

MANIPULADOS PARA EMAGRECIMENTO - POTENCIAIS CAUSADORES DE SÍNDROME DE LYELL

Ana Pedrosa¹, Carmen Lisboa^{2*}, Ana Paula Cunha^{2*}, Joana Pardal³, Filomena Azevedo⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology Department

³Interna do Internato Complementar de Anatomia Patológica/Resident, Pathology Department

⁴Diretora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of the Dermatology and Venereology Department, Centro Hospitalar São João EPE, Porto, Portugal

*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal/Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal

RESUMO – Reportamos o caso de uma mulher de 38 anos, com história de depressão medicada com fluoxetina e bromazepam há 2 anos, que recorreu à urgência por lesões maculopapulares generalizadas, eritematosas e dolorosas com 8 dias de evolução, associadas a febre. Esclarecemos que tomava comprimidos manipulados para emagrecer e iniciara uma nova embalagem há 3 semanas. A progressão das lesões com atingimento das mucosas, formação de bolhas e erosões envolvendo 40% da área de superfície corporal, associadamente ao resultado histopatológico permitiram efetuar o diagnóstico de síndrome de Lyell. Sob prednisolona oral 1,5mg/kg/dia, verificou-se resolução completa do quadro em 15 dias. Pretendemos salientar que os fármacos manipulados para emagrecimento poderão ser, cada vez mais, imputados a esta síndrome; contêm uma miscelânea de componentes, alguns dos quais pouco estudados e cujas interações farmacocinéticas se desconhecem. Tratando-se de manipulados na farmácia, nunca há certeza da sua composição exata ou se diferem consoante o lote.

PALAVRAS-CHAVE – Fármacos anti-obesidade/efeitos adversos; Necrólise epidérmica tóxica.

SLIMMING COMPOUNDING PILLS - A POTENTIAL TRIGGER FOR LYELL SYNDROME

ABSTRACT – The authors report the case of a 38-year-old woman with a history of depression medicated with fluoxetine and bromazepam for 2 years that presented a generalized and painful maculopapular rash evolving for 8 days and accompanied by fever. We found out she had been taking pills for weight loss handled in the pharmacy and started a new batch 3 weeks ago. The lesions progressed with mucosal involvement and formation of blisters and erosions covering an area of 40% of body surface, which together with the histopathology result allowed the diagnosis of Lyell syndrome. Under oral prednisolone 1.5mg/kg/day there was a complete resolution of the clinical manifestations in 15 days. We must highlight that slimming pills handled in pharmacies may become increasingly reported as triggers of Lyell syndrome. These tablets contain a miscellaneous of drugs, some understudied and with unknown pharmacokinetic interactions. Considering that these tablets are prepared in the pharmacy, we never know their exact composition or if they differ according to the batch.

KEY-WORDS – Anti-obesity agents/adverse effects; Epidermal necrolysis toxic.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Caso Clínico

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Outubro/October 2013; Aceite/Accepted – Novembro/November 2013

Correspondência:

Dr.ª Ana Pedrosa
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar São João EPE
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Tel: +351 225512193
E-mail: anabastospedrosa@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Lyell ou necrólise epidérmica tóxica, embora rara, é uma reação cutânea a fármacos grave e potencialmente fatal em até 30% dos casos, que atinge mais frequentemente o sexo feminino¹. Em 2000, foi desenvolvido e validado um índice específico de avaliação do prognóstico destes casos denominado SCORTEN², que inclui como fatores independentes do risco de morte: idade superior a 40 anos; frequência cardíaca superior a 120 por minuto; história de carcinoma ou neoplasia hematológica; área de superfície corporal atingida superior a 10%; ureia sérica superior a 18mg/dL; nível sérico de bicarbonato inferior a 20mEq/L; e nível sérico de glicose superior a 252mg/dL. Este sistema permite inferir da probabilidade de morte com base no número de fatores de risco presentes e, consequentemente, pode orientar a agressividade da terapêutica consoante o risco de progressão^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Mulher de 38 anos, caucasiana, com história de depressão medicada com fluoxetina 20mg/dia e bromazepam 3mg/dia desde há 2 anos, foi referenciada à urgência de Dermatologia por lesões cutâneas dolorosas localizadas na face, tronco e membros com 8 dias de evolução e que teriam tido início na região pré-esternal. Referia febre (máximo 39°C) desde há 2 dias. Negava clínica de infeção herpética ou respiratória recente. Na colheita da história medicamentosa esclarecemos que estava, adicionalmente, a tomar comprimidos manipulados para emagrecer, compostos por fenofaleína, furosemida, bupropiona,



