

NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA (NET): RELATO DE CASO

Toxic epidermal necrolysis (TEN): case report

Pamela Benetti¹, Gustavo Pignatari Rosas Mamprin²

^{1,2}Serviço de Clínica Médica. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF), Bragança Paulista - SP.

Resumo

Introdução: A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) é uma emergência dermatológica caracterizada por necrólise epidérmica generalizada, causando descamação da pele, que se torna susceptível a infecções graves. Apresenta acometimento multissistêmico, com alta morbimortalidade. O manejo da NET é multifacetado, e começa com a identificação e retirada do agente causador. A identificação do agente depende de um histórico clínico completo, visto que os sintomas geralmente se apresentam dentro de oito semanas após o início da terapia medicamentosa. Suspender o fármaco causador é fundamental na evolução da patologia e o sucesso clínico depende, principalmente, do tratamento de suporte, para evitar complicações, como sepse. **Objetivo:** Relatar um caso único de NET atendido em nosso serviço. **Método:** Trata-se do relato do caso de um paciente atendido no Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista - SP. **Relato do Caso:** O caso relatado neste trabalho tratou-se de um paciente do sexo masculino, 33 anos, sem comorbidades conhecidas, que apresentou lesões vesiculares eritematosas pruriginosas e dolorosas, inicialmente na região da virilha e membros superiores, com progressão para o tronco e membros inferiores, associadas a febre, hiperemia ocular e conjuntivite. O paciente também apresentava anemia, PCR elevada e hipoalbuminemia, mas com função renal e hepática normais. Sorologias para HIV e sífilis foram realizadas, com resultados positivos. Durante a internação, as lesões pioraram rapidamente, com envolvimento de mucosas, descamação da pele e descolamento epidérmico, levantando a suspeita de NET. O paciente foi admitido na UTI devido ao acometimento generalizado, HIV recém-diagnosticado e risco de sepse. O tratamento incluiu isolamento, cuidados intensivos da pele, ciclosporina, penicilina benzatina devido diagnóstico de sífilis e terapia antirretroviral para HIV, levando a uma melhora significativa. Após 11 dias de internação, o paciente recebeu alta hospitalar mantendo seguimento ambulatorial com infectologista e dermatologista. **Conclusão:** Este artigo destacou um caso clínico que ilustra a diversidade de cenários em que a NET pode ocorrer, enfatizando a importância do reconhecimento precoce, do tratamento multidisciplinar e do manejo adequado para melhorar as perspectivas dos pacientes, principalmente imunossuprimidos. Além disso, a conscientização sobre a NET, especialmente em relação a medicamentos específicos, é crucial para garantir uma abordagem eficaz e o acompanhamento dos pacientes, especialmente aqueles com condições de saúde subjacentes.

Palavras-chave: NET, Emergência, Dermatologia, Reação Adversa, Manejo Multifacetado.

Abstract

Background: Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) is a dermatological emergency characterized generalized epidermal necrolysis, causing peeling of the skin, which becomes susceptible to serious infections. It presents multisystemic involvement, with high morbidity and mortality. The management of TEN is multifaceted, and begins with identifying and removing the causative agent. Identification of the agent depends on a complete clinical history, as symptoms generally present within eight weeks of initiating drug therapy. Suspending the causative drug is fundamental in the evolution of the pathology and clinical success depends, mainly, on supportive treatment, to avoid complications, such as sepsis. **Aim:** To report a single case of NET seen in our service. **Method:** This is a case report of a patient treated at the Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF, located in the city of Bragança Paulista - SP, Brazil. **Case Report:** The case reported in this paper was a 33-year-old male patient, with no known comorbidities, who presented with pruritic and painful erythematous vesicular lesions, initially in the groin region and upper limbs, with progression to the trunk and lower limbs, associated with fever, ocular hyperemia and conjunctivitis. The patient also had anemia, elevated CRP and hypoalbuminemia, but with normal renal and hepatic function. Serologies for HIV and syphilis were performed, with positive results. During hospitalization, the lesions rapidly worsened, with mucosal involvement, skin peeling and epidermal detachment, raising



the suspicion of TEN. The patient was admitted to the ICU due to generalized involvement, newly diagnosed HIV and risk of sepsis. Treatment included isolation, intensive skin care, cyclosporine, benzathine penicillin due to the diagnosis of syphilis and antiretroviral therapy for HIV, leading to significant improvement. After 11 days of hospitalization, the patient was discharged from the hospital and maintained outpatient follow-up with an infectious disease specialist and dermatologist. Conclusion: This paper highlighted a clinical case that illustrates the diversity of scenarios in which TEN can occur, emphasizing the importance of early recognition, multidisciplinary treatment and appropriate management to improve the outlook for patients, especially those who are immunosuppressed. Furthermore, awareness about TEN, especially in relation to specific medications, is crucial to ensure effective management and follow-up of patients, especially those with underlying health conditions.

