

COMPLICAÇÃO OCULAR DE SÍNDROME MUCO-CUTÂNEA INDUZIDA PELA CARBAMAZEPINA

Drs.: Paulo Afonso Batista dos Santos
Osório José de Oliveira Filho
Roberto Lorens Marback

Descrevemos no presente relato, um caso de síndrome muco-cutânea produzida pela carbamazepina com envolvimento das conjuntivas, resultando na formação de grosseiros simbléfaros. A pouca frequência de tal complicação pela droga bem como a curta duração e baixa dosagem do tratamento causador da reação indesejável, constituem fatos bastante curiosos e merecedores de alguns comentários.

APRESENTAÇÃO DO CASO — D.B.P., 16 anos, masculino, pardo, escolar. Natural de Salvador, Bahia. Registro n.º 22.00.05 do Hospital Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

Procurou o nosso Serviço com queixa de lacrimejamento em ambos os olhos.

Informava que após o uso de Tegretol há um ano, “para a cabeça”, na dose de um comprimido ao dia, durante quatorze dias, teve uma forte “intoxicação com febre alta”. Passou cerca de vinte e cinco dias com inúmeras feridas na pele, (Fig. 1) e sem conseguir abrir os olhos durante os primeiros dias. Mesmo após a supressão da medicação persistiram várias manchas claras em todo o corpo e perdeu as unhas das mãos e pés.

O exame realizado pela Clínica Dermatológica revelou a presença de inúmeras manchas hipocrômicas disseminadas (Fig. 2), ausentes apenas nos membros inferiores e de manchas hipercrômicas nos lábios. Ademais, observou-se perda das unhas das mãos (Fig. 3) e pés (Fig. 4) bem como ausência parcial de cílios bilateralmente. Nesta ocasião teve o diagnóstico de sequelas de farmacodermia pelo Tegretol.

O exame oftalmológico demonstrou acuidade visual normal AO. Havia perda parcial dos cílios bilateralmente a presença de dois simbléfaros comprometendo a pálpebra inferior direita no seu terço médio (Fig. 5) e de um simbléfaro envolvendo a pálpebra inferior esquerda ao nível do seu terço interno (Fig. 6). Durante o exame foi notado que o paciente lacrimejava constantemente mas as vias lacrimais apresentavam-se normais. O res-

Clinica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Hospital Prof. Edgar Santos (Serviço do Prof. Heitor Marback).



Fig. 1 — Fotografia fornecida pelo próprio paciente, tirada um ano antes da consulta. Observe-se as extensas áreas de desprendimento da epiderme disseminadas por todo o corpo e lesões da mucosa dos lábios.



Fig. 2 — Fotografia clínica. Extensas manchas hipocrônicas nas regiões glúteas.

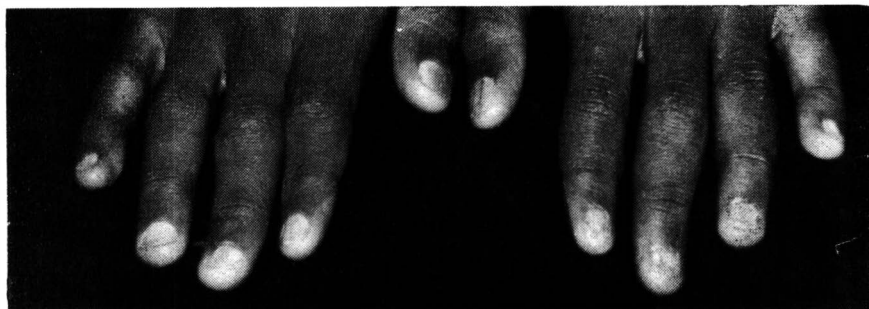


Fig. 3 — Fotografia clínica. Pode-se observar a perda das unhas dos dedos das mãos.

