
RELATO DE CASO

RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA DE SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON ASSOCIADA A EPISÓDIO DE VARICELA

CASE REPORT AND STEVE JOHNSON SYNDROME LITERATURE REVIEW ASSOCIATED WITH CHICKENPOX EPISODE

Gustavo Sangiogo da Silva¹
Giulia Nonticuri Bianchi²
Luan Pedro Santos Rocha³
Edson Rodrigues Garcia Filho⁴
Ana Claudia Bortolotto Milanesi⁵

RESUMO

Objetivo: Descrição de caso de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) associado a quadro de varicela e revisão da literatura em criança. **Descrição do caso:** Feminina, 6 anos, iniciou com prurido ocular seguido de lesões eritematosas pápulosas em tronco e febre de 38,5°C. Atendida em unidade básica de saúde, sendo iniciado violeta, analgésicos e anti-histamínicos. No mesmo dia, houve aumento do número das lesões nas extremidades. Procurou atendimento terciário na cidade de origem; internada, iniciou antibióticoterapia e uso de anti-inflamatórios devido a suspeita de varicela infectada. Dois dias depois, apresentou hiperemia conjuntival, edema de pálpebras e lesões vesiculares pruriginosas em extremidades, sendo recebida em hospital infantil em Criciúma com diagnóstico de varicela com infecção secundária. Apresentou linfonodomegalia em cadeia submandibular, odinofagia, mucosa oral com lesões descamativas e purulentas. Laboratório com leucocitose sem desvio à esquerda e hematúria. Hemocultura e urocultura negativas, demais exames sem alterações. Iniciou-se antibioticoterapia com oxacilina, aciclovir e tobramicina tópica em isolamento. Após três dias, com a hipótese de Síndrome de Stevens-Johnson, iniciou o tratamento de suporte, com melhora significativa do estado geral e remissão progressiva das lesões cutâneas. **Comentários:** A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) constituem um espectro de reações cutâneas que afeta todas as idades. O diagnóstico é essencialmente clínico e não há critérios diagnósticos ou achados histopatológicos específicos. O tratamento mais eficaz e seguro ainda é o de suporte.

Gustavo Sangiogo da Silva – Acadêmico de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense –UNESC, Criciúma, Santa Catarina – Brasil

Giulia Nonticuri Bianchi - Acadêmica de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense –UNESC, Criciúma, Santa Catarina – Brasil

Luan Pedro Santos Rocha – Acadêmico de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense –UNESC, Criciúma, Santa Catarina – Brasil

Edson Rodrigues Garcia Filho - – Acadêmico de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense –UNESC, Criciúma, Santa Catarina – Brasil

Ana Claudia Bortolotto Milanesi – Médica Pediatra do Hospital Materno Infantil Santa Catarina, Criciúma, Santa Catarina – Brasil.

Descritores: Síndrome de Stevens- Johnson. Varicela. Necrólise Epidérmica Tóxica.

ABSTRACT

Objective: Case report of Stevens-Johnson syndrome (SJS) associated with Chickenpox disease and literature review in children. **Case description:** Female, 6 years old, started with ocular pruritus followed by papular erythematous lesions on the chest and fever (38.5°C/101,3°F). She was examined at a basic health unit, where it was prescribed gentian violet, analgesics and antihistamines. On the same day, there was an increase in the number of lesions at the extremities. She sought after a tertiary care in her city of origin; after hospitalization, it was started antibiotic therapy and anti-inflammatory drugs due to the suspicion of infected chickenpox. Two days later, she presented conjunctival hyperemia, eyelid edema and pruritic vesicular lesions at the extremities. Then, she was referred to a children's hospital in Criciúma with the diagnosis of Chickenpox with secondary infection. She presented submandibular lymphadenopathy,odynophagia and scaly and purulent lesions in the oral mucosa. The laboratory showed leukocytosis without left shift, hematuria, negative blood culture and uroculture; other exams without further alterations. Antibiotic therapy with oxacillin, aciclovir and topical tobramycin was started in isolation. After three days, with the hypothesis of SJS, it was started a supportive treatment, with significant improvement of the general state and progressive remission of the cutaneous lesions. **Comments:** Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEC) constitute a spectrum of cutaneous reactions that affects all ages. The diagnosis is essentially clinical and there are no specific diagnostic criteria or histopathological findings. The most effective and safe treatment still is support.

