófilos, tem vindo a receber particular atenção ao longo dos últimos 30 anos, pela segurança e comodidade para o doente, por evitar possível sensibilização com reexposição ao fármaco e por permitir esclarecer os mecanismos envolvidos na reacção².

Diversos estudos têm sido desenvolvidos com esta técnica, com resultados encorajadores e que sugerem uma sensibilidade de 60 a 70% e especificidade de 85 a 100%¹⁰. As principais limitações e dificuldades metodológicas do TTL são a utilização de índices de estimulação (IE) como indicadores de sensibilização e o *timing* de execução do teste, pois a resposta T memória pode variar consoante o alérgeno em causa e o tipo de reacção. Recomenda-se um intervalo de 4 a 8 semanas a 3 a 6 meses após a fase aguda. Em doentes com SSJ/NET, o TTL é positivo em menos de 10% dos casos, e sugere-se por isso um intervalo inferior a 6 semanas, de modo a aumentar a sensibilidade do teste¹⁰. Podem ocorrer resultados falsos positivos, nomeadamente para vancomicina e produtos de contraste¹⁰. Contudo, o elevado IE obtido e a gravidade da reacção contraídicam a sua utilização nesta doente.

Os testes cutâneos em doentes com SSJ/NET são desaconselhados por diversos autores pelo risco de reexposição ao fármaco responsável. No entanto, poderiam ser considerados no estudo de hipersensibilidade a betalactâmicos, por ser pouco provável a reacção ao meropenem.

CONCLUSÃO

Trata-se de uma caso raro e grave de NET por reacção a fármacos.

Apesar de ser ainda um instrumento de investigação, o TTL foi determinante na confirmação da base imunológica da reacção. Ainda que a identificação dos fármacos implicados não seja conclusiva, pelas limitações inerentes ao estudo *in vitro*, a utilização de vancomicina e de valproato de sódio está contraídicada nesta doente.

Por fim, o papel de infecções concomitantes, interacções medicamentosas e factores de susceptibilidade genética nos mecanismos imunopatogénicos continua por esclarecer.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

Contacto:

João Antunes – jdiasantunes@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. *Tech Rep Ser* 1972;498:1-25.
2. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:80-90.
3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
4. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC; SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. 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;138:1019-24.
5. 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;17:129-40.
6. Guglielmi L, Guglielmi P, Demoly P. Drug hypersensitivity: epidemiology and risk factors. *Curr Pharm Des* 2006;12:3309-12.
7. Rocha JLL, Kondo W, Baptista MIDK, Cunha CA, Martins LTF. Uncommon vancomycin-induced side effects. *Braz J Infect Dis* 2002;6:196-200.

8. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 2007;27:1425-39.
9. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auguier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999;353:2190-4.
10. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809-20.