

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA – CASUÍSTICA DE 10 ANOS

Ana Brinca¹, Pedro Andrade¹, Maria Manuel Xavier², Margarida Gonçalo³, Américo Figueiredo⁴

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

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

³Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Dermatology and Venereology

⁴Director de Serviço; Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra/
Head of Dermatology Department; Professor of Dermatology and Venereology of Coimbra University
Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

RESUMO – A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são dermatoses mucocutâneas pouco frequentes, potencialmente fatais, na grande maioria secundárias à administração de fármacos. O objectivo deste estudo retrospectivo foi a caracterização clínico-evolutiva dos doentes com SSJ e NET hospitalizados no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Junho de 2000 a Junho de 2010. Incluíram-se 38 doentes (27 mulheres e 11 homens), com idade média de 58,5 anos ($\pm 21,63$ anos, intervalo: 14-88 anos); 26 com SSJ, 4 com síndrome de sobreposição SSJ-NET e 8 com NET. O envolvimento das mucosas oral, ocular e genital ocorreu em 35, 30 e 13 doentes, respectivamente, envolvendo mais que uma mucosa em 31 doentes. Foi identificado um fármaco como provável desencadeante em 81,6% dos casos: alopurinol em 36%, antibiótico em 23%, anticonvulsivante em 19% e anti-inflamatório não esteróide em 10%. A taxa de mortalidade foi de 8.3% para o SSJ e de 37.5% para a NET. Constatou-se uma associação positiva entre desfecho fatal e condição imunossupressora, presença de acidose metabólica e envolvimento da mucosa genital. O uso ponderado e racional de fármacos é de crucial importância, e em particular do alopurinol, o desencadeante provável mais frequente, em 29% do total de casos, e presente em 40% dos casos com prognóstico fatal.

PALAVRAS-CHAVE – Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise Epidérmica Tóxica; Alopurinol; Reacções Cutâneas Adversas a Fármacos.

STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS – A 10-YEAR STUDY

ABSTRACT – Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are uncommon mucocutaneous dermatosis with a potentially fatal outcome, mostly secondary to drug administration. The aim of this retrospective study was to evaluate the clinical and evolutive characteristics of the patients with SJS and TEN admitted to the Dermatology Department of Coimbra University Hospital, between June/2000 and June/2010. 38 patients (27 women and 11 men) were included, with a mean age of 58.5 years ($\pm 21,63$ years, 14-88 years), 26 with SJS, 4 with SJS-TEN overlap and 8 with TEN. Involvement of oral, ocular and genitalia mucous membranes were present in 35, 30 and 13 patients respectively, with involvement of at least two in 31 patients. Drugs were the causative factors in 81.6% of patients: allopurinol in 36%, antibiotics in 23%, anticonvulsants in 19% and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in 10%. The mortality rate was 8.3% for SJS and 37.5% for TEN. There was a significant correlation between the fatal outcome and a state of immunosuppression, presence of metabolic acidosis and involvement of the genital mucosa. The reasonable and rational use of drugs is of crucial importance, particularly allopurinol, the most likely causative factor, in 29% of total, and present in 40% of patients with a fatal outcome.

KEY-WORDS – Stevens-Johnson Syndrome; Epidermal Necrolysis, Toxic; Allopurinol; Drug Eruptions; Pharmaceutical Preparations/Adverse Effects.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Artigo Original

Correspondência:

Dr.ª Ana Brinca

Serviço de Dermatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Tel: 00351 239400420
Fax: 00351 239400490
E-mail: anabrinca@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são dermatoses mucocutâneas agudas pouco frequentes (1 a 3/milhão de habitantes/ano) habitualmente enquadradas nas reacções cutâneas adversas graves a fármacos de utilização sistémica, mas alguns casos têm sido relacionados com quadros infecciosos sem exposição a medicamentos.

