



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

GONÇALO TOURAI DE MATOS RIBEIRO CANHÃO

Síndrome de Lyell: Uma Revisão Clínica e Terapêutica

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA PLÁSTICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR JOSÉ LUÍS DE ALMEIDA CABRAL

DR.  CARLA SUSANA LOPES PINHEIRO SILVA

MARÇO/2022

Síndrome de Lyell: Uma Revisão Clínica e Terapêutica

Gonçalo Tourais de Matos Ribeiro Canhão¹;

Carla Susana Lopes Pinheiro Silva²;

José Luís de Almeida Cabral³.

¹ Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.

² Assistente Associada de Anatomia I, Anatomia II e Cirurgia Plástica e Reconstructiva na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal; Médica Especialista em Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

³ Professor Regente de Cirurgia Plástica e Reconstructiva na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal; Médico Especialista em Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Endereços de correspondência:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Pólo III – Pólo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas, Coimbra

3000-548 Coimbra

goncalo.canhao.98@hotmail.com

cslpinheiro@gmail.com

jlacabral@gmail.com

Conteúdos

Resumo	1
Introdução	3
Materiais e Métodos	5
Discussão	6
Conclusão	26
Agradecimentos	27
Referências	28

Resumo

A Síndrome de Lyell é uma condição dermatológica rara com uma elevada mortalidade e com sérias consequências na vida dos sobreviventes. Apesar de ter sido descrita pela primeira vez em 1956, a sua fisiopatologia permanece incerta, principalmente quanto aos seus mecanismos, embora determinadas vias de apoptose celular pareçam ter um papel fundamental tanto no desencadear da própria apoptose como na ativação de linfócitos T, nomeadamente as mediadas por fator de necrose tumoral, fas-fasl e granulicina. De uma forma geral, existe consenso quanto à sua etiologia e clínica. Trata-se de uma necrólise generalizada da epiderme que surge por reação imunológica descontrolada a um fármaco ou a um dos seus metabolitos, destacando-se como mais preponderantes o cotrimoxazol e o alopurinol. Esta reação provoca uma descamação maciça de toda a espessura da epiderme em toda a superfície corporal, mas com maior incidência no tronco, nos membros superiores e na face. As suas complicações tendem a ser severas, destacando-se os quadros sépticos que são responsáveis por mais de metade da mortalidade associada a esta síndrome. Quase todos os sobreviventes são alvo de algum tipo de seqüela a longo prazo, sendo muito frequentes as anomalias da cicatrização e da pigmentação cutânea. Relativamente ao seu tratamento, surgem muitas opiniões distintas, e até mesmo contraditórias, particularmente incidentes nas novas modalidades terapêuticas do campo da imunomodulação, que têm sido estudadas ao longo dos anos. É, todavia, pacífico considerar a terapêutica de suporte como a única com evidência suficientemente forte sobre o seu impacto no prognóstico e na mortalidade, que, apesar de num ritmo lento, têm vindo a melhorar com a evolução geral dos cuidados de saúde. Como conclusão, é imperativo afirmar que são necessários mais estudos sobre as novas terapêuticas potenciais, com maiores amostras populacionais e maior rigor científico. Adicionalmente, também deverá ser promovida uma investigação sobre a fisiopatologia básica, designadamente a nível biomolecular, possibilitando uma otimização da gestão dos doentes e, acima de tudo, permitindo uma prevenção mais eficaz desta doença.

Palavras-chave: Lyell; NET; ALDEN; IVIG; terapêutica; SCORTEN.

Abstract

Toxic Epidermal Necrolysis is a rare dermatological condition with high mortality and serious consequences on the life of those who survive. Despite having been first described in 1956, its pathophysiology remains uncertain, mainly regarding its mechanisms, although it seems that certain apoptosis pathways are key in starting keratinocytes' apoptosis and in activating T cells, especially those mediated by tumour necrosis factor, fas-fasl and granulysin. From a general point of view, its aetiology and presentation are consensual. It is defined as a generalized necrolysis of the epidermis that occurs as an uncontrolled immune response to a specific drug or one of its metabolites, highlighting cotrimoxazole and alopurinol as the most important ones. This necrolysis leads to massive shedding of the epidermal layer of the skin, with stronger incidence in the torso, upper limbs and face. Its complications tend to be severe, noting that septic complications are responsible for over half of the disease's mortality. Nearly all survivors develop any kind of long-term sequelae, namely cicatrisation and skin pigmentation anomalies. When it comes to treatment, many different opinions arise, even contradictory ones, more importantly regarding immunomodulation therapies that have been the focus of several studies through the years. It is safe to state that supportive therapy is the only modality that has significantly strong evidence backing its efficacy in reducing mortality and improving prognosis, which, albeit at a slow pace, have improved in the past years as general health care quality increased. In conclusion, it is imperative to say that more research is needed for new potential therapies, with bigger study populations and more scientific rigor. Likewise, investigation towards its basic pathophysiology should also be promoted, mainly at a biomolecular level, allowing for better prevention of this illness.

Keywords: Lyell; TEN; ALDEN; IVIG; therapeutics; SCORTEN.

Introdução

A Síndrome de Lyell, também conhecida como Necrólise Epidérmica Tóxica (NET, ou *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), é uma condição dermatológica rara de grande severidade clínica.⁽¹⁻³⁾ Foi descrita pela primeira vez em 1956 por Alan Lyell,⁽⁴⁾ a quem deve o nome, e, na maioria dos casos, ocorre após exposição a certos grupos de fármacos, representando cerca de 1% de todas as hospitalizações por reações adversas medicamentosas (RAMs).⁽¹⁾ Em termos de apresentação clínica, a Síndrome de Lyell está bem descrita e é caracterizada por necrólise mucocutânea generalizada, com formação de bolhas e destacamento da epiderme, afetando mais de 30% da área de superfície corporal total (*total body surface area*, TBSA).^(3,5,6) Esta síndrome é rara, com uma incidência anual de 1-2 casos por 1.000.000 de habitantes.⁽¹⁾ A sua mortalidade é significativamente elevada, variando entre 25-35%,⁽⁵⁾ mas podendo atingir os 50-70%,⁽²⁾ dependendo das fontes.

