

Mulher com eritrodermia, mucosite e pancitopenia

Natasha Cytrynbaum,^{1,*} André Paes Goulart Machado²

Resumo

Paciente de 31 anos, portadora de psoríase em tratamento irregular com metotrexato, ácido fólico e ciclosporina apresentando quadro de eritrodermia associado a descamação da epiderme, mucosite e pancitopenia foi admitida para investigação.

Descritores: Eritrodermia; Mucosite; Pancitopenia; Metotrexato; Farmacodermia.

Abstract

Female patient with erythroderma, mucositis and pancytopenia

A 31 year-old female patient with psoriasis on irregular treatment with methotrexate, folic acid, and cyclosporine presenting erythroderma associated with epidermal desquamation, mucositis and pancytopenia was admitted for investigation.

Keywords: Erythroderma; Mucositis; Pancytopenia; Methotrexate; Pharmacodermia.

Resumen

Mujer con eritrodermia, mucositis y pancitopenia

El paciente de 31 años, portadora de psoriasis en tratamiento irregular con metotrexato, ácido fólico y ciclosporina presentando cuadro de eritrodermia asociado a descamación de la epidermis, mucositis y pancitopenia fue admitida para investigación.

Palabras clave: Eritrodermia; Mucositis; Pancitopenia; Metotrexato; Farmacodermia.

Relato do caso

Mulher, 31 anos, negra, gastrônoma, solteira, católica, ensino superior completo, natural de Rio Pomba, MG, residente em Engenho Novo, RJ, portadora de psoríase, procurou o Hospital Universitário Pedro Ernesto queixando-se de estar “toda vermelha”.

A paciente foi diagnosticada com psoríase por biópsia em 2012 e tratada inicialmente com prednisona 60 mg/dia e metotrexato (MTX) 10 mg/semana, sem melhora. Veio então realizando outros tratamentos com corticoterapia tópica associada a dose máxima de MTX de 17,5 mg/semana, com uso irregular de ácido fólico. Refere que as lesões surgiam e pioravam com a exposição solar.

1. Programa de Residência em Clínica Médica. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Endereço para correspondência:

Departamento de Clínica Médica, HUPE
Boulevard Vinte e oito de setembro, 77
Rio de Janeiro, Brazil. CEP 22261-020
E-mail: ncytrynbaum@gmail.com

BJHBS, Rio de Janeiro, 2020;19(1):69-73

Received on 01/10/2020. Approved on 03/09/2020.

Em julho de 2018, teve piora importante das lesões, principalmente em região interna das coxas, com eritrodermia importante, tendo sido tratada com associação de MTX e ciclosporina, com melhor controle do quadro. Desde então, foi mantida com MTX 17,5 mg/semana.

Em novembro de 2018, fez viagem a Ouro Preto, referindo ter feito uma refeição que considerou de má qualidade, apresentando náusea, vômito, eritrodermia e ardência facial, bem como lesões aftosas dolorosas em mucosa oral nos dias seguintes. Na ocasião, a paciente fez uso de prednisona 40 mg pela manhã e 20 mg à noite devido à falta do MTX. Procurou uma emergência, onde recebeu antialérgico intramuscular, sem melhora. Após uma semana, as lesões tornaram-se enegrecidas e apresentaram descolamento da epiderme, aderindo à roupa. Procurou dermatologista, que indicou ciclosporina 300 mg/dia e internação para investigação diagnóstica.

Ao exame físico inicial, pressão arterial 130 x 80 mmHg, frequência cardíaca: 110 bpm, frequência respiratória: 20 irpm, saturação de O₂: 100%, temperatura axilar: 36,7°C. A paciente encontrava-se em bom estado geral, vigil e orientada, normocorada, desidratada 1+/4+, anictérica, acianótica, eupneica em ar ambiente e com boa perfusão capilar periférica. A cavidade oral apresentava exulcerações extensas com base eritematosa em ambas as mucosas jugais,

Caso clínico

sem saída de secreção. Sem linfadenomegalias. Exame cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. Aparelho respiratório: murmúrio vesicular universalmente audível, sem ruídos adventícios. Abdome: globoso, peristáltico, flácido, sem massas ou visceromegalias palpáveis. Membros inferiores: panturrilhas sem empastamento, sem edema, pulsos pediosos palpáveis.

