

Síndrome de Stevens-Johnson - relato de caso

Stevens-Johnson syndrome – a case report

Vitorino Modesto Santos¹, Lessandra Silva Bazi², Luciana Nunes Assis Daameche³, David Lima Pedrosa⁴, Ariadne Mota Revoredo Soares⁵

Resumo

Entre as reações imunes graves a medicamentos, a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica são caracterizadas por acometimento da pele e de mucosas com lesões maculares e erupções morbiliformes dolorosas, que podem evoluir com bolhas e erosão da pele por necrólise. Tem grande potencial de letalidade quando não tratadas de forma rápida e adequada. As lesões cutâneas em alvo, além do acometimento de mucosas (ocular, nasal, genital e gastrointestinal), são essenciais para caracterizar a síndrome. Em caso de medicação suspeita, essa deve ser suspensa de imediato. Apesar de baixa incidência, a mortalidade é elevada e sequelas ocorrem com a progressão das lesões. O desnudamento de pele e mucosas aumenta o risco de infecção secundária. Relata-se um caso de síndrome de Stevens-Johnson com diagnóstico precoce e cuidados em unidade para tratamento intensivo de queimados. Houve boa resposta ao tratamento, com regressão das lesões e sem infecção secundária. Enfatiza-se o desfecho favorável em doença com altas taxas de mortalidade e de complicações.

Palavras-chave: necrólise epidérmica tóxica; reação a drogas; síndrome de Stevens-Johnson

Abstract

Among the severe immune reactions to medications, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are characterized by involvement of the skin and mucosa with macular lesions and painful morbilliform eruptions, which may progress with blistering and skin erosion by necrolysis. There is a great potential for lethality when not treated quickly and properly. Target skin lesions, in addition to mucosal involvement (ocular, nasal, genital and gastrointestinal), are essential to characterize the syndrome. In case of suspected medication, it should be withdrawn immediately. Despite a low incidence, mortality is high and sequelae

¹ Professor Adjunto I da UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do HFA. E-mail do primeiro autor: vitorinomodesto@gmail.com

² Médica Residente de Clínica Médica do Hospital das Forças Armadas

³ Médica Residente de Clínica Médica do Hospital das Forças Armadas

⁴ Preceptor de Reumatologia do Hospital das Forças Armadas (HFA), e 1º Tenente Médico da Força Aérea Brasileira (FAB)

⁵ Preceptora de Dermatologia do Hospital das Forças Armadas

Síndrome de Stevens-Johnson - relato de caso

occur with progression of the lesions. Erosions of skin and mucous membranes increase the risks of secondary infections. A case of Stevens-Johnson syndrome with early diagnosis and treatment in an intensive care unit for burns is reported. There was a good response to the treatment, with regression of the lesions and without secondary infection. The good prognosis in a disease with high rates of mortality and of complications is emphasized.

Key-words: toxic epidermal necrolysis; drug reactions; Stevens-Johnson syndrome

Introdução

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) apresentam o mesmo mecanismo patogênico de reação adversa a drogas, bem como de resposta a viroses ou neoplasias.¹⁻¹⁶ Trata-se de reação de hipersensibilidade tardia de caráter imunológico potencialmente fatal, com mortalidade entre 5 e 15% na SSJ e 30 e 50% na NET.^{1,3-10,12,14,15} Nessas entidades há acometimento de mucosas, em especial da boca, olhos e genitália, e de pele com lesões maculares ou “em alvo” na SSJ. Inicialmente surgem erupções eritematosas morbiliformes, que podem evoluir com vesículas, bolhas, e erosões da pele por necrólise.^{3,9,11,12,14,16} Quando há alterações respiratórias, renais, cardíacas, hepáticas, e gastrointestinais a condição é mais grave, e a mortalidade da SSJ pode alcançar 25%.^{2,4,16}

A distinção clínica entre a SSJ e a NET é baseada nas características e extensão do acometimento cutâneo, pois as lesões mucosas são similares nas duas condições.^{1-3,11,12,14-16} Por definição a SSJ afeta até 10% da superfície corpórea e as lesões são máculas eritematosas e purpúricas ou em forma de alvo, enquanto na NET o acometimento cutâneo ultrapassa 30%; casos com extensão entre 10% e 30% são classificados como mistos

