

Relato de Caso

Necrólise epidérmica tóxica secundária ao uso da citosina-arabinosídeo em dose intermediária

M.S. FIGUEIREDO, M. YAMAMOTO, J. KERBAUY

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

RESUMO — A necrólise epidérmica tóxica é afecção dermatológica secundária ao uso de drogas e corresponde à síndrome de Lyell, relacionada ao eritema multiforme e à síndrome de Stevens-Johnson.

OBJETIVOS. Relatar um caso de necrólise epidérmica fatal secundária à citosina-arabinosídeo (Ara-C) em dose intermediária.

RELATO DE CASO. Paciente do sexo feminino, com 16 anos de idade, portadora de leucemia linfóide aguda — LLA-L1. Iniciou tratamento segundo o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil/85, alto risco. Na fase II da indução, após o uso de Ara-C na dose de 1,5g/m², intravenoso, 12/12h x três dias, desenvolveu múl-

tiplas lesões cutâneas bolhosas, que aumentaram rapidamente por progressão das bordas. As bolhas continham secreção serosa, evoluíram para ulceração superficial central, com infecção secundária múltipla. Faleceu por septicemia, no 13º dia após o início do quadro dermatológico.

CONCLUSÃO. O Ara-C tem sido relacionado a diversas manifestações de toxicidade dermatológica; no entanto, até o momento, não há relato de necrólise epidérmica tóxica, sendo este o primeiro caso da literatura.

UNITERMOS: Citosina-arabinosídeo — efeitos adversos. Doenças da pele vésico-bolhosas. Eritema acral secundário à quimioterapia.

INTRODUÇÃO

A citosina-arabinosídeo (Ara-C) é um análogo da pirimidina, que inibe competitivamente a DNA-polimerase, afetando a fase S do ciclo celular. Foi introduzida no tratamento do câncer, em 1964, e não só sua eficácia terapêutica, como também sua toxicidade, é estritamente relacionada ao esquema de administração¹. A partir de 1979, vários ensaios clínicos foram realizados com o propósito de avaliar o uso de Ara-C em altas doses, demonstrando sua atividade em diferentes tipos de tumores sólidos, além de leucemias agudas refratárias. Várias manifestações de toxicidade dessa droga têm sido descritas, sendo as mais freqüentes as do sistema nervoso central, do sistema ocular e as dermatológicas². O objetivo do presente trabalho é o de relatar um caso de necrólise epidérmica fatal secundária ao Ara-C, situação esta ainda não referida na literatura.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 16 anos, feminina, branca, brasileira, procurou o Serviço de Hematologia e Hemoterapia da UNIFESP/EPM com história de escurecimento da visão e perda de consciência há cinco dias. Ao

exame físico, apresentava descoramento de mucosas e equimoses de membros inferiores. Hemograma inicial revelou Hb = 7,0g/dL; Ht = 20%; GB = 54.300/mm³; 92% de blastos linfóides e plaquetas = 25.000/mm³. No mielograma, 90% de células nucleares eram linfoblastos, escore +2, compatível com leucemia linfóide aguda L1 (LLA-L1). O PAS encontrava-se positivo em 49% dos blastos. A imunofenotipagem linfocitária mostrou 13% de positividade para linfócitos T e 3% para linfócitos B (LLA não T não B). A pesquisa de células blásticas no líquido cefalorraquidiano mostrou-se positiva. Foi iniciado tratamento quimioterápico segundo o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias da Infância/85, alto risco (GBTLI-85-AR).

A primeira fase da indução transcorreu sem complicações. No 36º dia da indução, iniciou-se a administração de Ara-C na dose de 1,5g/m² de superfície corpórea, intravenosa, a cada 12 horas, por três dias. No segundo dia após o início da infusão, observou-se lesão bolhosa de cerca de 1cm de diâmetro, na região glútea (fig. 1), que progrediu rapidamente de tamanho, com liberação de conteúdo cristalino e necrose central (fig. 2). Concomitantemente, apareceram outras lesões exulceradas com evolução para crostosas, de vários tamanhos, dolorosas, nas axilas, coxas, pescoço e



Fig. 1 — Lesão bolhosa inicial.

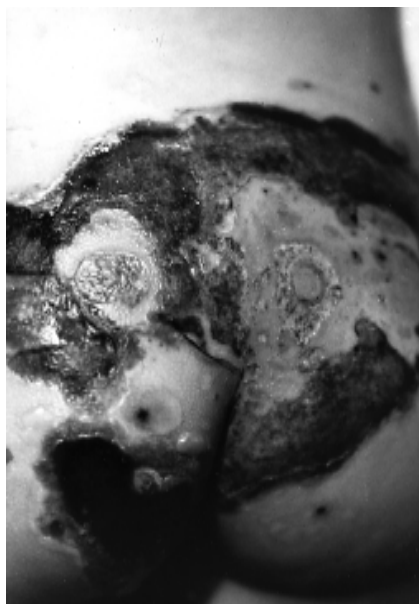


Fig. 2 — Lesão em nádegas, no 10º dia de evolução, evidenciando a grande progressão e a área necrótica central.

face. Nessa ocasião, o hemograma revelou intensa neutropenia ($GB = 400/mm^3$, com 100% de linfócitos). A paciente desenvolveu infecção secundária múltipla por *S. aureus*, *Klebsiella* sp. e *Enterobacter*. Apesar da antibioticoterapia instituída, veio a falecer por septicemia no 13º dia após o início do quadro dermatológico.