Keywords: Dermatological Emergency, Adverse Reaction, Multifaceted Management.

Introdução

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) é uma emergência dermatológica caracterizada por necrólise epidérmica generalizada e descamação da pele (FRANTZ et al., 2021). A NET não deve ser confundida com a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) mesmo que a fisiopatologia seja a mesma, visto que o que muda de uma doença para a outra é a área de superfície corporal (ASC) envolvida. A SSJ causa apenas pequenas áreas de descamação da pele (afetando menos de 10% do corpo), enquanto na NET as áreas descamadas ocupam uma extensão bem maior (afetando mais de 30% do corpo) (DUONG et al., 2017).

Fármacos são o gatilho mais comum da NET, embora infecções, mais comumente a pneumonia por *Mycoplasma spp.*, também estejam implicadas na sua etiopatogenia (ALAJMI et al., 2020; ALERHAND; CASSELLA; KOYFMAN, 2016; CHARLTON et al., 2020). Dentre os fármacos envolvidos, merecem maior evidência: alopurinol, antipsicóticos, anticonvulsivantes (destacando fenitoína e carbamazepina), sulfonamidas, penicilinas e anti-inflamatórios não esteroidais (MELO et al., 2022). É importante salientar que em até 30% dos casos nenhum agente agressor pode ser identificado. Embora os desencadeantes dessas doenças tenham sido bem documentados, sua fisiopatologia ainda não foi totalmente elucidada (FRANTZ et al., 2021).

A principal teoria é que a NET seja resultado de reações de hipersensibilidade tipo IV mediadas por células T. Porém, existem várias hipóteses sobre como fármacos geram uma resposta imunológica para causar a doença (ABE, 2015; ADAM; PICHLER; YERLY, 2011; HASEGAWA; ABE, 2020; PICHLER, 2002). O primeiro é o conceito hapteno/pró-hapteno, que afirma que moléculas pequenas se ligam covalentemente a proteínas no soro sanguíneo, formando um complexo que é reconhecido por certos antígenos leucocitários humanos (HLA) e apresentado às células T para gerar uma resposta imune (ABE, 2015). A próxima hipótese, chamada de conceito de interação farmacológica, afirma que fármacos quimicamente inertes, que não podem sofrer ligação covalente com proteínas séricas, se ligam às moléculas de HLA diretamente levando à ativação de células T (ADAM; PICHLER; YERLY, 2011).

A hipótese final é o conceito de peptídeo alterado, que afirma que as fármacos se ligam dentro dos bolsões de ligação de HLAs de uma forma que alteram a apresentação de auto proteínas às células T, de modo que elas não são mais reconhecidas como próprias, levando a uma resposta imune (PICHLER, 2002). Apesar da incerteza quanto ao mecanismo exato, o resultado final é a ativação de células T em resposta a um fármaco ou infecção e necrose epidérmica (FRANTZ et al., 2021).

Quanto às características clínicas da NET, o envolvimento cutâneo é precedido por um estágio prodromico de sintomas, como febre, mal-estar, dor de garganta e tosse na maioria dos casos (CHARLTON et al., 2020; GUVENIR et al., 2019; PAULMANN; MOCKENHAUPT, 2017). O envolvimento cutâneo e mucoso subsequente é universal e geralmente aparece como máculas eritematosas ou lesões em alvo atípicas no tronco que progridem para se tornar áreas confluentes de eritema com centros escuros, bolhas flácidas com sinal de Nikolsky positivo e camadas de epiderme desnuda (ALERHAND; CASSELLA; KOYFMAN, 2016; GRÜN WALD et al., 2020).

É importante pontuar que a grande maioria dos pacientes apresenta envolvimento da mucosa, com duas ou mais superfícies compreendidas em até 80% dos casos (HSU et al., 2016). Além disso, envolvimento oral é comum, com mucosite e ulceração ocorrendo em até 100% dos casos (SHANBHAG et al., 2020). O envolvimento ocular também ocorre com frequência, com sua gravidade variando de hiperemia conjuntival à descamação epidérmica completa da superfície ocular (FRANTZ et al., 2021). Sendo assim, a consulta precoce com um oftalmologista é essencial para prevenir sequelas oculares



em longo prazo (BASU et al., 2018; GREGORY, 2016; GUVENIR et al., 2019; SHANBHAG et al., 2020). O envolvimento ginecológico também varia em gravidade, sendo observado em até 77% das pacientes do sexo feminino (SHANBHAG et al., 2020).

