

SINDROME DE LYELL NUM DOENTE COM SIDA

SOFIA QUINTAS, GERMANO DO CARMO, RITA GAMA, AUGUSTA NORBERTO,
RUI XAVIER, VASCO SOUSA COUTINHO
Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) ou Síndrome de Lyell é uma doença cutânea rara, na maioria dos casos desencadeada por medicamentos, nomeadamente as sulfamidas, os anti-inflamatórios não-esteróides, os anticonvulsivantes e o alopurinol. Caracteriza-se por extenso descolamento muco-cutâneo e acentuado compromisso do estado geral, podendo a taxa de mortalidade atingir os 20-66%. A incidência de NET está aumentada nos doentes com SIDA, particularmente nos estádios mais avançados de imunossupressão. Embora a fisiopatologia da NET seja ainda pouco clara, têm sido reportados alguns dados que fundamentam diferentes etiologias: um mecanismo imunológico, um padrão anómalo de biotransformação dos fármacos e uma susceptibilidade genética a modulá-los. O diagnóstico do S. de Lyell é essencialmente clínico, sendo mais difícil a confirmação do medicamento incriminado, uma vez que não existem testes de alergia medicamentosa *in vivo* ou *in vitro* suficientemente abrangentes, seguros e fiáveis. Os autores relatam um caso de NET num doente com SIDA, cujas características e evolução clínicas são particularmente exemplificativas desta patologia, bem como dos problemas de diagnóstico e terapêutica com ela relacionados. A ocorrência no doente em causa de um S. de Lyell, de uma reacção medicamentosa adversa (RMA) prévia e de uma hiperreactividade cutânea posterior levantou uma questão complexa: o risco de reintroduzir medicamentos previamente retirados devido a provável associação com RMAs contraposto à necessidade absoluta de tratar alterações clínicas em evolução. Face ao risco aumentado de reacções cutâneas adversas graves, nomeadamente NET nos doentes com SIDA, é objectivo dos autores sublinhar a necessidade de estabelecer novas linhas de orientação no que diz respeito ao diagnóstico, precoce e exacto, à abordagem/tratamento destas situações e ao manejo de terapêuticas ulteriores.

SUMMARY

Lyell's Syndrome in a Patient with AIDS

Toxic epidermal necrolysis (TEN), or Lyell's Syndrome, is a rare cutaneous reaction, most often drug related with drugs such as sulfonamides, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-convulsivants and allopurinol. It is characterised by extensive mucocutaneous detachment and usually associated with severe constitutional symptoms. The mortality rate is about 20-66%. The incidence of TEN is increasing among HIV-infected patients, mostly those in an advanced stage of the disease. Although the pathophysiology of TEN is still unclear, data have been reported that support different aetiologies: an immune mechanism, an abnormal pattern of drug biotransformation and a modulating genetic susceptibility. The diagnosis of Lyell's Syndrome is mainly clinical because the confirmation of the drug involved is more difficult since there are no safe and reliable skin or *in vitro* tests that are generally available. The authors report a case of TEN in a patient with AIDS whose clinical characteristics and evolution are a particular example of this pathology and of the related problems of diagnosis and therapeutics. The fact that this patient presented a prior adverse drug reaction (ADR) besides Lyell's Syndrome and a later cutaneous hyperreactivity, raised a complex problem: the risk of reintroducing drugs previously withdrawn

due to their possible association with ADRs and the absolute need to treat active disorders. In view of the increased risk of severe cutaneous ADRs, namely TEN, in patients with AIDS, the authors point out the need to set up new guidelines concerning both an early and accurate diagnosis and treatment of these situations and the management of subsequent therapeutics.

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Lyell, ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), é uma doença cutânea rara, na maioria dos casos desencadeada por medicamentos. Sulfamidas, anti-inflamatórios não-esteróides, anticonvulsivantes e alopurinol são alguns dos fármacos mais frequentemente implicados.¹⁻⁶ Clinicamente, caracteriza-se pelo aparecimento súbito e generalizado de eritema, que pode ser morbiliforme ou macular coalescendo rapidamente, e bolhas flácidas na pele e nas mucosas, que evoluem para o descolamento de extensas áreas de epiderme. Acompanha-se de acentuado compromisso do estado geral, com envolvimento multissistémico. O envolvimento das mucosas, manifestado por ligeira inflamação das pálpebras, conjuntiva, boca e genitais, precede, frequentemente, a alteração cutânea.^{1,2} O exame histopatológico da pele revela necrose global da epiderme e formação de bolhas subepidérmicas, com lesão primária das células basais.² É uma doença de evolução grave, podendo a taxa de mortalidade, na fase aguda, atingir valores elevados, na ordem dos 20-66%.⁷

