

# TOXIDERMIA À CARBAMAZEPINA

## Apresentação Invulgar

Ana Filipa DUARTE, Teresa BAUDRIER, Alberto MOTA, Filomena AZEVEDO

### RESUMO

O uso de carbamazepina tem sido crescente, não só pelas suas propriedades anti-convulsivantes, mas também pela sua eficácia no controlo da dor neuropática e na estabilização do humor, o que explica a elevada incidência de toxidemias, nomeadamente Síndrome de Setevens-Johnson (SSJ)/Necrólise Epidérmica Tóxica, associadas a este fármaco.

Descrevemos o caso de uma mulher de 42 anos, medicada com levotiroxina desde há vários anos, e com carbamazepina desde há duas semanas por síndrome depressivo, que iniciou quadro muco-cutâneo, de predomínio acral, de início súbito e rapidamente progressivo, compatível com SSJ.

A biópsia cutânea confirmou o diagnóstico clínico. O restante estudo laboratorial não mostrou alterações de relevo. Os testes epicutâneos e intradérmico foram negativos.

A carbamazepina foi suspensa de imediato. Instituíram-se medidas de suporte e terapêutica com prednisolona oral (inicialmente 1.5 mg/Kg), seguida de redução progressiva, com resolução do quadro clínico em cerca de duas semanas.

### SUMMARY

#### CUTANEOUS ADVERSE REACTION TO CARBAMAZEPINE

##### Unusual Presentation

Besides its use for the control of seizures, carbamazepine is being increasingly prescribed for neuropathic pain and depression, and this may explain the increased incidence of cutaneous drug reactions, namely Setevens-Johnson Syndrome (SJS)/Toxic Epidermal Necrolysis associated with this drug.

We report a case of a 42-year-old woman, medicated with levotyroxin for years and carbamazepine for fifteen days due to a depressive state. A mucous and cutaneous eruption suddenly appeared and the diagnosis of SSJ was made.

Skin biopsy confirmed the clinical diagnosis and patch testing and intradermal test were negative. The remaining laboratory findings were normal.

Supportive measures and a course of oral prednisolone (started at 1.5 mg/Kg) with progressive tapering were introduced and carbamazepine was immediately stopped, with a complete clinical resolution within two weeks.

A.F.D., A.M.: Serviço de Dermatologia e Venereologia. Hospital de São João/Faculdade de Medicina do Porto, Porto  
T.B., F.A.: Serviço de Dermatologia e Venereologia. Hospital de São João. Porto

© 2010 CELOM

## INTRODUÇÃO

A maioria das reacções cutâneas associadas a fármacos, denominadas de toxidermias, são benignas e transitórias. No entanto, algumas delas, embora raras, podem ser graves e potencialmente fatais, como é o caso do Síndrome de Setevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)<sup>1</sup>, consideradas, actualmente, como um espectro de continuidade da mesma doença. O SSJ caracteriza-se pelo envolvimento de duas ou mais mucosas e um atingimento cutâneo variável, mas sempre com descolamento epidérmico inferior a 10% da área de superfície corporal. Na NET o descolamento epidérmico é igual ou superior a 30% e nas formas de sobreposição entre SSJ/NET, o descolamento varia entre 10 a 29%. Uma classificação mais recente divide a NET em duas entidades, NET com manchas (descolamento superior a 30% associado a manchas purpúricas ou lesões em alvo atípicas) e NET sem manchas (descolamento epidérmico > 10%, sem outras alterações cutâneas)<sup>1,2</sup>. As lesões cutâneas iniciam-se frequentemente no tronco, com progressiva extensão para o pescoço, face e extremidades proximais. As extremidades distais, à excepção das palmas e plantas, são geralmente poupadas<sup>3</sup>.

O SSJ/NET é uma doença rara, cuja incidência na Europa varia entre meio a dois doentes por milhão de habitantes e por ano. O risco aumenta com a idade, com a polimedicação e/ou alteração da metabolização de fármacos<sup>4</sup>. Representa, geralmente, uma reacção idiossincrásica a fármacos, mas há excepções, nomeadamente infecção por *Mycoplasma pneumoniae*. Existem relatos de mais de 200 fármacos implicados, sendo os mais frequentes antibióticos (sulfonamidas, tetraciclina, quinolonas e  $\beta$ -lactâmicos), anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), anti-inflamatórios não esteróides e alopurinol. A carbamazepina é o fármaco mais frequentemente implicado como causa de SSJ/NET, atingindo mais de 40% em algumas séries<sup>4</sup>. O período mais provável para o desenvolvimento de SSJ varia entre 14 a 56 dias, pelo que fármacos administrados poucas horas antes não são geralmente imputáveis, sobretudo no primeiro contacto. Já a NET pode ocorrer mais cedo, entra 7 a 21 dias<sup>3</sup>. Habitualmente o SSJ ocorre nas primeiras oito semanas após o início da terapêutica anti-epiléptica, diminuindo abruptamente o risco após este período<sup>5</sup>. A taxa de mortalidade é significativa, variando entre 1-5% no SSJ e entre 15-30% na NET. A suspensão imediata do fármaco suspeito está associada a uma diminuição na mortalidade em cerca de 30% por dia<sup>3</sup>, sobretudo nos fármacos de semi-vida curta, pelo que a suspeição precoce do diagnóstico e a instituição atempada de medidas terapêuticas são fundamentais<sup>6,7</sup>.

## CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de uma doente do sexo feminino, de 42 anos, caucasiana, que recorreu ao Serviço de Urgência por febre, mal-estar geral e erupção cutânea de predomínio palmoplantar, com três dias de evolução e início súbito, que ficou internada para estudo e tratamento.

A doente tinha antecedentes de hipotireoidismo, pelo que se encontrava medicada com levotiroxina desde há vários anos. Nas últimas semanas foi-lhe diagnosticado um estado depressivo e foi medicada com carbamazepina, 200 mg/dia, duas semanas antes do início do quadro.

A observação do tegumento cutâneo mostrou a presença de máculas eritemato-violáceas dolorosas, confluentes, localizadas nas mão e pés (Figuras 1a, 1b e 2), sobretudo palmas e plantas, mas com progressão proximal, atingindo os 2/3 distais das pernas e o 1/3 distal dos antebraços. Em algumas lesões era notória a formação de bolhas, com necrose e descolamento epidérmico e sinal de Nikolsky positivo em menos de 10% do tegumento cutâneo. A doente apresentava, ainda, eritema e erosões dolorosas das mucosas oral (Figura 3) e genital. O início das lesões coincidiu com aparecimento de febre (38°C) e adenomegalias cervicais palpáveis. A auscultação cardiopulmonar foi normal. O exame oftalmológico não revelou alterações. Foi efectuado o diagnóstico clínico de SSJ.



Fig. 1a – Manchas eritemato-violáceas dolorosas, confluentes, de aparecimento súbito, na palma das mãos



Fig. 1b – Extensão das manchas ao dorso das mãos

Perante a suspeita de toxidermia suspendeu-se de imediato a carbamazepina e instituíram-se medidas de suporte que incluíram vigilância apertada dos sinais vitais, equilíbrio hidro-electrolítico, dieta líquida e sem fibras, cateterização de veia periférica, abluções com antisséptico oral após todas as refeições e banho com soro fisiológico mor-



Fig. 2 – Envolvimento do dorso dos pés e 1/3 inferior das pernas



Fig. 3 – Glossite erosiva

no. Foi instituída terapêutica empírica precoce com prednisolona oral (1.5 mg/Kg), imediatamente após a biópsia cutânea, realizada nas primeiras horas de internamento. A redução da dose de prednisolona foi progressiva durante 8 dias, tendo-se observado resolução do quadro clínico.

A biópsia cutânea mostrou a presença de queratinócitos apoptóticos, com necrose focal da epiderme e infiltrado inflamatório moderado da derme, sendo compatível com o diagnóstico clínico (Figura 4).

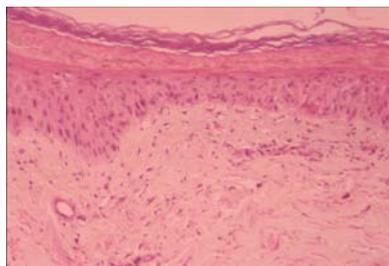


Fig. 4 – Histopatologia de lesão (H&E 40x). Presença de queratinócitos apoptóticos, necrose focal da epiderme e infiltrado inflamatório moderado da derme

A investigação laboratorial, incluindo hemograma com plaquetas, função renal e hepática, ionograma, função tiroideia, marcadores tumorais, electroforese de proteínas e auto-imunidade, não revelou alterações. As serologias da hepatite B e C, vírus da imunodeficiência humana, citomegálico, herpes simples 1 e 2, herpes humano 6 e 7, vírus Epstein Barr, parvovirus B19 e coxsackie A16, bem como para o *Mycoplasma pneumoniae* foram negativas. O rastreio séptico, que incluiu hemoculturas, uroculturas e radiografia torácica, foi negativo. A genotipagem HLA revelou a presença de HLA-A\*02, \*32, B\*15, \*44, DRB1\*01, \*04, DQB1\*03, \*05.

De referir a ocorrência de anoníquia transitória, hipogeusia e hipostesia palmoplantar, as quais se prolonga-

ram por vários meses. Foi, ainda, efectuada electrografia cujo resultado foi normal.

