

LESÕES PELAGROIDES INDUZIDAS PELA CARBAMAZEPINA

PELLAGROID LESIONS INDUCED BY CARBAMAZEPINE

Marcelo Derbli Schafranski¹, Alexandre Bueno Merlini², Jissa Jeanete Luciano²

¹Doutor em Medicina Interna pela UFPR. Docente de Reumatologia, Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). E-mail: <marceloschafranski@yahoo.com.br>

²Acadêmico do 5º ano de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). E-mail: <alexandre_merlini@hotmail.com>

³Acadêmica do 5º ano de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). E-mail: <jissajejanette@hotmail.com>

Data de recebimento: 23/06/2013

Data da aprovação: 01/07/2013

RESUMO

A carbamazepina é um medicamento anticonvulsivante vastamente empregado no tratamento de dores neuropáticas crônicas, como neuralgia pós-herpética e quadros de polineuropatia crônica. Como opção terapêutica para a neuralgia do trigêmeo, a droga é administrada desde a década de 1960. Entre os seus efeitos colaterais mais comuns estão as reações mucocutâneas, que variam desde reações urticariformes autolimitadas, até mesmo reações graves, como o eritema multiforme major (síndrome de Stevens-Johnson). Neste artigo, apresenta-se o caso de um paciente de 76 anos, que desenvolveu lesões cutâneas eritemato-descamativas, acometendo áreas fotoexpostas e reação inflamatória da cavidade oral após início da carbamazepina para quadro de neuralgia do trigêmeo. As lesões eram clinicamente compatíveis com a deficiência de niacina (pelagra). Cerca de quinze dias após a suspensão do anticonvulsivante, observou-se melhora total das lesões mucocutâneas.

Palavras-chave: Carbamazepina. Lesões pelagroides. Lesões mucocutâneas. Pelagra.

ABSTRACT

Carbamazepine, a drug used primarily as an anticonvulsant, is widely used in chronic neuropathic pain treatment, such as postherpetic neuralgia and peripheral neuropathy conditions. In the treatment of trigeminal neuralgia, it is has been successfully administered since the 1960's. Among the most common side effects observed with its use are mucocutaneous reactions, ranging from self-limited urticarial to sever reactions, like erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome). This paper presents the case of a 76 year-old patient who developed erythematous-desquamative epidermal lesions affecting sun-exposed areas, as well as oral cavity inflammation after starting carbamazepine for trigeminal neuralgia management. The lesions were clinically compatible to the niacin deficiency (pellagra). About fifteen days after discontinuation of anticonvulsant therapy, it was observed overall improvement of the mucocutaneous lesions.

Keywords: Carbamazepine. Pellagroid lesions. Mucocutaneous lesions. Pellagra

Introdução

A carbamazepina, anticonvulsivante derivado do iminoestilbeno, é um medicamento utilizado amplamente no tratamento de dores neuropáticas crônicas, como a neuralgia pós-herpética, neuralgia do glossofaríngeo (NC IX) e quadros de polineuropatia periférica (WIFFEN et al., 2011) Como opção terapêutica na neuralgia do trigêmeo (NC V), a droga foi empregada pela primeira vez por David R. Bloom, na década de 1960, sendo atualmente a primeira escolha para esta condição neuropática (OBERMANN, 2010).

A neuralgia do trigêmeo é uma das principais causas de dor facial crônica (BARON et al., 2010). Seus sinais e sintomas são desencadeados primariamente pela geração ectópica de potenciais de ação em suas fibras aferentes sensíveis a estímulos dolorosos. Manifesta-se por dor facial crônica paroxística unilateral, com duração curta, variando de segundos a minutos. Acomete frequentemente os músculos da face e da mastigação, além dos lábios, gengiva e mento (GARG et al., 2011).