A incidência de NET está aumentada nos doentes com SIDA (0,1% vs 1 *per* milhão *per* ano na população em geral)^{8,9}, particularmente nos estádios mais avançados de imunossupressão, com contagens de linfócitos CD4 muito abaixo do normal.^{3,9-12} Mas, curiosamente, o curso, complicações e mortalidade da doença neste grupo são sensivelmente sobreponíveis aos verificados em doentes imunocompetentes.^{13,14}

Neste trabalho, relatamos um caso de NET num doente com SIDA internado no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria e cujas características e evolução clínicas nos pareceram particularmente exemplificativas desta patologia, bem como dos problemas diagnósticos e terapêuticos a ela associados.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, raça caucasiana, 34 anos,

solteiro. Toxicodependente ev há 14 anos; seropositividade para o VIH1 conhecida desde Dezembro de 94; com critérios de SIDA identificados desde Outubro de 95 (CDC classe IV, C2; CD4: 89 células/mm³ e em Junho de 96:6 células/mm³).

Internado no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria em Outubro-Novembro de 95 por tuberculose pulmonar e renal, teve alta medicado com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e vitamina B6, bem como com cotrimoxazol associado a ácido fólico, para profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis carinii*, terapêutica que abandonou, por auto-iniciativa, dois meses mais tarde. Neste mesmo internamento foram identificados marcadores de infecção antiga para a Hepatite B e D e anticorpos anti-Hepatite C.

Em Março de 96 iniciou um quadro de febre intermitente (39-40 °C) e precedida de calafrios; lombalgia intensa, tipo cólica, à esquerda; astenia, anorexia e emagrecimento (não quantificado). Medicado em ambulatório com co-trimoxazol durante um mês, não obteve qualquer melhoria.

Por persistência das queixas, foi internado no mesmo serviço a 27/4/96. Dois dias antes do internamento tinha registado, paralelamente, uma súbita diminuição da acuidade visual à direita, tendo-lhe sido diagnosticada uma trombose das arteríolas temporais da retina do OD e medicado com ciclandelato tópico.

Do exame objectivo à entrada há a destacar: temperatura axilar de 38,9°C, lesões compatíveis com candidíase oral, adenopatias cervicais e supraclaviculares esquerdas, fígado palpável cerca de 2cm abaixo do rebordo costal direito, sem esplenomegália e Murphy renal positivo à esquerda. O exame fundoscópico confirmou a trombose das arteríolas temporais do OD e mostrou alterações sugestivas de tubérculos coroideus no OE.

Dos exames auxiliares de diagnóstico à entrada há que referir: anemia microcítica e normocrómica, leucopénia, trombocitopénia, hiponatrémia e elevação dos níveis de ureia, enzimas hepáticas, LDH, VS, PCR, β 2-microglobulinémia e ADA (*vide Quadro I*). A urina II

Quadro I - Parâmetros laboratoriais à entrada.

GV: 2.665 x 10 ⁶	Ureia: 6,1 mmol/L	d-GT: 143 U/L
Hg: 7,11 g/dl	Creatinina: 121 mmol/L	F.alcalina: 430 U/L
VGM: 78,6 mm ³	Sódio: 129 mmol/L	LDH: 437 U/L
CMH: 26,9 pg/cel	Potássio: 4,6 mmol/L	Amilase: 138 U/L
GB: 1680 (N: 80,3%, E: 1,2%, B: ,7%, L: 8%, M: 9,8%)	Cloro: 101 mmol/L	
	Ácido úrico: 308 mmol/L	
Plaquetas: 100.000/ml		
VS: 80 mm/h	Bilirrubina total: 23 mmol/L	PCR: 9,4
T.Protrombina: 12,3/11 s	TGO: 72 U/L	ADA: 127,1 U/L
aPTT: 34,8/28 s	TGP: 44 U/L	B2-Microg:8,6 mg/L

