

Necrólise Epidérmica Tóxica: Uma Entidade Rara a Ter em Conta

Toxic Epidermal Necrolysis: A Rare Entity to Be Considered

M. Bessa Quelhas¹ , D. Nascimento Silva¹, A. C. Rodrigues² , L. C. Carrera Bolaños¹, A. Cordero Botejara¹, M. M. Barba Dominguez¹

Resumo:

A neoplasia do pulmão de não pequenas células é um dos tipos mais comuns e com elevada mortalidade de cancro. Os inibidores do *checkpoint* imune, como o pembrolizumab, são uma opção terapêutica recente nestes casos. Alguns dos efeitos adversos comuns destes inibidores são alterações cutâneas, sendo reações graves, como a necrólise epidérmica tóxica, raras. Esta é uma doença caracterizada pela descamação da pele e mucosas, com elevada mortalidade. Neste caso, apresentamos um homem de 61 anos com adenocarcinoma do pulmão metastizado, sob quimioterapia e pembrolizumab. O motivo de internamento inicial foi um quadro séptico com disfunção multiorgânica. Simultaneamente, o doente apresentava considerável descamação da pele, que agravou ao longo do internamento, com posterior diagnóstico fatal de necrólise epidérmica tóxica secundária a pembrolizumab. Uma elevada suspeita diagnóstica é fundamental para o reconhecimento e tratamento precoce desta doença, com objetivo de diminuir a sua morbilidade e mortalidade.

Palavras-chave: Inibidores do *Checkpoint* Imune/efeitos adversos; Pembrolizumab/efeitos adversos; Síndrome de Stevens-Johnson/diagnóstico; Síndrome de Stevens-Johnson/etiologia.

Abstract:

Non-small cell lung cancer is a common, high-mortality type of malignancy. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors, such as pembrolizumab, is a recent therapeutic option. Although skin alterations are common adverse effects of these drugs, serious reactions, such as toxic epidermal necrolysis, are rare. This high-mortality disease is characterized by the desquamation of the skin and mucous membranes. In this case, we present a 61-year-old man with metastatic lung adenocarcinoma, undergoing chemotherapy and pembrolizumab. Initial hospitalization was due to sepsis with multiorgan dysfunction. Simultaneously, the patient presented very flaking skin, which worsened throughout the hospital stay, with

a subsequent fatal diagnosis of toxic epidermal necrolysis secondary to pembrolizumab. A high diagnostic suspicion is essential for the early recognition and treatment of this disease, to reduce morbidity and mortality.

Keywords: *Immune Checkpoint Inhibitors/adverse effects; Pembrolizumab/adverse effects; Stevens-Johnson Syndrome/diagnosis; Stevens-Johnson Syndrome/etiologia.*

Introdução

A neoplasia do pulmão de não pequenas células é um dos tipos mais comuns¹ e com maior mortalidade de cancro.² A imunoterapia, cujo objetivo é inibir a apoptose das células tumorais,^{3,4} surgiu recentemente como opção terapêutica, sendo, em conjunto com quimioterapia uma estratégia de primeira linha,¹ com melhoria do desfecho clínico.^{1,3}

Os inibidores do *checkpoint* imune podem apresentar efeitos adversos relacionados com a imunidade,¹ sendo alterações cutâneas um exemplo comum destes.^{5,6} Reações cutâneas graves, como casos de necrólise epidérmica tóxica (NET), são raras,^{5,6} sendo que existem cerca de 20 casos reportados de NET secundária ao pembrolizumab.⁷⁻⁹

A NET é uma doença rara, caracterizada pela descamação da epiderme e da mucosa, com risco elevado de infeção, e por isso, com elevada mortalidade. Apesar de o mecanismo fisiopatológico ainda não estar completamente esclarecido, os principais agentes responsáveis são fármacos. O tratamento da NET passa pela descontinuação do agente causador e por tratamento de suporte.^{10,11}

Caso Clínico

Homem de 61 anos, autónomo e cognitivamente íntegro. Antecedentes pessoais de adenocarcinoma do pulmão com diagnóstico em agosto de 2020, estadio IV, T2bN2M1a, com início de terapêutica com osimertinib. Por ausência de resposta clínica, o esquema terapêutico foi alterado para carboplatina, pemetrexed e pembrolizumab em novembro de 2020. Após início de terapêutica, o doente apresentou três internamentos, incluindo um por febre sem foco, tendo cumprido múltiplos ciclos de antibioterapia. Em fevereiro de 2021 o doente recorre novamente ao Serviço de Urgência por febre e agravamento da dispneia, apresentando-se hipotenso e taquicárdico, com a pele muito descamativa (que referiu ser consequência dos tratamentos, mas sem saber precisar o

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital de Sta. Luzia, Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano, Elvas, Portugal

²Assistente Hospitalar de Medicina Interna, CUF Sintra, Sintra, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.63>



Figura 1: Lesões de necrólise epidérmica tóxica faciais e úlceras da mucosa labial.

