

Necrólise epidérmica tóxica secundária ao uso de hidroxicloroquina em paciente com Chikungunya: relato de caso

Toxic epidermal necrolysis secondary to hydroxycycloquin in patient with Chikungunya: case report

Renata Cândido Borges¹ , Luis Arthur Brasil Gadelha Farias² ,
Rosa Priscila Oliveira Monte Andrade³ , Edmara Bezerra Guerra da Costa³ ,
Antônio Rene Diógenes de Sousa¹ , Maria Araci Pontes Aires¹ 

RESUMO

Necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma síndrome dermatológica de hipersensibilidade farmacológica. A associação com o uso de hidroxicloroquina é extremamente rara; relatamos o caso de paciente do sexo feminino, 48 anos, obesa, que após quadro de Chikungunya evoluiu com persistência das dores articulares e foi tratada com hidroxicloroquina, apresentando lesões eritemato-bolhosas-descamativas compatíveis com NET, após 22 dias de uso da medicação. A paciente evoluiu com remissão completa do quadro após um mês de terapia de suporte e antibioticoterapia para infecção secundária.

Palavras-chave: febre de Chikungunya; hidroxicloroquina; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; erupção por droga; síndrome de Stevens-Johnson; dermatopatias.

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis is a dermatological syndrome of pharmacological hypersensitivity. Its association with hydroxychloroquine is extremely rare. Herein, we report a case of a 48-year-old obese female patient, who after Chikungunya's disease progressed with persistent joint pain and was treated with hydrochloroquine, evolving with toxic epidermal necrolysis compatible erythematous-bullous-scaly lesions. The patient progressed with complete remission after 1 month of supportive and antibiotic therapy for secondary infection.

Keywords: Chikungunya fever; hydroxychloroquine; drug-related side effects and adverse reactions; drug eruptions; Stevens-Johnson syndrome; skin diseases.

INTRODUÇÃO

Necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma condição dermatológica grave caracterizada pelo aparecimento de erupções disseminadas com alta morbimortalidade. A síndrome foi primeiramente descrita, em 1956, por Alan Lyell, que relatou o caso de quatro pacientes com erupções tóxicas que se assemelhavam à pele escaldada após o uso de fármacos, motivo pelo qual a doença também é conhecida como síndrome de Lyell.^{1,2}

Dados acerca da incidência de NET no Brasil são escassos. Nos Estados Unidos da América e na Europa estima-se que a doença acometa entre duas a três pessoas por milhão por ano.³ A etiopatogênese básica é uma reação de hipersensibilidade tardia a fármacos. Existem poucos casos descritos

envolvendo a associação entre a NET e o uso de hidroxicloroquina.^{4,5} Relatamos o caso de paciente do sexo feminino que após quadro de Chikungunya apresentou persistência das dores articulares e foi tratada com hidroxicloroquina, evoluindo com quadro compatível com NET.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 48 anos, obesa, com história prévia de quadro compatível com Chikungunya, com persistência da artralgia oito meses após a fase aguda.

Por conta da persistência da dor articular, apesar do uso de prednisona em dose anti-inflamatória, foi introduzida hidroxicloroquina na dose diária de 400 mg e iniciado des-

¹Centro Dermatológico Dona Libânia, Serviço de Dermatologia – Fortaleza (CE), Brasil.

²Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina – Fortaleza (CE), Brasil.

³Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Reumatologia – Fortaleza (CE), Brasil.

Autor correspondente: Luis Arthur Brasil Gadelha Farias – Rua Juazeiro do Norte, 333 – Meireles – CEP: 60165-110 – Fortaleza (CE), Brasil – E-mail: luisarthurbrasilk@hotmail.com

Recebido em 07/08/2017 – Aceito para publicação em 19/03/2018.

mame da prednisona. Após 22 dias da introdução da hidroxicloroquina, iniciou quadro de dermatite eritemato-bolhosa nas axilas que rapidamente evoluiu para lesões eritemato-bolhosa-descamativas em todo o corpo, incluindo face, poupando áreas de mucosa. Procurou a Emergência, na qual foram solicitados exames laboratoriais que evidenciaram leucocitose ($29.000/\text{mm}^3$), com predomínio de segmentados (86%), e proteína C-reativa (PCR) de 194,5 mg/L. Foi internada devido a desnudamento epidérmico intenso, extensão do quadro e gravidade das lesões (Figura 1).

Na admissão, paciente apresentava picos febris e quadro clínico-laboratorial compatível com infecção de pele secundária (Figura 2).

Foram iniciadas terapia de suporte, antibioticoterapia oral, com ciprofloxacino e clindamicina, e antibioticoterapia tópica, com sulfadiazina de prata. Foi necessário escalonamento antibiótico com adição de oxacilina. Paciente evoluiu com resolução completa das lesões após 31 dias de internamento, com queda do leucograma e PCR, sem intercorrências, e permaneceu assintomática em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Dermatologia (Figura 3).



