

NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA POR HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: RELATO DE CASO

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS BY HYDROXYCHLOROQUINE IN PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CASE REPORT

JOANDSON DOS SANTOS **SOUZA**^{1*}, MARIA EDUARDA GUIMARÃES **LEAL**², DRIENA COSTA **BATISTA**², DANILO GARCIA **RUIZ**³, ALLETHÉA ROBERTHA SOUZA E **SILVA**³

1. Médico Residente de Clínica Médica da Universidade Federal do Tocantins; 2. Médica Residente de Reumatologia da Universidade Federal do Tocantins; 3. Médico (a) Reumatologista e Preceptor (a) da Residência Médica em Reumatologia no Hospital Geral Público de Palmas pela Universidade Federal do Tocantins.

* Arse 72, Alameda 21, nº 6, Residencial Vila Romana, AP 305, Plano Diretor Sul, Palmas, Tocantins, Brasil. CEP: 77022-402.
joandson.dss@hotmail.com

Recebido em 01/02/2021. Aceito para publicação em 30/03/2021

RESUMO

Relata-se o caso de uma paciente, sexo feminino, de 37 anos de idade, com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (critérios ACR/EULAR, 2019: FAN 1:160 misto nucleolar homogêneo e nuclear pontilhado fino; anemia hemolítica autoimune; anti-DNAs positivo; anti-beta-2-glicoproteína-1 IgG), em atividade moderada da doença (SLEDAI-2K = 8), que iniciou tratamento com hidroxiquina 400 mg/dia. Aproximadamente três semanas após início da medicação, desenvolveu eritema maculopapular difuso, associado a prurido que evoluiu com infecção secundária e necessidade de internação hospitalar. Realizada biópsia cutânea, que revelou alterações compatíveis com farmacodermia. Após suspensão da hidroxiquina e tratamento com oxacilina, houve resolução completa do quadro. Este trabalho destaca a importância do seguimento de pacientes com diagnósticos recentes e introdução de novas medicações, mesmo se tratando de droga segura amplamente utilizada, enfatizando que o monitoramento de reação adversa é elemento valioso no acompanhamento e tratamento adequado.

PALAVRAS-CHAVE: Hidroxiquina, Farmacodermia, Lúpus Eritematoso Sistêmico.

ABSTRACT

It's reported the case of a 37-year-old female patient with diagnosed Systemic Lupus Erythematosus (ACR / EULAR criteria, 2019: FAN 1: 160 homogeneous nucleolar and nuclear fine speckled mixed; autoimmune hemolytic anemia; anti-DNAs positive; anti-beta-2-glycoprotein-1 IgG), in moderate disease activity (SLEDAI-2K = 8), who started treatment with hydroxychloroquine 400 mg / day. Approximately three weeks after starting the medication, he developed diffuse maculopapular erythema, associated with pruritus that evolved with secondary infection and need for hospitalization. Skin biopsy was performed, which revealed changes compatible with pharmacodermia. After suspension of hydroxychloroquine and treatment with oxacillin, there was complete resolution of the condition. This work

highlights the importance of following up patients with recent diagnoses and introducing new medications, even though it is a widely used safe drug, emphasizing that adverse reaction monitoring is a valuable element in the monitoring and appropriate treatment.

KEYWORDS: Hydroxychloroquine, Pharmacodermia, Systemic Lupus Erythematosus.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são consideradas farmacodermias de ocorrência pouco frequente e com potencial gravidade que acometem a pele e as mucosas. São condições dermatológicas, avaliadas como emergências médicas, que diferem entre si pela área corporal acometida. Na SSJ esse comprometimento é menor que 10%, já na NET é maior que 30% da superfície corporal total, ficando um grupo intermediário quando a extensão compromete entre 10 e 30%¹.

Na NET temos um quadro de início agudo caracterizado por máculas eritematosas ou violáceas, lesões em alvo, bolhas, erosões e descolamento da pele. A patogênese é resultante da interação entre fatores genéticos do hospedeiro, com a droga utilizada, resultando em uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia, mediada por linfócitos T citotóxicos².