A sua fisiopatologia não é ainda perfeitamente conhecida, postulando-se várias teorias de mecanismos autoimunes que culminam em apoptose e necrose dos queratinócitos. Sabe-se, contudo, que a resposta imunitária é mediada por células, nomeadamente linfócitos T.^(1,2,6,7) Têm sido propostas teorias de mecanismos de apoptose celular que possam estar envolvidas no desenvolvimento desta necrólise mucocutânea generalizada, nomeadamente a via do fator de necrose tumoral (TNF), a via FasL e a ação de granzimas como a granzulina.^(1,6-8)

É consensual que, para usufruírem das melhores condições de tratamento e para garantir as maiores taxas de sobrevivência, os doentes com Síndrome de Lyell deverão ser preferencialmente admitidos e tratados em Unidade de Queimados. De momento, apesar de terem sido estudadas e propostas novas modalidades terapêuticas, nomeadamente imunomoduladoras, o único tratamento comprovadamente eficaz e amplamente utilizado é o constituído pelas medidas gerais de suporte, sendo de referir que os estudos realizados necessitam de maiores amostras populacionais para que os resultados sejam estatisticamente significativos.^(1,3,7,9-11)

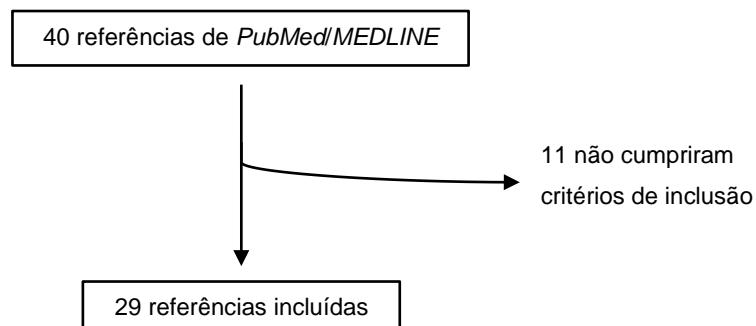
A Síndrome de Lyell é, por todos os motivos referidos, um importante alvo de estudo, com muito potencial para novas descobertas. Serve o presente trabalho para rever e reunir a informação e evidência científica atualmente disponíveis sobre os fundamentos clínicos e terapêuticos desta Síndrome. Foram encontrados muitos pontos de convergência e concordância entre vários autores, assim como potenciais alvos de investigação, tanto na área da fisiopatologia como na área do tratamento, mas também foram encontrados alguns temas de discórdia e controvérsia, que necessitam melhor clarificação para se atingir uma gestão otimizada do doente.

Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas:

AINE – Anti-inflamatório não-esteróide;
ALDEN – *Algorithm of Drug causality in Epidermal Necrolysis*;
ALT – Alanina aminotransferase / AST – aspartato aminotransferase;
ANA – Anticorpo antinuclear;
ARDS – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda;
AU – Azoto ureico;
BFO – Broncofibroscopia óptica;
CD – *Cluster* de diferenciação;
CID – Coagulação Intravascular Disseminada;
DRESS – *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*;
EM – Eritema Multiforme;
FasL – Ligando do recetor Fas;
FC – Frequência cardíaca;
FMO – Falência multiorgânica;
GVHD – Doença Enxerto-versus-Hospedeiro;
HBPM – Heparina de baixo peso molecular;
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana;
HLA – Antígeno Leucocitário Humano;
HSV – Vírus Herpes Simplex;
IL – Interleucina;
IVIG – Imunoglobulina G intravenosa;
LES – Lúpus Eritematoso Sistémico;
MHC – Complexo *Major* de Histocompatibilidade;
MRSA – *Staphylococcus aureus* metilino-resistente;
NAC – N-acetilcisteína;
NET – Necrólise Epidérmica Tóxica / TEN – *Toxic Epidermal Necrolysis*;
NK – *Natural Killer*;
PTSD – Síndrome de Stress Pós-Traumático;
RAM – Reação adversa medicamentosa;
SCORTEN – *Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*;
SIRS – Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica;
SJS – Síndrome de Stevens-Johnson;
SSA e SSB – Antígenos nucleares solúveis A e B;
SSSS – Síndrome de Pele Escaldada Estafilocócica;
TBSA – Área de superfície corporal total;
TNF – Fator de Necrose Tumoral;
TRAIL – Ligando Indutor de Apoptose Relacionado com o TNF;
TSA – Teste de Sensibilidade a Antibióticos;
VASPR – Vacina anti-Sarampo, Parotidite Epidémica e Rubéola;
VPN – Valor preditivo negativo;
VPP – Valor preditivo positivo;
VRE – *Enterococci* resistentes à vancomicina.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa da literatura médica referente à Síndrome de Lyell e à Síndrome de sobreposição Stevens-Johnson/Síndrome de Lyell (SJS/TEN), publicada em Inglês, no período compreendido entre 01/01/2001 e 31/12/2021, utilizando as bases de dados informáticas *PubMed* e *MEDLINE*, com os termos de pesquisa “Toxic Epidermal Necrolysis”, “TEN”, “Lyell’s syndrome”, “SJS/TEN”, “ALDEN”, “SCORTEN” e “IVIG”. Após uma leitura cuidadosa dos Resumos/*Abstracts*, foram selecionados apenas os artigos que se incluíam no espectro da Síndrome de Lyell e/ou da Síndrome de sobreposição Stevens-Johnson/Síndrome de Lyell (SJS/TEN). Todos os artigos que não cumpriram estes critérios foram excluídos do trabalho, tendo sido incluídos artigos de revisão, estudos prospectivos, estudos retrospectivos e estudos de caso. Os artigos foram compilados e estudados pelos Autores, destacando-se as passagens de interesse, que foram comparadas entre si, sinalizando os pontos de convergência e os pontos de discordância entre os vários autores.