O mecanismo patofisiológico não está completamente esclarecido, embora se saiba que resultam de uma extensa apoptose dos queratinócitos causada por uma desregulação do sistema imunitário. Um dos mecanismos propostos é a apoptose mediada por células T citotóxicas (CD8)^{1,2} via perforina-granzima^{3,4} sobretudo pela granulicina destas células^{5,6} que reconhecem especificamente queratinócitos combinados com o fármaco ou um seu metabolito⁷. Além das células, mediadores solúveis são também responsáveis pela extensa apoptose queratinocitária, nomeadamente o factor de necrose tumoral (TNF) alfa e seus análogos que constituem o TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand*) que ligam receptores de morte celular presentes nos queratinócitos humanos. Entre estes, a activação do receptor Fas pela expressão aumentada do ligando Fas (Fas-L) e a interacção Fas-FasL induz apoptose dos queratinócitos. Viard *et al* demonstraram que o Fas-L sérico está aumentado nos doentes com SSJ e NET⁸. Esta é, aliás, a base para o uso da imunoglobulina intravenosa (IGIV) no tratamento, já que contém anticorpos anti-Fas que impedem a apoptose queratinocitária *in vitro*⁸.

A SJS e NET são consideradas variantes do mesmo padrão de hipersensibilidade, distinguindo-se do eritema polimorfo major pela conformação e distribuição das lesões cutâneas e maior gravidade do envolvimento mucoso⁹⁻¹¹ (Tabela 1). Caracterizam-se pelo exantema maculopapuloso simétrico e confluyente com lesões es-

Tabela 1 - Eritema polimorfo, SSJ e NET. Classificação de Bastiji-Garin

Diagnóstico	Características
Eritema polimorfo bolhoso	Descolamentos <10% da superfície corporal Lesões em alvo típicas, papulosas
SSJ	Descolamentos <10% da superfície corporal Máculas eritemato-violáceas confluentes Lesões em alvo atípicas, maculosas
SSJ-NET	Descolamentos 10-30% da superfície corporal Máculas eritemato-violáceas disseminadas Lesões em alvo atípicas, maculosas
NET	Descolamentos >30% da superfície corporal Máculas eritemato-violáceas disseminadas Lesões em alvo atípicas, maculosas

boçando alvos pouco típicos, bolhas que podem evoluir para erosões cutâneas extensas e pelo envolvimento das mucosas oral, conjuntival, genital e, ocasionalmente, de outras mucosas do tubo digestivo e da árvore traqueo-brônquica. A SJS e NET são um contínuo do mesmo espectro de reacção subdividindo-se consoante a percentagem de superfície corporal envolvida por descolamentos bolhosos: <10% no SSJ, entre 10 e 30% na sobreposição SSJ-NET e >30% na NET.

Dada a sua raridade e gravidade, com mortalidade estimada em 1 a 5% no SSJ e em 25 a 35% na NET, não está definitivamente estabelecido o tratamento de eleição nem estão completamente definidos os factores que condicionam o seu prognóstico.

Com o objectivo de caracterizar do ponto de vista clínico-evolutivo e etiológico os casos observados entre nós e no sentido de estabelecer a correlação da evolução com parâmetros clínicos e laboratoriais, efectuámos um estudo retrospectivo de 10 anos, cujos dados comparámos posteriormente com publicações prévias e estudos nacionais.

MÉTODOS

Realizamos uma análise retrospectiva baseada na revisão dos processos clínicos dos doentes com o diagnóstico de SSJ e NET hospitalizados no Serviço de Dermatologia, durante um período de 10 anos, de Junho de 2000 a Junho de 2010.

Foram revistos os processos clínicos codificados com os seguintes códigos do ICD-9-CM: 695.1 (eritema polimorfo), 695.13 (SSJ), 695.14 (SSJ-NET) e 695.15 (NET). Dos 44 processos obtidos, apenas 38 doentes foram incluídos no estudo por reunirem os critérios clínicos e histológicos de SSJ e NET^{9,11}.

Vários parâmetros foram estudados: sexo; idade; tempo de internamento; evolução; manifestações clínicas (percentagem de descolamento cutâneo e envolvimento de mucosas) e sintomas associados (dor na pele, febre); exames complementares de diagnóstico realizados à entrada e a períodos regulares durante o período de internamento (hemograma completo, bioquímica alargada com ionograma - incluindo potássio, sódio, cálcio, magnésio e fósforo - gasimetria, hemocultura, urocultura e radiografia do tórax); desencadeante suspeito; comorbilidades; sequelas e tratamento. Os dados foram posteriormente analisados correlacionando estes parâmetros entre si e com o resultado final, de forma a definir marcadores de mau prognóstico entre os nossos pacientes. Utilizou-se o programa estatístico SPSS, versão 18.