A NET é uma doença rara, e as taxas de incidência relatadas variam de acordo com o local (HASEGAWA; ABE, 2020). Por exemplo, Frey et al. (2017a) relataram uma incidência de 5,76 casos de NET por milhão de pessoas por ano no Reino Unido de 1995 a 2013. Hsu et al. (2016), relataram 1,9 casos por milhão de adultos por ano nos EUA de 2009 a 2012, e Yang e colaboradores (2016) relataram taxas de incidência na Coreia de 2009 a 2013 de 1,45 casos por milhão de pessoas. Em relação à população pediátrica, Hsu et al. (2017) relataram uma taxa de incidência de 0,4 casos por milhão de crianças. Por fim, as mulheres são mais comumente afetadas pela NET do que os homens, em uma proporção de aproximadamente 1,5:1 (LIM et al., 2016; LISSIA et al., 2010; RICHER et al., 2013; SEKULA et al., 2013), e as taxas de mortalidade são entre 14,8 e 48% (HSU et al., 2017; PAULMANN; MOCKENHAUPT, 2017).

Antes do diagnóstico da NET, uma ampla investigação diferencial deve ser considerada, incluindo outras dermatoses descamativas e vesículo-bolhosas, como pênfigo vulgar, dermatose bolhosa IgA linear, síndrome da pele escaldada estafilocócica e eritema multiforme maior (EMM) (FRANTZ et al., 2021). É importante ressaltar que o EMM e a NET foram historicamente classificados como existentes no mesmo espectro de doenças, pois a apresentação clínica e histopatológica dessas doenças pode ser semelhante, mas posteriormente foram determinadas como doenças distintas (GUVENIR et al., 2019). Assim, o diagnóstico deve ser feito em parâmetros clínicos, sendo que as principais diferenças para o diagnóstico da NET são: lesões em alvo atípicas como máculas com clareamento central e dois componentes mal demarcados; grandes lâminas de descamação dolorosa em lesões posteriores; distribuição das lesões tipicamente começando na face e tronco com propagação centrífuga; início do problema geralmente desencadeado por fármacos e envolvimento de mucosas.

O manejo da NET é multifacetado e começa com a identificação e cessação do agente causador (GARCIA-DOVAL et al., 2000), sendo um histórico completo importante para identificá-la (GELINCIK; CAVKAYTAR; KUYUCU, 2019). Os sintomas geralmente se apresentam dentro de oito semanas após o início da terapia, com a maioria dos casos aparecendo entre quatro dias e quatro semanas após o início de um tratamento terapêutico com o fármaco causador (CHARLTON et al., 2020). Se o histórico não for suficiente para determinar o medicamento causador, várias ferramentas de avaliação de causalidade (CATs) podem ser úteis.

O *Algorithm for Drug Causality for Epidermal Necrolysis* (ALDEN) (SASSOLAS et al., 2010) e o *Liverpool Adverse Drug Reaction* (GALLAGHER et al., 2011), são algoritmos que provaram ser identificadores eficazes de fármacos causadores. Além disso, o teste de transformação de linfócitos (LTT) é um teste *in vitro* que pode detectar a sensibilização de células T a antígenos, sendo útil na identificação de moléculas causadoras da NET, embora atualmente seja amplamente utilizado para fins de pesquisa (LIN et al., 2020). A remoção do agente agressor e os cuidados de suporte são os pilares do tratamento da NET (MCCULLOUGH et al., 2017), porém, terapias adjuvantes como corticosteroides e imunoglobulina intravenosa (IVIg) são frequentemente utilizadas, embora ainda não haja consenso sobre a terapia adjuvante mais eficaz (HASEGAWA; ABE, 2020).

Em relação ao tratamento, a ciclosporina na dose de 3 mg/kg/dia por via oral ou nasogástrica parece ter um benefício na redução da mortalidade de pacientes acometidos pela NET. Os dados de eficácia são limitados a ensaios retrospectivos, no entanto, devido à relativa raridade da doença, grandes ensaios clínicos randomizados podem não ser realizados. No entanto, a ciclosporina deve ser evitada em pacientes portadores de NET com insuficiência renal basal, e pode exigir redução ou descontinuação da dose em pacientes que apresentam elevações na creatinina sérica durante o tratamento. Devido à duração relativamente curta do tratamento para NET, a preocupação com o desenvolvimento de malignidade ou infecções é baixa (GILBERT; SCHERRER, 2019).