A maioria dos quadros relatados é provocada por medicações, incluindo: alopurinol, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital), antibióticos (sulfonamidas, aminopenicilinas, cefalosporinas e quinolonas), anti-inflamatórios não esteroidais (tenoxicam, meloxicam e piroxicam) e inibidores da bomba de prótons. No entanto, infecções por Mycoplasma e vírus Herpes simples são, também, causas bem documentadas, juntamente com raros casos de causa desconhecida. A hidroxiquina é relacionada a efeitos adversos cutâneos em menor proporção, mas potencialmente fatais^{3,4,5}.

O diagnóstico dessa condição baseia-se principalmente nos sinais clínicos, somados à história de exposição ao fármaco envolvido, juntamente com a análise histológica de uma biópsia de pele. Devido ao alto risco de mortalidade, o manejo requer diagnóstico rápido, avaliação do prognóstico usando escore SCORTEN, identificação e interrupção do medicamento culpado, cuidados de suporte especializado, idealmente em uma unidade de terapia intensiva, e consideração de agentes imunomoduladores^{1,6,7}.

2. CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 37 anos, casada, técnica de enfermagem, com diagnóstico de anemia hemolítica autoimune, recebendo tratamento com prednisona 20 mg/dia, em acompanhamento com hematologista. Em investigação complementar do quadro foi encaminhada ao serviço de reumatologia por alteração em exames solicitados.

Atendimento em consulta ambulatorial evidenciou critérios para Lúpus Eritematoso Sistêmico (critérios ACR/EULAR, 2019: FAN 1:160 padrão misto nuclear pontilhado fino e nucleolar homogêneo; anemia hemolítica autoimune; anti – dsDNA positivo (1:10); anti-beta-2-glicoproteína-1 IgG (39 UR/mL), em atividade moderada da doença (SLEDAI-2K = 8 / Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000). Optado por iniciar tratamento com hidroxicloroquina 400 mg/dia de segunda à sexta-feira (ajuste de dose para o peso) e desmame de glicocorticoide para 10 mg/dia.

Aproximadamente três semanas após início da medicação, paciente retorna com relato de surgimento de eritema maculopapular com descamação fina e difusa (nuca, tronco, abdômen e pernas) (figura 1), associado a prurido e ardor em mucosa oral. Iniciado uso de corticoide tópico e anti-histamínico. Incremento na dose de prednisona para 60 mg/dia e suspensão de hidroxicloroquina.



Figura 1 (A e B). Erupção cutânea maculopapular eritematosa e pruriginosa difusa.

Retorna uma semana depois para reavaliação com relato de febre e calafrios. Exame físico evidenciava piora das lesões cutâneas, com aumento da área acometida, formação de bolhas com posterior descolamento da pele e sinal de infecção secundária (figura 2), sendo optado por internação hospitalar para tratamento otimizado.



Figura 2. Lesão cutânea com sinal de infecção secundária.

Na ocasião realizou-se, ainda, biópsia de pele que revelou em epiderme presença de vesícula subcórnea contendo polimorfonucleares, debris celulares, células acantolíticas e espongiose. A derme papilar e superficial demonstra infiltrado polimorfonuclear e linfoplasmocitário dispostos em interstício e região perivascular (figura 3). Aspectos que sugerem reação à droga.

