

# ERITEMA PIGMENTAR FIXO GENERALIZADO APÓS O USO DE CARBAMAZEPINA: RELATO DE UM CASO<sup>1</sup>

GUSO, Ramiro Francisco<sup>2</sup>

HOMEM, Camille Power<sup>3</sup>

POSSEBON, Adriana Tomazzoni<sup>4</sup>

FISTAROL, Daiana<sup>5</sup>

LUDWIG, Iasmim Nakita<sup>6</sup>

MADUREIRA, Eduardo Miguel Prata<sup>7</sup>

CLARINDO, Marcos Vinícius<sup>8</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Este artigo descreve um caso de Eritema Pigmentar fixo Generalizado seguido por revisão da literatura.

**Objetivo:** Relatar o caso de Eritema Pigmentar Fixo Generalizado após o uso de Carbamazepina, e fazer revisão de literatura sobre o tema. **Metodologia:** Este projeto de estudo de caso utiliza de metodologia qualitativa, descritiva e longitudinal, tendo como amostra uma paciente com Eritema Pigmentar Fixo Generalizado, sendo realizada coleta de dados por meio da análise de prontuário, assim verificando a evolução da paciente a partir do registro de anamnese, exame físico, diagnóstico e tratamento, desde a sua admissão no Hospital São Lucas. A coleta destes dados será realizada após o projeto ser encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Assis Gurgacz – FAG. Os dados obtidos serão analisados a fim de abordar o quadro clínico, histopatológico e a evolução da paciente.

**Palavras-chave:** Eritema Pigmentar Fixo, Generalizado, Carbamazepina, Hiperpigmentação.

## GENERAL POTENTIAL FIXED ERYTHEMA AFTER THE USE OF CARBAMAZEPINE: A CASE REPORT.

## ABSTRACT

**Introduction:** This project describes a case of Generalized Fixed Pigmented Erythema followed by a review of the literature. **Purpose:** To report the case of Generalized Fixed Pigmented Erythema after the use of Carbamazepine, and to review the literature on the subject. **Methodology:** This case study project uses a qualitative, descriptive and longitudinal methodology, with a patient with Generalized Fixed Pigmented Erythema as a sample. Data collection was performed through the chart analysis, thus verifying patient evolution from the registry Anamnesis, physical examination, diagnosis and treatment, since his admission to Hospital São Lucas. The collection of these data will be carried out after the project has been forwarded and approved by the Ethics and Research Committee of the Faculdade Assis Gurgacz - FAG. The data obtained will be analyzed in order to address the clinical, histopathological and evolution of the patient.

**KEYWORDS:** Fixed Pigmented Erythema, Generalized, Carbamazepine, Hyperpigmentation.

<sup>1</sup> Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), do curso de Medicina, do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

<sup>2</sup> Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: ramiro.gusso@hotmail.com

<sup>3</sup> Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário FAG.

<sup>4</sup> Acadêmica do curso de Medicina na Universidade Unioeste.

<sup>5</sup> Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário FAG.

<sup>6</sup> Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário FAG.

<sup>7</sup> Orientador. Economista. Mestre em Desenvolvimento Econômico. Professor do Centro Universitário FAG e da Faculdade Dom Bosco. E-mail: eduardo@fag.edu.br.

<sup>8</sup> Co-orientador. Médico Dermatologista da Clínica Dermatológica Dr. Empinotti.

## **1. INTRODUÇÃO**

As reações adversas a drogas podem se manifestar de diferentes formas e com gravidade variável, podendo apresentar envolvimento cutâneo associado ou não a acometimento sistêmico (SAMPAIO.2007). Podem apresentar diversas etiologias, dentre elas predisposição constitucional, distúrbios enzimáticos, imunológicos e interações medicamentosas. (SAMPAIO.2007).

Essas complicações dermatológicas estão bem descritas por exemplo no caso de fenômenos necróticos cutâneos relacionados a Ergotamina e derivados, impregnação amarelada em pele e mucosas associado a determinadas medicações como a Atebrina e a ocorrência de quelite e alopecia difusa causados por das isotretinoína.. (SAMPAIO.2007).