Keywords: Stevens-Johnson Syndrome. Chickenpox. Toxic Epidermal Necrolysis.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) constituem um espectro de reações cutâneas que afeta todas as idades [1] e são consideradas as formas mais graves de reações de hipersensibilidade que afetam a pele [2]. A SSJ atinge menos de 10% da superfície corporal total, enquanto a NET ultrapassa 30% [3].

Apesar de raras, estas síndromes têm impacto significativo na saúde pública pela alta mortalidade, que varia de 20 a 25% [4]. No Brasil, a frequência da SSJ é entre 1.2 a 6 por milhões/ano e da NET de 0.4 a 1.2 por milhões por ano, ocorrendo principalmente em adultos do gênero masculino [5].

Não há critérios diagnósticos ou achados histopatológicos específicos [20], de tal modo que se considera o paciente com SSJ quando apresenta uma história com exposição sugestiva a determinado fármaco ou infecção num período considerável e com características como pródromos de febre e desconforto, máculas eritematosas com lesões em alvo ou eritema difuso que progride para lesões bolhosas e vesículas, sinal de Nikolsky positivo, necrose e descolamento da epiderme em diferentes graus de severidade e mucosite dolorosa em região oral, ocular ou genital [1]. Testes de provocação oral, uma vez considerados padrão-ouro para

diagnóstico, são contraindicados, visto que podem desencadear uma nova SSJ de grave intensidade [2]. A biópsia cutânea pode auxiliar no diagnóstico, que tipicamente revela apoptose dos queratinócitos e necrose da epiderme [5], presença de eosinófilos em grande quantidade e infiltrado inflamatório escasso da derme [10].

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente feminina, 6 anos, iniciou com prurido ocular seguido de lesões eritematosas pápulosas com diâmetro aproximado de 0,5cm, bordas irregulares em tronco e febre de 38,5°C. A família buscou atendimento na unidade básica de saúde, onde foram prescritos violeta, analgésicos e anti-histamínicos. No mesmo dia, houve piora do quadro, com aumento no número das lesões nas extremidades. Procurou atendimento no hospital da cidade onde residia, no qual foi internada e iniciado esquema com penicilina cristalina e antiinflamatórios devido a suspeita de varicela infectada. Após dois dias, evoluiu com hiperemia conjuntival, edema de pálpebras, além do surgimento de lesões vesiculares pruriginosas em extremidades. Foi recebida no hospital infantil em Criciúma, onde foi internada com diagnóstico de varicela com infecção secundária. Apresentava lesões cutâneas polimórficas e pruriginosas em região de tronco em pápulas, além de vesículas e pústulas por todo tronco até região vulvar, associada a lesões de face e couro cabeludo, hiperemia de orofaringe, conjuntiva, impedindo abertura ocular e de cavidade oral (Figuras 1 e 2), linfonomegalia em cadeia submandibular, odinofagia, mucosa oral com lesões descamativas e purulentas. Exames laboratoriais que demonstravam leucocitose sem desvio à esquerda e hematúria. Hemocultura e urocultura negativas, demais exames sem alterações. Iniciou-se antibioticoterapia com oxacilina, aciclovir e tobramicina tópica com paciente em isolamento. Após três dias, com a hipótese de Síndrome de Stevens-Johnson, foi realizado o tratamento de suporte, com melhora significativa do estado geral e remissão progressiva das lesões cutâneas já no quinto dia (Figura 3), posteriormente após o oitavo dia de internação recebeu alta com melhora geral do quadro (Figura 4).

DISCUSSÃO

A SSJ e a NET são eventos adversos raros de medicações e algumas infecções; no entanto, até um quarto dos casos são diagnosticados sem uma etiologia definida, principalmente dentro da população pediátrica. Os principais medicamentos associados a SSJ em crianças são sulfonamidas, fenobarbital, carbamazepina e lamotrigina. Outros fármacos com potencial de risco para SSJ e NET são penicilinas, cefalosporinas, acetaminofeno, antiinflamatórios não-esteroidais e ácido valproico [1,6]. Em crianças, acredita-se que os casos de SSJ e NET são

atribuídos principalmente por infecções, visto que metade dos pacientes com relato de SSJ tem recente infecção do trato respiratório superior [7]. São agentes conhecidos o *Mycoplasma pneumoniae* e citomegalovírus [1], além de outros vírus como coxsackie, influenza, Epstein-Barr, herpes vírus 6 e 7 [4,5] e varicela-zoster. Este último, apresentado no caso relatado, é um agente considerado raro como etiologia de SSJ, apesar da alta prevalência na infância [8,9]. Podemos considerar desencadeada por drogas quando a exposição ao fármaco ocorre dentro de 8 semanas do início das manifestações clínicas, e de origem infecciosa quando este tempo decorre de uma semana e/ou quando há alterações laboratoriais compatíveis [10,11].