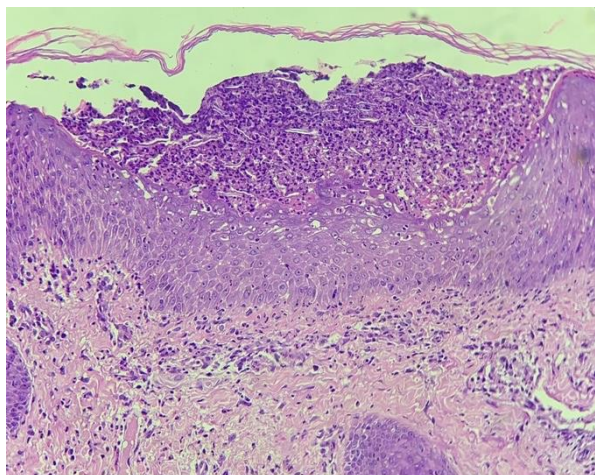


Figura 3. Histopatológico de biópsia de pele em coxa esquerda. Coloração ácido periódico + reativo de Schiff (PAS). **Fonte:** os Autores.

Durante internação evoluiu com sinais de sepse de foco cutâneo, escore SCORTEN = 2 (prognóstico com 12,1% de mortalidade) apresentando boa resposta à antibioticoterapia com oxacilina. Avaliação oftalmológica complementar com córnea íntegra e conjuntiva sem alterações. Recebeu alta hospitalar com melhora quase completa das lesões de pele, redução da dor e da sensibilidade. Em retorno 2 semanas após a alta já apresentava pele íntegra, sem lesões cicatriciais.

3. DISCUSSÃO

A hidroxicloroquina vem sendo utilizada há várias décadas para tratar condições reumatológicas com uma boa segurança e poucos eventos adversos quando respeitado a dose de 4-6 mg/kg de peso/dia, sendo recomendada para todos os pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Embora, casos de reações dermatológicas tenham sido relatados, situações graves como a SSJ e a NET são eventos mais raros^{8,9}.

O diagnóstico de NET é suscitado em paciente com introdução recente (4 a 28 dias) de medicação com potencial de causar farmacodermia, associado a achados clínicos e histopatológicos. Precedendo as manifestações mucocutâneas pode-se ter um período prodromico com tosse, coriza, febre, anorexia e mal-estar generalizado. Os principais achados no exame dermatológico incluem erupção eritematosa, maculopapular, que costumam evoluir para coloração violácea, formação de bolhas flácidas de conteúdo sero-hemorrágico, e destacamento epidérmico, inicialmente na face e tronco e com progressão

simétrica para as extremidades^{1,10}.

Frequentemente há envolvimento das mucosas oral, ocular e/ou genital. As lesões mucocutâneas são irregulares, provocam ardor e são dolorosas. O sinal de Nikolsky pode estar presente (descolamento da epiderme após tração manual). As mucosas de outros órgãos, tais como as dos tratos digestivo, respiratório e urinário também podem ser afetadas, produzindo diarreia, dor abdominal, lesão hepática, síndrome respiratória aguda grave, hipoxemia, insuficiência renal aguda, anemia, hipovolemia, miocardite e choque. A confirmação é feita através de biópsia que revela necrose epidérmica extensa e desproporcional à resposta inflamatória, com clivagem dermoepidérmica^{1,10}.

Foram identificados fatores de risco de morte e preditores prognósticos dos pacientes com NET e SSJ. Tais fatores foram agrupados para compor um escore de gravidade denominado SCORTEN (Severity Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis) (tabela 1), uma ferramenta clínica importante para prever a mortalidade nestes doentes⁶.

Tabela 1. Critérios de gravidade para Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica.

FATORES DE RISCO Sim = 1 / Não = 0	Idade > 40 anos
	Neoplasia
	Frequência cardíaca > 120 bpm
	Acometimento epidérmico > 10%
	Ureia sérica > 60 mg/dL
	Glicose sérica > 252 mg/dL
	Bicarbonato < 20 mmol/L
TAXA DE MORTALIDADE	SCORTEN 0-1 = 3,2%
	SCORTEN 2 = 12,1%
	SCORTEN 3 = 35,8%
	SCORTEN 4 = 58,3%
	SCORTEN > 5 = 90%

Fonte: Adaptado de Bastuji-Garin et al., 2000⁶.