(SJS/NET).^{1,3,4,11,12,14,16}

A frequência é maior entre mulheres, idosos, e portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV); drogas e neoplasias são as causas mais comuns;^{4,8,11-13}. Vale ressaltar que em todos os grupos etários não se consegue confirmar a origem das reações em cerca de 50% dos casos; e há variação do prognóstico em relação a faixa de idade, às comorbidades, à predisposição genética e concomitância com doenças de ativação imune.^{3,4} A SSJ e a NET são relacionadas com carcinomas e linfomas; infecções por estreptococo beta hemolítico, herpes vírus, citomegalovírus, enterovírus, HIV, vírus da hepatite, micobactérias, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, além de *Candida alba* e outros fungos. Já as drogas mais associadas incluem NSAIDs, sulfonamidas, penicilinas, antidepressivos, antiparkinsonianos, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, alopurinol, acetaminofem, tetraciclina, quinolonas, inibidores da transcriptase reversa, e lamotrigina.^{1-4,8-16} Diagnósticos diferenciais incluem exantemas virais, sífilis secundária, gengivoestomatite herpética, eritema induzido por droga com eosinofilia, dermatites exfoliativas, pênfigo vulgar, vasculites sistêmicas, dermatite por IgA linear, e a síndrome da pele escaldada estafilocócica.^{3,6,11,12}

Embora sejam condições de ocorrência infrequente, torna-se necessário estabelecer o diagnóstico precoce, considerando sua gravidade potencial e a necessidade de interromper de imediato a medicação, além do tratamento de suporte para reduzir a mortalidade.^{2,3,5,6,10,11,14,16} O tempo médio entre o uso do medicamento e o início das lesões de NET é de $9,8 \pm 5,7$ dias.⁹ O risco de mortalidade é baseado em critérios da escala de gravidade SCORTEN.^{3,4,11,12,15}

Relato de caso

Mulher de 20 anos, com depressão recorrente desde os 12 anos de idade, iniciou uso de lamotrigina (100mg/dia) e desvenlafaxina (50mg/dia). Após usar as medicações por 21 dias, apresentou lesões gengivais, hiperemia conjuntival, ardência ocular e lacrimejamento. Evoluiu com edema perioral e xerostomia, medicada com sintomáticos e anti-histamínicos. Houve aumento do edema, que envolveu a língua, causando odinofagia e dificuldade na fala; também teve disúria intensa e sangramento anal. Foi encaminhada ao Hospital das Forças Armadas (HFA) com exantema papulovesicular e eritema hipercrômico predominando na face e no tronco; porém, as alterações envolviam também as áreas genitais e o ânus.

A paciente foi internada para

investigação diagnóstica e tratamento; e, sobre o eritema máculopapular, surgiram bolhas que ao se romperem evoluíram com exulcerações e crostas, caracterizando exantema polimorfo cutâneo-mucoso. As lesões cutâneas progrediram para o abdome e membros, incluindo eritema palmo-plantar com típicas lesões em alvo (Figura 1). Além das alterações cutâneas, houve agravamento do edema e das lesões de mucosas (ocular, oral, faríngea, genital, uretral e anal). As lesões eram dolorosas, percebidas pela paciente principalmente pela disúria por lesões extensas na genitália e na uretra e dor no canal anal. Com a evolução, as lesões cutâneas escureceram e evoluíram para vesículas, bolhas e necrose. A avaliação oftalmológica confirmou conjuntivite bilateral, além de constatar ceratite difusa.

As determinações laboratoriais de rotina e seus controles são mostrados na Tabela 1. Dois dias após a admissão (D2), houve alteração de enzimas hepáticas (AST: 542 U/dl e ALT: 902 U/dl), com redução dos níveis em D7 (AST: 106,7 U/dl e ALT: 371,2 U/dl). Segundo a gastroenterologia a disfagia se relacionava com ulcerações; e a dor em hipocôndrio direito e dados de exames com o envolvimento hepático na resposta inflamatória sistêmica. Em D3 houve hemoconcentração (hemoglobina: 17 g/dl e

Síndrome de Stevens-Johnson - relato de caso

hematócrito: 49%) e leucocitose (11.480/mm³ e 16% de bastões). Exames sorológicos para investigar processos infecciosos foram negativos. O nível de proteína C-reativa (< 0,5 mg/dL) foi 8,6 em D6 e 11,5 em D7. Elevação do tempo de protrombina (15,6 segundos) e de RNI (1.34) contraindicou a biopsia.

