

**UNIVERSIDADE DE VASSOURAS**  
**CURSO DE MEDICINA**

**Necrólise Epidérmica Tóxica após uso de medicação  
anticonvulsivante: um relato de caso**

**Aluna – Mayara Souza Arêas**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade de Vassouras, para obtenção  
do grau de Médico. Orientador: Prof (a).  
Fernanda Brandão Abrantes.

**Vassouras**

2021

**NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA APÓS USO DE MEDICAÇÃO  
ANTICONVULSIVANTE: UM RELATO DE CASO**

Toxic Epidermic Necrolysis after use of anticonvulsive medication: a case report

Mayara Souza Arêas<sup>1</sup>, Fernanda Abrantes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro,  
Brasil. Email: [areasmayara@gmail.com](mailto:areasmayara@gmail.com)

<sup>2</sup> Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro,  
Brasil. Email: [abrantesfernanda@yahoo.com.br](mailto:abrantesfernanda@yahoo.com.br)

Autor correspondente: Mayara Souza Arêas

Endereço: Praça Sebastião Vieira Macedo, número 01, Duque de Caxias, RJ, CEP 25245420

Telefone: (24) 992423878

Email: [areasmayara@gmail.com](mailto:areasmayara@gmail.com)

**Abstract**

Toxic epidermal necrolysis (NET) is a rare and extremely serious dermatological lesion, which results in the detachment of the epidermis and mucosal involvement, in addition to general manifestations, such as fever and malaise. The clinical history and physical examination are highly suggestive and adequate support is essential to avoid acute complications, such as sepsis, which is the main cause of death in these patients. This is a case report of a 28 years old female patient who presented skin lesions after the use of lamotrigine for the treatment of depressive disorder, triggering the development of NET. The diagnosis was confirmed through the clinic and histopathology, made from a incisional skin biopsy in one of the lesions.

**Keywords:** Lyell's syndrome; toxic epidermal necrolysis; pharmacoderma.

**Resumo**

A necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma lesão dermatológica rara e extremamente grave, que resulta no descolamento da epiderme e acometimento da região mucosa, além das manifestações de sintomas gerais, como febre e mal estar. A história clínica e exame físico são altamente sugestivos e o suporte adequado é essencial para evitar complicações agudas, como a sepse, por exemplo, que é a principal causa de morte nesses pacientes. Neste trabalho foi relatado o caso de uma paciente do sexo feminino de 28 anos, que apresentou lesões de pele após uso de anticonvulsivante para tratamento de transtorno depressivo, evoluindo com o desenvolvimento de NET após uso de lamotrigina, cujo diagnóstico foi confirmado através da clínica e histopatológico, por biópsia incisional de pele em uma das lesões.

***Palavras-chave:*** síndrome de Lyell; necrólise epidérmica tóxica; farmacodermia.

## Introdução

A necrólise epidérmica tóxica (NET), também caracterizada como Síndrome de Lyell, consiste em um quadro grave, que resulta de um acometimento subepidérmico, com distribuição de bolhas em grandes áreas de superfície corporal e erupções extensas, com posterior necrose epidérmica.

A patogênese básica é de uma reação de hipersensibilidade tardia ao fármaco, que se dá pela deposição dos componentes do complemento e imunoglobulina (IgG) nas junções dermo-epidérmicas e ao redor de pequenos vasos da derme, ocorre então a expressão, pelos queratinócitos, do antígeno leucocitário humano (HLA-DR), que é similar a outras desordens inflamatórias da pele. As células T CD8<sup>+</sup> reconhecem o complexo maior de histocompatibilidade I (MHC-I) e desencadeiam as lesões de pele da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)<sup>1</sup>. O mecanismo desencadeador inicial parece ser mediado por linfócitos citotóxicos, que, por meio das linfocinas IL-6, IL-10 e do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), induziriam à apoptose maciça. A maioria dos casos é causada por fármacos, principalmente os betalactâmicos, os anticonvulsivantes aromáticos, as sulfonamidas, o alopurinol e os AINE.<sup>2</sup> Além disso, pode-se dizer que determinados indivíduos podem apresentar uma predisposição genética ao desenvolvimento da NET, aumentando assim, a chance dessa interação. Alguns antígenos leucocitários humanos (HLA – *human leukocyte antigens*) já foram relacionados com a maior predisposição para SSJ/NET após contato com determinadas substâncias. Pode-se citar o HLA-B\*3801 associado ao uso da lamotrigina.<sup>3</sup> As manifestações clínicas geralmente ocorrem em uma média de 14 dias após a exposição do medicamento e atualmente os métodos de tratamento se baseiam em medidas de suporte, além da administração de imunoglobulinas

---

<sup>1</sup> Burlisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. Rev. Bras. de Terapia Intensiva. 2006; vol. 18: 292-297.