Pele: eritema em região malar e nasal, que não poupava o sulco nasogeniano, eritema em ambos os pavilhões auriculares e esfoliação em região mandibular direita. Lesões violáceas superficiais, confluentes em face, tronco e membros, que não desapareciam à digitopressão, algumas exulceradas e com crostas melicéricas (Figuras 1 e 2). Osteoarticular: dor à palpação de 4^a interfalangeana proximal à esquerda e 2^a interfalangeana proximal à direita. Dor

à mobilização de ambos os tornozelos e à palpação de ambos os tendões aquileus. Sem edema ou dor à mobilização de membros, cotovelos, punhos ou joelhos. Sem sinovite.

Discussão

Diante do quadro de eritrodermia, foram aventadas algumas hipóteses diagnósticas dentro das classificações de dermatoses inflamatórias; doenças do tecido conjuntivo, neoplasias hematológicas e a farmacodermia.¹

Dentre as dermatoses inflamatórias, pensou-se na pitíriase rubra pilar, uma dermatose inflamatória papuloescamosa rara e de causa desconhecida.² Dos seus 6 subtipos, a Tipo I (clássica do adulto) teria mais proximidade com o quadro devido aos achados de progressão cefalocaudal, hiperqueratose palmoplantar



Figura 1. Eritrodermia em face e parte superior do tronco



Figura 2. Lesões violáceas superficiais, confluentes na região abdominal, exulceradas, com crostas melicéricas

e folicular, placas inflamatórias laranja-avermelhadas, eritrodermia e *islands of sparing* (áreas em que não havia eritrodermia). O diagnóstico confirmatório seria, portanto, por meio de biópsia cutânea.

Em relação às doenças do tecido conjuntivo (colagenoses), o lúpus eritematoso cutâneo foi uma das hipóteses. Entre os achados que corroboravam, têm-se: fotossensibilidade, úlceras orais, anemia, leucopenia e pancitopenia³ e interrogava-se a presença de um possível rash malar. No entanto, a paciente não apresentava outros sinais e sintomas sugestivos de lúpus eritematoso sistêmico, assim como tinha FAN com resultado negativo por duas vezes.

A neoplasia hematológica suspeitada foi a micose fungoide/síndrome de Sèzary,⁴ um linfoma não Hodgkin de células T com apresentação cutânea e

potencial envolvimento de linfonodos, sangue e vísceras. A ceratose, liquenificação, eritrodermia, erosões e infecção cutânea corroboravam a hipótese, necessitando de investigação adicional com biópsia cutânea e análise do sangue periférico.

Outro importante diagnóstico diferencial elencado foi a farmacodermia. A farmacodermia é a 2ª causa mais comum de eritrodermia,⁵ sendo os fármacos mais comumente envolvidos: penicilinas, sulfonamidas, carbamazepina, fenitoína e alopurinol. Pode apresentar desde erupções maculopapulares morbiliformes até necrólise epidérmica tóxica. A exfoliação se inicia após 2-6 dias do aparecimento da eritrodermia em áreas flexoras e rapidamente se estende.

Dessa forma, foram solicitados exames laboratoriais (Tabela 1), incluindo sorologia e painel autoimune: HIV, hepatite B, Hepatite C, VDRL: não reagentes; CMV: IgG reagente, IgM não reagente; HTLV I e II: reagentes; herpesvírus: IgG reagente, IgM não reagente; Epstein Barr: IgG reagente, IgM não reagente; FAN, anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La), anti-RNP, anti-SM, anti-SCL-70, anti-Jo1, anti-histona: não reagentes; C3, C4 e CH50: normais. A radiografia de tórax não mostrou alterações.

Durante a internação, após nova anamnese com a paciente, a mesma referiu que usava 12,5 mg de metotrexato/dia (equivalentes a 87,5 mg/semana), por não compreender que a medicação deveria ser feita semanalmente, e não diariamente. Relatou que fez esse uso diário do MTX por seis meses, tornando assim a farmacodermia por intoxicação pelo MTX a principal hipótese diagnóstica para o caso.

Foi então submetida a biópsia de pele do abdome por *punch*, com análise histopatológica mostrando:

dermatite liquenoide com destruição de inúmeros queratinócitos, vacuolização da basal com consequente derramamento de pigmento, com alguns neutrófilos e reação inflamatória, compatível com farmacodermia (Figura 3).