Tabela 1. Exames laboratoriais e controles de uma mulher de 20 anos com SSJ.

Parâmetros (valores normais)	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Hemoglobina (13,5-15,7 g/dL)	16,9	15,9	17,0	14,3	15,4	15,3
Hematócrito (42-47%)	48	45	49	41	45	45
Leucócitos (4.000-10.000/mm ³)	7.958	11,4	7.840	4.89	4,02	4.890
Neutrófilos (40-70%)	63	80		0	3	
Bastões (0-3%)	1	16	1	3	4	3
Linfócitos (20-50%)	19	13	18	32	30	32
Plaquetas (140-450 x 10 ⁹ /L)	249	271	317	289	404	289
Sódio (136-145 mmol/L)	135	138	140	143	141	142
Potássio (3,5-5,2 mmol/L)	4,1	4,4	4,4	4,8	3,7	3,6
Ureia (10-50 mg/dL)	16,3	12,0	12,3	24,8	NR	30,0
Creatinina (0,7-1,3 mg/dL)	0,57	0,48	0,30	0,39	NR	0,30
AST (≤ 32 U/L)	542	314	NR	106	NR	106,7
ALT (≤ 33 U/L)	902	696	NR	371	NR	371
TAP (9-13 segundos)	15	14,8	NR	NR	NR	15,6
RNI (≤ 1,20)	1,29	1,27	NR	NR	NR	1,34
TTPA (< 1,22)	1,14	1,08	NR	NR	NR	0,91

D2: 28/04/2018; D7: dia da transferência; NR: não realizado; Valores anormais em negrito.

Com base nas lesões com características clássicas, que surgiram após o uso de lamotrigina, incluída na relação etiológica das referidas reações imunes graves, o diagnóstico foi de SSJ. De D2 a D7, submeteu-se a hidratação rigorosa, corticoterapia, tratamento tópico e analgesia. Evoluiu com anorexia e foi utilizada sonda nasointestinal e, mesmo com elevação das doses de corticoide, estado geral piorou. Houve significativo aumento da superfície cutânea acometida (superior a 10%), com agravamento das lesões labiais, periorais, e faciais, presença de bolhas

flácidas com necrólise epidérmica, além de aumento na extensão de áreas lesadas.

Em D7, por consenso, foi indicada a transferência para a unidade especializada em grandes queimados do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), com a participação do Comandante logístico e do Diretor de Saúde do HFA, mais o decisivo apoio da Força Aérea Brasileira (FAB). O traslado foi efetuado em aeronave da FAB com recursos de UTI aérea (Figura 1), com manutenção da estabilidade do quadro clínico geral e controle da dor até a chegada ao destino.



Figura 1. D2: exantema facial maculopapular eritemato-purpúrico e edema de mucosa labial e nasal, além de lesões eritematosas e purpúricas em extremidade superior; D4: máculas eritematosas palmo-plantares lesões com aspecto em alvo; D5 e D6: agravamento das lesões com evolução para placas eritemato-hipercrômicas e áreas de necrólise, exulcerações e bolhas; D7: exulcerações secundárias a bolhas rotas, sobre placas eritemato-purpúricas em área posterior do tronco, com o Sinal de Nikolsky; transporte em UTI aérea da FAB para unidade de queimados do Hospital Marcílio Dias (HNMD) no Rio de Janeiro; e imagens da paciente no HNMD: regressão parcial das lesões eritematosas, com dessecamento das bolhas e surgimento de crostas, e sequela cicatricial atrófica e hipertrofica no dorso e hiperemia residual na face e no tórax na ocasião da alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial.

Na Unidade de queimados foi utilizada imunoglobulina humana endovenosa por cinco dias; dermatologistas acompanharam os tratamentos especializados das graves lesões cutâneas, e oftalmologistas controlaram a conjuntivite catarral aguda que causou transitória redução parcial da

visão. A paciente evoluiu com melhora clínica do estado geral, e posterior regressão das lesões oculares, cutâneas e mucosas, sem infecções secundárias e com os exames normalizados. Permaneceu no HFA de 27/04 a 04/05/2018 e no HNMD até 24/05/2018, quando retornou a Brasília para internação com acompanhamento psiquiátrico e suporte clínico especializado.