Quadro II - Parâmetros laboratoriais ao 10º e 25º dias de internamento (correspondendo, respectivamente, ao quadro de hepatotoxicidade registado ao cabo de 9 dias de terapêutica e à sua remissão)

Dia de Internamento	10	25
GB	2630	3210
N/ E/ B/ L/ M (%)	68/8/1/14/7	40/20/1/22/15
Bilirrubina total (mmol/L)	96	29
TGO (U/L)	480	31
TGP (U/L)	439	27
d-GT (U/L)	525	388
F.alcalina (U/L)	833	421
LDH (U/L)	690	215
Amilase (U/L)	250	106

mostrava a presença de cilindros hialinogranulosos e eritrócitos. O radiograma do torax apresentava uma acentuação difusa do retículo. (Fig. 1)

Admitindo tratar-se de uma reactivação da tuberculose, reiniciou terapêutica com isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e vitamina B6, bem como profilaxia da PPC com co-trimoxazol e ácido fólico; devido à candidíase oral introduziu-se fluconazol.

Nove dias depois registou-se o aparecimento de icterícia e lesões eritematosas confluentes, não descamativas e pruriginosas, nas mãos e pescoço. Na mesma ocasião, os exames laboratoriais revelaram uma elevação significativa das provas de função hepática e da amilase, hiperuricemia e eosinofilia (vide Quadro II). Interpretando este quadro como hepatotoxicidade devida à isoniazida, suspendeu-se a mesma e introduziu-se terapêutica sintomática (hidroxizina e colestiramina), na sequência do que se verificou uma melhoria rápida da situação clínica. Com efeito, o doente encontrava-se anictérico ao fim de 14 dias; as provas de função hepática regressaram aos níveis de base e 20 dias após ter iniciado a terapêutica estava assintomático. Para melhor esclarecimento do quadro de colestase, realizou, ainda na altura, uma ecografia abdominal, que mostrou a existência de uma formação nodular no lobo hepático direito, tendo-se planeado a biópsia do mesmo.

Do ponto de vista oftalmológico, o doente registou uma melhoria da acuidade visual e a fundoscopia repetida ao 13º dia de internamento mostrou regressão significativa das alterações antes descritas. Realizaram-se, ainda, Doppler Carotídeo e Estudo da Viscosidade Sanguínea, que não revelaram quaisquer alterações.

Em virtude da persistência da hiperuricemia (476 mmol/L) iniciou terapêutica com alopurinol ao 24º dia de

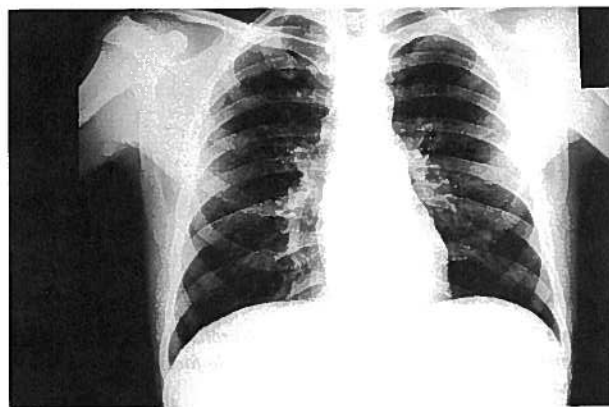


Figura 1- Radiograma do tórax à entrada: acentuação difusa do retículo pulmonar, com reforço brônquico peri-hilar.

internamento e, 4 dias depois, o doente apresentava lesões eritematosas confluentes e pruriginosas em toda a superfície corporal, incluindo palmas das mãos, plantas dos pés e mucosas, bem como reaparecimento da febre. Suspendeu-se, então, o co-trimoxazol e o alopurinol e fez-se um pulso de prednisolona (50 mg im). Não obstante esta atitude, o quadro descrito agravou-se, observando-se 4 dias depois um extenso exantema descamativo, exsudativo ao nível dos genitais, edema da face e dos membros inferiores e bolhas/lesões flictenulares em vários locais (Fig. 2-5). Removeu-se a pirazinamida e o fluconazol, ao mesmo tempo que as lesões evoluíram, no dia seguinte, para áreas de descolamento cutâneo, com sinal de Nikolsky positivo. Há a destacar analiticamente, na altura, uma eosinofilia de 20% e uma alteração dos parâmetros da coagulação (aPTT:50,1/34 s, TP:14,6/13,3 s). Tendo-se estabelecido o diagnóstico de Síndrome de Lyell, com base no quadro clínico dermatológico (uma vez que não foi possível proceder à