O Eritema Pigmentar Fixo (EPF) é uma reação adversa a droga com acometimento cutâneo que pode ocorrer em período variável após o uso da medicação. Apresenta-se geralmente como lesão cutânea eritemato-pigmentada com recidivas no mesmo local caso ocorra novo uso do fármaco envolvido. As lesões podem afetar qualquer parte da superfície do corpo, porém as áreas mais afetadas são face, dorso das mãos, genitália, membros ou boca (DU VIVIER.2002).

Esse relato tem o objetivo de apresentar o caso de uma paciente diagnosticada com Eritema Pigmentar Fixo extenso após uso de Carbamazepina.

## **2. DESENVOLVIMENTO**

O Eritema Pigmentar Fixo (EPF) apresenta-se como lesões cutâneas eritematopigmentares, sendo de forma oval ou circular, bem delimitadas e com recidivas nos mesmos locais das lesões prévias após o uso de certos medicamentos predisponentes; porém novas lesões podem surgir simultaneamente em outras áreas. Não costuma se apresentar como hiperpigmentação cutânea difusa (ORTONNE e BISSETT, 2008). Pode estar relacionado à ação direta da droga ou ser secundário a alterações envolvendo o metabolismo da droga (HLA).

As lesões causadas pelo EPF podem variar em relação a localização e tamanho das lesões, porém demonstram preferência pelas áreas das mãos, pés, rosto e genitais. Os pacientes podem apresentar queimação e prurido local, mas mais frequentemente as lesões são assintomáticas.

O diagnóstico pode ser dificultado pelo uso concomitante de diversas drogas, exigindo dessa forma histórico clínico detalhado. Qualquer fármaco pode potencialmente causar EPF, porém há uma série de drogas que apresentam maior risco, entre elas: Clofamizina, Antimalárico,

Tetraciclina, Arsênio, Contraceptivos, compostos contendo Ouro, Prata, Hidantoínas, entre outros. (AZULAY.2008).

Em avaliação histopatológica, nos estágios agudos, há similaridade com o eritema multiforme, havendo borramento da junção dermoepidérmica e necrose da região inferior da epiderme. Nas lesões menos ativas, a epiderme é relativamente normal, mas a derme apresenta-se edematosa e com infiltrado linfocítico perivascular. Posteriormente, há aumento na melanina da epiderme e dentro dos melanófagos da derme. O autor afirma que, em casos de múltiplas reações bolhosas, a lesão assemelha-se a uma necrólise epidérmica tóxica localizada, o que pode dificultar o diagnóstico devido a similaridade das lesões. (DU VIVIER.2002).

Não existe tratamento específico para o EPF, sendo a interrupção da medicação a principal medida nesses casos, visto que as lesões tendem a regredir espontaneamente. Recomenda-se a substituição do fármaco envolvido por droga de outra classe quando isso for possível. Casos específicos podem se beneficiar do uso de agentes clareadores como hidroquinona e ácido azelaico.

### **3. MATERIAL E MÉTODO**

O presente trabalho se encontra em cumprimento com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, visto se tratar de pesquisa com ser humano. Previamente à sua realização, este foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz por meio do Parecer nº 5219.

O relato trata-se de uma pesquisa aplicada, qualitativa e descritiva realizada de maneira longitudinal, sendo a coleta de dados realizada através da análise dos prontuários da paciente, no Hospital São Lucas. A técnica bibliográfica teve como base científica artigos encontrados em banco de dados do PUBMED, MEDLINE, CIRCULATION e SCIELO, dos últimos 20 anos, bem como literaturas atualizadas que descrevem a citada patologia.

### **4. APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO**

Paciente do sexo feminino de 39 anos teve o diagnóstico de astrocitoma de SNC decorrente de investigação de quadro convulsivo de início recente. Paciente apresentava crises tonico-clônico generalizadas havia 2 meses quando foi realizada tomografia computadorizada de crânio que evidenciou massa expansiva em SNC. Apresentou total controle dos episódios convulsivos após

início de Carbamazepina por via oral na dosagem de 100mg de 8 em 8 horas. Quatro meses após, passou a desenvolver quadro de pigmentação difusa da pele, atingindo sua maior intensidade após 10 dias de seu início, quando houve estabilização.