A fisiopatologia da SSJ/NET ainda é muito estudada e pouco conhecida a respeito gatilho destas reações em seus aspectos moleculares [5]. São respostas imunomediadas representadas por um infiltrado inicial de linfócitos T citotóxicos específicos na derme e células T CD4 e macrófagos na epiderme que surgem posteriormente [12], provocando apoptose e necrose das células epiteliais. Além disso, sabe-se do importante papel da susceptibilidade genética [13] e do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) na patogênese destas síndromes [14], visto que criam auto-reatividade devido à sua ligação aos fármacos e apresentando os metabólitos das drogas às células T [10,15].

Os sintomas iniciais da SSJ são inespecíficos, caracterizados por febre e astenia que evoluem progressivamente para um exantema macular e lesões em alvo, que atinge conceitualmente menos de 10% da superfície corporal. Em 90% dos casos, há acometimento mucoso de caracteristicamente hemorrágico e doloroso, principalmente em mucosa oral, ocular e genital doloroso e hemorrágico [15]. A erupção cutânea apresenta áreas de confluência que iniciam principalmente em tronco e generalizam posteriormente com descamação intensa após horas ou dias do início do quadro. É, na maioria das vezes, não pruriginosa e poupa região palmar e plantar [5, 16]. Há descolamento da epiderme quando se realiza pressão digital tangencialmente, traduzindo-se como sinal de Nikolsky positivo, uma forma semiológica que auxilia o diagnóstico, apesar de não ser exclusivo da SSJ [10]. As lesões são erosivas, e as úlceras superficiais extensas são friáveis, com alto potencial hemorrágico ao mínimo toque. Em até 20% dos casos, observam-se lesões atípicas e graves, de aspecto escaldado [17].

Devido à perda da barreira impermeabilizadora da pele, há importante alteração hidroeletrólítica com repercussão hemodinâmica significativa, podendo levar à insuficiência renal aguda e choque hipovolêmico [18]. O envolvimento mucoso é, em geral, polimórfico e grave, o que pode dificultar a ingestão oral com consequentes desidratação e desnutrição, fatores que pioram o prognóstico principalmente em idades extremas [1,19].

O diagnóstico é essencialmente clínico, com base na anamnese detalhada e focada em infecções recentes e uso recente de fármacos. Apontar com precisão o agente causador pode ser um desafio, principalmente por não haver testes laboratoriais específicos e confirmatórios [10]. Anormalidades em exames laboratoriais são comuns e inespecíficas; até 80% dos pacientes apresentam-se com anemia, linfopenia e elevação das enzimas hepáticas. Desta forma, faz-se imperioso uma história pregressa com todos os potenciais causadores da SSJ das últimas oito semanas do início das manifestações clínicas. Algumas sorologias podem ser testadas para identificar possíveis infecções desencadeadoras ou que agem como cofatores da síndrome, tais como titulações IgG e IgM e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para vírus da herpes simples tipos 1 e 2, varicela-zoster, citomegalovírus, Epstein–Barr, herpesvirus humano tipos 6 e 7 e parvovírus, além do *Mycoplasma pneumoniae* [20].

Como diagnósticos diferenciais, podemos citar síndrome do choque tóxico, pustulose aguda generalizada, doença do enxerto versus hospedeiro, queimaduras, doença de Kawasaki, pênfigo paraneoplásico, dermatoses autoimunes, entre outras [17]. Nestes casos, a biópsia cutânea geralmente não apresenta necrose de epiderme, o que é característico da SSJ. Em relação à varicela, é importante distinguir as lesões em vesículas típicas do rash polimórfico da SSJ, visto a semelhança dos achados [12,13].

O tratamento mais eficaz e seguro ainda é o de suporte, semelhante ao de pacientes queimados [12,19]. A sobrevida do paciente depende do acesso precoce ao tratamento e a suspensão das drogas potencialmente causadoras. Uma estratégia terapêutica multidisciplinar que envolve reposição hidroeletrólítica, controle das lesões cutâneas e prevenção de sepse, suporte nutricional e respiratório, avaliação oftalmológica, terapia ocupacional e psicossocial demonstrou melhorar a sobrevida e o prognóstico do paciente [20].