Pacientes com NET devem receber reposição de fluidos, que por sua vez devem ser soluções cristaloides que permitam atingir um débito urinário de 0,5-1 ml/kg/h e uma pressão arterial média de 60 mmHg (TUNCER et al., 2023). Todos os pacientes devem ser tratados inicialmente em uma unidade de terapia intensiva ou unidade de queimados sob cuidados de uma equipe multidisciplinar com experiência no tratamento de pacientes com NET. Os doentes se beneficiam do manejo cuidadoso do equilíbrio hídrico, dos distúrbios eletrolíticos, da função respiratória, da nutrição, do controle de infecções e da vigilância da dor. A vigilância rigorosa e o manejo preventivo das vias aéreas por meio de intubação e ventilação mecânica devem ser considerados em pacientes com envolvimento significativo da orofaringe ou das vias aéreas, ou mesmo aqueles com extensa esfoliação externa. Os



pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de infecção (febre, leucocitose) e devem ser realizadas culturas, conforme apropriado (NOE; MICHELETTI, 2020).

A causa mais comum de morte na NET é a sepse, responsável por 50% dos óbitos. A bacteremia aumenta o risco de morte em três vezes, e dentre os fatores de risco para bacteremia destacam-se a idade acima de 40 anos e a contagem de leucócitos acima de 10.000 células/mm³. Por sua vez, o uso rotineiro de antibióticos profiláticos não é recomendado, embora a aplicação empírica de antibioticoterapia deva ser iniciada precocemente se houver suspeita de sepse (KOH et al., 2019).

Sabe-se que o risco de mortalidade de pacientes com NET é relativamente alto, podendo chegar a 50% dos casos. O aumento da idade, a presença de comorbidades e o descolamento extenso da pele estão correlacionados com um mau prognóstico. Um índice de prognóstico chamado SCORTEN (do inglês *Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*, ou “pontuação de gravidade da doença para necrólise epidérmica tóxica”), que contém sete quesitos de pontuação, sendo eles a idade, superfície corporal destacada ou comprometida, frequência cardíaca, presença de malignidade, ureia sérica, glicose sérica e bicarbonato sérico, pode ser utilizado na avaliação da gravidade da doença, assim como do risco de mortalidade. As variáveis clínicas e ambulatoriais que compõem o SCORTEN são de fácil mensuração e validadas para uso durante 24 e 72 horas de internação. Pacientes com descolamento de pele limitado e escore SCORTEN 0-1, também com doença não progressiva, podem ser tratados imediatamente em unidade de cuidados gerais, enquanto pacientes com doença mais grave e escore SCORTEN 2 devem, se possível, ser transferidos para unidade de terapia intensiva ou unidade de queimados (PRIMISAWITRI; MAWARDI, 2022).

Devido à raridade, morbidade e mortalidade relacionadas à NET, este trabalho tem como objetivo apresentar um caso da doença atendido em nosso Serviço, fornecendo informações que poderão contribuir para a aprendizagem médica continuada em relação à tão importante condição clínica.

Objetivo

Relatar um caso único de NET atendido em nosso Serviço, em um paciente imunossuprimido, que apresentou boa evolução clínica, apesar da gravidade.

Método

Trata-se do relato do caso de um paciente atendido no Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista - SP. O paciente autorizou a descrição do seu caso por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e os pesquisadores se comprometeram a não divulgar nenhuma informação que permita a identificação do paciente. Nenhum novo procedimento foi realizado, e todas as informações relativas ao caso foram coletadas do prontuário do paciente, já arquivado no Serviço. Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUSF, e aprovado segundo parecer substanciado 6.449.927 de 24 de outubro de 2023 visto cumprir os requisitos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que define os aspectos éticos e legais das pesquisas que envolvem seres humanos.

Relato do Caso

Tratou-se do caso de um paciente do sexo masculino de 33 anos, sem comorbidades conhecidas, residente de uma clínica de reabilitação para dependentes químicos, que procurou o pronto socorro do nosso Serviço por conta de um quadro de lesões vesiculares eritematosas pruriginosas e dolorosas, que haviam se iniciado cinco dias antes de sua entrada em nosso serviço. O paciente comentou que as lesões se iniciaram na região inguinal e membros superiores, com progressão posterior para o tronco e membros inferiores. Associado ao quadro, também apresentou febre, hiperemia e “queimação” nos olhos. O paciente relatou uso contínuo de sertralina e esporádico de haloperidol na clínica de reabilitação, além de outros medicamentos dos quais não se recordava.