<sup>2</sup> David A. *Dermatologia*, 7<sup>o</sup> edição. 2017; 7<sup>o</sup>; página 250.

<sup>3</sup> David A. *Dermatologia*, 7<sup>o</sup> edição. 2017; 7<sup>o</sup>; página 250.

e/ou plasmaférese. O objetivo do artigo é descrever a evolução da doença, assim como a abordagem diagnóstica e suas possibilidades terapêuticas, associado a uma anamnese e exame físico completo, respeitando as limitações da paciente e com ênfase nas medicações em uso.

### Descrição do caso

T.M.M, feminino, 28 anos, com história de transtorno depressivo e síndrome dos ovários policísticos (SOP), procedente do Rio de Janeiro - RJ, refere que há 03 semanas iniciou lamotrigina para tratamento de transtorno depressivo, apresentando quadro de cefaleia bitemporal após seu início, que cedia após uso de ibuprofeno. Há 01 semana, evoluiu com edema em face e lábios, associado a odinofagia, febre, mal estar e exantema urticariforme, com lesões difusas inicialmente em face, região torácica, progredindo para dorso e membros – **figura 1**. As lesões evoluíram com acometimento mucoso, descamação de lábios e formação de pápulas – **figura 2**, tendo procurado o serviço de emergência do Hospital da Força Aérea do Galeão (HFAG) na cidade do Rio de Janeiro – RJ no dia 28/03. Negava demais comorbidades, tabagismo, etilismo e alergia a medicamentos.

Ao exame físico a paciente encontrava-se em regular estado geral, lúcida, orientada e colaborativa. Eupneica em ar ambiente, febril (37.8°C), hidratada, acianótica e anictérica. Frequência cardíaca = 86 bpm, frequência respiratória = 16 irpm, SatO<sub>2</sub> = 99% e pressão arterial = 110x72 mmHg. Aparelhos cardiovascular, respiratório e digestório sem alterações. Apresentava odinofagia, dificuldade de deglutição e disúria. Na inspeção corporal, lesões maculo-papulares dolorosas e difusas pelo tegumento, incluindo tronco, membros superiores e inferiores, tendendo a confluência em face e pescoço. Além de lesões difusas em palmas e plantas e presença de bolhas e crostas sero-hemorrágicas em face e lábios, com exulceração, conforme é visto nas **figuras 3, 5 e 6**. Exibiu sinal de Nikolsky positivo, com descolamento da epiderme após tração manual – **figura 4**.

Foram realizados exames laboratoriais no momento da internação, com potássio de 4,1 mEq/L, sódio = 143 mEq/L, ureia = 23 mg/dL, creatinina = 0,7 mg/dL, proteína C reativa (PCR) = 0,33 mg/dL, glicose = 139 mg/dL, coagulograma, com tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) = 27,6 segundos, tempo de trombina (TAP) = 14,7 segundos e INR = 1,3. Hemograma

sem alterações. As hipóteses diagnósticas frente ao quadro clínico da paciente eram vasculite por hipersensibilidade, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell). Diante da gravidade do quadro, a paciente foi internada em CTI. Iniciou-se corticoide, com metilprednisolona 100mg 1 vez ao dia e hidroxizine 25mg 8/8horas. Fez-se a utilização de imunoglobulina EV na dose de 1mg/kg/dia por 5 dias e foi realizada biópsia incisional em braço esquerdo, com envio de material para análise histopatológica, revelando infiltrado linfocitário perivascular superficial e perianexial com escassos eosinófilos, além de intensa necrose de queratinócitos basais com descolamento do epitélio. Os achados morfológicos podem corresponder a hipótese clínica de necrólise epidérmica tóxica.