Discussão

A Síndrome de Lyell, ou Necrólise Epidérmica Tóxica, é uma condição dermatológica rara de grande severidade,⁽¹⁻³⁾ que é inserida num espectro onde também se encontram a Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a Síndrome de sobreposição SJS/TEN.^(3,5) Estas três síndromes são caracterizadas por um aparecimento súbito de febre alta, necrólise mucocutânea extensa e toxicidade sistêmica geralmente em resposta à administração de determinados fármacos e/ou grupos de fármacos.^(1,2) Alguns autores consideram que a SJS e a Síndrome de Lyell são apenas uma só entidade, dadas as suas similaridades e a sua difícil distinção, a que chamaram SJS/TEN.⁽⁶⁾ Definiu-se, por uma questão de sistematização académica, que os casos de necrólise epidérmica que afetassem menos de 10% TBSA seriam considerados SJS e que os que afetassem mais de 30% da TBSA seriam Síndrome de Lyell, situando no intermédio a Síndrome de sobreposição SJS/TEN.^(3,5)

1) Epidemiologia:

Do ponto de vista epidemiológico, a Síndrome de Lyell tem uma incidência global anual de 1-2 casos por 1.000.000 habitantes. A sua mortalidade ronda, em média, os 25-35%, podendo atingir os 50-75% se não for abordada da forma adequada.^(1,2,5,6) Esta síndrome representa cerca de 1% de todas as hospitalizações por RAMs.⁽¹⁾ Sabe-se que a incidência de Síndrome de Lyell é 1.000 vezes superior na população seropositiva para HIV, rondando, nestes indivíduos, 1 caso por 1.000 habitantes por ano.⁽³⁾ Embora possa ocorrer em qualquer idade, apresenta uma distribuição bimodal, com dois picos de incidência: um até aos 5 anos e outros após os 64 anos. Afeta mais o sexo feminino, numa proporção de 2:1 ou até mesmo 3:1.⁽¹⁾

2) Etiologia:

Na maioria dos casos (80-85%) a sua génese está ligada a uma reação idiossincrática à administração de certos grupos farmacológicos, independentemente da dose,^(1,2,6) mas é importante referir que há uma pequena percentagem de doentes que podem desenvolver Síndrome de Lyell por mecanismos não-farmacológicos ainda não conhecidos.⁽¹²⁾ Mais de 220 fármacos diferentes foram já associados, com maior ou menor frequência, ao aparecimento de Síndrome de Lyell.^(3,5) Não havendo um teste fidedigno que comprove de forma conclusiva a causalidade entre a administração de um fármaco específico e o desenvolvimento de Síndrome de Lyell, principalmente porque esta toma raramente é isolada, é prudente falar apenas de uma suspeição e de uma probabilidade de um agente causal.⁽³⁾ Para avaliar o risco de ocorrência de TEN, foi criado um algoritmo de causalidade farmacológica em necrólise epidérmica (ALDEN), cujo uso tem sido validado como ferramenta de referência.⁽⁶⁾ Este algoritmo fornece uma avaliação individual da causalidade, permitindo reduzir os custos associados ao tratamento destes doentes. O ALDEN (Tabela 1) permite também informar o doente sobre o potencial fármaco causal, que passa a estar contraindicado, no seu caso. Este algoritmo, sendo específico das síndromes Stevens-Johnson e de Lyell, avalia seis parâmetros: 1) o intervalo de tempo entre o início da terapêutica e o dia de aparecimento dos primeiros sintomas (dia índice); 2) a probabilidade de o fármaco estar presente no sistema no momento em que ocorreu a reação; 3) o *prechallenge* ou

rechallenge – ocorrência de uma qualquer RAM ou após a toma prévia do fármaco ou após a sua reintrodução; 4) o *dechallenge* – melhoria clínica de uma RAM após a cessação do fármaco; 5) a notoriedade do fármaco; 6) outras causas possíveis que expliquem os sintomas. O cálculo do score é atribuído a cada um dos fármacos a que o doente tenha sido exposto, variando entre -12 e +10. A sua aplicação permite dividir os fármacos em cinco categorias (Tabela 2): muito provável, se superior ou igual a 6; provável, se entre 4 e 5; possível, se entre 2 e 3; improvável, se entre 0 e 1; ou muito improvável, se inferior a 0.⁽¹²⁾ Segundo este algoritmo, o cotrimoxazol e o fenobarbital serão os fármacos de maior risco para o desenvolvimento de Síndrome de Lyell, seguidos dos outros anticonvulsivantes, dos restantes antibióticos e do alopurinol.⁽¹³⁾ De entre os vários fármacos com desenvolvimento de Síndrome de Lyell (Tabela 3), os mais frequentes são: as sulfonamidas, especialmente o cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol), representando quase 33% de todos os casos em adultos; os antiepiléticos aromáticos, nomeadamente a fenitoína (o mais frequente por Síndrome de Lyell em idade pediátrica), a carbamazepina e o fenobarbital; o alopurinol; as penicilinas orais; os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) com semivida longa, dos quais se destacam os derivados da pirazolona e os oxícam; e, mais recentemente, a nevirapina e a lamotrigina.^(1,3,5-7,9) Contudo, existem factores confundidores que podem condicionar a identificação de um fármaco causal. Por exemplo, as penicilinas orais, o paracetamol e os corticosteroides são fármacos que podem ser usados para tratar sintomas precoces e inespecíficos de Síndrome de Lyell.⁽¹²⁾ O risco de desenvolvimento da Síndrome de Lyell está geralmente limitado aos primeiros dois meses de tratamento,^(7,12) sendo o período mais crítico as primeiras três semanas de tratamento.^(3,9) Por este motivo, considera-se que uma toma prévia de um fármaco sem qualquer RAM diminui a probabilidade de ser esse o fármaco causal.⁽¹²⁾