O quadro era disseminado, com pigmentação homogênea e poupava apenas unhas e mucosas. Na investigação notamos níveis hematimétricos normais, além de função renal e hepática preservadas. Apresentava ferritina de 90mg/dl, índice de saturação da transferrina de 31% e cortisol sérico das 8 horas de 34µg/dl. Exame histopatológico de fragmento cutâneo evidenciou infiltrado linfocitário em derme papilar com degeneração vacuolar da camada basal e incontinência pigmentar.

A apresentação clínica e histopatológica corroboraram a hipótese de EPF. A Carbamazepina foi substituída por Ácido Valpróico para o controle do quadro convulsivo, obtendo melhora parcial da hiperpigmentação após 6 meses de evolução.

## **5. DISCUSSÃO**

A Hiperpigmentação cutânea pode ser a manifestação clínica de diversas patologias e de diferentes causas, como exemplo a Insuficiência Adrenal e a Hemocromatose. A Doença de Addison é uma patologia caracterizada pelo acometimento da suprarrenal, que pode se manifestar pela hiperpigmentação cutânea, ungueal e de mucosas. Nesse caso o estímulo a hiperpigmentação decorre da produção de hormônio melanotrópico concomitantemente a produção de ACTH pela hipófise

A Hemocromatose tanto a hereditária, quanto a secundária é uma doença caracterizada pelo acúmulo de ferro no organismo, cursa com alterações de glicemia, hepáticas e hiperpigmentação cutânea. A hiperpigmentação secundária a Hemocromatose é um sinal tardio na evolução da doença, havendo a recomendação de realizar esse diagnóstico em fases prévias à hiperpigmentação cutânea.

No caso relatado não havia sinais ou sintomas que fortalecessem a hipótese de Doença de Addison ou Hemocromatose hereditária, exceto pela única manifestação plausível nessas afecções, a hiperpigmentação. De qualquer forma esses quadros foram descartados através de investigação laboratorial específica. Ademais, suas manifestações cutâneas guardavam base temporal com o início da carbamazepina, droga iniciada para controle das crises convulsivas decorrentes de lesão neoplásica de SNC.

O quadro poderia se encaixar na hipótese de Eritema Pigmentar Fixo, e a droga suspeita de causa-lo seria a Carbamazepina, um anticonvulsivante aromático. Entretanto chamava atenção a exuberância de distribuição das lesões, o que não é comum nessa farmacodermia. Em busca de mais informações que auxiliassem na conclusão diagnóstica do quadro, optamos por realizar biópsia incisional de fragmento cutâneo, com envio do material para análise histopatológica. Podemos notar infiltrado linfocitário em derme papilar com degeneração vacuolar da camada basal e incontinência pigmentar, dados esses clássicos de Eritema Pigmentar Fixo.

Sob suspeita de Eritema Pigmentar Fixo disseminado, optamos por trocar a carbamazepina por ácido valpróico, um anticonvulsivante não aromático, e que desta forma, minimizaria o risco de piora do quadro. Paciente permaneceu por meses em acompanhamento em ambulatório de neurologia e de Dermatologia, sendo que nessas avaliações subsequentes podemos ter a clara certeza de sua melhora cutânea, com seu fofotipo aproximando-se cada vez mais ao fototipo que inicialmente apresentava.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Descrevemos o caso clínico de uma paciente que se apresentava com hiperpigmentação difusa, e que em sua investigação teve o diagnóstico de EPF, sobretudo com base nos achados histopatológicos. Apesar da manifestação cutânea exuberante teve melhora clínica apenas com a substituição da medicação envolvida em sua gênese, de forma semelhante aos casos localizados de EPF.

## REFERÊNCIAS

ABDEL-MALEK, Z. E KADEKARO, AL pigmentação humana: a sua regulação pela luz ultravioleta e por endócrina, parácrina e fatores autócrinos. *In*: NORDLUND, J. J.; BOISSY, R. E.; AUDIÊNCIA, V. J.; KING, R. A.; OETTING, W. S.; ORTONNE, J. P. **O sistema pigmentar**. 2. ed. Malden, MA , Blackwell Publishing, 2006.

ARON, D.C., FINDLING, J.W. & TYRRELL, J.B. (2004) **Glucocorticoid & Adrenal Androgens**. *In Basic & Clinical Endocrinology* eds. F. S. Greenspan & D. G. Gardner). McGraw-Hill.

AZULAY R.D.; AZULAY-ABULAFIA L. **Dermatologia**. 5. ed. 2008.