Durante sua admissão, o paciente apresentava-se consciente e orientado, desidratado, anictérico e acianótico, eupneico em ar ambiente, afebril, normotenso e discretamente taquicárdico (104 bpm). Seus exames físicos, cardiológicos, pulmonares e abdominais não demonstraram alterações, porém, sua pele apresentava exantemas maculopapulares difusos, formando placas e lesões bolhosas disseminadas por todo o corpo (Figuras 1 e 2). Tais lesões encontravam-se predominantemente em membros inferiores e superiores, além de serem pruriginosas e dolorosas e com áreas de descamação (desnudamento). O paciente também apresentava lesões em seus lábios e hiperemia conjuntival. Uma avaliação laboratorial evidenciou anemia microcítica e hipocrômica, proteína C reativa (PCR) elevada (131,4), hipoalbuminemia (2,9 g/dL de albumina) e função renal e

hepática sem alterações. Tomografias de crânio e tórax do paciente também não demonstraram alterações.



Figura 1 - Exantemas maculopapulares difusos, formando placas e lesões bolhosas (vista anterior).
Fonte: Acervo do Serviço.

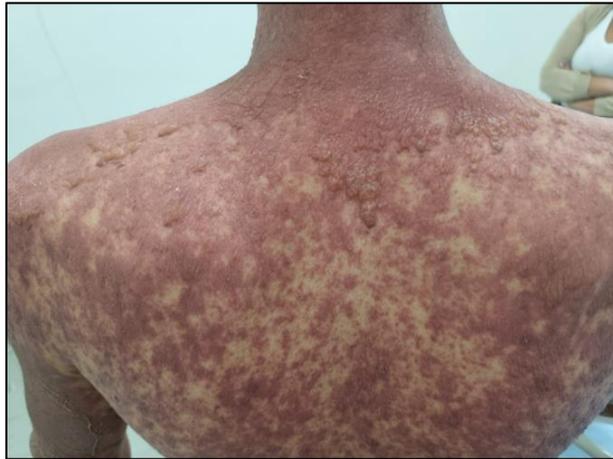


Figura 2 - Exantemas maculopapulares difusos, formando placas e lesões bolhosas (vista posterior).
Fonte: Acervo do Serviço.

Durante a investigação, foram coletadas sorologias, sendo realizado o diagnóstico do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sífilis, sendo prescrita posteriormente penicilina benzatina. Após dois dias de internação hospitalar, o paciente apresentou piora das lesões, com as mesmas apresentando-se em maior quantidade, além de aumento da hiperemia e lesões bolhosas disseminadas, incluindo nas mucosas, com presença de descamação associada (Figuras 3 e 4).



Figura 3 - Piora das lesões após dois dias de internação hospitalar.
Fonte: Acervo do Serviço.



Figura 4 - Piora das lesões após dois dias de internação hospitalar.
Fonte: Acervo do Serviço.

Diante do quadro clínico (febre, exantema macular de progressão rápida, com envolvimento de mucosas e acometimento ocular, além de desnudamento da epiderme), foi levantada a hipótese diagnóstica de NET. De acordo com a avaliação, o paciente apresentava mais de 70% da superfície corporal acometida, além das lesões bolhosas e descolamento da epiderme, tornando sua derme exposta e inflamada, o que aumentou sua perda hídrica e risco de infecção. Além disso, foi calculado seu score de gravidade SCORTEN (*Score for Toxic Epidermal Necrolysis*), que apontou uma mortalidade estimada de 3,2% (1 ponto). Apesar do risco não elevado de mortalidade, a equipe optou pela admissão do paciente numa unidade de tratamento intensivo (UTI) para suporte e vigilância infecciosa, respiratória e hemodinâmica, principalmente por conta de seu acometimento generalizado, HIV recém diagnosticado e risco alto de sepse.

Durante a internação na UTI, o paciente permaneceu em isolamento com manipulação mínima, cuidados intensivos da pele e uso de gazes com vaselina nas lesões expostas. Além disso, o

sujeito foi avaliado por um oftalmologista, que o diagnosticou com conjuntivite membranosa, sendo indicado o uso de colírio com moxifloxacino e dexametasona, além de colírios lubrificantes a cada duas horas. Diante do diagnóstico de NET, optou-se por iniciar um tratamento com ciclosporina 150 mg de 12 em 12 horas. Na UTI, também foi iniciada uma terapia antirretroviral (TARV) para HIV. Evoluiu favoravelmente, sem intercorrências, com melhora importante das lesões, além da melhora clínica global. Durante a internação, foi realizada biópsia de pele de um membro inferior, que diagnosticou uma dermatite bolhosa com fenda subepidérmica, sendo compatível com NET.