RESULTADOS

Dos 38 doentes (Tabela 2) incluídos no estudo, 26 sofriam de SSJ, 4 de sobreposição SSJ-NET e 8 de NET. Destes doentes, 27 eram do sexo feminino e 11 do masculino, com uma idade média de 58,5 anos ($\pm 21,6$), variando de 14 a 88 anos. No sexo feminino a idade média foi inferior ($55,7 \pm 21,6$) à verificada no sexo masculino ($65,3 \pm 18,6$). A distribuição por sexos e idade não foi significativamente diferente nestes três tipos de reacção. Estiveram hospitalizados em média 18,16 dias ($\pm 9,35$), variando de 4 a 54 dias, com recuperação e alta em 33 (87%) e desfecho fatal em 5 (13%). Obtivemos assim uma taxa global de mortalidade de 13%, sendo de 8.3% nos casos de SSJ e de 37,5% nos de NET. Não houve correlação entre a mortalidade e o sexo ou a idade dos pacientes.

Todos os doentes foram hospitalizados com exantema simétrico e confluyente com lesões em alvo na sua maioria atípicas, envolvimento de pelo menos uma mucosa e descolamentos bolhosos (Figs. 1 e 2). Estes envolviam menos de 10% da superfície corporal em 26 doentes (68%), entre 10 e 30% em 4 (11%) e mais de 30% em 8 (21%), consubstanciando os diagnósticos de SSJ em 26 doentes, de sobreposição SSJ-NET em 4 e de NET em 8.

A mucosa oral estava envolvida em 35 doentes (92%), a ocular em 30 (79%) e a genital em 13 (34%),



Fig. 1 - NET à carbamazepina. Lesões cutâneas típicas com eritema violáceo confluyente, descolamentos bolhosos extensos e lesões maculosas em alvo atípicas à periferia.

Artigo Original

Tabela 2 - Resumo das características dos doentes

	Idade	Sexo	Diagnóstico	Co-morbilidades	Desencadeante	Início fármaco	Suspensão fármaco	Tratamento	Evolução
1	43	F	NET	Behçet sob ciclofosfamida	Amoxicilina	5	6	CE	Falecido
2	43	F	SSJ	Pneumonite de hipersensibilidade sob corticoterapia sistémica de longa duração	Infecção respiratória	**	**	CE	Alta
3	80	M	SSJ	Neoplasia cerebral	Fenitoína	21	8	CE	Alta
4	76	F	SSJ/NET	**	Alopurinol	16	5	CE	Alta
5	64	M	SSJ	**	Etoricoxib	21	4	CE	Alta
6	14	F	SSJ	**	Infecção respiratória			CE	Alta
7	51	M	SSJ	**	Nimesulide	2	6	CE	Alta
8	15	F	NET	**	?	**	**	IGIV	Alta com sequelas
9	74	M	SSJ	**	Infecção respiratória	**	**	CE	Alta
10	86	F	SSJ	**	Rovamicina	7	3	CE	Alta
11	74	M	SSJ	Neoplasia cerebral	Fenitoína	60	4	CE	Falecido
12	68	F	SSJ/NET	**	Fenitoína	30	6	CE	Alta
13	85	F	SSJ	Artrite reumatóide sob corticoterapia sistémica de longa duração	Levofloxacina	21	3	CE+IGIV	Falecido
14	79	F	SSJ	**	Alopurinol	1	1	CE	Alta
15	88	M	SSJ	Linfoma não-Hodgkin (NH)	Alopurinol	5	6	CE	Alta
16	73	M	NET	**	Alopurinol	21	6	Suporte	Falecido
17	79	M	SSJ	**	Alopurinol	15	7	CE	Alta
18	77	F	SSJ	**	?	**	**	CE	Alta
19	73	F	SSJ	**	Alopurinol	25	1	CE	Alta
20	44	F	SSJ	**	Sulfametoxazol + Trimetoprim	7	1	CE	Alta
21	81	F	NET	**	Amoxicilina	1	2	CE	Alta
22	60	F	SSJ	Neoplasia renal	Lamotrigina	21	2	CE	Alta
23	76	F	NET	**	Alopurinol	15	5	CE	Alta
24	45	F	SSJ/NET	**	?	**	**	CE	Alta
25	43	F	SSJ	**	Paracetamol + Codeína	15	-14	CE	Alta
26	78	F	SSJ	**	Alopurinol	3	2	CE	Alta
27	46	F	NET	Linfoma NH sob fludarabina	Alopurinol	45	-15	CE+IGIV	Falecido
28	53	F	NET	**	Carbamazepina	14	7	Suporte	Alta
29	69	M	SSJ	**	Alopurinol	15	3	CE	Alta
30	31	F	SSJ	**	Amoxicilina	14	-1	CE	Alta
31	35	M	SSJ	VIH+	Nevirapina	15	5	CE	Alta
32	43	F	SSJ/NET	Neoplasia mama sob trastuzumab	Trastuzumab	21	-21	CE	Alta
33	79	F	SSJ	**	Alopurinol	15	-2	CE	Alta
34	23	F	NET	Artrite reumatóide sob corticoterapia sistémica de longa duração	Sulfassalazina	30	3	CE	Alta
35	73	F	SSJ	**	Amoxicilina	7	-2	CE	Alta
36	25	F	SSJ	**	Infecção respiratória			Suporte	Alta
37	46	F	SSJ	**	Carbamazepina	11	7	CE	Alta
38	31	M	SSJ	**	Etoricoxib	14	-14	Suporte	Alta