Fig. 1 - Embalagens dos manipulados na farmácia (A e B) que a doente estava a tomar para emagrecimento.

clorodiazepóxido, metformina, alcachofra, cáscara sagrada, centelha asiática e slimalluma (Fig. 1). Embora estivesse medicada com estes produtos há 7 meses, tinha iniciado uma nova embalagem preparada na farmácia 15 dias antes do aparecimento das lesões cutâneas. Negava ter tomado outra medicação nos últimos 6 meses. Ao exame objectivo, observavam-se lesões maculopapulares eritemato-violáceas, algumas esboçando alvos, localizadas, de forma mais ou menos simétrica, na face, tronco e membros, mais numerosas e confluentes na região peitoral. Evidenciavam-se ainda lesões maculares eritematosas nas palmas e plantas e inclusivamente a presença de bolhas tensas, com 1-1,5cm de diâmetro, nas plantas (Fig. 2). O sinal de Nikolsky era negativo. A doente encontrava-se febril (38°C) e não tinha adenomegalias palpáveis ou outras alterações objetiváveis. O estudo analítico não revelou alterações; os marcadores víricos foram negativos,

Caso Clínico



Fig 2 - Aspeto clínico das lesões cutâneas no tronco e membros (A) que incluíam as palmas (B) e plantas (C).

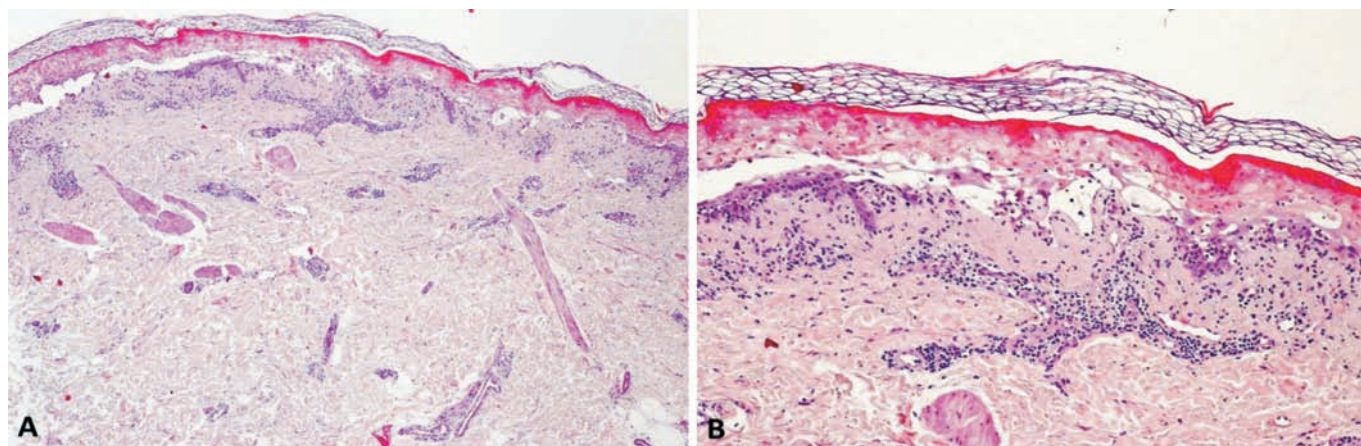


Fig 3 - Exame histopatológico de uma lesão cutânea. (A) Epiderme com esboço de separação da derme subjacente (H&E, ampliação 10x). (B) Em maior ampliação, evidente necrose de queratinócitos e derme com moderado infiltrado inflamatório de predomínio linfocitário perivascular. (H&E, ampliação 100x).