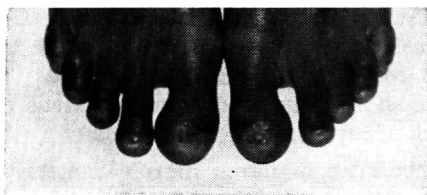


Fig. 4 — Fotografia clínica. Demonstra perda das unhas dos dedos dos pés.

tante do exame oftalmológico não demonstrou alterações patológicas. O paciente não mais regressou ao Serviço.

COMENTÁRIOS — A síndrome de Lyell, também conhecida por necrólise epidérmica tóxica, epidermolisis necroticans combustiformis e necrólise epidérmica aguda foi descrita pela primeira vez por LYELL (1956). Segundo este mesmo autor, o aspecto clínico é tão semelhante ao das queimaduras por líquido quente ou vapor que levou a detenção dos pais de uma criança acometida, para investigação de possível queimadura proposital, até que o diagnóstico de síndrome de Lyell foi confirmado.



Fig. 5 — Fotografia clínica. OD — Dois grosseiros simbléfaros estão presentes, localizados no terço médio da pálpebra inferior.

OSTLER, CONANT e GROUNDWATER (1970) mencionam cinco aspectos clínicos que tendem a distinguir a síndrome de Lyell de outras doenças cutâneas. São eles: (1) Sintomas prodrômicos de toxemia; (2) Epidermólise, precedendo o aparecimento de bolhas flácidas; (3) Dor cutânea; (4) Desprendimento da epiderme deixando grandes áreas desnudas; (5) Acentuada tendência para a cura de lesões cutâneas.

A epidermólise constitui o marco mais característico da síndrome de Lyell. As bolhas formadas através da necrose das células epidérmicas, localizam-se entre a epiderme e a derme ou no interior da epiderme. Como a quantidade de fluido é pequena em relação ao espaço que ocupa, as bolhas são flácidas. O seu conteúdo é virtualmente acelular. O sinal de Nickolsky é positivo. Pode haver comprometimento de membranas mucosas superficiais e o estado geral está comprometido sendo alta a mortalidade.

A síndrome de Stevens-Johnson ou eritema multiforme com envolvimento de membranas mucosas ou ainda ectodermose erosiva pluriorificalis é tida como uma forma grave de eritema multiforme na qual predomina o envolvimento de membranas mucosas. As alterações cutâneas se processam com inflamação na derme, sobretudo infiltração perivascular e edema. As bolhas formadas no paciente portador da síndrome de Stevens-Johnson resultam da exsudação de vasos dérmicos. O fluido fica coletado

abaixo da epiderme, separando-a da derme. Como resultado, as bolhas tendem a ser tensas e partir sob pressão ao invés de se espalhar como acontece na síndrome de Lyell. O fluido nelas contido é muito rico em células inflamatórias.



Fig. 6 — Fotografia clínica. Os — Simbléfaro é notado no terço interno da pálpebra inferior.

De acordo com PATTERSON (1972), a necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Lyell é também considerada como variante severa do eritema multiforme com mortalidade variando em torno de vinte e cinco por cento dos casos, devida a septicemia ou distúrbio eletrolítico causado pelas extensas lesões tegumentares. Para o mesmo autor, as infecções produzidas pelos estafilococos grupo II podem representar a causa do problema em crianças de tenra idade enquanto que o uso de drogas se responsabiliza pelos casos ocorrendo em crianças maiores e em adultos. Dentre as drogas, são ali mencionadas as hidantoínas, fenilbutazona, barbituratos, isoniazida, fenoltaleína, penicilina, sulfonamidas, sulfonas, antipirina e aminopirina. Para LEYELL (1967), as doenças causadas por vírus e fungos bem como leucemias e linfomas podem constituir fatores etiológicos da síndrome.

Recentemente, RAHI e GARNER (1976) afirmaram que a natureza da síndrome de Lyell, apesar de obscura, vem sendo interpretada como uma condição de hipersensibilidade. Por outro lado, o baixo nível de imunoglobulina G encontrado por LORENZ (1968) nesta síndrome, vem fortalecendo

a hipótese da existência de um sistema imunológico deficiente associado com a condição.