Após seis dias no leito da UTI, o paciente permaneceu na enfermaria (leito de isolamento) por mais cinco dias, até sua alta hospitalar. Recebeu alta estável hemodinamicamente, eupneico em ar ambiente, com lesões em resolução: ausência de lesões bolhosas ou vesiculares, presença de discretas lesões crostosas e hiperemia discreta (Figura 5). Na alta, foi prescrita ciclosporina, sendo orientada redução gradual do medicamento, além da prescrição de TARV. Além disso, foi encaminhado para seguimento ambulatorial com infectologistas e dermatologistas.



Figura 5 - Lesões em resolução.
Fonte: Acervo do Serviço.

Discussão

A NET é uma reação adversa medicamentosa grave caracterizada por necrose epidérmica generalizada e com alto risco de vida. Por exemplo, a taxa de mortalidade global da NET aproxima-se dos 20-40% (CHABY et al., 2020; SINGH; PHILLIPS, 2022). As manifestações iniciais da NET incluem um pródromo de febre alta e sintomas semelhantes aos da gripe durante o período de um a três dias, seguido de envolvimento mucocutâneo. Máculas mal definidas, em formato de alvo e escuras, que se fundem para formar vesículas flácidas e bolhas que eventualmente descamam são típicas. Além disso, bolhas e descolamento da epiderme na junção dermo-epidérmica podem ser induzidos com leve pressão (PEREIRA; MUDGIL; ROSMARIN, 2007). O descolamento epidérmico pode ocorrer em qualquer parte da pele e da mucosa e comumente envolve o epitélio ocular e respiratório; e as demais complicações incluem sepse por perda da barreira cutânea (SINGH; PHILLIPS, 2022). Indivíduos com sistema imunológico comprometido (ou seja, cânceres, HIV, etc.) correm maior risco de desenvolver NET; e idade avançada e comorbidades estão associadas ao aumento da mortalidade (FREY et al., 2017a).

O caso relatado neste trabalho descreveu um paciente que apresentou lesões vesiculares eritematosas pruriginosas e dolorosas. O paciente também apresentava anemia, PCR elevada e hipoalbuminemia, mas com função renal e hepática normais. Sorologias para HIV e sífilis foram realizadas (com resultados positivos para o primeiro), sendo iniciada penicilina benzatina. No entanto, as lesões pioraram rapidamente, com envolvimento de mucosas, descamação da pele e descolamento



epidermal, levantando à suspeita de NET. O paciente foi admitido na UTI devido ao acometimento generalizado, HIV recém-diagnosticado e risco de sepse. O tratamento incluiu isolamento, cuidados intensivos da pele, ciclosporina, e TARV para HIV, levando a uma melhora significativa. Após 11 dias de internação, recebeu alta hospitalar e manteve seguimento ambulatorial.

Gomulka et al. (2014), descreveram o caso de uma paciente de 67 anos submetida a transplante alogênico de células-tronco do sangue periférico como tratamento para leucemia linfocítica crônica. A paciente desenvolveu NET após a transição para voriconazol, que era um componente de seu regime pós-transplante, sendo o diagnóstico feito clinicamente e confirmado histologicamente. Com base no início temporal da terapia com voriconazol e no desenvolvimento de sua reação cutânea adversa, os pesquisadores concluíram que o fármaco era o agente causador da NET. Para os autores, existiam, até o momento da publicação de seu trabalho, casos limitados relatando NET induzida por voriconazol. Sendo assim, os mesmos relataram este caso para aumentar a conscientização sobre esta complicação de grande risco de vida.

Tchetnya e colaboradores (2018), relataram o caso de um paciente de 3 anos e 5 meses com diagnóstico de HIV que desenvolveu NET oito dias após iniciar um regime de TARV baseado em nevirapina. A retirada do fármaco e o tratamento de suporte isolado foram as modalidades empregadas para alcançar a reepitelização completa das lesões. O paciente perdeu o acompanhamento seis meses após o atendimento, e só foi reavaliado três anos depois com perda total da visão. Dessa forma, cabe apontar que a cegueira, embora rara, pode ser uma complicação a longo prazo da NET, especialmente em pacientes com infecção pelo HIV. Para os autores, os médicos e cuidadores devem monitorar de perto esses pacientes, especialmente durante os estágios iniciais do tratamento.

