

Síndrome de fragilidade cutânea secundária à reação adversa a fármaco em felino

Skin fragility syndrome secondary to a drug adverse reaction in feline

Analice Cardoso Munhoz Severino - Médica veterinária responsável pelos setores de clínica médica, dermatologia e coordenadora do médicos veterinários internos do Hospital Veterinário Pompeia.

Severino ACM. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; Edição 48 - Vol II - 2018; 50-54.

Resumo

Farmacodermia é uma reação a fármaco de caráter imunológico sendo que sua apresentação mais comum ocorre na pele, podendo causar diferentes graus de prurido e manifestações clínicas. A identificação do medicamento causador é de suma importância e o mesmo deve ser descontinuado. Qualquer classe de medicamento pode desencadear uma farmacodermia, porém os fármacos mais envolvidos são os antibióticos, antiinflamatórios, quimioterápicos e anticonvulsivantes. As farmacodermias podem ser leves, e neste caso desaparecerem com a descontinuidade do fármaco envolvido, ou graves e até letais, como é o caso da necrólise epidérmica tóxica e da síndrome de Stevens-Johnson. A Síndrome de fragilidade cutânea adquirida é uma alteração rara que pode acometer animais com severas doenças sistêmicas concomitantes. É caracterizada por uma pele extremamente fina que pode ser danificada por traumas leves causando seu destacamento. Normalmente está associada a doenças como diabetes mellitus, hiperadrenocorticism, hepatopatias e uso de progestágenos. No exame histopatológico é caracterizada por uma fina camada de epiderme com severa atrofia da derme, como a característica mais marcante, sendo que as fibras de colágeno nesta camada encontram-se finas e desorganizadas e os folículos pilosos encontram-se finos e curtos. Nenhum artigo até hoje escrito correlaciona a síndrome de fragilidade cutânea felina com farmacodermia e por isso este relato de caso é de suma importância.

Palavras-chave: farmacodermia, necrose epidérmica tóxica, síndrome de fragilidade cutânea, felino.

Abstract

Pharmacodermia is a reaction of a drug of immunological character and its most common presentation occurs in the skin and may cause different degrees of pruritus and clinical manifestations. Identification of the causative drug is of paramount importance and should be discontinued. Any class of drug can trigger a pharmacodynamic drug, but the drugs most involved are antibiotics, anti-inflammatories, chemotherapeutics and anticonvulsants. Pharmacodermias may be mild, and in some cases disappear with discontinuation of the drug involved, or severe and even lethal, as in the case of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Acquired skin fragility syndrome is a rare disorder that can affect animals with severe concomitant systemic diseases. Extremely fine skin is characterized that can be damaged by light traumas causing its detachment. It is usually associated with diseases such as diabetes mellitus, hypercortisolism, liver disease and use of progestagens. In the histopathological examination it is characterized by a thin layer of epidermis with severe atrophy of the dermis, as the most striking feature, and the collagen fibers in this layer are thin and short. Any article until now correlates feline cutaneous fragility syndrome with pharmacodermia and because of that this case report is very important.

Keywords: pharmacodermia, toxic epidermal necrolysis, cutaneous fragility syndrome, feline.

Introdução

Medicamentos podem ser utilizados tanto para tratamento como para diagnóstico ou prevenção de doenças, porém, sua administração pode causar reações adversas inesperadas, envolvendo diferentes órgãos e sistemas (1,2,3), sendo as manifestações cutâneas as mais comuns, podendo assumir vários aspectos clínicos, desde lesões solitárias até quadros generalizados e fatais (1). As farmacodermias têm como sinônimas, erupção, toxidermias ou dermatites medicamentosas, e também, reação medicamentosa adversa (2). A reação adversa ao medicamento (RAM), é uma reação não intencional ou proposital, que se manifesta mesmo com dosagens habitualmente empregadas do fármaco (2,4). Qualquer classe de medicamento pode desencadear uma farmacodermia (1,2), independentemente de sua via de administração (2,4). Por isso, é bastante difícil, na maioria das vezes, caracterizar o agente causal devido a multiplicidade de agentes empregados de forma concomitante (1,2,3) e na maioria das vezes, o diagnóstico de farmacodermia é clínico, necessitando que a anamnese seja ampla e detalhada (1,2), buscando os medicamentos recentemente utilizados pelo paciente, bem como os de uso crônico (1). Entre os fármacos mais comumente envolvidos estão os antibióticos, anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos, sendo que os antibióticos constituem um importante grupo causador de RAM (1), e estão entre as causas mais frequentes de hipersensibilidade a medicação em animais e seres humanos (3). A maioria das farmacodermias são leves e desaparecem espontaneamente após a interrupção do uso do medicamento (1). Porém, algumas podem ser graves e potencialmente letais, como a Síndrome de Stevens-Johnson e a Necrose epidérmica tóxica (1,4). Entre os sinais dermatológicos apresentados incluem-se a dermatite esfoliativa, necrose epidérmica tóxica (NET) ou Síndrome de Lyell, urticária/angioedema, dermatite vesico-bolhosa, eczema e penfigóide bolhoso (1,2,5), além de pênfigo foliáceo (6). Yann et. al. e Larsson & Lucas citam inclusive, que há correlação entre as farmacodermias e suscetibilidade genética e hereditariedade, no caso dos animais com raça definida, sendo que a Síndrome de Stevens Johnson, necrose epidérmica tóxica e síndrome de hipersensibilidade demonstram forte correlação familiar (7). A hipersensibilidade do tipo IV (ou tardia) representa o principal mecanis-