BISSETT DL, ROBINSON L, RALEIGH P, MIYAMOTO K, HAKOZAKI T, LI J, KELM G. **Redução na Aparência da Hiperpigmentação Facial por N-Acetil Glucosamina Tópica**. Procter e Gamble Company.2007.

CAYCE, KA, MCMICHAEL, AJ, E FELDMAN, SR **considerações étnicas no tratamento de pacientes hispânicos e latino-americanos com hiperpigmentação**. Br J Dermatol . 2004.

CENSO DERMATOLÓGICO DA SBD. **Brazilian Society of Dermatology** – Dermatological. 2015.

CESTARI, T. F.; DANTAS, L. P.; BOZA, J. C. Hiperpigmentações adquiridas. **An Bras Dermatol**. 2014.

DUBEY A, PRABHU S, SHANKAR P, SUBISH P, PRABHU M, MISHRA P. **Cutaneous adverse drug reactions to modern medicines and initial experiences from a spontaneous adverse drug reaction reporting program in a tertiary care teaching hospital of Western Nepal**. JPAD. 2005.

DU VIVIER ANTHONY, PHILLIP H. MCKEE. **Atlas of Clinical Dermatology**. 3. ed. 2002.

ENSINA, L. F. Conhecendo melhor as reações de hipersensibilidade a drogas no Brasil. **Rev. Bras. Alerg**. 2012.

HAKOZAKI, T.; MINWALLA, L.; ZHUANG, J.; CHHOA, M.; MATSUBARA, A.; MIYAMOTO, K.; GREATENS, A.; HILLEBRAND, G. G.; BISSETT, D. L.; BOISSY, R. E. **O Efeito da Niacinamida na Redução da Pigmentação Cutânea e Supressão da Transferência de Melanosoma**. Pesquisa e Desenvolvimento do Departamento Procter e Gamble do Extremo Oriente, 2002.

HALDER, R. M. E.; NORDLUND, J. J. **O tratamento tópico de desordens pigmentares**. In: NORDLUND, J. J.; BOISSY, R. E.; AUDIÊNCIA, V. J.; KING, R. A.; OETTING, W. S.; ORTONNE, J. P **O sistema pigmentar** 2. ed. Malden, MA ,Blackwell Publishing ; 2006.

KIMBALL, A. B.; KACZVINSKY, J. R.; LI, J.; ROBINSON, L. R.; MATTS, P. J.; BERGE, C. A.; MIYAMOTO, K.; BISSETT, D. L. **Redução da Aparência de Hiperpigmentação Facial após o Uso de Hidratantes com uma Combinação de Niacinamida Tópica e N-Acetil Glucosamina: Resultados de um Ensaio Randomizado, Duplamente Cego, Controlado por Veículo**. Harvard Medical School.2009.

MATTS, P. J.; DYKES, P. J. E.; MARKS, R. A distribuição de melanina na pele determinada in vivo. **Br J Dermatol** . 2007.

ORTONNE, J. P.; BISSETT, D. L. Latest insights into skin hyperpigmentation. **J Investig Dermatol Symp Proc**. 2008.

PANDYA, A. G. E.; GUEVARA, I. L. Distúrbios da hiperpigmentação. **Dermatol Clin** . 2000.

PICHLER, W. J. Delayed drug hypersensitivity reactions. **Ann Intern Med**. 2003.

SANTOS, F.; QUITÉRIO, L.; PINTO, V.; GOMES, L. Farmacodermia: Identificação dos tipos, medicamentos envolvidos e classes farmacológicas que acometem pacientes internados na clínica dermatológica. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv.** São Paulo, 2015.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 3. ed. 2007.

SHIOHARA, T.; MIZUKAWA, Y. Fixed drug eruption: a disease mediated by selfinflicted responses of intraepidermal T cells. **Eur J Dermatol** 2007.

SILVARES, M.; ABBDADE, L.; LAVEZZO, M.; GONÇALVES, T.; ABBADE, J. F. Reações cutâneas desencadeadas por drogas. **An. Brasileira de Dermatologia**, 2008.

WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S.; GILCHREST, B. A.; PALLER, A. S.; LEFFELL D. J. **Fitzpatrick-Tratado de Dermatologia**. 7. ed. 2011.