Caso Clínico

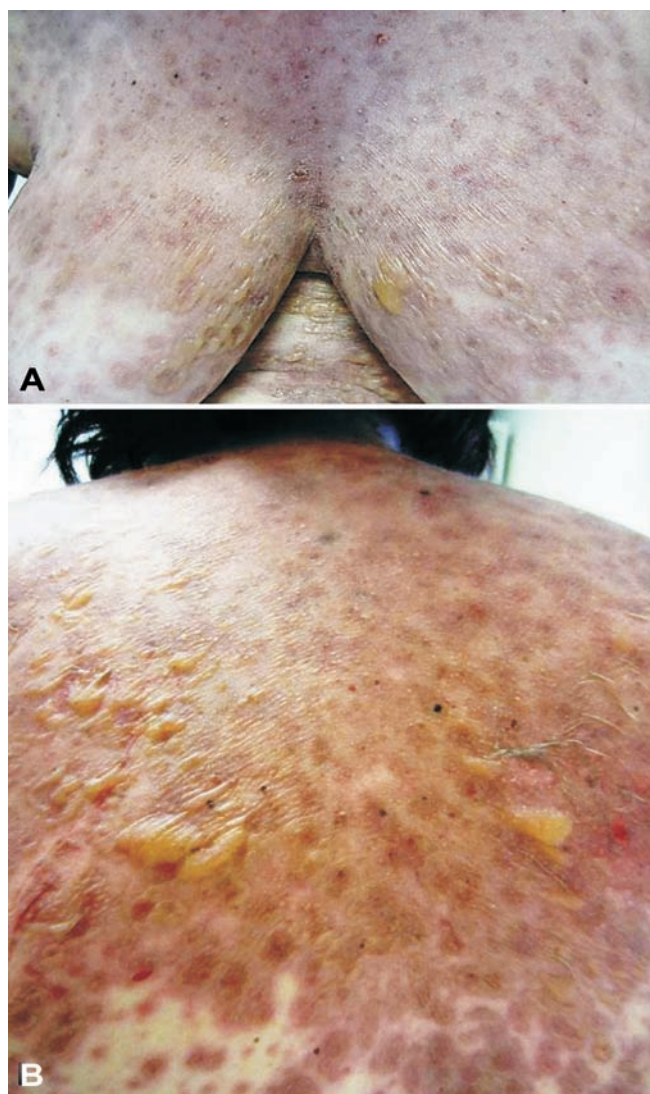


Fig. 4 - Evolução clínica em 2 dias de internamento.

bem como o estudo imunológico. A radiografia torácica não evidenciou alterações de relevo. Foi efetuada biópsia cutânea e o exame histopatológico mostrou necrose da epiderme, com esboço de separação da derme subjacente e derme com moderado infiltrado inflamatório mononuclear de predomínio perivascular (Fig. 3). O estudo de imunofluorescência direta foi negativo. Iniciou-se tratamento com prednisolona oral na dose de 1,5mg/kg/dia. Todavia, nos 2 dias seguintes as lesões continuaram a progredir com a formação de bolhas flácidas no tronco (Fig. 4) e membros, com sinal de Nikolsky positivo e áreas extensas de erosão envolvendo cerca de 40% da área de superfície corporal, inclusivamente com atingimento das mucosas

oral, ocular e genital. Foi realizada gasometria arterial em ar ambiente que mostrou $\text{HCO}_3^- = 25,1 \text{ mEq/L}$; $\text{pO}_2 = 102,5 \text{ mmHg}$; $\text{SatO}_2 = 98,2\%$. A doente manteve-se hemodinamicamente estável e o estudo analítico inalterado, nomeadamente no que respeita à ureia e glicose séricas, sem sinais de disfunção orgânica. Apesar deste agravamento cutâneo inicial, a doente evoluiu favoravelmente sob corticoterapia oral, com áreas de reepitelização que começaram pela face e rapidamente se estenderam ao tronco e membros, tendo tido alta médica após 15 dias de internamento em desmame rápido de corticoterapia.

Quatro semanas depois da alta hospitalar, realizou testes epicutâneos aos fármacos que tomava e aos componentes dos manipulados que foram negativos. Nessa altura, tinha manchas hiperpigmentadas pós-inflamatórias, sem evidência de cicatrizes (Fig. 5). Atualmente e após 1 ano de seguimento sem qualquer medicação, não se verificou recidiva das lesões ou sequelas, nomeadamente cicatrizes, alterações oculares ou ungueais.

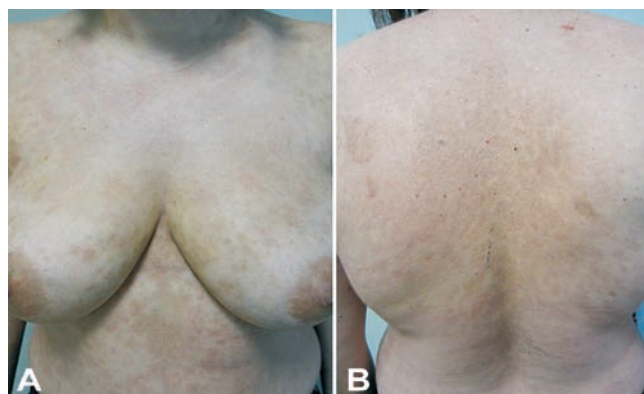


Fig. 5 - Resolução das lesões (A e B), verificando-se hiperpigmentação pós-inflamatória, sem evidência de cicatrizes.