Discussão

O diagnóstico estabelecido no estudo de caso aqui relatado em mulher com 20 anos de idade foi SSJ provavelmente associada com o uso de lamotrigina; também foram aventadas as hipóteses de NET ou de superposição. Digno de nota é que existem raras descrições dessas condições em pacientes que faziam uso regular de desvenlafaxina, como no presente caso.^{17,18}

Martinez-Cabriales *et al.* (2015) em um estudo de revisão de aspectos da SSJ, observaram incidência anual de 1,2 a 6,0 casos por milhão de habitantes; já a NET é uma condição mais rara, com incidência mundial de 0,4 a 1,9 casos por milhão de habitantes.^{8,11-13} Essas doenças podem afetar qualquer faixa etária, mas a incidência aumenta com a idade e varia com fatores genéticos e étnicos.^{3,10,11} Há escassez de dados epidemiológicos no Brasil, mas a prevalência global da SSJ

varia de 1,2 a 6,0 e a da NET de 0,4 a 1,2 milhões por ano.³

A fisiopatogênese da SSJ é explicada por uma reação de hipersensibilidade tardia em resposta a fármacos, infecções virais ou neoplasias, com deposição de imunoglobulinas do tipo IgG na junção dermo-epidérmica ao redor de vasos da derme. Parece haver relação entre moléculas do antígeno leucocitário (HLA-DR) expresso em queratinócitos e reconhecimento por células T CD8+ com moléculas do complexo de histocompatibilidade MHC-I.^{11,12,15} Outros fatores estão envolvidos, como deficiência de algumas enzimas.^{3,11} A biopsia de pele pode revelar necrose da epiderme, degeneração vacuolar na junção dermo-epidérmica, bolhas subepidérmicas, com discreto infiltrado inflamatório perivascular na derme superficial.^{3,11,12}

Essa síndrome foi descrita em 1922, e o quadro denominado eritema multiforme; incluindo febre, lesões cutâneas, inflamação de mucosa oral e conjuntivite purulenta.^{3,11,16} Posteriormente, foi proposta uma classificação em duas categorias com base na extensão do comprometimento de pele e no aspecto das lesões;¹¹ as lesões com características em alvo foram consideradas patognomônicas da SSJ quando associadas a contexto clínico clássico.³ Estas lesões

típicas resultam do processo de necrose e apresentam-se como vesículas ou púrpuras no centro das lesões, que se iniciam como pápulas, placas, vesículas, ou bolhas. Pode haver coalescência e aumento no tamanho e número destas, além do sinal de Nikolsky positivo (descolamento da pele à leve fricção) que predispõem às infecções secundárias.^{3,11,12}

O diagnóstico é geralmente clínico, com base em achados característicos da síndrome associados ao antecedente de algum dos fatores etiológicos já descritos na literatura. Além da presença de lesões cutâneas disseminadas e erosões dolorosas em mucosas, pode haver acometimento sistêmico. O envolvimento ocular ocorre em até 61% dos pacientes, com úlcera de córnea, uveíte anterior e panofalmite.^{3,8,9,11} Na mucosa genital pode apresentar-se como balanite, vulvovaginite/estenose vaginal, dificuldades para micção e incontinência urinária. No trato gastrointestinal, pode haver faringite, disfagia, diarreia,⁹ e alteração hepatocelular originando elevação moderada das enzimas hepáticas como ocorreu no caso dessa paciente. Outros órgãos e sistemas podem ser afetados, como pulmão, rim e coração, causando pneumonia, nefrite, necrose tubular e insuficiência renal aguda, e lesão miocárdica.^{3,9,11,12,16}

As complicações mais graves incluem o acometimento de órgãos, a progressão de lesões cutâneas inestéticas, e as infecções secundárias de repetição.^{3,11} As lesões de mucosas podem causar sangramentos e estenoses;^{3,6,8,9} as sequelas mais comuns são as oculares, a estenose vulvovaginal, obstruções do trato respiratório, fibrose oral e xerostomia.^{3,9,11,12}