Terapias específicas com uso de imunoglobulinas e corticoesteroides ainda são extensamente estudadas e debatidas, porém seu uso ainda é controverso e não são estabelecidos como tratamento definitivo [18].

A epiderme inicia sua reconstituição em dias e leva aproximadamente três semanas. As infecções secundárias são a complicação mais comumente encontradas, que, juntamente com pneumonia e sepse, são as principais causas de mortalidade nos pacientes com SSJ [19]. As sequelas oculares são extremamente comuns nestes pacientes, que variam de xerofthalmia à cegueira, o que torna a intervenção oftalmológica precoce crucial no tratamento [20].

A velocidade de recuperação dos pacientes varia, principalmente de acordo com a idade e extensão corporal afetada [1]. Felizmente, as crianças geralmente têm um curso de doença mais leve e menor taxa de mortalidade em comparação aos adultos [20].

REFERÊNCIAS

- 1) Belver MT, Michavila A, Bobolea I, Feito M, Bellon T, Quice S. (2016). Severe delayed skin reactions related to drugs in the paediatric age group: a review of the subject by way of three cases (Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and DRESS). *Allergologia et Immunopathologia*. 44: 83–95.
- 2) Atanasković-Marković, M., Medjo, B., Gavrović-Jankulović, M., Ćirković Veličković, T., Nikolić, D. and Nestorović, B. (2013), Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 24: 645–649.
- 3) Barrick, Carl & Macatuno, Edifel. (2014). Progressive Rash, Oral Lesions, and History of Antibiotic Use in a 17-Year-Old Boy: Stevens-Johnson Syndrome: A Case Report. *Clinical pediatrics*. 53: 1101 - 1105.
- 4) Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. (2008). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 128 (1): 35–44.
- 5) Oliveira A, Sanches M, Selores M. (2011). O espectro clínico Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. *Acta Med Port*. 24 (S4): 995-1002. Disponível em: file:///C:/Users/ Cliente/Downloads/1567-2216-1-PB.pdf.
- 6) Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. (2009). Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics*. 123(2):e297–e304.
- 7) Bulisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. (2006). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in intensive care medicine. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 18(3), 292-297.
- 8) Bay, A., Akdeniz, N., Çalka, Ö., Kösem, M., Öner, A. F. and Doğan, M. (2005), Primary Varicella Infection Associated with Stevens-Johnson Syndrome in a Turkish Child. *The Journal of Dermatology*, 32: 745–750.
- 9) Choy AC, Arnold PR, Brown JE, Kayaloglou GT, Greenberger PA, Patterson R. (1995). Virus induced Erythema Multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Allergy Proc*. 16: 157–61.
- 10) Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. (2013). Review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Archives of Disease in Childhood*. 98: 998-1003.
- 11) Forman R, Koren G, Shear NH. (2002). Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf*. 25:965–972.
- 12) Borchers, A. T., Lee, J. L., Naguwa, S. M., Cheema, G. S., & Gershwin, M. E. (2008). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmunity Reviews*, 7(8), 598-605.
- 13) Pavlos R, Mallal S, Phillips E. (2012). HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 13: 1285–1306.

-
- 14) Angadi, S. S., & Karn, A. (2016). Ibuprofen induced Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis in Nepal. *Asia Pacific Allergy*, 6(1), 70–73.
 - 15) Chung WH, Hung SI. (2010). Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int*; 59: 325-332.
 - 16) Harr, T., & French, L. E. (2010). Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5: 39.
 - 17) García-Fernández D, García-Patos Briones V, Castells Rodellas A. (2001). Síndrome de Stevens/Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. *Piel*;16:444–57.
 - 18) Roujeau JC, Stern RS. (1994). Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*; 331:1272-1285.
 - 19) Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. (2005). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.*;94(4):419–436.
 - 20) Ferrándiz-Pulido, C., García-Fernández, D., Domínguez-Sampedro, P. and García-Patos, V. (2011). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a University Hospital. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25: 1153–1159

FIGURAS**Figura 1 - Lesões de face de hiperemia de conjuntiva.****Figura 2 - Lesões cutâneas polimórficas e pruriginosas em região de tronco em pápulas, além de vesículas e pústulas por todo tronco até região vulvar.**

Figura 3 - Lesões cutâneas polimórficas e pruriginosas em região de tronco em pápulas.



Figura 4 – Evolução com melhora significativa do estado geral e remissão progressiva das lesões cutâneas.



Termo de consentimento livre e esclarecido.