Assim, configurou-se um caso de intoxicação pelo metotrexato, um antimetabólito estruturalmente análogo ao ácido fólico. Ele atua inibindo de maneira competitiva a atividade da enzima diidrofolato-reductase, sendo considerado quimioterápico específico da fase S (de síntese) do ciclo celular.⁶ Sua ação é mais marcante sobre populações celulares em fase de crescimento exponencial, o que explica seu efeito seletivo sobre células tumorais e ação sobre tecidos em proliferação (como a da epiderme e da medula óssea). Além disso, também atua inibindo a AICAR transformilase (5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleotídeo transformilase), resultando em aumento da AICAR e, por conseguinte, reduzindo a síntese de TNF-alfa e interleucinas gama, 6 e 12, inibindo a apoptose e a quimiotaxia de neutrófilos, atuando como anti-inflamatório. Cerca de 80% do seu clearance é renal, portanto, qualquer condição ou medicação que altere a função renal pode interferir na sua depuração (ex: AINE, fenitoína, ciprofloxacina, penicilina e amiodarona). Dessa forma, para pacientes que fazem uso de altas doses de MTX é recomendada hidratação venosa e alcalinização da urina. São consideradas doses habituais: 7,5 a 25 mg/semana; dose alta: ≥ 500 mg/m²; dose intermediária: 50-500mg/m² e dose baixa: < 50 mg/m².

Dentre os fatores de risco para a intoxicação pelo MTX, tem-se: susceptibilidade individual, interações

Tabela 1. Exames laboratoriais na admissão

Hematócrito	33,3 %	Potássio	4,2 mEq/L
Hemoglobina	11,0 g/dL	Cálcio	8,4 mg/dL
VCM	85,6 fL	Magnésio	1,8 mg/dL
CHCM	33,9 g/dL	Fósforo	2,4 mg/dL
RDW	15,9%	Ferro	23 mcg/dL
Leucócitos	2.130/mm ³ 1/6/0/0/0/52/35/6	TIBC	194 mcg/dL
Plaquetas	80.000/mm ³	Transferrina	129 mg/dL
Ureia	27 mg/dL	Ferritina	1.543 ng/mL
Creatinina	0,6 mg/dL	PCR	19,2 mg%
Proteínas totais	6,2 g/dL	LDH	327 UI/L
Albumina	3,3 g/dL	Bilirrubina total	0,6 mg/dL
Globulina	2,9 g/dL	TGO	20 UI/L
Sódio	135 mEq/L	TGP	33 UI/L

Caso clínico

medicamentosas (vincristina, etretinato, salicilatos, sulfonamidas, probenecida, ciclosporina, procarbazina anti-inflamatórios não-esteroidais e altas doses de penicilina) e doenças associadas.⁷

Em relação aos efeitos colaterais têm-se: gastrointestinais (anorexia, náuseas, diarreia, vômitos); hepatotoxicidade (elevação das transaminases em 2 a 20 vezes, com risco de fibrose hepática e cirrose, se dose > 1,5-2 g); mielotoxicidade (leucopenia, anemia e trombocitopenia, sendo a leucopenia mais frequente); pulmonar (pneumonite); neurológico (encefalopatia) e cutâneos (aproximadamente 14-15 % dos pacientes desenvolvem *rash* morbiliforme não específico, eritematoso, macular, pruriginoso e geralmente localizado em região cervical e tronco. Em casos graves, pode evoluir com bolhas, descamação e necrose epidérmica. Pode causar fotossensibilidade e hiperpigmentação cutânea).⁸