Tabela 1. Algoritmo de causalidade farmacológica para necrólise epidérmica (ALDEN).⁽¹²⁾

Crítérios	Valores	Regras de aplicação
Intervalo de tempo entre a toma e o dia de início dos sintomas (dia índice)	Sugestivo +3	De 5 a 28 dias.
	Compatível +2	De 29 a 56 dias.
	Provável +1	De 1 a 4 dias.
	Improvável -1	Mais de 56 dias.
	Excluído -3	Fármaco iniciado no dia índice.
		No caso de haver uma reação prévia ao mesmo fármaco, considera-se “sugestivo +3” de 1 a 4 dias e “provável +1” de 5 a 56 dias.
Probabilidade de o fármaco estar no sistema	Definitiva +0	Fármaco administrado até ao dia índice ou cessado num momento em que se encontra a menos de 5 tempos de semivida de eliminação do dia índice.
	Duvidosa -1	Fármaco cessado num momento em que se encontra a mais de 5 tempos de semivida de eliminação do dia índice, mas funções renal e/ou hepática alteradas ou presença de suspeição de interações farmacológicas.
	Excluída -3	Fármaco cessado num momento em que se encontra a mais de 5 tempos de semivida de eliminação do dia índice, com funções renal e hepática preservadas e sem suspeita de interações farmacológicas.
<i>Prechallenge</i> ou <i>rechallenge</i>	Positivo especificamente para a doença e para o fármaco +4	Ocorrência de SJS/TEN após o uso do mesmo fármaco.
	Positivo especificamente para a doença ou para o fármaco +2	Ocorrência de SJS/TEN após o uso de um fármaco similar ou ocorrência de outra reação adversa ao mesmo fármaco.
	Positivo inespecificamente +1	Ocorrência de outra reação adversa a um fármaco similar.
	Desconhecido/não-realizado +0	Sem conhecimento de exposições prévias ao fármaco.
	Negativo -2	Exposição prévia ao mesmo fármaco sem qualquer reação adversa, de qualquer tipo.
<i>Dechallenge</i>	Neutro +0	Fármaco cessado ou desconhecido.
	Negativo -2	Fármaco continuado sem agravamento da condição clínica.
Notoriedade do fármaco	Fortemente associado +3	Fármaco considerado de alto risco.
	Associado +2	Fármaco com um risco menor, mas comprovado.
	Suspeito +1	Epidemiologia ambígua; fármaco “sob vigilância”.
	Desconhecida +0	Todos os restantes fármacos, incluindo os novos.
	Insuspeito -1	Sem qualquer evidência prévia de associação.
SCORE INTERMÉDIO = -11 a 10		Total de todos os critérios anteriores.
Outras explicações para os sintomas?	Possível -1	Ordenar todos os fármacos de acordo com o score intermédio e se pelo menos um com score > 3.

Tabela 2. Avaliação dos resultados do ALDEN.⁽¹²⁾

Score final	Classificação
< 0	Muito improvável
0-1	Improvável
2-3	Possível
4-5	Provável
≥ 6	Muito provável

Sabe-se que um indivíduo que desenvolva Síndrome de Lyell desencadeado por exposição a uma determinada classe de fármacos não apresenta um risco de desenvolver por exposição a uma classe distinta. Além disso, uma reação a um antibiótico da classe das sulfonamidas não significa que o doente apresentará forçosamente uma reação a outro fármaco da classe das sulfonamidas (como os diuréticos tiazídicos, as sulfonilureias, a furosemida ou os inibidores da cicloxigenase-2).⁽⁷⁾ Têm sido identificados na literatura outros factores de risco, entre eles infeções bacterianas por *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Yersinia enterocolitica*; vacinações, especialmente a vacina contra Sarampo, Parotidite epidémica e Rubéola (VASPR), a vacina da Hepatite B, a vacina contra Varicela, a vacina contra vírus Influenza e a vacina contra *Haemophilus influenza* tipo B; transplantes alogénicos de medula óssea e transplantes de células estaminais, o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), a radioterapia e algumas doenças oncológicas.^(1,9) Todavia, os casos relacionados com vacinas, substâncias químicas ou fumigantes são considerados extremamente raros, constituindo exceções à regra.⁽⁷⁾ Tal como referido anteriormente, os doentes com infeção ativa por HIV têm um risco 1000 vezes superior de Síndrome de Lyell. Isto pode dever-se a três factores: o maior número de fármacos tomados; a deficiência qualitativa do sistema imunitário; e os possíveis padrões anormais de metabolização dos fármacos.⁽⁹⁾ Por estes motivos, antes de prescrever um fármaco de alto risco a um doente seropositivo para HIV, deve ser tido sempre em conta o risco de desenvolvimento de Síndrome de Lyell.⁽³⁾ Apesar de ter sido descrita uma suposta predisposição genética associada à mutação HLA-B*1502 em populações asiáticas que favorece a ocorrência de TEN por carbamazepina,^(3,5) não foi encontrada qualquer correlação entre esta ou outra mutação e o aparecimento de Síndrome de Lyell nas restantes populações.⁽⁵⁾

Tabela 3. Fármacos de maior risco para o desenvolvimento de Síndrome de Lyell.^(3,5,6,13)

