

## SOBREPOSIÇÃO DA SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA EM CÃO - RELATO DE CASO

*SOBREPOSIÇÃO DA SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA EM CÃO - RELATO DE CASO*

Rafaella P P Corte Real<sup>1</sup>; Tatiana D Lemos<sup>2</sup>; Bethânia F Bastos<sup>2</sup>; Denise de M Bobany<sup>2</sup>; Carolina S Hamaty<sup>3</sup>; Rafane Lorrane G Carneiro<sup>1</sup>; Rodrigo P Varella<sup>1</sup>

### RESUMO

A Síndrome de Stevens Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica são farmacodermias que resultam de hipersensibilidade a fatores precipitantes variados, como infecções por vírus, fungos, bactérias, neoplasias, componentes alimentares e idiopático, sendo majoritariamente induzidas por fármacos. São reações mucocutâneas representadas por necrose epidérmica difusa com extensas áreas de lesões ulceradas, vesicobolhosas e deslocamento epitelial podendo haver presença de máculas ou manchas eritematosas generalizadas ou multifocais, que tendem a progredir para lesões necróticas. Os fármacos mais frequentemente implicados são os antibióticos, notadamente os  $\beta$ -lactâmicos e as sulfamidas; anticonvulsivantes aromáticos e a substância d-limoneno comumente utilizada para combate às pulgas. O diagnóstico é clínico apoiado pelo exame histopatológico que evidencia a apoptose dos queratinócitos e necrose da epiderme. O tratamento consiste na correção da causa subjacente e a terapêutica de suporte. No entanto a terapia com fármacos específicos vem ganhando atenção. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de sobreposição da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica em um canino, sem raça definida, de 13 anos de idade. O paciente apresentava lesões extensas, supuradas e crostosas no dorso e havia histórico prévio de administração de enrofloxacin e meloxicam instituídos no pós-operatório de correção de hérnia perineal. O exame histopatológico das lesões cutâneas sugeriu necrólise epidérmica tóxica. A abordagem destes pacientes exige diagnóstico rápido, identificação e suspensão do fármaco suspeito, avaliação do prognóstico, terapêutica de suporte, internação e seguimento ambulatorial. Assim, o reconhecimento é fundamental para uma intervenção precoce, visando diminuir a elevada morbimortalidade.

**Palavras-chave:** Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólise Epidérmica Tóxica. Farmacodermia.

### ABSTRACT

Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis are pharmacodermias that result from hypersensitivity to varied precipitating factors, such as virus infections, fungi, bacteria, neoplasms, pregnancy, food components, Pseudomonas sp. otitis, anal saculite, idiopathic, being mostly induced by drugs. They are mucocutaneous reactions represented by diffuse epidermal necrosis with extensive areas of ulcerated, vesicobullous and epithelial detachment, with the presence of generalized or multifocal erythematous spots or stains, which tend to progress to necrotic. The drugs most frequently involved are antibiotics, particularly  $\beta$ -lactams and sulfamides; aromatic anticonvulsants and a d-limonene substance commonly used to fle fighting. The diagnosis is clinical based by histopathological examination that shows the apoptosis of keratinocytes and necrosis of the epidermis. The treatment consists in the correction of the underlying cause and the supportive therapy, however the therapy with specific drugs has been gaining attention. The objective of this study is to report a case of overlapping Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in a canine, without defined breed with 13 years old. The patient showed extensive lesions, suppurated and crusted on the back and had a previous history of administration of enrofloxacin and meloxicam instituted in the postoperative correction of perineal hernia. Histopathological examination of skin lesions suggested toxic epidermal necrosis. The approach of these patients requires rapid diagnosis, identification and suspension of the suspected drug, evaluation of prognosis, support therapy, hospitalization and outpatient follow-up. Thus, recognition is essential for an early intervention, aiming to decrease the high morbidity and mortality.