Figura 1. Lesões eritemato-descamativas com aspecto de pele escaldada em face, membros inferiores, tronco e abdome.



Figura 2. Lesões eritemato-descamativas em membros inferiores que evoluíram com infecção secundária.

DISCUSSÃO

A maioria dos casos de NET é relacionada a drogas de alto risco, como alopurinol, anticonvulsivantes aromáticos, anti-inflamatórios não esteroidais e sulfonamidas.^{2,6} Apesar de existirem relatos correlacionando a NET com o uso de hidroxicloroquina,^{3,4} o emprego da droga é considerado seguro e essa associação, extremamente rara. Murphy e Carmichael descreveram caso fatal de NET induzida por hidroxicloroquina complicada com *Rhizopus* angioinvasivo.⁷ A utilização da hidroxicloroquina nas doenças reumatológicas encontra-se consolidada.⁸ A hidroxicloroquina e o metotrexato vêm sendo usados no tratamento Chikungunya crônica com relativo sucesso na remissão dos sintomas articulares.⁹ Entretanto, a segurança e a eficácia da droga em pacientes com Chikungunya permanecem em estudo. A maculopatia por hidroxicloroquina é o principal efeito adverso relacionado ao uso dessa medicação, apesar de mais frequente com a utilização da cloroquina.¹⁰

O diagnóstico da NET reside na apresentação clínica típica e nos achados histopatológicos compatíveis. O quadro clínico inicial caracteriza-se pelo aparecimento de maculas eritematosas na pele, com ou sem sinal de Nikolsky positivo, seguido pelo desprendimento da pele e pela formação de bolhas. Em torno de 85 a 95% dos pacientes têm acometimento de membranas mucosas. O principal fator prognóstico constitui a extensão de pele envolvida. A identificação do fármaco envolvido e sua consequente suspensão, mesmo que de meia-vida longa, evitam progressão e recidiva da doença.

A NET geralmente atinge seu pico de apresentação até o quarto dia após o aparecimento das lesões iniciais. O tratamento consiste na suspensão imediata da droga, terapia de suporte e monitorização, quando necessário, bem como tratamento das eventuais complicações. A recuperação geralmente é lenta, levando cerca de 3 a 6 semanas. São sequelas descritas hipo ou hiperpigmentação da pele, lesões oculares e distrofias ungueais.^{2,3}

O uso de antimaláricos como a cloroquina e a hidroxicloroquina encontra-se cada vez mais difundido e comum, em consequência da epidemia de Chikungunya.⁹ No caso re-



Figura 3. Destacamento epidérmico por necrose em membro superior esquerdo. Lesões em fase de resolução após tratamento antibiótico e terapia de suporte, ainda com aspecto sequelar.

latado, a introdução recente da hidroxicloroquina assim como a melhora após a suspensão da medicação sugerem o envolvimento desse fármaco na reação de sensibilidade apresentada, em detrimento dos demais fármacos já utilizados pela paciente sem reações adversas no passado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O caso relatado assume grande importância devido ao número crescente de pacientes adentrando os consultórios médicos com quadro clínico de Chikungunya. O uso de cloroquina e hidroxicloroquina no quadro de Chikungunya crônica é seguro e preconizado. Todavia, o acompanhamento rigoroso, principalmente no início do tratamento, assume grande relevância na minimização dos riscos e das reações adversas para o paciente.

REFERÊNCIAS

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956;68(11):355-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1956.tb12766.x>
2. Harr T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-39>
3. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(6):349-60. <https://doi.org/10.2165/00128071-200001060-00003>
4. Callaly EL, FitzGerald O, Rogers S. Hydroxychloroquine-associated, photo-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(5):572-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02704.x>
5. Lateef A, Tan KB, Lau TC. Acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by hydroxychloroquine. *Clin Rheumatol.* 2009;28(12):1449-52. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1262-4>
6. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):25-32. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.036>
7. Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(5):457-8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00857-3.x>
8. Hu C, Lu L, Wan J, Wen C. The pharmacological mechanisms and therapeutic activities of hydroxychloroquine in rheumatic and related diseases. *Curr Med Chem.* 2017;24(20):2241-9. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170316115938>
9. Mathew A, Ganapati A, Kabeerdoss J, Nair A, Gupta N, Chebbi P, et al. Chikungunya infection: a global public health menace. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(2):13. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0680-7>
10. Wiacek MP, Bobrowska-Snarska D, Lubiński W, Brzosko M, Modrzejewska M. What is new in recommendations on ophthalmological screening in patients treated with chloroquine and hydroxychloroquine? Update and literature review. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(8):919-23. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_380_16

Como citar este artigo:

Borges RC, Farias LABG, Andrade RPOM, Costa EBG, Sousa ARD, Aires MAP. Necrólise epidérmica tóxica secundária ao uso de hidroxicloroquina em paciente com Chikungunya: relato de caso. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2019;21(1):42-4. <https://doi.org/10.23925/1984-4840.2019v21i1a9>