Figuras 2 a 5 - 34º dia de internamento. *Necrólise Epidérmica Tóxica*: Exantema descamativo e descolamento cutâneo no tronco (Fig.2), região sagrada e membros inferiores (Fig.3 e 4). Edema da face e envolvimento das mucosas (Fig.2). Exantema exsudativo dos genitais e lesão flictenular na face interna da coxa (Fig.5).

biópsia cutânea durante esta fase), o tratamento consistiu em medidas gerais, terapêutica tópica e das complicações. Destas, deve-se salientar a ocorrência de um quadro séptico, com identificação em hemoculturas seriadas de diferentes microorganismos: *Staphylococcus aureus* meticilina resistente, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* e *Candida albicans*, pelo que fez terapêutica com vancomicina, ceftazidime e fluconazol, que se mostrou eficaz. Durante este período houve, ainda, um agravamento das provas de função hepática e da anemia, que regrediram progressivamente de acordo com a evolução do quadro sistémico e uma leucopenia, que melhorou após terapêutica com filgastrim.

Cinco dias depois teve início a reepitelização e ao fim de 11 dias todas as lesões cutâneo-mucosas tinham reepitelizado, havendo a registar como única sequela cutânea áreas de hipopigmentação residual. Quinze dias mais tarde o doente encontrava-se apirético e as hemoculturas eram negativas.

Dez dias depois registou-se o primeiro de dois episódios

de febre, edema peri-orbitário e exantema macular pruriginoso generalizado, tendo este revertido após suspensão de toda a terapêutica, à excepção do oxazepam e paracetamol. O segundo, só resolveu após interrupção destes últimos e da hidroxizina (entretanto introduzida para alívio sintomático). Estas reacções acompanharam-se de eosinofilia crescente (de 2,2% passou a 27,4% à altura do segundo episódio). Com o objectivo de esclarecer a patogénese destas manifestações cutâneas, o doente foi submetido a biópsia cutânea, que revelou alterações anatómo-patológicas compatíveis com eczema. Para completar o estudo da etiologia do quadro dermatopatológico programou-se, ainda, a realização posterior de testes de sensibilidade cutânea, os quais não se concretizaram em virtude de o doente ter abandonado o acompanhamento médico regular após a alta.

Ao fim de 29 dias sem qualquer terapêutica etiopatogénica e em face da necessidade de tratar a sua tuberculose (era evidente um reagravamento da febre e dos parâmetros laboratoriais de infecção-inflamação, embora os exames, bacteriológico das secreções brôn-

quicas e anatomico-patológico da biópsia brônquica, dados de 19/7 tenham sido negativos), reintroduziu-se a isoniazida. Após 7 dias sem evidência de reacções cutâneas adversas e hepatotoxicidade significativa (*vide Quadro III*) acrescentou-se a rifampicina, não tendo sido considerada a pirazinamida a fim de prevenir uma potencial hiperuricémia. O fluconazol foi também prescrito de novo devido a queixas compatíveis com candidíase oral e eventualmente esofágica. Não se registaram complicações adicionais e o doente teve alta bem.

Quadro III - Parâmetros laboratoriais de função hepática ao 101º e 108º dias de internamento, respectivamente antes e depois da reintrodução da isoniazida.

Dia de Internamento	101	108
TGO (U/L)	28	35
TGP (U/L)	22	31
d-GT (U/L)	121	139
F.alcalina (U/L)	147	180
LDH (U/L)	339	487