**Keywords:** Stevens-Johnson Syndrome. Toxic Epidermal. Necrolysis. Pharmacodermia.

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária do UNIFESO – [rafappcortereal@hotmail.com](mailto:rafappcortereal@hotmail.com)

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina Veterinária do UNIFESO – [tatianalemos@unifeso.edu.br](mailto:tatianalemos@unifeso.edu.br)

<sup>3</sup> Médica Veterinária na Clínica-escola do UNIFESO - [carolinaisrael@unifeso.edu.br](mailto:carolinaisrael@unifeso.edu.br)

## INTRODUÇÃO:

As farmacodermias (FMA) possuem baixa incidência na medicina veterinária, porém, acredita-se que sua ocorrência seja mais frequente na rotina clínica (1). A dificuldade de um diagnóstico preciso muitas vezes está vinculada ao fato que as reações podem assumir diversas características cutâneas e se manifestarem até meses após o contato com o fármaco (2). As FMA podem ser classificadas em dose-dependente, que são reações previsíveis; ou ocorrendo independente da dose utilizada, sendo imprevisíveis e idiossincráticas (3). Podem ser de caráter imediato ou tardio e provenientes de reações de hipersensibilidade dos tipos I, II, III e IV (4). A Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) são manifestações de FMA raras e de potencial gravidade caracterizadas pelo destacamento da epiderme no nível da junção dermo-epidérmica (5). É caracterizada por quadros dermatológicos graves e extensos com erupções generalizadas, lesões ulcerativas e vesicobolhosas e áreas de necrose (6).

## OBJETIVOS:

Este trabalho tem como objetivo principal relatar o caso de um canino que apresentou um quadro de farmacodermia grave com descolamento epidérmico onde acredita-se que o desencadeador foi o uso de antibiótico do grupo das quinolonas ou anti-inflamatório não esteroideais.

## RELATO DE CASO:

Este trabalho é um relato de caso que dispensa a aprovação da CEUA, de acordo com o deliberado na contextualização do anexo da Resolução Normativa nº 22 (25/6/2015) do CONCEA.

**Histórico e exame clínico:** Foi atendido em uma clínica veterinária particular um canino, macho, sem raça definida, de 13 anos de idade, pesando 24,3kg e sem histórico de alergia anterior a fármacos. O paciente havia em seu histórico um procedimento cirúrgico prévio para correção de hérnia perineal e administração de enrofloxacina (5mg/kg) e meloxicam (0,1mg/kg) em dose terapêutica, que foi instituído no pós-operatório. Após 15 dias, o animal apresentou manifestações cutâneas de forma aguda e foi levado para atendimento clínico veterinário. Durante o exame clínico, constatou-se que o animal apresentava lesões extensas, supuradas, ulceradas, com descolamento epidérmico, áreas de necrose e formação

de crostas no dorso. O paciente apresentava dor moderada, ausência de febre, encontrava-se ativo e alimentando-se bem. Foi recomendado ao tutor a necessidade de realização de exames complementares para avaliação do quadro.

**Exames complementares:** Com autorização do tutor foi realizado debridamento cirúrgico (Figura 01) para remoção das crostas e coleta de fragmentos dos bordos das lesões para biópsia da área lesionada com áreas de epiderme íntegra (Figura 02). O procedimento foi realizado sob sedação com o protocolo de acepromazina (0,05mg/kg), meperidina (2mg/kg) via intramuscular e propofol dose efeito via endovenosa e realização de lidocaína local em volume de 1mL por área de retirada de fragmentos. O material coletado foi fixado em formalina tamponada a 10% e enviado para análise histopatológica.

**Diagnóstico:** O resultado da histopatologia dos fragmentos coletados revelou extensa ulceração com exsudato purulento e necrose de coagulação multifocal. Em derme havia acentuada quantidade de fibroblastos reacionais (Figura 03-A) e leve hemorragia multifocal. Os anexos cutâneos eram infiltrados por células inflamatórias (Figura 03-B) mononucleares e polimorfonucleares, com presença de queratinócitos foliculares apoptóticos (Figura 03-C), moderada degeneração balonosa e espongióse. Os achados histopatológicos são compatíveis com processo inflamatório crônico-ativado, sugerindo o diagnóstico de necrólise epidérmica tóxica.