As lesões evoluíram com acometimento mucoso, descamação de lábios e formação de pápulas e bolhas sero-hemorrágicas em face, lábios, tronco e membros superiores e inferiores, progredindo para ruptura e formação de crostas hemorrágicas, conforme visto na **figuras 7**. Dessa forma, foi administrado medicação para alívio da dor com tramadol 100mg, reposição hidroeletrólítica com soro fisiológico 0,9%, de acordo com os sinais vitais, hematócrito e eletrólitos séricos, com ajuste de seus valores de acordo com suas necessidades diárias. Além disso, necessitou de nutrição enteral em razão da odinofagia e dificuldade de deglutição, e colocação de curativo diário em lesões duas vezes ao dia com neomicina, bacitracina e fluticate, com oclusão de gaze. A paciente necessitou de intubação orotraqueal após uma semana de internação hospitalar para proteção de via aérea devido a progressão das lesões para região oral e esôfago. Após três dias foi traqueostomizada pela dificuldade de fixação do tudo orotraqueal e extensas leões em cavidade oral. Manteve-se estável hemodinamicamente e bem adaptada à ventilação mecânica, passou por desbridamentos cirúrgicos consecutivos para retirada de tecidos necróticos com boa evolução clínica – **figura 8**. Tendo alta para enfermaria após uma



semana em centro de terapia intensiva, com ênfase em alívio da dor, monitorização hemodinâmica e higienização das feridas, para prevenção de infecção secundária da pele.

## Discussão

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são espectros da mesma doença, caracterizadas por erupções graves reativas a drogas, com uma mortalidade em torno de 30%, particularmente para NET.<sup>4</sup> Para a diferenciação de ambas as síndromes, deve-se avaliar o grau de acometimento da superfície corporal, e se o descolamento epidérmico for < 10% da superfície corporal (SC), os pacientes são classificados como SSJ, > 30% da SC como NET e entre 10 e 30% da SC como formas transitórias. Na evolução da doença, ocorre a necrose de queratinócitos, que resultam no descolamento da epiderme, acometimento mucoso e por sintomas gerais como febre, mialgias e artralgias, sendo o acometimento oftálmico a seqüela crônica mais frequente.<sup>5</sup>

A necrólise epidérmica tóxica, frequentemente designada por Síndrome de Lyell, pode aparecer tanto em crianças como em adultos, embora seja mais frequente nos extremos etários, ou seja, antes dos 5 anos de idade e após os 64 anos. Tal como nas outras reações medicamentosas, é mais comum no sexo feminino, com uma razão mulher/homem de 3:2 ou mesmo de 2:1. Não estão descritas variações de acordo com a raça.<sup>6</sup> Essas patologias são consideradas uma reação de hipersensibilidade e podem ser desencadeadas por medicamentos, infecções e neoplasias.<sup>7</sup> Assim, geram lesões dermatológicas mucocutâneas e tem como principal complicação aguda, a sepse por infecção secundária. Com isto, os pacientes acometidos, acabam por necessitar de tratamento especializado em unidade de grandes queimados no centro de terapia intensiva.

---

<sup>4</sup> Burlisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. Rev. Bras. de Terapia Intensiva. 2006; vol. 18: 292-297.

<sup>5</sup> David A. *Dermatologia*, 7ª edição. 2017; 7º; página 250.

<sup>6</sup> Cabral L, Diogo C, Riobom F, Teles L, Cruzeiro C. NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA (SÍNDROME DE LYELL): Uma Patologia para as Unidades de Queimados. ACTA MÉDICA PORTUGUESA 2004; vol. 17: 129-140.

<sup>7</sup> Wong A, Malvestiti AA, Hafner MF. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: uma revisão. Rev. Assoc. Med. Bras. 2016; vol. 62, n.5: 468-473.

Esta síndrome apresenta história clínica e exame físico altamente sugestivos, onde no caso em questão, após o uso de lamotrigina – um anticonvulsivante utilizado para tratamento de distúrbio bipolar do humor – a paciente abriu o quadro de NET, manifestando sinais e sintomas característicos da doença, comprovada através da clínica e histopatológico.