Fig. 2 - SSJ à nevirapina num doente VIH positivo. Característico envolvimento de toda a extensão da semimucosa labial superior e inferior.

estando pelo menos duas áreas mucosas envolvidas em 31 doentes (82%). A presença de lesões na mucosa genital associou-se de forma estatisticamente significativa a maior taxa de mortalidade ($p=0,038$, *Teste exacto de Fisher*).

Praticamente todos os doentes referiram dor cutânea, ardor ocular e odinofagia e 53% apresentavam temperaturas febris ($>38^{\circ}\text{C}$) à data do internamento, havendo correlação estatística ente a febre e uma maior percentagem de superfície cutânea descolada ($p=0,035$, *Teste Mann-Whitney*), contudo sem correlação estatística com maior mortalidade. Particularmente nestes doentes a hipertermia manteve-se de forma prolongada durante as fases de bolhas e erosões cutâneas extensas, sem associação a outros parâmetros clínicos ou laboratoriais compatíveis com infecção secundária.

Em relação aos **exames complementares de diagnóstico** realizados à data da hospitalização ou ao longo do curso da reacção, destacamos neutropenia em 2 doentes, citólise hepática em 4, elevação da creatininemia e azotemia em 4, hipomagnesiemia em 3 e hipoalbuminemia em 6; resultados sem relevância estatística quanto ao prognóstico final. Dezassete doentes realizaram hemoculturas, 11 negativas, 1 contaminada e 5 com identificação de microrganismo (*Staphylococcus aureus* em 3 doentes, *Staphylococcus epidermidis* num doente e *Pseudomonas aeruginosa* noutra). Nas uroculturas realizadas em 24 doentes, foi identificado um microrganismo em apenas 6 doentes (*Escherichia coli* em 5 doentes e *Klebsiella pneumo-*

niae num doente). O isolamento de microrganismos nas hemoculturas e a presença de acidose metabólica relacionou-se com maior mortalidade ($p=0,003$, *Teste exacto de Fisher*). A radiografia torácica realizada em 30 doentes evidenciou infecção respiratória em 4 doentes.

Em 3 doentes não conseguimos apurar a **causa desencadeante provável**, por não haver história aparente de toma de qualquer fármaco nos últimos três meses, nem dados clínicos ou laboratoriais sugestivos de etiologia infecciosa. Dos 26 casos de SSJ, 21 (80.77%) foram atribuídos a fármacos e 4 (15.38%) a infecção; dos 4 casos de sobreposição SSJ-NET, 3 (75%) foram atribuídos a fármacos, assim como 7 dos 8 casos de NET (87.5%).

Dos 31 casos (81.6%) que tiveram como desencadeante provável um **fármaco**, foi identificado como altamente provável o alopurinol em 11 (28,9%), um antibiótico em 7 (18,4%), um anticonvulsivante em 6 (15,8%) e um anti-inflamatório não esteróide (AINE) em 3 (7,9%) (Tabela 3).

Dos 11 casos associados ao alopurinol, 3 foram de NET e 1 de síndrome de sobreposição SJS/NET, tendo falecido 2 dos 11 (18.2%), taxa superior à média geral do grupo. Dos antibióticos, os beta-lactâmicos foram responsáveis por 4 casos (10.5%), seguidos das sulfonamidas, macrólidos e quinolonas, cada qual com um caso. A fenitoína foi o anticonvulsivante mais imputado ($n=3$), seguida da carbamazepina ($n=2$) e lamotrigina ($n=1$), encontrando-se também entre os anticonvulsivantes 1 caso de SSJ com desfecho fatal e 1 caso de SJS/NET. Dos AINE, o etorocoxib foi responsabilizado em 2 casos (5.3%) e a nimesulide num caso (2.6%), todos com padrão de SJS.