**Tratamento:** Devido ao estado de saúde geral do animal estar bom apesar do quadro dermatológico e os responsáveis serem comprometidos com os cuidados, não foi sugerido a internação. Foi prescrito para casa: cefalexina, por via oral, na dose de 22 mg/kg, a cada 12 horas, durante 21 dias; prednisona na dose de 1 mg/kg, a cada 12 horas, durante 14 dias, em esquema de desmame gradual; dipirona na dose de 25 mg/kg, a cada 12 horas, durante 14 dias e cloridrato de tramadol na dose de 3 mg/kg, a cada 12 horas, durante 7 dias. Para uso tópico foi prescrito lavagem diária com solução fisiológica e pomada cicatrizante manipulada à base de fatores de crescimento nanoencapsulados que estimulam o crescimento e regeneração epitelial das lesões de pele com associação de antibiótico devido à presença de supuração nas lesões (EGF 2% + IGF 2% + TGF 2% + aloe vera 200:1 + gentamicina 0,3%), com aplicação duas vezes ao dia até a cicatrização completa do tecido, apresentando satisfatória evolução com 25 dias (Figura 04) e completa resolução em cerca de 5 semanas (Figura 05). Até o presente momento, o paciente apresenta cicatriz evidenciando regeneração do tecido e alopecia (figura 06).

Figura 01 – Animal após procedimento de debridamento cirúrgico da lesão



Figura 02 – Fragmentos de pele retirados para análise histopatológica



Figura 03 – Fotomicrografia da análise histopatológica, apresentando (A) derme com acentuada quantidade de fibroblastos; (B) anexos cutâneos infiltrados por células inflamatórias; (C) moderada degeneração balonosa, espongirose e queratinócitos apoptóticos

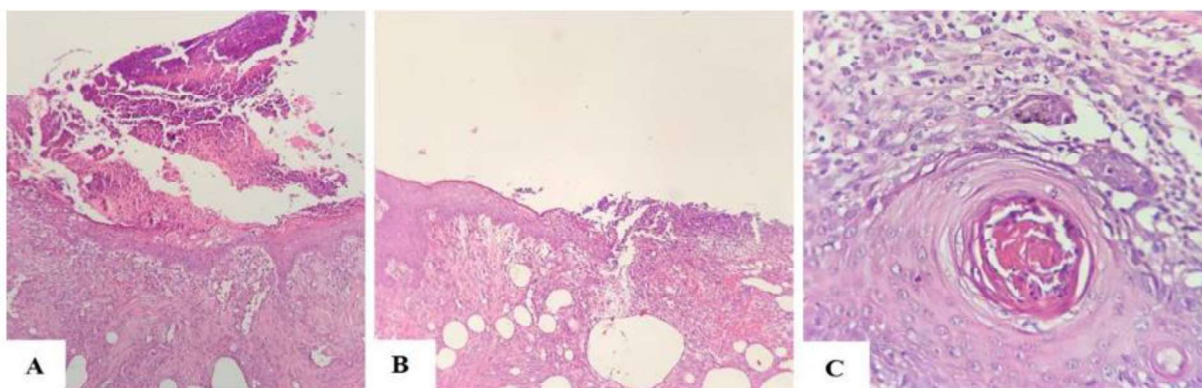


Figura 04 - Animal do presente relato após 25 dias do início do tratamento





Figura 05 - Animal do presente relato após 5 semanas de tratamento evidenciando melhora significativa das lesões dermatológicas



Figura 06 - Animal do presente relato após 2 anos do final do tratamento



## DISCUSSÃO:

O canino relatado neste trabalho é do sexo masculino, sem raça definida e apresentava treze anos de idade, o que está de acordo com Rhodes (2) que relata ausência de predisposição racial, etária e sexual, diferente do que Scott, Miller e Griffin (7) encontraram, associando algumas raças com maior predisposição às farmacodermias. O cão do presente estudo havia feito uso de meloxicam em conformidade com Niza et al. (8) e Cabral et al. (9) que citam os anti-inflamatórios não esteroides como fármacos propensos ao desenvolvimento da síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) e uso de enrofloxacin, corroborando com Scott, Miller e Griffin (10) e discordando de Miller, Griffin e Campbell (6) e Voie, Campbell e Lavergne (11) que não incluem as quinolonas no grupo de antibióticos favoráveis ao desenvolvimento destas enfermidades. O canino possuía sinais dermatológicos graves e agudos como lesões supuradas, ulceradas, descolamento epidérmico e áreas de necrose como é descrito por Miller, Griffin e Campbell (6) com aparecimento das mesmas após 15 dias do início da terapia com os fármacos em suspeita, corroborando com Duarte et al. (5) que cita 14 a 56 dias o período para o desenvolvimento da SSJ e 7 a 21 dias da NET. No