DISCUSSÃO

Os comprimidos para emagrecimento manipulados na farmácia correm o risco de serem cada vez mais imputados a esta síndrome potencialmente fatal. Estes comprimidos contêm uma miscelânea de componentes, inclusivamente a fenofaleína, o princípio ativo de vários laxantes de venda livre^{3,4}, a furosemda^{5,6} e o clordiazepóxido⁷ já reportados na literatura como causadores de síndrome de Lyell. Dado tratarem-se de manipulados na farmácia nunca há certeza da sua composição exata ou se diferem de lote para lote. Outrossim, os vários constituintes destes comprimidos

administrados simultaneamente podem produzir interações farmacocinéticas desfavoráveis, já admitidas em relação à furosemida associada à cefuroxima⁶.

Esta doente tinha um índice SCORTEN de 1, apenas cumpria o critério da área de superfície corporal atingida superior a 10%, o que equivale a uma taxa de mortalidade esperada de 3,2%. No que respeita ao tratamento, depois da suspensão imediata dos potenciais fármacos implicados, as medidas de suporte são o mais importante. Nenhum dos tratamentos específicos na fase aguda se mostrou claramente eficaz^{1,8}. A corticoterapia oral é controversa, sendo que Schneck *et al.*⁸ demonstraram num estudo multicêntrico uma tendência para a diminuição da mortalidade com a corticoterapia sistémica iniciada precocemente e em desmame rápido. As imunoglobulinas intravenosas (IGIV) são também alvo de discussão, devido aos resultados contraditórios dos estudos, à incerteza do seu efeito na patogénese desta síndrome e o seu elevado custo^{9,10}. Os estudos que advogam a sua eficácia realçam a importância da dose mais elevada (3 a 4g/kg) e da rapidez de introdução para obter bons resultados^{9,11}. Outros imunossuppressores, como a ciclosporina oral já foram tentados na fase aguda¹², contudo dada a escassez de estudos não pode ainda ser recomendada^{1,12}.

Os testes epicutâneos são considerados seguros em doentes que tiveram síndrome de Lyell ocasionalmente podem ser úteis na confirmação do agente causal, mas são pouco sensíveis¹³.

Este caso reveste-se de particular importância pela utilização crescente de fármacos manipulados na farmácia para emagrecimento que contêm múltiplos constituintes, inclusivamente produtos ditos “naturais” e de venda livre, como alcachofra, cáscara sagrada, centelha asiática e slimalluma, para os quais não existem estudos controlados. Adicionalmente, a toma destes comprimidos é frequentemente omitida pelos doentes, que não os consideram como fármacos passíveis de efeitos laterais nefastos.

BIBLIOGRAFIA

1. Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2012. p. 439-48.
2. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115(2):149-53.
3. Artymowicz RJ, Childs AL, Paolini L. Phenolphthalein-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* 1997; 31(10):1157-9.
4. Kar PK, Dutta RK, Shah BH. Toxic epidermal necrolysis in a patient induced by phenolphthalein. *J Indian Med Assoc* 1986; 84(6):189-90.
5. Halevy S, Livni E. The role of macrophage migration inhibition factor in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997; 36(10):776-8.
6. Grgurević I, Pejša V, Morović-Vergles J, Dobrić I, Gasparović V, Tudorić N. Fatal toxic epidermal necrolysis and severe granulocytopenia following therapy with cefuroxime. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008; 16(3):133-7.
7. Huang PH, Tsai WJ. Chlordiazepoxide-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Chin Med Assoc* 2005; 68(6):276-8.
8. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1):33-40.
9. Worswick S, Cotliar J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Ther* 2011; 24(2):207-18.
10. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2012; 167(2):424-32.
11. Faye O, Roujeau JC. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IV Ig): clinical experience to date. *Drugs* 2005; 65(15):2085-90.
12. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010; 163(4):847-53.
13. Lin YT, Chang YC, Hui RC, Yang CH, Ho HC, Hung SI, et al. A patch testing and cross-sensitivity study of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 3.