O **intervalo entre a administração do fármaco suspeito e o início da doença** foi, em média, 16,55 dias ($\pm 12,56$), variando entre 1 dia (como num caso de reintrodução involuntária de alopurinol numa paciente que tinha sofrido um SJS a este fármaco vários anos antes) e 60 dias. O **intervalo médio entre o início da doença e a suspensão do fármaco suspeito** foi, em média, 1,1 dias ($\pm 7,2$), variando entre 21 e 8 dias (valores negativos nos casos em que o fármaco foi suspenso antes do início da doença, como num caso de SSJ atribuído à amoxicilina usada por 5 dias no pós-operatório de cirurgia ocular e em que 2 dias depois da suspensão do fármaco surgiram as primeiras lesões cutâneas, -2), sendo de referir que o maior número de dias entre o início da doença e a suspensão do fármaco não teve associação estatisticamente significativa com a maior gravidade da reacção.

Artigo Original

Tabela 3 - Fármacos desencadeantes

FÁRMACOS (total 31 - 81.6%)	Nº absoluto de casos	% (grupo de fármacos=31)	% (total=38)
Alopurinol	11	36	28,9
Antibióticos	7	23	18.4
Beta-lactâmicos	4	13	10.5
Sulfonamidas	1	3.2	2.6
Macrólidos	1	3.2	2.6
Fluorquinolonas	1	3.2	2.6
Anticonvulsivantes	6	19	15.8
Fenitoína	3	10	7.9
Carbamazepina	2	6.4	5.3
Lamotrigina	1	3.2	2.6
AINE	3	10	7.9
Etoricoxib	2	6.4	5.3
Nimesulide	1	3.2	2.6
Nevirapina	1	3.2	2.6
Paracetamol + codeína	1	3.2	2.6
Trastuzumab	1	3.2	2.6
Sulfassalazina	1	3.2	2.6

Quatro casos de SSJ foram relacionados com patologia infecciosa aguda do aparelho respiratório, diagnóstico baseado na clínica e achados laboratoriais e imagiológicos, embora sem agente etiológico identificável. Em nenhum destes casos havia história de introdução recente de fármaco nos 3 meses precedentes.

Relativamente às **co-morbilidades**, 6 dos doentes tinham diabetes *mellitus*, em 7 coexistia patologia que condicionava imunossupressão (3 pacientes sob corticoterapia sistémica de longa duração, 1 sob ciclofosfamida, 2 sob quimioterapia – fludarabina em doente com linfoma não-Hodgkin e trastuzumab em doente com neoplasia da mama – e 1 com infecção pelo VIH sem critérios de SIDA. Seis pacientes sofriam de neoplasia (2 com linfoma não Hodgkin, 2 com neoplasia cerebral, 1 com neoplasia renal e 1 com neoplasia da mama). Observámos uma maior taxa de mortalidade nos doentes com imunossupressão (42,9%) comparativamente ao grupo total de doentes.

As medidas gerais de **tratamento** foram: cuidados diários ou bidiários das lesões das mucosas, particularmente da mucosa ocular sob orientação do Serviço de Oftalmologia dos HUC, banhos ou pachos com soluções salinas ou anti-sépticas muito suaves e medidas de suporte geral, como hidratação oral e/ou ev, correcção de desequilíbrios hidroelectrolíticos, tratamento da dor por vezes recorrendo a opiáceos, inibidores da bomba de prótons para evitar úlceras de stress, avaliação e tratamento de eventuais sinais de infecção secundária. Ainda, 31 doentes foram submetidos a corticoterapia sistémica, na sua maioria em bólus e.v. de 500mg de metilprednisolona, 2 ou 3 dias seguidos, e em 2 pacientes foi associada a IGIV, 2g/kg distribuídos em 5 dias, e numa paciente cujo processo inicial de NET foi seguido noutra Hospital a IGIV foi utilizada de forma isolada. Em 4 doentes foi efectuado apenas tratamento médico de suporte. Não encontramos relação estatisticamente significativa entre a maior mortalidade e o tratamento com corticóides sistémicos nem com o tratamento médico de suporte em exclusivo, mas no grupo de 3 doentes que recebeu IGIV, à partida um grupo de doentes mais graves, com elevada percentagem de superfície corporal envolvida por descolamentos bolhosos, encontramos uma taxa de mortalidade significativamente superior ($p=0,04$, *Teste exacto de Fisher*).