Mancinelli et al. (2021), relataram o caso de um homem de 58 anos, HIV positivo, que foi diagnosticado com NET como consequência da ingestão de sulfametoxazol e trimetoprima cinco dias antes do início de suas erupções cutâneas. O paciente também havia interrompido a terapia antirretroviral aproximadamente três semanas antes, devido à falta de acesso a suprimentos adicionais. Compareceu ao serviço de dermatologia apresentando descolamento epidérmico de pouco mais de 30% da superfície corporal com comprometimento da mucosa ocular e oral e SCORTEN de 3. Foi administrada uma dose única de imunoglobulinas intravenosas (IVIG) (1 mg/kg) e pulso de prednisona oral (1 mg/kg/dia) por cinco dias consecutivos, juntamente com cuidados de suporte intensivos, com boa resposta clínica. No quinto dia de tratamento o paciente apresentou febre e tosse seca. Foram realizados exames de sangue completos, hemoculturas e tomografia computadorizada de tórax. O microrganismo *Corynebacterium striatum* foi isolado de hemoculturas, e o paciente completou sete dias de tratamento com amoxicilina mais ácido clavulânico, recebendo alta hospitalar 14 dias após a internação com reepitelização quase completa, e não apresentou sequelas de longo prazo durante o seguimento.

No tratamento da NET é essencial adotar uma abordagem multidisciplinar e a conduta terapêutica inclui a suspensão imediata do agente causal, se identificado, e a administração de cuidados intensivos da pele, isolamento do paciente e manejo das complicações, como infecções secundárias. A utilização de IVIG e corticosteroides pode ser considerada, especialmente em casos graves e uma atenção especial deve ser dada aos pacientes com condições de saúde subjacentes, como HIV, que apresentam maior risco de desenvolver NET (FREY et al., 2017b; SINGH; PHILLIPS, 2022). É fundamental o acompanhamento próximo dos pacientes durante todo o curso da doença e a coordenação com especialistas em dermatologia, infectologia e oftalmologia para garantir uma abordagem completa e individualizada, visando à recuperação e prevenção de complicações a longo prazo (FRANTZ et al., 2021). É importante, ainda, ressaltar que a identificação precoce e a intervenção adequada desempenham um papel crucial no manejo bem-sucedido da NET (CHABY et al., 2020).

Conclusão

Descreveu-se um caso clínico que ilustra a diversidade de cenários em que a NET pode ocorrer, enfatizando a importância do reconhecimento precoce, do tratamento multidisciplinar e do manejo adequado para melhorar as perspectivas dos pacientes, principalmente imunossuprimidos. Além disso, a conscientização sobre a NET, especialmente em relação a medicamentos específicos, é crucial para garantir uma abordagem eficaz e o acompanhamento dos pacientes, especialmente aqueles com condições de saúde subjacentes. No caso clínico apresentado, o haloperidol (antipsicótico) mostrou-se como principal possibilidade de fármaco desencadeador. Entretanto, o paciente referiu fazer uso de outros medicamentos dos quais não se recordava no momento da internação, dificultando a



identificação precisa do agente causador da patologia descrita. O paciente, recém diagnosticado com HIV, apresentou acometimento extenso da pele, com desnudamento da epiderme. Recebeu tratamento de suporte em UTI, com acompanhamento de dermatologista e oftalmologista, além da equipe de intensivistas, apresentando boa evolução clínica com o tratamento instituído.

Referências

ABE, R. Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **The Journal of Dermatology**, v. 42, n. 1, p. 42-48, jan. 2015.

ADAM, J.; PICHLER, W. J.; YERLY, D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 5, p. 701-707, maio 2011.

ALAJMI, A. et al. A pediatric case of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with rapid response to intravenous cyclosporine. **JAAD case reports**, v. 6, n. 6, p. 555-557, jun. 2020.

ALERHAND, S.; CASSELLA, C.; KOYFMAN, A. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the Pediatric Population: A Review. **Pediatric Emergency Care**, v. 32, n. 7, p. 472-476, jul. 2016.

BASU, S. et al. Chronic Ocular Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome in Children: Long-term Impact of Appropriate Therapy on Natural History of Disease. **American Journal of Ophthalmology**, v. 189, p. 17-28, maio 2018.

CHABY, G. et al. Incidence of and mortality from epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) in France during 2003-16: a four-source capture-recapture estimate. **The British Journal of Dermatology**, v. 182, n. 3, p. 618-624, mar. 2020.

CHARLTON, O. A. et al. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. **Advances in Wound Care**, v. 9, n. 7, p. 426-439, jul. 2020.

DUONG, T. A. et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. **Lancet (London, England)**, v. 390, n. 10106, p. 1996-2011, 28 out. 2017.

FRANTZ, R. et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 57, n. 9, p. 895, 28 ago. 2021.

FREY, N. et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 137, n. 6, p. 1240-1247, jun. 2017a.

FREY, N. et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 137, n. 6, p. 1240-1247, jun. 2017b.

GALLAGHER, R. M. et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. **PLoS One**, v. 6, n. 12, p. e28096, 2011.

GARCIA-DOVAL, I. et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? **Archives of Dermatology**, v. 136, n. 3, p. 323-327, mar. 2000.