Em estudo da síndrome febril muco-cutânea induzida por drogas, BÖTTIGER, STRANDBERG e WESTERHOLM (1975) incluem a necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Lyell juntamente com a síndrome de Stevens-Johnson. Segundo tais autores, as duas síndromes têm histopatologia e prognóstico distintos, entretanto, face a dificuldade de diferenciação retrospectiva entre ambas, foram incluídas conjuntamente na série estudada. Deparamos com semelhante dificuldade ao analisar o presente caso. Ainda que o aspecto das lesões cutâneas observado posteriormente na fotografia a nós fornecida pelo próprio paciente e que o aparecimento das lesões conjuntivais concomitantemente com as lesões cutâneas nos levem a acreditar ter sido ele vitimado pela síndrome de Lyell, não podemos afirmar com absoluta certeza. Ademais, conforme afirmam OSTLER, CONANT e GROUDWATER, (1970) tanto na síndrome de Lyell como na de Stevens-Johnson podemos ter comprometimento das pálpebras, conjuntivas e córnea. Todavia, na maioria dos pacientes com síndrome de Lyell, a conjuntiva e outras mucosas são afetadas concomitantemente ou após a lesão cutânea enquanto que na síndrome de Stevens-Johnson as mucosas são usualmente afetadas antes do aparecimento das lesões cutâneas.

Dentre as causas de síndrome de Stevens-Johnson figuram drogas, infecções bacterianas e por vírus, doença do tecido conectivo, neoplasias malignas e reações de contato, enquanto que na gênese da síndrome de Lyell são incriminadas sobretudo as drogas e possivelmente as infecções estafilocócicas. Assim, nos setenta e sete casos de síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de Lyell conjuntamente estudados por BÖTTIGER, STRANDBERG e WESTERHOLM (1975), figuram, por ordem de frequência, as sulfanamidas (40 casos), as penicilinas (13 casos), os derivados pirozolônicos (12 casos), os antiepilépticos (5 casos) e outras drogas (7 casos) como o extrato de beladona associado ao fenobarbital, salicilatos, cloroxazona e metildopa. E interessante notar que de referência aos antiepilépticos, tiveram aqueles autores a ocorrência de cinco casos de síndrome muco-cutânea febril. Destes, quatro casos foram induzidos pela carbamazepina e um caso pela primidona. Outra referência da carbamazepina como causa da síndrome de Lyell foi reportada por KAUPPINEN (1972) ao estudar trinta e seis casos da referida síndrome. Dentre estes, vinte e quatro receberam sulfanamidas e os outros tomaram derivados da fenilbutazona e antiepilépticos, além de um paciente que fez uso da associação de cloranfenicol com ácido acetilsalicílico e de outro paciente tratado com carbamazepina.

A carbamazepina é derivado do iminostilbeno cujo nome químico é 5 — carboil — 5H — dibenzo (b,f) azepina e comercializada sob a denominação de Tegretol. O tratamento da dor nos casos de neuragia do trigêmeo constituiu sua indicação precípua, se bem que o seu mecanismo de ação permanece obscuro. Contudo, resultados benéficos têm sido também obtidos no tratamento da neuralgia do glossofaríngeo, bem como na epilepsia e em distúrbios do comportamento. Numerosas reações adversas têm sido

atribuídas à referida droga, dentre as quais salientamos a anemia aplástica, agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia e a própria síndrome de Stevens-Johnson. Além disso, no Physicians' Desk Reference publicado por BARER, Jr. (1973) encontramos mencionadas algumas reações para o lado do aparelho visual, como opacificações punctiformes do cortex cristalino, conjuntivites, nistagmo, visão turva e distúrbios oculo-motores.

No mesmo manual acima mencionado é enfatizado que, não sendo a droga um simples analgésico, não deverá ser utilizada para alívio de dores triviais. Concluimos do exposto, tratar-se de medicação extremamente útil e eficiente mas que em virtude dos seus sérios efeitos colaterais deverá apenas ser utilizada quando adequadamente indicada e sob intensa observação do médico.