Grupo farmacológico	Associação forte	Associação menos forte	Associação fraca
Antibióticos	Sulfonamidas (especialmente cotrimoxazol)	Amoxicilina	Nitrofurantoína
		Cefalosporinas	Vancomicina
		Macrólidos	
		Quinolonas (principalmente ciprofloxacina)	
		Tetraciclina	
Antiepilépticos	Carbamazepina (o principal em idade pediátrica)		Valproato
	Lamotrigina		
	Fenobarbital		
	Fenitoína		
Analgésicos e anti-inflamatórios	AINEs do grupo oxicam	AINEs de ácido acético (p.e. diclofenac)	Paracetamol
		Ibuprofeno	Tramadol
Antidepressivos		Sertralina	Fluoxetina
			Mirtazapina
Outros	Alopurinol	Pantoprazol	Diltiazem
	Sulfassalazina		
	Nevirapina		

3) Fisiopatologia:

Relativamente à sua fisiopatologia, a Síndrome de Lyell mantém-se como um tema importante de estudo, dado que esta não é ainda totalmente conhecida. A comunidade científica concorda que na sua base estará um mecanismo imunológico mediado por linfócitos T citotóxicos. Efetivamente, estas células são as mais encontradas nos infiltrados inflamatórios das zonas descamativas e nos fluídos das bolhas^(1,2,6) e têm um mecanismo de citólise mediado por granulinsina.^(6,8) Porém, os motivos pelos quais ocorre esta resposta desregulada do sistema imunitário são ainda incertos. O mecanismo principal subjacente à patologia é a apoptose maciça de queratinócitos, suportado pela identificação de vários tipos de recetores para vias de apoptose na membrana celular dos queratinócitos, entre eles os da via do TNF, do sistema Fas-FasL e do grupo TRAIL.⁽²⁾ Este processo de apoptose é mediado essencialmente pelos sistemas Fas-FasL e perforina-granzima B,^(8,14) que poderão ser sobreativados pela presença de um fármaco específico ou de um dos seus metabolitos. A resposta é depois amplificada pelas células inflamatórias, particularmente os linfócitos T CD8⁺ e os mediadores inflamatórios solúveis.⁽¹⁴⁾ Pensa-se que o TNF-alfa, que pode ser libertado tanto por macrófagos como pelos próprios

queratinócitos, poderá ter um papel fulcral na Síndrome de Lyell, ou por atrair células citotóxicas ou por induzir a apoptose dos queratinócitos. Esta molécula foi encontrada em amostras de epiderme de doentes com Síndrome de Lyell e também em amostras de fluído colhido de bolhas e do sangue periférico. Contudo, não está esclarecido se a via TNF desempenha um papel pró-apoptótico ou anti-apoptótico na Síndrome de Lyell, já que alguns estudos demonstraram que a talidomida (fármaco imunomodulador anti-TNF) pode ter um efeito deletério nesta síndrome, parecendo apoiar a teoria do predomínio da via anti-apoptótica. Objetivamente, foi observado um aumento dos níveis séricos tanto de TNF como de FasL em doentes com Síndrome de Lyell. Contudo, dado que estes são mecanismos imunológicos inespecíficos presentes em outras patologias, não explicam o facto de apenas alguns doentes desenvolverem Síndrome de Lyell, podendo sugerir que haja um polimorfismo raro que altere as suas funções no controlo da apoptose.⁽²⁾

Outra teoria aceite é conhecida como “Conceito p-i”. Esta baseia-se numa interação direta dos fármacos com as moléculas dos Complexos *Major* de Histocompatibilidade (MHC) classe I, despoletando reações de hipersensibilidade mediada por linfócitos T CD8⁺, com citólise controlada por granulinsina.⁽⁶⁾ Segundo esta teoria, o fármaco causal levará a uma resposta imunitária por MHC, com expansão clonal de linfócitos T CD8⁺ e produção de interleucina-2 (IL-2). De seguida, dar-se-á a apoptose dos queratinócitos, que poderá ocorrer em duas fases: uma primeira guiada por linfócitos T, tal como acontece nas restantes RAMs dermatológicas e que é altamente dependente de granulinsina e das vias de morte celular; e uma segunda com amplificação da resposta, específica da TEN.⁽²⁾

A granulinsina é uma proteína citolítica que parece ter um papel preponderante na fisiopatologia desta doença. Na avaliação de espécimes de biópsia de pele, os seus níveis superaram o das restantes proteínas citotóxicas, nomeadamente da granzima B, da perforina e do FasL.⁽⁸⁾ Além disso, o mecanismo por si comandado parece ser específico da SJS/TEN, estando os seus níveis diretamente relacionados com a severidade clínica.^(8,15) A secreção em grandes quantidades de granulinsina por linfócitos T citotóxicos, células *Natural Killer* (NK) e linfócitos T *Natural Killer* (NKT) leva a apoptose indevida e a dano tecidual, que parece resultar na apresentação clínica típica destas síndromes. A granulinsina atua também como um agente quimiotático e ativador de fatores pró-inflamatórios. A forte concentração desta molécula no espaço extracelular das lesões necróticas ou bolhosas é uma provável causa do rápido desenvolvimento da necrólise epidérmica observada na Síndrome de Lyell.⁽⁸⁾ Sabe-se que a secreção de granulinsina é aumentada pela IL-15⁽¹⁵⁾ e é possível que seja ainda potenciada pelas restantes moléculas citotóxicas, ocorrendo um efeito sinérgico que agrave a apoptose dos queratinócitos. A medição da concentração de granulinsina no líquido extraído das lesões bolhosas pode ser uma boa ferramenta de diagnóstico diferencial e um importante biomarcador na avaliação da progressão da doença.⁽⁸⁾

A implicação do metabolismo dos fármacos na fisiopatologia da Síndrome de Lyell não é consensual, mas sabe-se que os metabolitos de alguns deles, nomeadamente as hidroxilaminas derivadas das sulfonamidas ou dos antiepiléticos aromatizados, se ligam às células se não forem rapidamente removidos pela epóxido hidrólase. Estes metabolitos tornam-se antigénicos na superfície dos queratinócitos e podem ativar as vias de apoptose.⁽⁶⁾