A abordagem destes pacientes deve ser feita, preferencialmente, em leito de terapia intensiva, sobretudo nos casos com lesões mais extensas. A ação mais importante é o reconhecimento da reação adversa, seguida da retirada imediata da droga suspeita de desencadear o evento. O tratamento é de suporte e lembra àquele oferecido às vítimas de queimadura, em menor proporção evidentemente, pois a perda cutânea leva a desidratação por mecanismo de evaporação. Na NET, o envolvimento da mucosa geralmente antecede a necrólise da pele, podendo limitar a ingesta alimentar e piorar o déficit de líquidos. Como é uma doença de envolvimento sistêmico torna o paciente mais debilitado do que um paciente com queimaduras igualmente extensas. Outro ponto interessante é que a disseminação de lesões cutâneas muitas vezes não deixa área saudável para acesso venoso, aumentando o risco de sepse^{7,10}.

A infecção secundária é a maior complicação e maior causa de óbito, por isso, a coleta de culturas e

antibioticoterapia sistêmica é recomendada na presença de sinais infecciosos. O *Staphylococcus aureus* é o principal agente envolvido, seguido pelas bactérias gram-negativas. A paciente do caso descrito respondeu muito bem ao uso de oxacilina, sugerindo infecção estafilocócica, apesar da hemocultura ser negativa. Não menos importante, a profilaxia do tétano deve ser lembrada devido à grande área de exposição^{7,10}.

No que tange os cuidados com a pele, não há consenso. O desbridamento cirúrgico é questionável; antissépticos tópicos podem ser utilizados, como o nitrato de prata, evitando-se aqueles contendo sulfas; o melhor curativo das áreas desnudas também não é completamente definido podendo-se utilizar compressas estéreis embebidas em solução fisiológica^{7,10}.

Para evitar sequelas oculares é recomendável exame oftalmológico com regularidade, pois frequentemente há envolvimento da mucosa ocular no início do quadro, apesar de tal achado não ter sido encontrado no caso relatado^{1,7}.

O corticoide sistêmico pode ser considerado nos estágios iniciais, mas não deve ser opção após instalação completa do quadro, pois, além de não reduzir o tempo de doença, pode aumentar o risco de infecção secundária. O mesmo se aplica a outras drogas imunomoduladoras, como imunoglobulinas, ciclosporina e a ciclofosfamida. Somente esta última mostrou rápida interrupção na progressão das lesões e redução da mortalidade, mas sem validação para sua utilização definitiva^{7,11,12}.

4. CONCLUSÃO

É importante notar que a Hidroxicloroquina é utilizada há décadas, sendo seu uso seguro na maioria dos pacientes com quadros reumatológicos, todavia, é uma medicação com potencial efeito adverso como qualquer outra, necessitando monitoramento para controle e gerenciamento de possíveis reações adversas.

REFERÊNCIAS

- [1] A Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 39(5):1172-1750.
- [2] Su SC, Chung WH. Cytotoxic proteins and therapeutic targets in severe cutaneous adverse reactions. *Toxins (Basel)*. 2014; 6(1):194-210.
- [3] Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26(5):457-458.
- [4] Cameron MC, Word AP, Dominguez A. Hydroxychloroquine-induced fatal toxic epidermal necrolysis complicated by angioinvasive rhizopus. *Dermatol Online J*. 2014; 20(11):13030/qt1q90q0h5.
- [5] Frey N, Bodmer M, Bircher A, et al. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with commonly prescribed drugs in outpatient care other than anti-epileptic drugs and antibiotics: a population-based case-control study. *Drug Saf*. 2019; 42(1):55-66.
- [6] 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):149-153.

- [7] Bulisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, et al. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2006; 18(3):292-297.
- [8] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019; 78:736-745.
- [9] Sharma AN, Mesinkovska NA, Paravar T. Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(2):563-578.
- [10] Downey A, Jackson C, Harun N, et al. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66(6):995-1003.
- [11] Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2007; 87(2):144-148.
- [12] Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, et al. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(5):941-947.