O envolvimento das conjuntivas na síndrome de Lyell com resultante formação de simbléfaros foi mencionado por SARAUX, CHIGART, CHASAGNE e DEVAUX (1965), PESCH (1967), LORENZ (1968) e por MARIGNY (1970). No entanto, julgamos oportuno o relato não só pela pouca frequência com a qual a carbamazepina induz reação muco-cutânea, bem como pela pequena dosagem empregada em nosso caso. Sabemos que a carbamazepina vem comercializada em comprimidos de 200 mg e o paciente em discussão recebeu apenas um comprimido ao dia durante quatorze dias desenvolvendo a suposta síndrome de Lyell após tal tratamento. Tal fato, nos leva a imaginar uma predisposição individual às reações como esta em questão, sobretudo porque temos conhecimento de pacientes em uso de tal medicação em doses de até 600 mg ao dia por grande período de tempo sem que surjam reações adversas.

RESUMO

Descrevemos um caso de síndrome muco-cutânea, diagnosticada retrospectivamente como síndrome de Lyell, induzida pela carbamazepina e resultando na formação de simbléfaros. A etiologia e características clínicas da síndrome de Lyell são comparadas com as da síndrome de Stevens-Johnson, através de breve revisão da literatura. É chamada a atenção para a pequena dose de carbamazepina que produziu a reação ou seja de um comprimido de 200 mg durante quatorze dias.

SUMMARY

A case of muco-cutaneous syndrome induced by carbamazepine is described. This syndrome was retrospectively identified as Lyell's syndrome and resulted in symblepharon formation on both eyes. After a brief review of the literature the etiology and clinical features of Lyell's syndrome are compared with those of Stevens-Johnson's syndrome.

The low dose of carbamazepine which produced the adverse reaction (200 mg during fourteen days) is emphasized.

BIBLIOGRAFIA

1. BAKER Jr, C. H. — Physicians Desk Reference to Pharmaceutical Specialties and Biologicals. Medical Economics Company. Oradell, N. S. 1973.
2. BÖTTIGER, L. E.; STRANDBERG, I. and WESTERHOLM, B. — Drug-induced Febrile Mucocutaneous Syndrome. With a Survey of the Literature. Acta. med. scand. 198:229, 1975.

3. KAUPPINEN, K. — Cutaneous reactions to drugs. *Acta. dermat. venerol.* (Stockh), Suppl. 68, 1972.
4. LORENZ, E. — Character and aetiology of Lyell Syndrome and similar manifestations of acute toxic epidermolysis in Childhood. *Wien. Klin. Wsch.* 80:240, 1968.
5. LYELL, A. — Toxic epidermal necrolysis: An eruption resembling scalding of the skin. *Brit. J. Derm.* 68:355, 1956.
6. LYELL, A. — A review of toxic epidermal necrolysis in Britain. *Brit. J. Derm.* 79:662, 1967.
7. MARIGNY, J. L. B. — Complications oculo-palpébrales d'un syndrome de Lyell. *Bull. Soc. Opth. Fr.* 70:1235, 1970.
8. OSTLER, H. B.; CONANT, M. A. and GROUNDWATER, J. — Lyell's disease, The Stevens-Johnson syndrome, and exfoliative dermatitis *Tr. Am. Acad. Opth. and Otol.* 74:1254, 1970.
9. PATTERSON, R. — Allergic Diseases. Diagnosis and Management. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1972.
10. PESCH, K. J. — Ocular changes in Lyell's syndrome. *Ophthalmologica*, 153:81, 1967.
11. RAHI, A. H. S. and GARNER, A. — Immunopathology of the eye. Blackwell Scientific Publications Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976.
12. SARAUX, H.; CHIGART, P. et DEVAUX, J. P. — Manifestations oculaires au cours du syndrome de Lyell *Soc. Opht. de Paris.* 1965.