Após a resolução do quadro clínico e volvidas 8 semanas após a suspensão da corticoterapia, foram efectuados testes epicutâneos com carbamazepina pura a 1%, 5% e 10%, em vaselina e em meio aquoso, os quais, foram aplicados no dorso e nas áreas atingidas pelas lesões (dorso dos pés e 1/3 inferior das pernas), cujas leituras às 48 e 72 horas foram negativas. Procedeu-se, ainda, à intradermorreacção com carbamazepina a 1%, na face anterior do antebraço esquerdo, em paralelo com injeção contralateral de solução salina de controlo, cujas leituras aos 20 minutos foram negativas. A doente permaneceu sob vigilância médica por um período de seis horas, devido ao risco de reacção grave, e de novo as leituras foram negativas, bem como às 48 horas. Após uma semana, as leituras dos testes epicutâneos e intradérmico mantiveram-se negativas. Esta reacção adversa foi notificada ao Centro de Farmacovigilância como provável.

## DISCUSSÃO

A patogénese do SSJ/NET não está bem estabelecida. É considerada uma reacção imunológica citotóxica, que origina apoptose de queratinócitos que expressam antígenos relacionados com os fármacos em causa<sup>4</sup>. Os linfócitos T citotóxicos parecem ser os efectores major dos estádios precoces, induzindo a apoptose por activação da cascata das caspases, pelas vias Fas-Fas ligando e/ou perforina/granzima B, enquanto que nos estádios tardios predominam os monócitos. O TNF- $\alpha$  produzido pelos macrófagos e queratinócitos parece ser a citocina preponderante, mas o seu papel pró-apoptótico *versus* anti-apoptótico ainda não está bem esclarecido<sup>1</sup>. Alguns estudos demonstraram défice de hidrolases do epóxido em indivíduos susceptíveis ao SSJ. Esse défice parece ser responsável pela acumulação de óxidos de areno, metabolitos dos anti-epilépticos aromáticos, como a carbamazepina, que se ligam ao RNA mensageiro, inibindo a síntese proteica<sup>4,8</sup>.

A imputação farmacológica das toxidermias assenta em critérios extrínsecos e intrínsecos, tais como bibliográficos, cronológicos e clínicos. A sua identificação implica um elevado nível de suspeição e a conjugação de características clínicas e evolutivas (tipo de fármaco, período entre exposição e início da reacção, evolução e eventual história de re-administração) de forma a estabelecer um grau de imputabilidade para o fármaco em causa. Alguns medicamentos induzem toxidermias mais frequentemente que outros e, em alguns casos, o padrão cronológico e semio-

lógico é mais característico. O diagnóstico é presumptivo e sempre de exclusão, nomeadamente com quadros de etiologia infecciosa e auto-imune. Uma vez que o substrato imunológico, sobretudo por reacção de hipersensibilidade retardada, está na base da maioria destas reacções, os testes cutâneos podem fornecer pistas diagnósticas<sup>1,3</sup>. De facto, muitos autores recomendam a realização inicial de testes epicutâneos e, caso estes sejam negativos, seguidos por testes intradérmicos, considerados mais sensíveis, mas menos específicos<sup>9</sup>.

No entanto, no caso de toxidermia, os testes epicutâneos, são negativos em cerca de 30-50% dos casos. As causas dos resultados negativos prendem-se com o facto de poder ser um metabolito do fármaco (que não se forma na pele) o agente implicado, o mecanismo envolvido não ser imunológico ou à inexistência de factores que foram concomitantes com a reacção cutânea, nomeadamente infecções víricas subclínicas, as quais podem ser co-responsáveis na toxidermia. Assim, um resultado negativo no teste epicutâneo, tal como ocorreu neste caso, não exclui a responsabilidade do fármaco suspeito<sup>10</sup>.

Alguns autores contra-indicam o teste intradérmico em toxidemias graves, como o SSJ e a NET, pelo risco de reacção grave, por vezes mortal<sup>10</sup>. Este é, também, o motivo pelo qual a re-introdução do fármaco suspeito está contra-indicada. No entanto, dada a reduzida percentagem de atingimento cutâneo e o bom estado geral da doente, por um lado, e a importância do esclarecimento etiológico, por outro lado, perante a negatividade dos testes epicutâneos, decidimos efectuar o teste intradérmico na nossa doente, sob vigilância clínica hospitalar, o qual foi negativo.

A maioria dos SSJ à carbamazepina ocorre em doentes sem epilepsia<sup>11</sup>. Tal facto deve-se ao uso crescente da carbamazepina para o controlo de nevralgias, como a neuropatia diabética, estados depressivos ou doença bipolar<sup>4,11</sup>, o que explica a elevada frequência de toxidemias à carbamazepina em comparação com outros fármacos anticonvulsivantes.