Entre os efeitos colaterais mais comuns da carbamazepina estão as reações mucocutâneas, as quais variam desde o simples prurido e lesões urticariformes autolimitadas, até reações de hipersensibilidade graves e potencialmente fatais, como o eritema multiforme em sua forma *major* (síndrome de Stevens-Johnson) e a necrólise epidérmica tóxica (McCORMACK et al., 2011) Com os avanços dos estudos genéticos, descobriu-se a relação de alelos do MHC (complexo de histocompatibilidade humana) – HLA-A*3101 e HLA-B*150, com a predisposição aos para-efeitos mucocutâneos associados a este anticonvulsivante (CRISTALLO et al., 2011). Embora tais reações sejam comuns na prática clínica, são desconhecidos, até o presente momento, quaisquer relatos de reações pelagroides relacionadas ao uso da carbamazepina em pacientes adultos ou idosos.

Relato De Caso

Paciente do sexo masculino, 76 anos, branco, recebeu o diagnóstico de neuralgia do trigêmeo há três meses, por quadro de dor crônica fácil, com evolução de aproximadamente 18 meses. Quinze dias após o uso contínuo de 200 mg de carbamazepina, quatro vezes ao dia, passou a desenvolver lesões eritemato-descamativas, coalescentes, formando

placas, inicialmente no antebraço (**figura 01**), e posteriormente acometendo braços, pescoço, couro cabeludo (**figura 02**) e pernas. Ainda, de maneira concomitante, o paciente observou intenso eritema em cavidade oral e língua (**figura 03**), com dor importante associada, resultando em disfagia e perda ponderal consequente à redução da ingestão alimentar.

O medicamento penciclovir (antiviral), na dose de 400 mg a cada 12 horas, foi prescrito sob a hipótese diagnóstica de gengivostomatite herpética. No entanto, não houve resposta terapêutica satisfatória após 7 dias de uso, sendo então suspenso. Ainda, não houve a identificação de agentes infecciosos ao exame micológico direto.

Desta maneira, as hipóteses diagnósticas de farmacodermia pelo uso da carbamazepina e de lesões secundárias à deficiência de niacina – pelagra – foram levantadas. A carbamazepina foi substituída pela amitriptilina para controle da dor neuropática, como teste terapêutico inicial. Cerca de quinze dias após a suspensão do anticonvulsivante, houve melhora importante das lesões mucocutâneas em antebraços (**figura 04**) e cavidade oral (**figura 05**), bem como resolução total das lesões em couro cabeludo (**figura 06**). Sendo assim, a determinação sérica das concentrações de niacina e dosagem de seus metabólitos urinários foram consideradas desnecessárias.

Figura 1: Lesões eritemato-descamativas confluentes acometendo antebraços.



Figura 2: Lesões eitêmato-descamativas em couro cabeludo.



Figura 5: Melhora importante das lesões orais, após a suspensão da droga.

Figura 3: Intensa estomatite, acompanhada de inflamação também da língua (glossite).

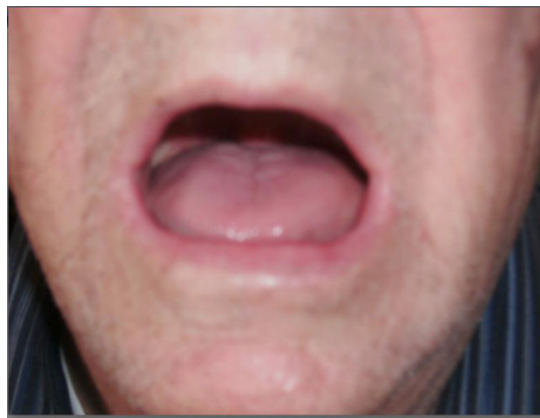


Figura 4: Melhora significativa das lesões em antebraços, quinze dias após a suspensão da carbamazepina.

Figura 6: Resolução total das lesões de couro cabeludo.



Discussão

Dentre os medicamentos associados ao desenvolvimento de farmacodermias, a carbamazepina certamente ocupa um lugar de destaque, sendo bastante comuns as descrições de casos de reações mucocutâneas induzidas pela droga (**tabela 01**) (DUARTE et al., 2010). Lesões pelagroides secundárias ao uso da carbamazepina são raramente descritas, sendo que observamos apenas um relato de caso, em uma paciente pediátrica que fez uso da droga para controle de epilepsia (HEYER et al., 1998).