Quanto a sequelas, as mais frequentes foram alterações discretas da pigmentação cutânea (hipo ou hiperpigmentação), em cerca de um terço dos casos. Salientamos o caso de uma doente que desenvolveu sinéquias oculares e vaginais significativas, com necessidade de correcção cirúrgica posterior, numa doente com NET de causa desconhecida, tratada inicialmente num Hospital de Londres e posteriormente transferida para o nosso Serviço.

DISCUSSÃO

A SSJ e NET são patologias raras com incidência estimada entre 1 a 3 casos por milhão de habitantes por ano na população geral¹², estando os nossos 38 casos em 10 anos, para uma população de referência de pouco mais de um milhão, dentro do esperado. É contudo difícil de calcular um valor exacto já que, ocasionalmente, alguns casos são orientados para a unidade de queimados do nosso hospital e, por outro lado, recebemos pacientes de fora da zona de influência dos HUC.

Afectam cerca de duas vezes mais mulheres que homens^{12,13}, como se verificou ainda de forma mais di-

vergente no nosso estudo, em que a relação feminino/masculino foi de 2,5. Está referida maior incidência nos doentes com infecção VIH, sendo três vezes superior num estudo alemão de 1993¹⁴, mas entre nós apenas um doente era portador da infecção VIH.

A diferenciação entre SSJ e eritema polimorfo maior tem sido algo controversa na literatura, com alguns a sugerir tratar-se da mesma entidade, enquanto outros associam o SSJ com a maior gravidade do envolvimento mucoso. De modo a podermos comparar os dados do nosso estudo com os da literatura, na revisão dos 44 doentes (o nº total obtido pelos códigos do ICD-9-CM) usamos a definição mais amplamente aceite que se baseia no padrão e distribuição das lesões cutâneas, ao invés da gravidade e extensão do envolvimento das mucosas^{10,11,14} (Tabela 1). Todos os nossos doentes apresentavam envolvimento mucoso, com 82% a apresentarem pelo menos duas áreas mucosas lesadas, o que está de acordo com os dados da literatura¹⁵.

A exposição a fármacos, um sistema imune alterado/disfuncional e uma susceptibilidade genética são factores predisponentes para o desenvolvimento destas toxidermias graves. Num estudo multinacional (EuroSCAR) com mais de 370 indivíduos, foi avaliado o risco de diferentes fármacos induzirem estas patologias¹⁶. Confirmaram o risco para alguns fármacos bem conhecidos como o alopurinol, sulfonamidas, vários anti-epilépticos e AINE, e encontraram um risco elevado para fármacos mais recentes no mercado, como a nevirapina e lamotrigina (fármacos responsáveis em dois dos nossos doentes). Neste estudo o alopurinol foi responsável por 28,9% dos casos, seguido dos antibióticos, anticonvulsivantes e AINE, à semelhança de inúmeros estudos publicados¹⁶⁻¹⁸. Em concordância com os resultados do presente trabalho, o alopurinol tem sido causa frequente e crescente de reacções adversas graves, incluindo DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*)¹⁹, SJS e NET [20], um fenómeno que poderá representar um aumento da população exposta ou o uso de doses maiores²⁰. Num estudo semelhante conduzido no Hospital de Santo António no Porto, entre Janeiro de 1999 e Setembro de 2009, este fármaco representou apenas 7% dos casos atribuídos a fármacos²¹ (Tabela 4).