mo de ação da maior parte das farmacodermias, como é o caso do exantema maculopapular, eritema multiforme, Síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de hipersensibilidade (7). A hipersensibilidade tardia implica na ação da resposta imunitária específica mediada inicialmente por linfócitos T, que se ativam e iniciam a liberação de inúmeras citocinas que potencializam a resposta inflamatória (7).

Já a síndrome da fragilidade cutânea felina é caracterizada por uma pele muito delicada e fina (8,9), causada pela diminuição da produção de colágeno normalmente devido a altos níveis de hormônios esteroidais (10), que pode acometer gatos de meia idade a idosos, normalmente sem história prévia de dermatopatias mas com alguma séria comorbidade concomitante (8). Tal síndrome também já foi descrita em associação com linfoma multicêntrico em felino (8,10), peritonite infecciosa felina, lipidose hepática, uso de fármacos antiprogéstágenos, hiperadrenocorticismos, em um felino com colangiocarcinoma (9,10) e associada a caquexia em três felinos, um com pneumonia aspirativa secundária a megasôfago, outro com síndrome da imunodeficiência felina (FIV) e outro com desnutrição (10).

Em animais com esta síndrome, a pele pode se destacar facilmente com mínimo trauma (9,10). Alterações histológicas são marcantes na pele desses animais, caracterizando uma epiderme muito fina com atrofia severa da derme (9,10). As fibras colágenas na derme demonstram-se finas e desorganizadas e o papilo normalmente não é representado (9).

Relato de caso

Felino fêmea de 16 anos de idade, foi atendida no Hospital Veterinário Pompeia, com histórico de anorexia e lesão na lateral da face com aparecimento há 3 meses. Ao exame físico evidenciou-se doença periodontal severa com fístula infra-orbitária do lado esquerdo da face e desidratação, demais parâmetros vitais dentro da normalidade. Paciente foi medicado com Agemoxi LA®, dipirona e fluidoterapia via sub-cutânea em colega e após 24 horas retornou com dor, avulsão da pele à manipulação, mucosa hipocorada, temperatura 36,8°, FC > 200bpm, despregamento de uma grande porção de pele em dorso, região cervical lateral e membro

pélvico esquerdo, com exposição do sub-cutâneo, musculatura e vasos sanguíneos nessas regiões, sem sangramento.



Figuras 1 e 2 - Desprendimento de grande porção de pele após contenção para exame físico com exposição de musculatura e vasos sanguíneos. Nota-se evidente adelgaçamento da pele. (Fonte: Prontuário médico da paciente, fotos gentilmente cedidas pelo Hospital Veterinário Pompeia).