A infecção pelo herpesvírus humano simples do tipo 1 (HSV-1) está associada tanto a quadros de gengivostomatite, quanto ao comprometimento do quinto par craniano (ECKER et al., 2002; USATINE et al., 2010). Entretanto, a não melhora das lesões após o tratamento com penciclovir, bem como a presença de lesões em sítios também cutâneos e não apenas mucosos, afastou o envolvimento da infecção viral com o quadro clínico apresentado pelo paciente.

A pelagra, doença causada pela deficiência de niacina, ocorre habitualmente em locais onde taxas de desnutrição são elevadas. A doença é conhecida pela tríade clínica clássica de dermatite, demência e diarreia. As lesões de pele são geralmente eritemato-descamativas e acometem áreas expostas à radiação solar, sendo que o acometimento mucoso na forma de estomatite e glossite é frequente (BROWN, 2010). Nas populações acometidas pela doença, observa-se a carência absoluta de niacina ou a deficiência dos micronutrientes envolvidos na conversão do triptofano, como o ferro, piridoxina e riboflavina (LANSKA, 2010). A pelagra teve seu pico de incidência em nosso país entre os anos de 1900 e 1940, sendo atualmente baixa (PIRO *et al*, 2010). Uma vez que o paciente apresentava condição socioeconômica adequada, a qual lhe permitia dispor de uma alimentação apropriada, e o histórico de etilismo não foi evidenciado, a hipótese diagnóstica de pelagra tornou-se improvável.

Uma vez que a suspensão da carbamazepina resultou em melhora importante das lesões, a hipótese de lesões pelagroides induzidas pelo seu uso foi estabelecida. Até onde temos conhecimento, trata-se do primeiro relato de caso deste tipo de lesão relacionada ao uso do anticonvulsivante em um paciente idoso. As lesões pelagroides vêm a se somar ao amplo espectro de lesões mucocutâneas relacionadas à carbamazepina, as quais devem ser de pleno conhecimento tanto

do clínico quanto do dermatologista, uma vez que a melhora do quadro é quase sempre possível e depende diretamente da suspensão do fármaco envolvido.

REFERÊNCIAS

- BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. **The Lancet Neurology**, v.9, n.8, p.807-19, 2010.
- BROWN, T. M. Pellagra: an old enemy of timeless importance. **Psychosomatics**, v.51, n.2, p.93-7, 2010.
- CRISTALLO, A. F. et al. A study of HLA class I and II 4-digit allele level in Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **International Journal of Immunogenetics**, v.38, n.4, p.303-9, 2011.
- DUARTE, A. F. et al. Toxidermia à carbamazepina: apresentação invulgar. **Acta Médica Portuguesa**, v. 23, n.2, p.267-72.
- ECKER, A. D.; SMITH, J. E. Are latent, immediate-early genes of herpes simplex virus-1 essential in causing trigeminal neuralgia? **Medical Hypotheses**, v.59, n.5, p.603-6, 2002.
- GARG, R. K.; MALHOTRA, H. S.; VERMA, R. Trigeminal neuralgia. **Journal of the Indian Medical Association**, v. 109, n.9, p.631-6, 2011.
- HEYER, G.; SIMON, M.; SCHELL, H. Dose-dependent pellagroid skin reaction caused by carbamazepine. **Hautarzt**, v. 49, n.2, p.123-125.
- LANSKA, D. J. Historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins. In: VINKEN, P.J.; BRUYN, G.W. **Handbook of Clinical Neurology**. New York: Elsevier, 2010. p.445-76.
- McCORMACK, M. et al. HLA-A*1531 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. **The New England Journal of Medicine**, v.364, n.12, p.1134-43, 2011.
- OBERMAN, M. Treatment options in trigeminal neuralgia. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v.3, n.2, p.107-15, 2010.
- PIRO, A. et al. Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v. 57, n.2, p. 85-8, 2010.
- USATINE, R. P.; TINITIGAN, R. Nongenital herpes simplex virus. **American Family Physician**, v. 82, n.9, p. 1075-82, 2010.
- WIFFEN, P. J. et al. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. **Cochrane Database Systematic Review**, v. 19, n.1, CD005454, 2011.