entanto, diferente do que encontrou Yager (12) o canino não apresentou sinais sistêmicos antecedendo as lesões e acometimento de mucosas. Isso pode ser explicado por Verma, Vasudevan e Pragasam (13), que afirmam que cada organismo reage de uma forma individual aos estímulos, podendo manifestar sinais antecedentes às erupções cutâneas ou não. Neste estudo, não foi possível mensurar a área acometida, estimando-se através da análise da documentação fotográfica que a área atingida foi em torno de 13%, o que sugere sobreposição SSJ e NET, estando de acordo com Bulisani et al. (14), que citam casos com comprometimento cutâneo entre 10% e 30% considerados como quadros de sobreposição SSJ e NET. Por definição, na síndrome de Stevens-Johnson, o acometimento não ultrapassa 10% da superfície corpórea enquanto na NET, há mais de 30% da superfície corpórea afetada. Para o diagnóstico realizou-se a excisão de fragmentos epidérmicos da área lesionada com união de área íntegra e envio para análise histopatológica em conformidade com Gross et al. (15) que citam a importância de avaliar o conjunto da epiderme lesionada e íntegra para melhor elucidar o diagnóstico e apontam a histopatologia como melhor método diagnóstico. Na análise histopatológica foram evidenciados necrose da epiderme, presença de queratinócitos apoptóticos e presença de infiltrados de células inflamatórias, semelhante ao que relataram Miller, Griffin e Campbell (6), que apontam estas alterações e o infiltrado

mínimo de células inflamatórias como característico da SSJ e NET, diferente da inflamação rica em células que ocorre no eritema multiforme. O canino descrito neste relato, embora apresentasse lesões graves e extensas, encontrava-se clinicamente bem, não necessitando de internação e terapia intensiva, corroborando com Voie, Campbell e Lavergne (11) que não citam a internação em casos mais brandos como determinante para a sobrevivência do paciente. Para o tratamento foi feita a suspensão imediata dos fármacos em uso e terapêutica de suporte, condizente com Mockenhaupt (16), que aponta que a eliminação do agente causal deve ser realizada o mais breve possível. Foi prescrito um novo antibiótico, da classe das cefalosporinas, devido à presença de lesões supuradas indicando infecção secundária, estando de acordo com Schwartz, McDonough e Lee (17) que aconselham o emprego da antibioticoterapia de amplo espectro em casos de infecção. Foi feito o emprego da prednisona na dose de 1mg/kg, estando de acordo com Royaux et al. (18) que apontam como benéfica em alguns estudos a utilização da corticoterapia em dose anti-inflamatória para alívio do prurido e redução da inflamação, no entanto, discordando de Verma, Vasudevan e Pragasan (13) que não aconselham a corticoterapia, mesmo em doses baixas, devido ao retardamento cicatricial da lesão. Para o controle da dor foi prescrito dipirona e cloridrato de tramadol, estando de acordo com Creamer et al. (19), que citam a importância do controle da dor nestes pacientes. Para o tratamento tópico foi receitado limpeza diária com solução fisiológica e utilização de uma pomada cicatrizante à base de fatores de crescimento em associação com antibiótico à base de gentamicina, estando de acordo com Schwartz, McDonough e Lee (17) que recomendam a utilização de antibióticos tópicos na presença de supuração e corroborando com Cabral et al. (9) que contraindica a utilização de produtos tópicos à base de sulfadiazina de prata. Após 10 dias do início do tratamento o animal apresentou uma melhora significativa do quadro clínico, o que está de acordo com Michaelsen (20) que refere que a mortalidade é maior em casos que o fator precipitante não é reconhecido.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Embora não haja relatos para o tratamento específico capaz de alterar a progressão do descolamento epidérmico, no presente relato de caso, o tratamento de suporte tornou-se essencial na melhora clínica do paciente. Atualmente, o paciente encontra-se recuperado, com resolução completa das lesões de pele e