A ocorrência de uma segunda Síndrome é extremamente rara, mas o facto de haver uma diminuição drástica do tempo de latência entre a administração do fármaco e o novo surgimento de sinais e sintomas clínicos numa recorrência (de 12-14 dias para apenas 2 dias) sugere que possa haver um mecanismo de sensibilização primária e memória imunológica.⁽⁶⁾ Efetivamente, em doentes que sobrevivem à Síndrome de Lyell, é relativamente comum o consequente aparecimento de doenças autoimunes, como o LES ou a Síndrome de Sjögren.^(1,6)

4) Clínica:

O contacto com o fármaco é sucedido por um período de pródromos, com sintomas inespecíficos, nomeadamente febre, mialgias, mal-estar geral, astenia e anorexia, ou até mesmo rinite, tosse e dor torácica. Estes sintomas podem durar entre 1 e 14 dias.^(1,2,5,6) As primeiras lesões cutâneas e mucosas começam a surgir subitamente, cerca de 2-3 dias após a fase prodrómica, dando início à fase aguda que pode prolongar-se de 2 a 12 dias. Geralmente, a primeira manifestação cutânea é o prurido generalizado, que é rapidamente acompanhado de erupções dolorosas, principalmente na face e no tronco, mas que se podem estender, de uma forma centrífuga, para o resto do corpo em apenas alguns dias. As áreas mais frequentemente afetadas são o tronco e as regiões proximais dos membros superiores.⁽¹⁾ As lesões são inicialmente máculas eritematosas, com bordos irregulares e uma região central mais escura (lesões em alvo), atingindo uma dimensão máxima em 2 a 3 dias, dependendo da semivida do fármaco causal.^(1,6,13,14) As lesões maculares coalescem e rapidamente se transformam em lesões bolhosas, com um líquido claro, formando grandes placas de epiderme necrótica. Uma vez que a necrose dos queratinócitos ocorre maioritariamente nas camadas espinhosa e basal da epiderme, esta destaca-se da derme, que permanece intacta, embora exposta.^(1,6) A acompanhar a perda da epiderme, poderá existir também a queda de unhas e das sobrancelhas.⁽¹⁵⁾ Certas áreas aparentemente não poderão apresentar descamação após uma ligeira pressão de esfregaço. A este fenómeno chama-se **sinal de Nikolsky**, que é uma importante ferramenta de diagnóstico diferencial.^(1-3,5,6,13) Pode ser definida uma tríade que caracteriza a Síndrome de Lyell, composta por erosões mucosas, necrose epidérmica com descamação e lesões em alvo.⁽⁵⁾ A necrólise epidérmica pode envolver todo o corpo exceto o couro cabeludo, que está geralmente intacto,^(1,7) não sendo incomum a perda total da epiderme em menos de 24h.⁽³⁾ As áreas descamativas apresentam-se com a derme exsudativa e de cor vermelho-escura. A perda de epiderme leva também à perda de fluidos corporais, proteínas e eletrólitos, de forma semelhante aos doentes grandes queimados, e se não for controlada dará origem a alterações hidroelectrolíticas e hemodinâmicas graves, nomeadamente desidratação, hipovolémia e insuficiência renal aguda.⁽¹⁾ As lesões mucosas estão presentes em praticamente todos os doentes, surgindo em mais de 90% dos casos, e tendem a preceder a necrólise epidérmica em 1-3 dias^(3,7,14) sendo geralmente

erosivas, com perda das mucosas conjuntival, orofaríngea, nasal ou esofágica, ou até mesmo uretral, anal, vaginal e perineal, parecendo haver uma predileção por epitélio pavimentoso estratificado.^(1,6,9) A extensão e a localização das lesões mucosas são variáveis e específicas de cada doente, mas estas são sempre muito dolorosas e podem mesmo comprometer uma correta hidratação e nutrição do doente. O envolvimento ocular precoce é extremamente relevante, pois é encontrado em quase todos os doentes com Síndrome de Lyell, sendo comum as lesões conjuntivais poderem levar a fotofobia.⁽¹⁾ Alguns autores consideram que, perante um doente com eritema cutâneo extenso e envolvimento ocular, é seguro assumir o diagnóstico de Síndrome de Lyell e que, inversamente, a ausência de envolvimento ocular permite excluí-lo, com grande probabilidade.⁽⁹⁾ As lesões uretrais podem mesmo condicionar retenção urinária e necrose do epitélio dos túbulos renais, que juntamente com os desequilíbrios hidroeletrólíticos supramencionados, pode condicionar lesão renal aguda com impacto na farmacoterapia e nos cuidados a ter com o doente.^(1,13) A temperatura corporal mantém-se alta durante toda a fase aguda, mesmo na ausência de complicações infecciosas. Isto pode ser atribuído à libertação de agentes pirogênicos endógenos pelo tecido necrótico, particularmente a IL-1.⁽¹⁾