Este caso ilustra uma apresentação atípica de SSJ, com envolvimento predominantemente acral, sobretudo palmo-plantar, e incapacidade funcional, condicionando dependência temporária de cadeira de rodas, assemelha-se à eritrodisestesia palmoplantar ou síndrome mão-pé, uma doença rara que ocorre em doentes tratados com citotóxicos<sup>12,13</sup>. O envolvimento das mucosas não ocorre, geralmente, no síndrome mão-pé, mas existe já um caso relatado com atingimento da glândula.<sup>14</sup> De igual modo, a hipoestesia palmo-plantar de longa duração referida pela doente, assemelha-se à do eritema acral.

A terapêutica com corticóides sistémicos tem sido controversa no SSJ/NET. Quando introduzida nas primeiras 48 horas antes da admissão parece estar associada a um aumento do risco infeccioso, prolongamento do internamento e aumento da mortalidade<sup>15</sup>. No entanto, esses resultados parecem advir de posologias inadequadas. De facto, estudos recentes demonstraram benefício na utilização de doses elevadas de corticóides em estádios precoces. A dexametasona em pulsos, na dose de 1,5 mg/Kg/dia, endovenosa, em três dias consecutivos, parece bloquear a progressão da doença e diminuir o risco de morte<sup>16</sup>. A imunoglobulina endovenosa, na dose de 1g/Kg/dia em infusão lenta durante três dias, é outra alternativa terapêutica, uma vez que teoricamente actua bloqueando a ligação do Fas ao seu ligando, inibindo a apoptose.<sup>1,7</sup> Contudo, outros esquemas terapêuticos têm sido propostos e os resultados dos estudos clínicos não têm sido totalmente elucidativos. A corticoterapia em alta dose parece ter abortado a progressão da doença e evitado complicações graves neste caso concreto. As sequelas da doente em causa foram apenas minor, nomeadamente anoníquia, hipoguesia e hipostesia acral transitórias.

Os doentes que sofreram uma toxidermia grave, têm um risco acrescido de recorrência, quer com o indutor inicial, quer com fármacos da mesma família que apresentam reacção cruzada, nomeadamente, os anticonvulsivantes aromáticos, como a fenitoína, no caso da carbamazepina<sup>1</sup>. De igual modo, os familiares de doentes com SSJ ou NET devem ser alertados para o risco de toxidermia com os mesmos fármacos, pois parece existir uma predisposição genética, que se reflecte, sobretudo, em familiares de primeiro grau<sup>1</sup>. Alguns estudos demonstram uma associação entre HLA-B\*1502 e o risco de SSJ à carbamazepina, o que não se verificou neste caso<sup>17</sup>, devido, talvez, à sua apresentação atípica.

#### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

#### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. PEREIRA FA, MUDGIL AV, ROSMARIN DM: Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:181-200
2. BASTUJI-GARIN S, RZANY B, STER RS et al: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6
3. WESTON WL: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo

- JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. London. Mosby 2008:287-300
4. DEVI K, GEORGE S, CRITON S, SUJA V: Carbamazepine – The commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A study of 7 years. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:325-8
  5. RZANY B, CORREIA O, KELLY JP et al: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: case control study. *Lancet* 1999;353:2190-4
  6. FRENCH LE: Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16
  7. FROMOWITZ JS, RAMOS-CARO FA, FLOWERS FP: Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol* 2007;46:1092-4
  8. SULLIVAN JR, SHEAR NH: The drug hypersensitivity syndrome. What is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-364
  9. COELHO S, GONÇALO M, FIGUEIREDO A: Testes epicutâneos em toxidermias a aminopenicilinas e carbamazepina. Avaliação da concentração mais adequada. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 2007;65:41-6
  10. BARBAUD A, GONÇALO M, BRUYNZEEL D, BIRCHER A: Guidelines for performing skin test with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reaction. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8
  11. DHAR S, TODI SK: Are carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis more common in noepileptic patients? *Dermatology* 1999;199:194
  12. NARASIMHAN P, NARASIMHAN S, HITTI IF, RACHITA M: Serious hand-and-foot syndrome in black patients treated with capecitabine: report of 3 cases and review of the literature. *Cutis* 2004;73:101-6
  13. JANUSCH M, FISCHER M, MARSCH WCH et al: The hand-foot syndrome – a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol* 2006;16:494-9
  14. SORSCHER SM: Penile involvement with hand-foot syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:209-210
  15. ENGELHARDT SL, SCHURR MJ, HELGERSON RB: Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:520-4
  16. VAN DER MEER JB, SCHUTTELAAR ML, TOTH GG et al: Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:654-6
  17. CHUNG WH, HUNG SI, HONG HS et al: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486



*Hospital de São João. Porto*