GELINCIK, A.; CAVKAYTAR, O.; KUYUCU, S. An Update on the Management of Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. **Current Pharmaceutical Design**, v. 25, n. 36, p. 3881-3901, 2019.

GILBERT, M.; SCHERRER, L. A. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Dermatologic Therapy**, v. 32, n. 1, p. e12758, 2019.

GOMULKA, J.; WILSON, B. D.; JOYCE, J. C. Toxic epidermal necrolysis due to voriconazole: case report and review. **Dermatology Online Journal**, v. 20, n. 9, p. 13030/qt2pt32578, 16 set. 2014.



GREGORY, D. G. New Grading System and Treatment Guidelines for the Acute Ocular Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome. **Ophthalmology**, v. 123, n. 8, p. 1653-1658, ago. 2016.

GRÜNWARD, P. et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - diagnosis and treatment. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG**, v. 18, n. 6, p. 547-553, jun. 2020.

GUVENIR, H. et al. Clinical Phenotypes of Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. **Current Pharmaceutical Design**, v. 25, n. 36, p. 3840-3854, 2019.

HASEGAWA, A.; ABE, R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **F1000Research**, v. 9, p. F1000 Faculty Rev-612, 2020.

HSU, D. Y. et al. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 136, n. 7, p. 1387-1397, jul. 2016.

HSU, D. Y. et al. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 5, p. 811- 817.e4, maio 2017.

KOH, H. K. et al. Risk factors and diagnostic markers of bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A cohort study of 176 patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 3, p. 686-693, 1 set. 2019.

LIM, V. M. et al. A decade of burn unit experience with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Clinical pathological diagnosis and risk factor awareness. **Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 42, n. 4, p. 836-843, jun. 2016.

LIN, C.-C. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: risk factors, causality assessment and potential prevention strategies. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 16, n. 4, p. 373-387, abr. 2020.

LISSIA, M. et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). **Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 36, n. 2, p. 152-163, mar. 2010.

MANCINELLI, M. C. et al. Toxic epidermal necrolysis in HIV-infected patients: are intravenous immunoglobulins really necessary in this subgroup? **International journal of STD & AIDS**, v. 32, n. 2, p. 202-204, fev. 2021.

MCCULLOUGH, M. et al. Steven Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a burn unit: A 15-year experience. **Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 43, n. 1, p. 200-205, fev. 2017.

DE MELO, M. E. F. et al. Principais classes farmacológicas relacionadas à farmacodermia. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e8011225492-e8011225492, 2022.

NOE, M. H.; MICHELETTI, R. G. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. **Clinics in Dermatology, Adverse Cutaneous Reactions to Medications**. v. 38, n. 6, p. 607-612, 1 nov. 2020.

PAULMANN, M.; MOCKENHAUPT, M. Fever in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Pediatric Cases: Laboratory Work-up and Antibiotic Therapy. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 36, n. 5, p. 513-515, maio 2017.

PEREIRA, F. A.; MUDGIL, A. V.; ROSMARIN, D. M. Toxic epidermal necrolysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, n. 2, p. 181-200, fev. 2007.



PICHLER, W. J. Modes of presentation of chemical neoantigens to the immune system. **Toxicology**, v. 181-182, p. 49-54, 27 dez. 2002.

PRIMISAWITRI, P. P.; MAWARDI, P. The Correlation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Eosinophil Count with SCORTEN in SJS/TEN. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 15, p. 547-556, 30 mar. 2022.

RICHER, V. et al. Acute blistering diseases on the burn ward: Beyond Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. **Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries**, v. 39, n. 6, p. 1290-1296, set. 2013.

SASSOLAS, B. et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 88, n. 1, p. 60-68, jul. 2010.

SEKULA, P. et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 133, n. 5, p. 1197-1204, maio 2013.

SHANBHAG, S. S. et al. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 11, p. 2040622319894469, 2020.

SINGH, N.; PHILLIPS, M. Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Past and Present Therapeutic Approaches. **Skin Therapy Letter**, v. 27, n. 5, p. 7-13, set. 2022.

TCHETNYA, X. et al. Severe eye complications from toxic epidermal necrolysis following initiation of Nevirapine based HAART regimen in a child with HIV infection: a case from Cameroon. **BMC pediatrics**, v. 18, n. 1, p. 108, 13 mar. 2018.

TUNCER, B. et al. Anesthetic management of toxic epidermal necrolysis: a report of two cases. **Anaesthesia, Pain & Intensive Care**, v. 27, n. 1, p. 135-138, 2023.

YANG, M.-S. et al. Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea. **PloS One**, v. 11, n. 11, p. e0165933, 2016.