início); com crepitações basais esquerdas à auscultação pulmonar e com discretos edemas maleolares. Do estudo analítico a destacar: anemia agravada (Hb 8,7 g/dL), elevação dos parâmetros inflamatórios (leucocitose de 12 790/uL com neutrofilia e proteína C reativa 11,53 mg/dL), ligeiro agravamento da função renal (creatinina 1,6 mg/dL), citocolestase hepática de novo (elevação superior a duas vezes de aminotransferases e LDH com hiperbilirrubinemia) e hiperlactacidemia na gascimetria (lactato 3,3 mmol/L). Foi assumido um quadro séptico com disfunção multiorgânica, com provável ponto de partida

respiratório, para o qual foi medicado com antibioterapia de largo espectro. O doente apresentou boa evolução das disfunções, mas manteve picos febris recorrentes, que cediam mal ao paracetamol e outros antipiréticos, pelo que foi escalada a antibioterapia, apesar de rastreio séptico inicial negativo. O doente manteve agravamento clínico cutâneo, com descamação grave de quase a totalidade da pele (Figs. 1 a 4), e também com alterações da mucosa, nomeadamente com úlceras orais. A última toma de pembrolizumab tinha sido no início do mês de fevereiro, com aparecimento das primeiras lesões cutâneas alguns dias depois da administração deste fármaco. O caso foi revisto em reunião multidisciplinar, tendo-se verificado, para além do episódio de internamento por febre sem foco, outra vinda ao Serviço de Urgência, prévia ao internamento atual, por um quadro de febre, dispneia e alterações cutâneas, que tinham ligação temporal com a administração do pembrolizumab (cerca de 10 dias antes). Assim, e apesar de não se ter conseguido confirmação histológica, assumiu-se o diagnóstico de necrólise epidérmica tóxica secundária à terapêutica com pembrolizumab, e iniciou-se terapêutica com dexametasona endovenosa, assim como intensificação da hidratação tópica e terapêutica analgésica. Apesar desta terapêutica de suporte instituída, e antibioterapia de largo espectro, o doente evoluiu desfavoravelmente, acabando por falecer no internamento.

Discussão

A NET é uma entidade rara, com gravidade significativa e mortalidade em 25% a 30% dos casos.^{10,11} Nos casos



Figura 2: Lesões de necrólise epidérmica tóxica das mãos.



Figura 3: Lesões de necrólise epidérmica tóxica dos pés.

reportados de NET associada a pembrolizumab, para além da suspensão do fármaco causador, foram também administradas terapêuticas imunossupressoras (corticoterapia, infliximab, imunoglobulina humana endovenosa, ciclosporina e plasmaferese), com um desfecho favorável na maioria dos

casos, mas ainda assim com cinco fatalidades.⁷⁻⁹ No caso apresentado, foi assumido inicialmente um quadro séptico primário sem levantar a hipótese de sépsis no contexto de toxidermia, levando assim a um diagnóstico tardio de NET sem possibilidade de iniciar terapêuticas imunossupressoras, com possibilidade de melhorar o prognóstico. Dado o uso exponencial de imunoterapia na neoplasia do pulmão de não pequenas células,^{1,3} é também previsível um aumento na incidência dos seus efeitos adversos, e consequentemente de NET. Com este caso clínico pretendemos enfatizar a necessidade de uma elevada suspeita diagnóstica para reconhecimento e tratamento precoce desta doença, com vista à diminuição da sua morbidade e mortalidade. ■

Declaração de Contribuição

MBQ, DNS – Elaboração, desenho e redação do artigo.

ACR, LCB, ACB – Revisão das versões do artigo e revisão crítica do conteúdo

MMD - Revisão das versões do artigo e revisão crítica do conteúdo e aprovação final

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Contributorship Statement

MBQ, DNS – Elaboration, design and writing of the article.

ACR, LCB, ACB – Review of article versions and critical revision of content



Figura 4: Lesões de necrólise epidérmica tóxica do tronco.

MMD - Review of article versions and critical review of content and final approval

All authors approved the final draft

Recebido / Received: 2023/05/24

Aceite / Accepted: 2023/08/07

Publicado online / Published online: 2023/11/29

Responsabilidades Éticas

Responsabilidades Éticas Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido. Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2023.

Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2023. Re-use permitted under CC BY. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

M-Bessa Quelhas - marianabquelhas@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Hospital de Elvas, Unidade Local de Saúde Norte Alentejano, Elvas, Portugal

Rua Mariana Martins, Fonte Nova, 7350-954 Elvas, Portugal

REFERÊNCIAS

1. Tang S, Qin C, Hu H, Liu T, He Y, Guo H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospects. *Cells*. 2022;11:320. doi:10.3390/cells11030320.
2. Bugalho A, Morais A e Ferreira AJ. *Pneumologia Fundamental*. LIDEL. 1ª ed. 2019.
3. Lim SM, Hong MH, Kim HR. Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Perspectives. *Immune Netw*. 2020;20:e10. doi:10.4110/in.2020.20.e10.
4. Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15:1111-22. doi:10.1080/21645515.2019.1571892.
5. Ema.europa.eu [homepage na Internet]. Resumo das características do medicamento – Pembrolizumab. [consultado 18 Feb 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>.
6. Gomes N, Sibaud V, Azevedo F, Magina S. Cutaneous Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Acta Med Port*. 2020;33:335-43. doi: 10.20344/amp.12424.
7. Neema S, Sathu S, Vasudevan B, Shreshta S, Bhatt S, Lekshmi Priya K. Pembrolizumab-induced toxic epidermal necrolysis: A rare cause of severe adverse drug reaction. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023;89:589-91. doi: 10.25259/IJDVL_612_2022.
8. Chow K, O'Leary C, Paxton-Hall F, Lambie D, O'Byrne K. Pembrolizumab-induced toxic epidermal necrolysis: case report. *Oxf Med Case Rep*. 2022;3,112-4. doi: 10.1093/omcr/omac025.
9. Borg L, Buhagiar M, La Ferla E, Pisani D, Said J, Boffa M. Pembrolizumab-Induced Toxic Epidermal Necrolysis. *Case Rep Oncol*. 2022;887-93. doi: 10.1159/000526931.
10. Labib A, Milroy C. Toxic Epidermal Necrolysis. [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
11. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:39. doi: 10.1186/1750-1172-5-39.