Foi realizado acesso venoso, fluidoterapia com Ringer Lactato, tramadol 2mg/kg, enrofloxacina 2,5mg/kg, ceftriaxona 30mg/kg e dexametasona 0,3 mg/kg. Coletado hemograma, perfil renal e hepático, hemogasometria com eletrólitos com ph: 7,39; KCl: 3,24; HCO₃: 23,2; glicemia: 64mg/dl e lactato: 2,2 mmol/L, pressão arterial: 150mmHg. Foi

adicionada glicose 2% à fluidoterapia, aquecimento ambiental. Realizada breve anestesia com propofol 3mg/kg e diazepam 0,3mg/kg para coleta de fragmento de pele para realização de histopatológico. Paciente foi encaminhado para UTI, com a suspeita diagnóstica de farmacodermia.

| | 29/12/2016 | 02/01/2017 |
|------------|------------|------------|
| Uréia | 80 | 98 |
| Creatinina | 1,4 | 0,95 |
| FA | 49 | — |
| ALT | 42 | — |
| Albumina | 2,78 | 1,7 |

| | 29/12/2016 | 02/01/2017 |
|------------|-----------------------|-----------------------|
| Ht (%) | 31% | 21% |
| Plaquetas | 500.000 | 639.000 +++ agreg. |
| PT | 8,6 | 7,8 |
| Leucócitos | 11.700 + hiperseg. | 21.100 + hiperseg. |

Tabelas 1 e 2 - resultados de exames laboratoriais no primeiro dia de atendimento e 4 dias depois.

Nos exames laboratoriais foram observados os valores citados nas tabelas 1 e 2 acima, no primeiro dia de atendimento (29/12) e 4 dias depois (02/01), respectivamente. Pode-se notar a evidente piora do quadro e dos valores de uréia $80 > 98$; albumina $2,78 > 1,7$; hematócrito $31\% > 21\%$; plaquetas $500.000 > 639.000$ com agregadas +++; proteína total $8,6 > 7,8$ e leucócitos $11.700 > 21.100$.

A paciente permaneceu com protocolo medicamentoso de tramadol, dexametasona, enrofloxacin e ceftriaxona durante a internação, além de fluidoterapia intravenosa. Manteve a temperatura corporal baixa ($35,0$ a $37,6^{\circ}\text{C}$) mesmo com aquecimento ambiental, prostração intensa, aceitando alimentação em pouca quantidade espontaneamente.

Nos exames de hemogasometria e eletrólitos foram observados no primeiro e último dia de internação respectivamente: ph: $7,39 \blacktriangleright 7,31$; KCl: $3,24 \blacktriangleright 5,26$; HCO_3 : $23,2 \blacktriangleright 19,2$; glicemia: $64 \blacktriangleright 135$; lactato: $2,2 \blacktriangleright 3,2$. Realizada também ultrassonografia abdominal sem alterações dignas de nota. No histopatológico observou-se focos de atenuação de queratinócitos na epiderme, adelgaçamento transcutâneo severo, derme com unidades folicúlo-anexas marcadamente atróficas, com colapso e atenuação marcada de estroma perifolicular, marcada e severa depleção de fibras colágenas dérmicas, sendo a derme caracterizada por fibras colágenas marcadamente adelgadas, convolutas e marcadamente dispersas em abundantes espaços claros. Parte das secções exibiram necrose de coagulação transcutânea difusa.

Paciente manteve mal estado geral durante a internação, vindo a óbito no quarto dia de permanência na UTI.

Discussão

A administração de medicamentos pode causar reações adversas inesperadas, envolvendo diferentes órgãos e sistemas (1,2,3). Os mesmos afirmam ainda que as manifestações cutâneas são as mais comuns, podendo causar lesões solitárias até quadros generalizados e fatais (1,2,3). O presente relato de caso mostra um quadro generalizado de reação adversa a medicamentos, levando o paciente a óbito.

Qualquer classe de medicamento pode vir a desencadear uma farmacodermia (1,2), sendo muitas vezes, difícil de identificar o agente causal devido

a multiplicidade de fármacos utilizados no tratamento (2,4). O felino do presente relato foi medicado com dipirona e amoxicilina de longa duração 24 horas antes dos sintomas iniciarem.

Antibióticos, antipiréticos, anti-inflamatórios e analgésicos são os principais grupos causadores de reações adversas a medicações (1), sendo que o grupo dos antibióticos está entre as causas mais frequentes de hipersensibilidades causadas por medicações em animais e humanos (3). Neste relato de caso, o paciente fez uso de dipirona, uma medicação analgésica e antipirética, além de um antibiótico do grupo dos beta-lactâmicos, a amoxicilina, sendo esse último já relatado como causador de farmacodermia em um felino com doença renal crônica (3).

Já a síndrome da fragilidade cutânea foi descrita em felino com linfoma multicêntrico (8), em felino com peritonite infecciosa e lipidose hepática (9), associada a caquexia em três felinos (10) e associada a uso de fármacos antiprogéstágenos, hipercortisolismo, diabetes mellitus e colangiocarcinoma (9,10).