A complicação mais grave e que leva frequentemente à morte do doente é a infeção. A sépsis é a principal causa de morte associada à Síndrome de Lyell,^(1,3,6,14,16) representando mais de 50% de toda a sua mortalidade e ultrapassando a falência multiorgânica (FMO) de causa não séptica.^(1,14) Esta complicação é muito facilitada pela perda da barreira epidérmica, que favorece a invasão dos tecidos por microrganismos, comensais ou não, da pele.^(1,6) Contrariamente às queimaduras térmicas, na Síndrome de Lyell a derme mantém-se intacta, mas continua susceptível à invasão por microrganismos, que se multiplicam facilmente nos exsudatos e na epiderme necrótica.⁽¹⁾ As lesões cutâneas da Síndrome de Lyell, tal como acontece nas queimaduras, são principalmente colonizadas por *Staphylococcus aureus* numa fase inicial, seguindo-se posteriormente bactérias Gram-negativas, destacando-se *Pseudomonas aeruginosa*.^(1,3,16) Doentes sob tratamento prévio com antibióticos de largo espectro podem ainda desenvolver infeções fúngicas por *Candida albicans*.⁽¹⁾ Cerca de 25% dos doentes pode mesmo sofrer colonização hematológica (bacteremia) por *S. aureus*, *P. aeruginosa* ou Enterobacteriaceae. À data de admissão, existem certas variáveis que, se presentes, podem ajudar a prever o risco de o doente desenvolver bacteremia e sépsis: a idade superior a 40 anos; leucocitose superior a 10.000/mm³; e uma TBSA afetada de 30% ou mais. A identificação de colonização por *S. aureus* metilicilino-resistente (MRSA) ou *P. aeruginosa* em culturas de pele é preditiva de bacteremia pelos mesmos organismos. A incidência de bacteremia atinge o seu pico por volta do 11º dia após o início dos sintomas ou cerca de 5 dias após a hospitalização,⁽¹⁶⁾ mas a incidência é ainda maior em doentes com cateteres venosos centrais. Em alguns casos, a sépsis da Síndrome de Lyell pode levar ao aparecimento de Coagulação Intravascular Disseminada (CID).⁽¹⁾ A elevada prevalência de bacteremia associada a Enterobacteriaceae reforça a teoria de que a translocação bacteriana digestiva pode ocorrer nos doentes com Síndrome de Lyell.⁽¹⁶⁾ Além da sua origem hematogénica, com partida nas lesões cutâneas ou na translocação intestinal, os quadros sépticos podem também surgir como consequência de uma pneumonia.⁽¹⁴⁾

O envolvimento multissistêmico é relativamente comum na Síndrome de Lyell.⁽⁹⁾ As complicações oculares são muito frequentes, podendo atingir 74% dos doentes,⁽³⁾ e podem variar desde hiperemia conjuntival ligeira até à formação de pseudomembranas, com fusão da pálpebra ao globo ocular – simbléfaro, – que pode levar a cegueira completa.^(1,3,6) Estas lesões devem-se à erosão e à descamação da conjuntiva, com conseqüente fibrose da mesma.^(1,6) Contudo, as mais frequentes complicações oftalmológicas são a fotofobia, a xeroftalmia e a sensação de corpo estranho.⁽⁷⁾ As disfunções respiratórias são um achado comum, estando presentes em 25-30% dos doentes,^(3,9) e podem inclusive requerer ventilação mecânica invasiva em 10-20% deles, mesmo não havendo alterações radiográficas.^(7,14) No entanto, podem ser encontradas alterações do epitélio brônquico em broncofibroscopia óptica (BFO). Estas disfunções podem advir de vários factores, como por exemplo a respiração superficial causada pela dor ou o edema pulmonar pelo aumento da permeabilidade alveolar-capilar.⁽¹⁾ Além disso, a aspiração de detritos da destruição mucosa orofaríngea também pode levar ao desenvolvimento de pneumonia de aspiração e bronquiolite *obliterans* ou até mesmo a síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS).^(1,2) Esta dificuldade respiratória instala-se insidiosamente, mas pode ser iniciada pelo aparecimento de dispneia, taquipneia e hipoxemia marcada.^(3,7,9) O seu tratamento inclui nebulizações salinas, broncodilatadores, fisioterapia respiratória e, quando necessário, ventilação mecânica invasiva. O uso de ventilação não-invasiva é pouco recomendado, dado que a pressão e a fricção associadas às máscaras faciais podem agravar a descamação perioral e perinasal. A falência respiratória é um sinal de mau prognóstico.⁽²⁾ O envolvimento do trato gastrointestinal engloba, além da destruição da mucosa orofaríngea, o aparecimento de erosões distais, nomeadamente do esófago, que se podem assemelhar a esofagite péptica. Estas lesões podem, mais raramente, condicionar disfagia e hemorragia gástrica. As lesões intestinais são menos frequentes e podem evidenciar-se pela ocorrência de hematoquécia. Embora cerca de 50% dos doentes se apresente com aumento das transaminases hepáticas (ALT e AST), só 10% acabam por efetivamente desenvolver hepatite.^(1,2) Os distúrbios hematológicos são muito frequentes, particularmente a anemia, que tende a ser normocítica e normocrômica e que pode ser precipitada por diversos factores, incluindo a eritroblastopenia. A leucopenia também é relativamente comum, com linfocitopenia a ocorrer em 90% dos doentes, e pode ser explicada por depleção dos linfócitos T CD4⁺; já a neutropenia surge em 30% dos casos e está, de uma forma geral, associada ao aparecimento de sépsis. Contudo, não se sabe se a neutropenia é causada por disfunção medular ou apenas como fenómeno secundário idiopático. A trombocitopenia é a menos frequente das citopenias e ocorre em cerca de 15% dos doentes.^(1,2)

Após a fase aguda surge a fase crónica, na qual se destaca a ocorrência de sequelas em quase todos os doentes (cerca de 90% dos doentes ao fim de 1 ano).⁽¹⁷⁾ As mais comuns são: as dermatológicas, incluindo secura da pele, alterações da pigmentação, anormalidades ungueais, alopecia e alterações do padrão sudorífero;^(1,7,17) as oftalmológicas, nomeadamente xeroftalmia, conjuntivite cicatricial, lagofthalmos e simbléfaro, afetando a acuidade visual dos doentes em vários graus de gravidade, podendo mesmo ocorrer cegueira total; as orais, como xerostomia e alterações dentárias; as genitais, destacando-se a fimose nos homens;^(7,17) e mais raramente as digestivas e as brônquicas. É importante também destacar a ocorrência de sequelas psicológicas, principalmente Perturbação de Stress Pós-

Traumático (PTSD), que pode afetar a eficácia de terapêuticas futuras,⁽¹⁷⁾ pelo receio de uma nova Síndrome.