DISCUSSÃO

A NET é uma entidade clínica há muito identificada e em cuja etiologia se conhece a responsabilidade frequente de fármacos comumente utilizados. Não obstante, a fisiopatologia do Síndrome de Lyell é ainda hoje pouco clara. No sentido de esclarecer a mesma têm sido realizados alguns trabalhos nesta área, os quais revelaram dados que fundamentam diferentes mecanismos como etiologias *major* do mesmo. Assim, por um lado, admite-se uma etiologia imune, envolvendo a citotoxicidade mediada por linfócitos T dirigida a células da epiderme e que é apoiada pela presença em elevado número de células T CD8 no líquido das lesões bolhosas.⁸ Por outro lado, admite-se, também, a existência de uma base metabólica para esta reacção cutânea adversa (RCA) e segundo a qual, uma biotransformação inapropriada pelo citocromio P450 e/ou um defeito nos enzimas de detoxificação levará à geração e acumulação de metabolitos reactivos, mais tóxicos do que o fármaco inicial.⁵ Da conjugação destes dois mecanismos resulta que, os metabolitos, activos e produzidos em quantidade excessiva, ligar-se-ão covalentemente a proteínas da epiderme (actuando como haptenos), o que poderá desencadear uma reacção de hipersensibilidade.^{5,9} Este processo é, ainda, modulado por uma susceptibilidade genética, consubstanciada na existência de defeitos de detoxificação hereditários^{5,9} e sugerida pela associação entre subtipos de HLA (p.ex. HLA-B12) e a NET.^{5,15}

Especificamente em relação aos doentes infectados pelo VIH, têm sido relatados dados que levantam a hipótese de se tratar de uma reacção citotóxica dirigida contra antigénios virais na pele (de VIH, EBV ou CMV), desencadeada ou amplificada por fármacos ou seus metabolitos reactivos.^{8,9}

Da demonstração de uma elevação dos níveis de IgE, da libertação por linfócitos T infectados pelo VIH de um factor de ligação à mesma imunoglobulina e de um aumento na expressão de receptores FcE nestas células surgiu outra hipótese, defendendo que uma desregulação imune nestes doentes pode concorrer para a doença através de um mecanismo de hipersensibilidade mediada por IgE.⁴

Também neste grupo se provou a existência de uma deficiência adquirida de glutatião, o que pode contribuir para o metabolismo alterado de alguns fármacos e, logo, aumentar o risco de RCAs.^{5,9}

Estas evidências, em conjunto com o elevado número e dosagem de medicamentos habitualmente utilizados com fins profiláticos e/ou terapêuticos nos doentes com SIDA e dada a frequência com que muitos deles se associam a RCAs, justificam, pelo menos parcialmente, o risco aumentado de desenvolver um Síndrome de Lyell que estes doentes apresentam.

Relativamente ao diagnóstico de uma toxidermia, tal como a NET, este é essencialmente clínico, apoiando-se no aspecto e evolução das lesões.¹ Este pode, no entanto, ser consubstanciado pelo exame anatomico-patológico das lesões cutâneas, particularmente útil no diagnóstico diferencial da NET, nomeadamente com o Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica ou Doença de Ritter. Esta dermatite esfoliativa generalizada, complicação da infecção por estirpes de *Staphylococcus aureus* produtoras de esfoliatina, ocorre tipicamente em crianças abaixo dos 5 anos de idade e começa com uma infecção cutânea localizada. O exantema escarlatiniforme que a caracteriza pode evoluir para a formação de flictenas, que ao romperem originam áreas de descolamento da pele. Raramente, pode ocorrer em adultos imunossuprimidos ou com insuficiência renal. Distingue-se do S. Lyell pela identificação do agente etiológico a partir da lesão primária e em hemoculturas e do ponto de vista histopatológico pela clivagem da pele ao nível da própria epiderme, ao passo que na NET esta se verifica na camada de células basais, com descolamento da epiderme em toda a sua espessura.¹⁶

Mais difícil é a confirmação do medicamento incriminado, uma vez que os doentes, e muito especialmente os doentes com SIDA, têm frequentemente problemas

médicos complicados e estão a tomar vários fármacos simultaneamente.²

A crescer a esta dificuldade, os testes existentes para o diagnóstico de alergia medicamentosa, *in vivo* e *in vitro*, avaliam somente reacções de hipersensibilidade mediada por IgE e estão disponíveis apenas para um número limitado de fármacos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, alguns agentes proteicos e anestésicos.¹⁶ Além disso, as provas para pesquisa de hipersensibilidade cutânea, *in vivo*, têm valor limitado (por ex., um teste negativo não exclui reactividade) e não são isentos de risco, podendo desencadear reacções anafiláticas^{1,2,16} e os testes laboratoriais, *in vitro*, proporcionam resultados irregulares.¹