O paciente do presente relato não possuía nenhuma comorbidade acima descrita antes de surgirem as manifestações cutâneas. Sua glicemia estava dentro dos valores de referência, portanto excluiu-se diabetes mellitus e consequentemente hipercortisolismo, além das glândulas adrenais apresentarem-se normais no ultrassom de abdômen. Apresentou função hepática normal e nenhuma evidência de neoplasias ou doenças infecto-contagiosas.

O diagnóstico de síndrome de fragilidade cutânea pode ser confirmado pelo exame histopatológico de um fragmento de pele (9,10) cujas principais alterações envolvem epiderme muito fina com atrofia severa da derme e desorganização de fibras colágenas. Segundo os mesmos autores (9,10), a pele pode se destacar com mínimo trauma.

O paciente deste relato teve sua pele avulsionada com mínima contenção para realização do exame físico, sustentando o relatado por Trotman et al e Furiani et. al. (9,10). Um fragmento de sua pele foi enviado para exame histopatológico, cujo laudo foi compatível com síndrome de fragilidade cutânea felina, evidenciando focos de atenuação de queratinócitos na epiderme, adelgaçamento transcutâneo severo, derme com unidades folicúlo-anexas marcadamente atróficas, com colapso e atenuação marcada de estroma perifolicular, marcada e severa

depleção de fibras colágenas dérmicas, sendo a derme caracterizada por fibras colágenas adelgaçadas, convolutas e marcadamente dispersas em abundantes espaços claros. Parte das secções exibiram necrose de coagulação transcutânea difusa, sendo os achados citados compatíveis com síndrome de fragilidade cutânea e necrose epidérmica tóxica.

Conclusão

O presente relato é importante já que se trata do primeiro relato de caso relacionando síndrome de fragilidade cutânea com reação adversa a medicação em um felino. Tal síndrome já foi relacionada anteriormente a doenças de decurso crônico, como diabetes mellitus, hipercortisolismo, peritonite infecciosa, lipidose hepática, colangiocarcinoma, linfoma e caquexia, porém nunca a um quadro agudo de farmacodermia.

Referências

1. Silvares MRC, Abbade LPF, Lavezzo M, Gonçalves TM, Abbade JF. Reação cutânea desencadeada por droga. *Anais Brasileiros de dermatologia* 2008 vol.83, n 3, RJ.
2. Larsson CE e Lucas R, 2016. Farmacodermias. In: Interbook, editora. *Tratado de Medicina Externa Dermatologia Veterinária*. 1ed. São Paulo. 2016. p.675-697.
3. Freitas RA, Paiva JP, Porto AF, Filho MS. Farmacodermia cutânea secundária ao uso de beta-lactâmico em felino com doença renal crônica. *Clínica Veterinária*, ano XXII, 2017.
4. Ortiz B, Martino D. Características dermatopatológicas de las farmacodermias en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. FCM-UNA *. *Anales de la facultad de ciencias médicas (Asunción)* 2014 vol.47, n.1, Asunción.
5. Aleixo GAS et al. Farmacodermia em um cão após administração de antibióticos do grupo betalactâmico: relato de caso. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.62, n.6, p.1526-1529, 2010.
6. Lupion CG, Pino EHM, Silveira E, Stefanello CR, Barretta LT, Gerardi DG. Pênfigo foliáceo em um gato de oito meses de idade: possível reação cutânea adversa a fármacos? *Acta Scientiae Veterinariae*, 2017. 45(Suppl 1): 239.
7. Joseph YVC, Fuentes CC, Topete RO Farmacodermias y su relación genotípica. *Dermatologia Rev Mex* 2007;51:73-79.
8. Crosaz O et al, Skin fragility syndrome in a cat with multicentric follicular lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15(10) 953-958, 2013.
9. Trotmam TK, Mauldin E, Hoffmann V, Piero FD, Hess RS. Skin fragility syndrome in a cat with feline infectious peritonitis and hepatic lipidosis. *Journal compilation © 2007 ESVD and ACVD*. 18; 365-369.
10. Furiani N, Porcellato I, Brachelente C. Reversible and cachexia-associated feline skin fragility syndrome in three cats. © 2017 ESVD and ACVD, *Veterinary Dermatology*; 1-6.

Recebido para publicação em: 18/03/2018.

Enviado para análise em: 22/03/2018.

Aceito para publicação em: 07/06/2018.