O intervalo médio entre a administração do fármaco e o início da doença foi de 16,55 dias. Dados da literatura descrevem intervalos semelhantes¹⁶, com o maior risco de desenvolver SSJ/NET nos dois primeiros meses de qualquer tratamento¹⁷. A precocidade com que o fármaco é suspenso é considerado um dos principais factores que contribui para um melhor prognóstico,

Tabela 4 - Comparação de resultados com estudo semelhante que decorreu no Hospital Santo António, durante 1999 e 2009, com um total de 31 doentes

	%	HUC	Hosp Sto António A Oliveira e col, Trabalhos SPDV
Sexo	Masculino	28,9	41,9
	Feminino	71,1	58,1
Diagnóstico	SSJ	68	48,4
	SSJ-NET	11	29
	NET	21	22,6
	Total	81,6	90
Fármaco	Alopurinol	28,9	7
	Antibiótico	18,4	42
	Anticonvulsivante	15,8	13
	AINE	7,9	19
Mortalidade	SSJ	8,3	0
	NET	37,5	28,6

mas tal não se verificou neste estudo em que o fármaco suspeito foi suspenso em média ao fim de 1,1 dias mas com um desvio padrão considerável (7,2 dias). Nalguns casos, demorou-se 8 dias a suspender o(s) fármaco(s) suspeito(s), traduzindo o atraso no diagnóstico desta reacção adversa grave um conhecimento mais limitado desta patologia fora do meio dermatológico.

O uso de corticóides sistémicos permanece controverso. Alguns são da opinião que podem comprometer desfavoravelmente o prognóstico por poderem favorecer infecções²². Contudo, dados recentes publicados pelo estudo EuroSCAR não reflectem uma maior mortalidade nos doentes tratados com corticóides, mostrando até um possível benefício^{16,22}. O seu uso em bólus apenas na fase inicial terá certamente pouco impacto nas complicações infecciosas que surgem habitualmente numa fase mais tardia ou na cicatrização das lesões.

As taxas de mortalidade referidas na literatura são próximas de 5% no SSJ e entre 30 a 50% na NET^{17,22-24}. Entre nós a taxa de mortalidade foi ligeiramente superior a estes valores e, em particular superior aos casos de SJS e NET do Hospital de São João²¹ (Tabela 4). Tal dado poderá ser devido à elevada percentagem de pacientes com co-morbilidades graves (28,9%).

Artigo Original

As sequelas cutâneas com xerose e sensibilidade cutânea persistente, cicatrizes e alterações da pigmentação são frequentes e habitualmente bem toleradas. Ao contrário, as sequelas das mucosas, nomeadamente sinéquias na mucosa ocular com simbléfaro e redução da fenda palpebral, sinéquias bulbo-palpebrais ou situações de distriquia, muitas vezes com dano da córnea, podem obrigar a cirurgia oftalmológica correctora. Entre os nossos pacientes destacamos uma doente jovem com NET, na qual ocorreram sequelas significativas, com sinéquias oculares e vaginais que obrigaram à correcção cirúrgica posterior, a mesma paciente que na fase inicial do processo foi seguida em Hospital fora do país. Entre os nossos pacientes seguidos desde o início em conjunto com o Serviço de Oftalmologia não temos observado sequelas oculares significativas.

BIBLIOGRAFIA

1. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolyses are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol.* 2000;119(1):225-30.
2. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1209-15.
3. Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(4):505-10.
4. M Gonçalo, MM Canelas, JC Cardoso. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas principais reacções de hipersensibilidade medicamentosa. *Trab Soc Port Derm Vener.* 2009;67(3):385-07.
5. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343-50.
6. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int.* 2010;59(4):325-32.
7. de Araujo E, Dessirier V, Laprée G, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Stathopoulos EN, et al. Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol.* 2011;20(2):107-12.
8. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockage of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282(5388):490-3.
9. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92-6.
10. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol.* 1994;102(6):28S-30S.
11. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol.* 1995;131(5):539-43.
12. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(4):419-36.
13. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(2):131-8.
14. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schöpf E. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with AIDS in Germany. *Arch Dermatol.* 1993;129(8):1059-63.
15. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):181-200.
16. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35-44.
17. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: a retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(3):238-40.
18. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: an epidemiological study from West Germany. *Arch Dermatol.* 1991;127(6):839-42.
19. F Santiago, M Gonçalo, R Vieira, S Coelho, A Figueiredo. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Derma-*

- titis. 2010;62(1): 47-53.
20. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A. 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.
 21. A Oliveira, D Oliveira, E Gomes, M Sanches, M Selores. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica – revisão de 10 anos. Livro de Resumos Reunião Primavera SPDV. 2010.
 22. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatment 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.
 23. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol.* 1987;123(9):1160-5.
 24. George SM, Harrison DA, Welch CA, Nolan KM, Friedmann PS. Dermatological conditions in intensive care: a secondary analysis of the Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC) Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2008;12:Suppl 1:S1.