Assim, para a confirmação clínica do diagnóstico de toxidermia revestem-se de valor especial a constatação da melhoria espontânea da dermatose após a interrupção do contacto com o fármaco suspeito - prova de supressão - e, sobretudo, a recidiva após nova administração do mesmo produto - prova de reexposição. Esta, no entanto, é frequentemente impraticável¹⁶ e está mesmo contraindicada no caso da reacção anterior ter sido grave e em indivíduos debilitados¹, como é o caso da NET em doentes com SIDA. O valor dos programas de desensibilização medicamentosa não está estabelecido nestes doentes, o que constitui uma razão adicional para não repetir o tratamento com o fármaco suspeito.³

Em termos práticos, portanto, a identificação do composto implicado baseia-se fundamentalmente na avaliação da probabilidade/frequência com que um dado fármaco é responsável por NET, da relação temporal entre a introdução do mesmo e o início do quadro e na prova de supressão, abordagem que se revela manifestamente insuficiente em muitas situações, de que é exemplo o caso clínico aqui relatado.

Os medicamentos mais frequentemente assinalados como responsáveis pelo S. de Lyell em doentes com SIDA são, sem dúvida, as sulfamidas (sulfadiazina, sulfametoxazole, sulfadoxina).^{3,4,5,8,9,11,17,18} Embora em percentagem inferior, vários outros fármacos se têm associado igualmente a esta patologia. Destes há a realçar, pela sua utilização frequente nestes doentes, os anticonvulsivantes^{3,4,5,11} e os antibacilares⁴ (nomeadamente a tiacetazona, utilizada em países subdesenvolvidos^{17,18}) e a referir em casos pontuais as penicilinas^{4,17}, a vancomicina⁴, as tetraciclina, a clindamicina³, a cloromezanona^{3,17}, a fluoxetina¹⁷ e a eritromicina¹¹. Relativamente a esta última e apesar de assinalada num dos estudos publicados, parece-nos importante relembra-la assinalável baixa incidência de reacções de hipersensi-

bilidade dos macrólidos.

De acordo com o raciocínio enunciado e reportando-nos ao nosso doente, além do co-trimoxazol, admitiu-se que também o alopurinol poderia muito provavelmente estar implicado no desencadear da NET, atendendo à sua conhecida associação com esta reacção em doentes imunocompetentes. Dada a impossibilidade de diagnosticar com exactidão qual o fármaco implicado e à necessidade de intervir rapidamente, suspendeu-se a terapêutica com ambos, permanecendo assim a dúvida. De realçar que se trata do primeiro caso referido na vasta literatura consultada de S. de Lyell num doente com SIDA em que o alopurinol se encontra entre os fármacos suspeitos.

Para além desta dificuldade diagnóstica, habitual nas toxidermias, a história clínica deste doente apresentou algumas particularidades, que nos colocaram problemas de abordagem e dos quais resulta o seu especial interesse.

Com efeito, a acrescentar ao S. de Lyell, há a registar, por um lado, um episódio prévio de reacção adversa medicamentosa, na forma de hepatotoxicidade e exantema cutâneo, atribuída à isoniazida e que regrediu com a interrupção da mesma. Por outro lado, após a resolução do S. de Lyell, o doente apresentou uma hiperreactividade cutânea, acompanhada de sinais de alergia e que levou à suspensão de toda a terapêutica.

Atendendo a estes factos, deparámo-nos com um problema complexo: o risco de reintroduzir medicamentos previamente retirados devido a provável associação com RMAs verificadas no doente, contraposto à necessidade absoluta de tratar alterações clínicas importantes em evolução. Face à referida hiperreactividade, era justificável o receio de prescrever até fármacos não utilizados durante estas intercorrências.

Em virtude das dificuldades e limitações já referidas, compreende-se que a decisão médica neste caso, ou em outros similares, assentará, no presente momento do conhecimento científico neste campo, em critérios, pouco sistematizados, de ordem clínica, não se dispondo de qualquer apoio fiável da parte dos exames complementares de diagnóstico.

Face ao risco aumentado de graves RCAs, e nomeadamente de NET, nos doentes infectados pelo VIH, parece-nos premente a necessidade de estabelecer linhas de orientação no que diz respeito ao diagnóstico, precoce e exacto, e à abordagem/tratamento destas situações.