O tratamento consiste basicamente em suspensão imediata da medicação, ressaltando a importância do diagnóstico precoce por tratar-se da medida mais importante; o atraso dessa providência pode ser fatal para o enfermo.^{3,5,6,11,15} Conforme a literatura, o suporte deve ser de preferência utilizado em unidade para queimados em centro de cuidados intensivos.^{3,6,10,15}

Além de suporte básico, equilíbrio hidroeletrólítico, tratamento da dor e ansiedade, e controle da temperatura ambiente para reduzir perdas calóricas,^{10,11} a nutrição oral precoce e a utilização de protetores gástricos devem ser iniciadas, devido ao risco de úlceras de estresse.³ Especial atenção com a prevenção e tratamento precoce de infecções secundárias, mas não se recomenda antibioticoterapia profilática.³ As infecções mais comuns nos primeiros dias são causadas por *Staphylococcus aureus*;

porém, com a evolução ocorrem as Gram-negativas.³ As sequelas oculares exigem cuidados locais como lavagem, colírios e antibióticos tópicos. As lesões de pele são tratadas de forma semelhante às queimaduras, com cobertura de áreas desnudas com compressas de solução fisiológica e uso de antissépticos locais;^{3,6,8} mas falta o consenso sobre medidas tópicas a serem adotadas, se conservadoras ou desbridamentos.³

Alguns autores sugerem que corticosteroides intravenosos são fatores de aumento da mortalidade, e outros indicam que, em pulsoterapia, agem como fator protetor.^{3,4,6,8-10,12,16} Imunoglobulina intravenosa também é utilizada sem comprovação de melhora significativa; mas foi relacionada com menor tempo de hospitalização e redução da mortalidade.^{3-7-10,12,14,16} São necessários mais estudos com potenciais medicamentos para o controle da SSJ e da NET, como ciclofosfamida, ciclosporina, talidomida, N-acetilcisteína, inibidores da produção de fator de necrose tumoral alfa e de interleucina I, e fator estimulante de granulócitos.^{3,8,10,11,12,15}

Conclusão

A SSJ e a NET são raras e causadas por reações imunes graves a diversas drogas usadas no tratamento de doenças comuns. Devido ao grande potencial de

mortalidade dessas desordens, somado às consequências cicatriciais inestéticas das lesões e as complicações nas mucosas, é necessário o diagnóstico clínico precoce. Além disso, a interrupção da droga relacionada à reação deve ser imediata ao diagnóstico e adotadas as medidas de suporte em unidade especializada, com rigorosa vigilância infecciosa para reduzirem os desfechos fatais. Estudos de casos visam aumentar o índice de suspeita clínica entre médicos não especialistas.

Referências

1. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme major, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1016-1024.
2. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(8): 561-72.
3. Bulisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. *Rev Bras Ter Int.* 2006; 18:3:292-97.
4. Chantaphakul H, Sanon T,

- Klaewsongkram J. Clinical characteristic and treatment outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Ther Med*. 2015; 10: 519-24.
5. Garcia-Dorval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol*. 2000; 136: 323-27.
6. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J*. 2002;8(1): 5.
7. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2012; 167(2): 424-32.
8. Kaurdaun SH, Jonkman MF, Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2007; 87(2): 144-8.
9. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol*. 2005; 85 (6): 497-502.
10. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns*. 2010; 36(2): 152-63.
11. Martinez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. News in severe clinical adverse drug reactions: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Gac Med Mex*. 2015; 151: 721-31.
12. Meira Jr 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.
13. Mittman N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol*. 2012; 13(1): 49-54.
14. Santos VM. A young woman with abrupt changes in skin and mucosa. *Ital J Med*. 2017; 11:340-2.
15. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(2): 187.e1-6; quiz 203-4.
16. Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Nakamura K, Kambara T, et al. Retrospective analysis of Stevens-

Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients - treatment and outcome. *Allergol Int.* 2016; 65: 74-81.

17. Sidwell RU, Swift S, Yan CL, Porter W, Thompson EM, Clark JA, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis

with intravenous immunoglobulin. *Int J Clin Pract.* 2003; 57(7):643-5.

18. Weiss NT, Jones L, Chamberlain JC. A possible case of venlafaxine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(10): 1431-3.