DISCUSSÃO

Diversas são as manifestações tóxicas descritas em associação ao uso de Ara-C em alta dose. Em estudo recente, Graves & Hooks³ observaram incidência de 37,7% de toxicidade do sistema nervoso central, 37,7% de toxicidade ocular e 45,3 de toxicidade dermatológica. Outros efeitos adversos, observados em menor frequência, incluem falência pulmonar subaguda⁴, disfunção hepática e icterícia⁵, além da "síndrome da Citarabina", caracterizada por febre, mialgia, dores ósseas e, ocasionalmente, dor torácica, "rash cutâneo" maculopapular e conjuntivite¹.

O quadro dermatológico mais frequente é o eritema acral induzido por quimioterapia (eritema palmo-plantar, síndrome de Lokich-Moore ou eritrodisestesia palmo-plantar), uma eritrodermia dolorosa, macular, intensa, em palma das mãos e dedos, autolimitada⁶. São descritos vários tipos de eritema acral induzido por quimioterapia, incluindo-se casos que evoluem com bolhas e posterior descamação. O eritema acral parece estar associado a diversos agentes terapêuticos, embora não haja relato de formas bolhosas em pacientes que não utilizaram o Ara-C, além desta droga ter sido relacionada como agente único em 55% dos casos de

eritema acral bolhoso⁵. O diagnóstico diferencial do eritema acral induzido por quimioterapia é feito com eritema multiforme e outras reações a drogas.

A hidroadenite écrina neutrofílica é outra dermatopatia relacionada a diversos agentes quimioterápicos e, principalmente, ao Ara-C, e corresponde à necrose de glândulas écrinas, com infiltrado neutrofílico, formando nódulos endurecidos com área necrótica central⁷.

No presente caso, o quadro dermatológico corresponde à síndrome de Lyell ou necrólise epidérmica tóxica, relacionada ao eritema multiforme e à síndrome de Stevens-Johnson, que se caracteriza pela formação de vesículas ou bolhas grandes e flácidas, com separação entre epiderme e derme e posterior descamação, semelhante à queimadura de segundo grau, frequentemente associada ao uso de medicamentos⁸. Embora o uso de citosina-arabínosídeo esteja relacionado a diversas manifestações de toxicidade dermatológica, não foi relatada, até o momento, necrólise epidérmica tóxica associada ao uso dessa droga, justificando a publicação do caso presente.

SUMMARY

Toxic epidermal necrolysis as adverse effect of intermediate dose of cytosine arabinoside

Toxic epidermal necrolysis is a drug-induced dermatologic disease related to Lyell syndrome, erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome.

PURPOSE. To report a fatal case of toxic epidermal necrolysis owing to intermediate dose of cytarabine.

CASE REPORT. A 16 year-old female patient with acute lymphocytic leukemia (LLA-L1) treated with the Protocol of the Brazilian Group for Treatment of Leukemia of Childhood (GBTLI-85-AR). On the second day after the administration of intermediate dose of cytarabine (1.5g/m² IV every 12 hours for 3 days), she presented bullous lesions in the left buttock that disseminated involving to necrosis, sepsis, and death on the 13th day.

CONCLUSION. Cytarabine is frequently associated with dermatologic toxicity but, until now, there is no other case of toxic epidermal necrolysis described. [Rev Ass Med Brasil 1998; 44(1): 53-5.]

KEY WORDS: Cytarabine — adverse effect. Skin disease – vesiculobullous. Toxic epidermal necrolysis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castleberry RP, Crist WM, Holbrook T, Malluh A, Gaddy D. The cytosine arabinoside (Ara-C) syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1981; 9: 257-64.
2. Barnett MJ, Richards MA, Ganesan TS *et al.* Central nervous system toxicity of high-dose cytosine arabinoside. *Sem Oncol* 1985; 12(suppl 3): 23-8.
3. Graves T, Hooks MA. Drug-induced toxicities associated with high-dose cytosine arabinoside infusions. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 23-8.
4. Anderson BS, Cogan BM, Keating MJ *et al.* Subacute pulmonary failure complicating therapy with high-dose ara-C in acute leukemia. *Cancer* 1985; 56: 2.181-4.
5. Waltzer JF, Flowers FP. Bullous variant of chemotherapy-induced acral erythema (letter). *Arch Dermatol* 1993; 129: 43-5.
6. Baack BR, Burgdoff WHC. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 457-61.
7. Flynn TC, Harrist TJ, Murphy GF, Loss RW, Moschella SL. Neutrofilic eccrine hidradenitis: a distinctive rash associated with cytarabine therapy and acute leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 584-90.
8. Bastuji-Garin S, Razany B, Stern RS *et al.* Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndromes, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-6.