Em alguns casos, como o apresentando, a toxicidade

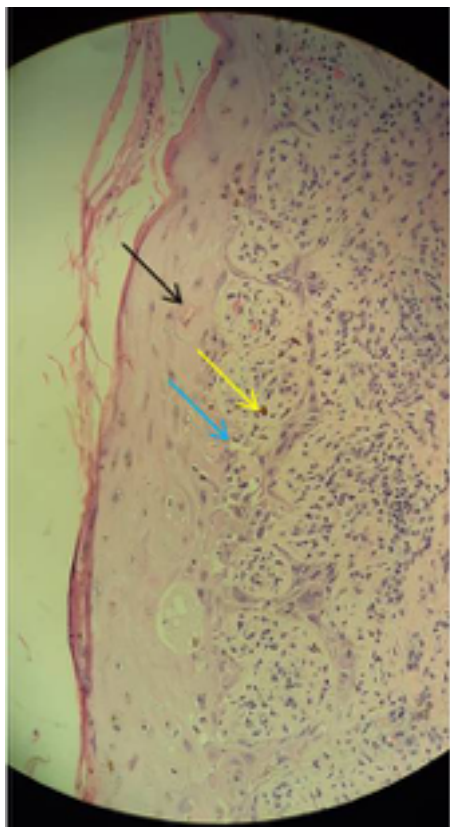


Figura 3. Histopatológico de lesão cutânea abdominal mostrando necrose de queratinócitos (seta preta), vacuolização da camada basal (seta azul) e derramamento de pigmento (seta amarela)

cutânea é tamanha que ocorre a necrólise epidérmica tóxica^{9,10} (acometimento de >30% da superfície corpórea). Acometem de 1 a 2 a cada 1 milhão de pessoas, sendo mais prevalentes em mulheres do que homens (2:1). Essas são reações mucocutâneas graves, geralmente desencadeadas por medicação e caracterizadas por necrose extensa e descolamento da epiderme. As membranas mucosas são afetadas em mais de 90% dos casos, geralmente em dois ou mais sítios (ocular, oral, genital), sendo que o risco é maior nas oito primeiras semanas de uso, e tem como etiologias: 1) medicações: alopurinol, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, sulfonamidas, nevirapina, AINES, 2) infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, 3) outros: vacinas, alimentos, doenças sistêmicas e exposição química.

Assim, entende-se a importância de se realizar uma boa avaliação do paciente pré-tratamento com MTX. Essa consiste de hemograma completo, ureia, creatinina, função hepática e transaminases, sorologia para hepatites, HIV, HTLV-1, beta-hCG, radiografia de tórax e avaliação de interações medicamentosas.

Em caso de intoxicação, o seu manejo deve incluir hidratação, alcalinização da urina com bicarbonato de sódio, leucovorina (ácido folínico) e a monitorização de creatinina sérica, eletrólitos e da concentração plasmática de MTX durante o tratamento.

No decorrer da internação, a paciente evoluiu com infecção secundária das lesões de pele, tendo sido tratada com amoxicilina e clavulanato, com resolução do quadro infeccioso. Fez uso de ácido folínico 15 mg IV de 6/6h e prednisona 1 mg/kg/dia, evoluindo com melhora importante das lesões e da supressão medular. Os exames na ocasião da alta hospitalar mostraram leucometria de 15.060/mm³ e plaquetas de 323.000/mm³, ainda sob uso de prednisona 20 mg/dia e ácido fólico 5 mg/dia.

Conclusão

A paciente relatada apresentou quadro de eritrodermia com áreas de epidermólise, sendo diagnosticada com intoxicação por metotrexato, após suspeição clínica e laboratorial, devida ao eritema, lesões exulceradas e pancitopenia, tendo sido posteriormente confirmada por biópsia cutânea. Com a suspensão da droga e o uso de prednisona e ácido folínico, houve remissão completa do quadro.

Evidencia-se, portanto, a necessidade de se atentar para a correta posologia do metotrexato, bem como certificar-se da compreensão acerca desta por parte dos pacientes.

Referências

1. Pal S, Haroon TS. Erythroderma: a clinico-etiological study of 90 cases. *Int J Dermatol.* 1998;37:104.
2. Klein A, Landthaler M, Karrer S. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:157.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1151.
4. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007; 110:1713.
5. Akhyani M, Ghodsi ZS, Toosi S, et al. Erythroderma: a clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol.* 2005;5:5
6. Martins GA, Arruda L. Tratamento sistêmico da psoríase - Parte I: metotrexato e acitretina. *An Bras Dermatol.* 2004;79(3):263-278.
7. Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, et al. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. *Blood.* 2014;123:35.
8. Ataíde DST, Esmanhoto LDK, Helmer KA, et al. Ulceração das placas psoriáticas - efeito cutâneo adverso do metotrexato em altas doses no tratamento da psoríase: relato de três casos. *An Bras Dermatol.* 2003;78:749-53.
9. Mockenhaupt M, Dunant A, Paulmann M, et al. Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis in Europe: Analysis of 10 Years RegiSCAR-Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(Supp 3):3.
10. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128:35.