sem maiores sequelas, apenas com alopecia cicatricial devido à destruição do folículo piloso. Sendo os antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides duas classes de fármacos amplamente utilizados na medicina veterinária, é de grande importância o conhecimento a respeito da ocorrência de reações cutâneas adversas e a diferenciação de outras dermatoses com aspectos clínicos semelhantes. Uma vez que estas ocorrências são pouco descritas na medicina veterinária, ainda faltam mais estudos que comprovem a relação dos antibióticos da classe das quinolonas com desenvolvimento da SSJ e NET. É necessário, também, uma melhor elucidação da fisiopatologia desta afecção que poderá colaborar com o desenvolvimento de tratamentos específicos e a possibilidade do desenvolvimento de rastreio farmacogenético de animais susceptíveis, prevenindo alguns casos de doença. O reconhecimento precoce desta síndrome foi fundamental para o correto diagnóstico, iniciando, assim, o tratamento adequado e, principalmente, a remoção dos fármacos desencadeadores. O relato de caso mostra que o uso de fármacos necessita ser cada vez mais considerado enquanto agente causador de uma emergência dermatológica e que a SSJ e NET devem ser incluídas no diagnóstico de pacientes com lesões cutâneas extensas e graves.

### AGRADECIMENTOS:

Ao Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) por todo o suporte educacional e apoio ao decorrer da minha graduação.

### REFERÊNCIAS:

- Larsson CD. Farmacodermias. In: Larsson CD, Lucas R. Tratado de medicina externa: Dermatologia veterinária. São Paulo: Interbook, 2016. Cap. 48, p. 675-696.
- Rhodes KL. Erupção medicamentosa, eritema multiforme e necrólise epidérmica tóxica. In: Rhodes KL, Werner AH. Dermatologia em pequenos animais. 2ªed. São Paulo: Roca, 2014. Cap. 17, p. 203-208.
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Efeitos nocivos dos fármacos. In: Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale Farmacologia. 8ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 57, p. 1607-1631.
- Larsson CE. Cutaneous Drug Reactions. In: World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2005. México.
- Duarte AF, Baudrier T, Mota A, Azevedo F. Toxidermia à Carbamazepina. Apresentação Involgar. Acta Med Port. 2010; 23: 267-272.

- Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Autoimmune and Immune-mediated Dermatoses. In: Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 7ªed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2013. Cap. 9, p. 432-500.
- Scott D, Miller W, Griffin C. Dermatologia de pequenos animais. 5ªed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. Cap. 8, p. 489-580.
- Niza MMRE, Félix N, Vilela CL, Peleteiro MC, Ferreira AJA. Cutaneous and ocular adverse reactions in a dog following meloxicam administration. The Authors. Journal compilation. 2007; 18: 45-39.
- 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; 17: 129-140.
- Scott D, Miller W, Griffin C. Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 6ªed. Philadelphia: Elsevier, 2001, p. 740-779.
- Voie KL, Campbell KL, Lavergne SN. Drug hypersensitivity reactions targeting the skin in dogs and cats. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2012; 26(4): 863-874.
- Yager JA. Erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. Veterinary Dermatology. 2014; 25(5): 406-e64.
- Verma CR, Vasudevan CB, Pragasam CV. Severe cutaneous adverse drug reactions. Medical Journal Armed Forces India. 2013; 69(4): 375-383.
- Bulisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LD, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2006; 18(3): 292-297.
- Gross TL, Lhrke PJ, Walder EJ, Affoter VK. Necrotizing diseases of the epidermis. In: Gross TL, Lhrke PJ, Walder EJ, Affoter VK. Skin Diseases of the dog and cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis. 2ªed. Oxford: Blackwell Science, 2005, Cap. 4, p. 81-83.
- Mockenhaupt, M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Expert review of clinical immunology. 2011; 7(6): 803-8013.
- Schwartz R A, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013; 69(2): 173.e1-13.
- Royaux E, Bhatti S, Cock H, Ham LV, Kitshoff A, Vandenabeele S. Cutaneous adverse drug reaction in a dog associated with imepitoin. Veterinary Dermatology. 2016; 27(118-e32).
- Creamer AS, Walsh P, Dziewulski LS, Exton HY, Lee HY, Dart JKG, et al. guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. British Journal of Dermatology. 2016; 174(6): 1194-1227.
- Michaelsen R. Caracterização de desordens imunomediadas na medicina veterinária: eritema multiforme e necrólise epidérmica tóxica. 2012. 26f. Trabalho De Conclusão De Curso [Curso de Medicina Veterinária] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.