Considerando que os fármacos constituem a principal causa destas patologias, a primeira medida a implementar será a suspensão do fármaco em uso.<sup>8</sup> O tratamento é sintomático e conservador e consiste em hidratação vigorosa e uso de compressas locais para amenizar o desconforto às suas reações, além de analgesia e sedação no caso de dor intensa. Os corticoides possuem uso controverso, mas pode ser usado se a reação for detectada em fases iniciais, bem como a antibioticoterapia para as infecções secundárias, causadas principalmente por estafilococos ou estreptococos  $\beta$ -hemolíticos.<sup>9</sup>

---

<sup>8</sup> Codagnoni Neto H, Chagas BF, Soares MS, Lachinski RE, Linartevichi VF. SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON ASSOCIADA A FENITOÍNA EM PÓS-OPERATÓRIO DE HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA CEREBRAL: RELATO DE CASO. FAG Journal of Health. 2019; v.1, n.4: 169-184.

<sup>9</sup> Silva GS, Bianchi GN, Rocha LP, Garcia Filho ER, Milanesi ACB. RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA DE SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON ASSOCIADA A EPISÓDIO DE VARICELA. Arq. Catarin Med. 2018; vol. 47(3): 226-234.

## **Conclusão**

O diagnóstico e tratamento precoce destes pacientes é essencial para uma evolução clínica adequada, onde na maioria dos casos são encaminhados para internação em unidade de terapia intensiva ou semi-intensiva. Necessitando de um atendimento multiprofissional, mas que baseia-se em suporte, com cessação de dor através de sedação e/ou analgesia, hidratação vigorosa, higienização das feridas e desbridamento cirúrgico, já que os pacientes são tratados como grandes queimados. Os fatores prognósticos devem ser avaliados para o manejo adequado dos pacientes, assim como prevenção de infecções secundárias e septicemia, principal causa de óbito da SSJ/NET.

## Referências

1. Burlisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. *Rev. Bras. de Terapia Intensiva*. 2006; vol. 18: 292-297.
2. David A. *Dermatologia, 7º edição*. 2017; 7º; página 250.
3. David A. *Dermatologia, 7º edição*. 2017; 7º; página 250.
4. Burlisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. *Rev. Bras. de Terapia Intensiva*. 2006; vol. 18: 292-297.
5. David A. *Dermatologia, 7º edição*. 2017; 7º; página 250.
6. Cabral L, Diogo C, Riobom F, Teles L, Cruzeiro C. NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA (SÍNDROME DE LYELL): Uma Patologia para as Unidades de Queimados. *ACTA MÉDICA PORTUGUESA* 2004; vol. 17: 129-140.
7. Wong A, Malvestiti AA, Hafner MF. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: uma revisão. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2016; vol. 62, n.5: 468-473.
8. Codagnoni Neto H, Chagas BF, Soares MS, Lachinski RE, Linartevichi VF. SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON ASSOCIADA A FENITOÍNA EM PÓS-OPERATÓRIO DE HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA CEREBRAL: RELATO DE CASO. *FAG Journal of Health*. 2019; v.1, n.4: 169-184.
9. Silva GS, Bianchi GN, Rocha LP, Garcia Filho ER, Milanesi ACB. RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA DE SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON ASSOCIADA A EPISÓDIO DE VARICELA. *Arq. Catarin Med.* 2018; vol. 47(3): 226-234.

**Anexo****Figura 1:** Lesões descamativas e difusas em face e tronco.

**Fonte:** foto cedida pela Dra. Fernanda Abrantes

**Figura 2:** Acometimento mucoso com descamação de lábios e formação de pápulas.



**Fonte:** foto cedida pela Dra. Fernanda Abrantes.



**Figura 3:** Lesões maculo-papulares pelo tronco.



**Fonte:** foto cedida pela Dra. Fernanda Abrantes.

**Figura 4:** Descamação de tronco e formação de bolhas pelo tegumento.



**Fonte:** foto cedida pela Dra. Fernanda Abrantes.



**Figura 5:** Lesões difusas e dolorosas em mão direita.



**Fonte:** foto cedida pela Dra. Fernanda Abrantes.

**Figura 6:** Apresentação de bolhas em braço e antebraço esquerdo.



**Fonte:** foto cedida pela Dra. Fernanda Abrantes.

**Figura 7:** Presença de bolhas e crostas sero-hemorrágicas em face e lábios, com exulceração.



**Fonte:** foto cedida pela Dra. Fernanda Abrantes.

**Figura 8:** Após desbridamento cirúrgico, com retirada de tecido necrótico.



**Fonte:** foto cedida pela Dra. Fernanda Abrantes.