Esta mesma preocupação motivou alguns trabalhos nesta área, cujos contributos, ainda que limitados, não podemos deixar de referir.

Estes dizem respeito, fundamentalmente, à identifi-

cação de factores preditivos da ocorrência de RCAs, por um lado e da evolução destas para formas graves como a NET, por outro.

O principal dos primeiros factores parece ser a história prévia de múltiplas RCAs a medicamentos ou de uma reacção a um fármaco específico^{11,12,21}. Esta sequência é explicável, pelo menos em parte, pela reconhecida possibilidade de sensibilização cruzada, isto é, indução de toxidermia por uma substância química de composição semelhante a outra que produziu anteriormente hipersensibilidade¹, como é o caso dos fármacos do grupo das sulfamidas^{12,21}. As múltiplas reacções cutâneas evidenciadas neste doente parecem ser um bom exemplo desta afirmação. O seu avançado estado de imunossupressão, com contagem de linfócitos CD4 de 6 células/mm³, está igualmente de acordo com o verificado nos estudos realizados neste domínio: os casos de NET em doentes com SIDA ocorrem tendencialmente nos que apresentam mais baixas contagens de linfócitos CD4.^{3,9,10,11,12}

Quanto aos sinais de alerta para uma potencial evolução de uma RCA para NET, o clínico deverá estar particularmente atento ao envolvimento, mesmo que discreto, das mucosas.^{1,2,3,17}

Portanto, num doente infectado pelo VIH, em particular se em avançado estadio de imunossupressão, que tenha recebido múltiplas medicações e registado reacções adversas prévias, deve-se ter um especial cuidado com as terapêuticas subsequentes, sobretudo com fármacos que tenham causado anteriormente toxidermia. Igual cautela se deve ter com as sulfamidas e os anticonvulsivantes.¹¹ Nestes, tal como nos restantes, ao mínimo sinal de toxidermia com envolvimento mucoso ou sistémico, como por exemplo febre alta^{17,22}, deve-se suspender imediatamente o medicamento suspeito, ou até toda a terapêutica em curso.

No que se refere ao tratamento e, apesar de um pouco controverso, é hoje aceite que a corticoterapia sistémica não deve ser utilizada em doentes imunocompetentes com S. de Lyell, sobretudo nos que apresentarem extensa perda cutânea. Esta escolha assenta em trabalhos que sugeriram poderem os corticoides ser prejudiciais, aumentando a mortalidade por sépsis.^{2,3,10} Os dados publicados relativamente aos doentes com SIDA estão também de acordo com esta orientação.³ A evolução favorável no caso do nosso doente, no qual não utilizámos corticoterapia sistémica a partir do momento que se colocou a hipótese de se tratar de um S. de Lyell, corrobora o mesmo conceito.

Concluindo, os critérios ou meios existentes de diagnóstico, abordagem e terapêutica da Necrólise Epi-

dérmica Tóxica, particularmente nos doentes com SIDA, revelam-se insuficientes em muitas situações. A incidência com que a mesma se tem vindo a verificar nestes doentes e o número crescente dos mesmos com multipatologia e a tomar vários fármacos simultaneamente alertam para a possibilidade de casos como o que relatámos se tornarem progressivamente mais comuns na prática corrente do clínico que acompanha pacientes infectados pelo VIH. A verificar-se tal hipótese, serão cada vez mais frequentes as dúvidas relativas ao manejo de terapêuticas ulteriores. Juntando a estes argumentos a gravidade habitual do quadro clínico e, logo, o carácter melindroso das decisões a tomar perante o risco desta RCA, ou de outras também potencialmente desastrosas, torna-se por demais óbvia a necessidade de estabelecer (novas) directrizes, que permitam uma abordagem mais segura e correcta dos problemas que se colocam nesta área. Assumimos a dificuldade da empresa, mas a importância e potencial gravidade anteriormente descritas obrigam-nos a todos a alertar os menos avisados para a realidade e complexidade da situação e a desejar que com a celeridade possível se arranjem as soluções convenientes. O nosso presente trabalho é um modesto contributo nesse sentido.

BIBLIOGRAFIA

1. ESTEVES JA, BAPTISTA AP, RODRIGO FG, GOMES MAM: *Dermatologia*, 2ª Edição, Fundação Calouste Gulbenkian/Lisboa 1992; 1413-1417.
2. ROOK, WILKINSON, EBLING: *Textbook of Dermatology*, 8th Edition, Blackwell Scientific Publications; 36: 1667-1668.
3. SAIAG P, CAUMES E, CHOSIDOW O, REVUZ J, ROUJEAU JC: Drug-induced toxic epidermal necrolysis *Dermatol* 1992; 26, 4: 567-574.
4. VIDAL C, QUINTELA AG, FUENTE R: Toxic epidermal necrolysis due to Vancomycin. *Ann Allergy* 1992; 68: 345-347.
5. WOLKENSTEIN P, CHARUE D, LAURENT P, REVUZ J, ROUJEAU JC, BAGOT M: Metabolic Predisposition to Cutaneous Adverse Drug Reactions. *Arch Dermatol* 1995; 131: 544-551.
6. WHITTINGTON RM: Toxic Epidermal Necrolysis and Co-trimoxazole. *Lancet* 1989; Sept 2: 574.
7. THAM TCK, ALLEN G, HAYES D, MCGRADY B, RIDDELL JG: Possible association between toxic epidermal necrolysis and ciprofloxacin. *Lancet* 1991; 338: 522.
8. CORREIA O, DELGADO L, SANTOS C, MIRANDA AM: HIV-1 in blister fluid of a patient with toxic epidermal necrolysis and AIDS. *Lancet* 1994; 344: 1432-1433.
9. CHOSIDOW O, BOURGAULT I, ROUJEAU JC: Drug Rashes, What Are the Targets of Cell-Mediated Cytotoxicity?. *Arch Dermatol* 1994; 130: 627-629.
10. TORRESIN A, GUIDA B, PIERSANTELLI N, MASSONE L, PESTARINO A: Toxic Epidermal Necrolysis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 358-359.
11. PORTEOUS DM, BERGER TG: Severe Cutaneous Drug reactions (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis) in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch Dermatol* 1991;

127: 740-741.

12. CAUMES E, BOCQUET H, GUERMONPREZ G, ROGEAUX O, BRICAIRE F, KATLAMA C, GENTINILI M: Adverse Cutaneous Reactions to Pyrimethamine/Sulfadiazine and Pyrimethamine/Clindamycin in patients with AIDS and Toxoplasmic Encephalitis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 656-658.
13. CAUMES E, GENTINILI M: Fatal Toxic Epidermal Necrolysis in Patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 240.
14. TSCHACHLER E, BERGSTRESSER PR, STINGI G: HIV-related skin diseases. *Lancet* 1996; 348: 659-663.
15. ARELLANO F, SACRISTÁN JA: Allopurinol Hypersensitivity Syndrome: A review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 337-343.
16. WINTROUB B, STERN RS: *Harrison's, Principles of Internal Medicine*, 12th edition, Vol.1: 312-318.
17. ROSENTHAL E, BODOKH I, CHICHMANIAN RM, PESCE A, VINTI H, REBOULOT B, CASSUTO JP: Syndrme de Lyell chez 2 malades infectés par le VIH, Les sulfamides ne sont pas les seuls coupables. *Presse Med* 1991; 20: 1459.
18. STURCHLER D, MITTELHOLZER ML, KERR L: How Frequent are Notified Severe Cutaneous Adverse Reactions to Fansidar? *Drug safety* 1993; 8(2): 160-168.
19. NUNN P, KIBUGA D, GATHUA S, BRINDLE R, IMALINGAT A, WASUNNA K, LUCAS S, GILKS C, OMWEGA M, WERE J, MCADAM K: Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991; 337: 627-630.
20. IPUGE YA, RIEDER HL, ENARSON DA: Adverse cutaneous reactions to thiacetazone for tuberculosis treatment in Tanzania. *Lancet* 1995; 346: 657-660.
21. CAUMES E, FEYEUUX C, GARROUSTE MT, SCHLEMMER B, WALLACH D: Toxidermie bulleuse d'évolution mortelle au cours du SIDA. *Presse Med* 1989; 18: 1708-1709.
22. SENNEVILLE E, LECOCQ P, AJANA F, CHIDIAC C, MOUTON Y: Co-trimoxazole for toxic epidermal necrolydis in AIDS. *Lancet* 1991; 337: 919