5) Diagnóstico diferencial:

O diagnóstico diferencial da Síndrome de Lyell (Tabela 4) na fase bolhosa deve incluir o Eritema Multiforme (EM) major, a *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS), o Eritema Escarlatiniforme, a Síndrome do Choque Tóxico, o Pênfigo Paraneoplásico, a doença enxerto-versus-hospedeiro (*Graft vs. Host disease* – GVHD) e a síndrome *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS), mas também outras dermatoses tóxicas, RAMs dermatológicas graves, dermatoses autoimunes, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Dermatomiosite, queimaduras térmicas e cáusticas e dermatite cáustica.^(1,3,5,7,9,15,17)

Durante vários anos, considerou-se que o Eritema Multiforme pertencia ao espectro SJS/TEN, todavia, por apresentar diferenças marcadas relativamente a essas síndromes, é hoje em dia considerado como uma entidade nosológica distinta.^(3,6,7,9) O EM caracteriza-se pela presença de lesões elevadas, com 3cm ou menos, podendo ou não ter a forma de alvo e com sinal de Nikolsky negativo. Geralmente, as lesões não afetam as mucosas e podem restringir-se a apenas uma área corporal, afetando, na maioria das vezes, menos de 20% da TBSA.^(1,6,9) Adicionalmente, o EM ocorre principalmente como reação imunológica tardia a uma doença infecciosa, particularmente provocada por vírus Herpes Simplex (HSV) ou por *Mycoplasma pneumoniae* e tem uma mortalidade significativamente mais baixa.^(5,7)

A infecção cutânea por *S. aureus* pode dar origem a lesões com aspeto de pele escaldada (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*), sendo frequentemente confundida com a Síndrome de Lyell, apesar de ter um prognóstico extremamente mais favorável e mortalidade mais reduzida. Esta síndrome é mais frequente em recém-nascidos e crianças, embora alguns casos tenham sido também descritos em adultos imunocomprometidos ou hemodialisados.^(1,7) Apesar de poder ter um largo espectro de apresentação clínica, variando desde bolhas localizadas até uma esfoliação extensa com sinal de Nikolsky geralmente negativo, a SSSS não apresenta nem envolvimento mucoso doloroso, nem envolvimento ocular.^(1,5,9) A diferenciação histológica é também relativamente simples, uma vez que na SSSS há necrose epidérmica apenas parcial, com destacamento intraepidérmico na camada granular, sem atingir as camadas mais profundas.^(1,9)

O Eritema Escarlatiniforme é causado por uma infecção cutânea ou por *Streptococcus* β -hemolítico do grupo A (*S. pyogenes*) ou por *S. aureus* e pode cursar com eritema generalizado, mais marcado nas flexuras, e possível descamação das polpas digitais, faringite e glossite.⁽¹⁾

A Síndrome do Choque Tóxico, provocada por *S. aureus*, causa um eritema difuso com descamação, mais acentuado nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, com febre e envolvimento sistémico que rapidamente evolui para uma situação de choque.⁽¹⁾

O Pênfigo Paraneoplásico apresenta-se como mucosite oral acompanhada de erupções bolhosas generalizadas e polimórficas, o que pode dificultar a diferenciação da Síndrome de Lyell. Porém, esta condição está associada a doença oncológica, particularmente a linfomas, e o seu início é marcadamente diferente, com um curso de doença insidioso e uma evolução crónica e refratária ao tratamento.⁽⁷⁾

A doença Enxerto-versus-Hospedeiro tem um início menos abrupto do que a Síndrome de Lyell, evolui geralmente das extremidades para as regiões mais proximais e não tem, por norma, envolvimento ocular. A presença de envolvimento extracutâneo, nomeadamente hepático ou gastrointestinal, pode ajudar a distingui-la da Síndrome de Lyell.^(7,9)

A síndrome *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* é caracterizada por eosinofilia e sintomas sistémicos, sem descamação epidérmica ou envolvimento mucoso.^(9,17)

Tabela 4. Principais diagnósticos diferenciais da Síndrome de Lyell. ^(1,7,9,17)

Doença bolhosa	Febre	Mucosite	Morfologia	Início	Características diversas
<i>Eritema Multiforme</i>	Sim	Não	Lesões elevadas e Nikolsky	Tardio	Lesões após infeção por HSV ou <i>M. pneumoniae</i> .
SSSS	Sim	Não	Eritema doloroso e crostas periorificiais	Agudo	Mais em crianças até aos 5 anos Também em adultos imunodeprimidos ou hemodialisados.
<i>Eritema Escarlatiniforme</i>	Sim	Sim	Eritema nas flexuras	Agudo	Possível envolvimento mucoso faríngeo e da língua.
<i>Síndrome do Choque Tóxico</i>	Sim	Não	<i>Rash</i> macular nas palmas das mãos e plantas dos pés, com descamação	Agudo	Envolvimento multissistémico mais pronunciado.
<i>Pênfigo Paraneoplásico</i>	Não	Sim, grave	Lesões polimórficas e bolhas flácidas	Insidioso	Associado a doença oncológica, principal/te linfoma. Refratário ao tratamento.
GVHD	Sim	Sim	Eritema morbiliforme, bolhas e erosões	Agudo	Muito semelhante à Síndrome de Lyell.
<i>Síndrome DRESS</i>	Sim	Não	<i>Rash</i> sem descamação	Tardio	Eosinofilia e sintomas sistémicos marcados.

6) Diagnóstico:

O diagnóstico da Síndrome de Lyell pode ser presumido a partir dos aspetos clínicos típicos, devendo estar presentes pelo menos três dos seguintes: máculas purpúricas ou lesões em alvo disseminadas, vesículas e bolhas; descamação epidérmica; erosões mucosas multifocais; e sinal de Nikolsky positivo.⁽¹⁷⁾ Todavia, o diagnóstico definitivo requer a realização de uma biópsia de pele e posterior análise histológica.^(1,5,6,17) A biópsia deve ser realizada precocemente, permitindo estabelecer definitivamente o diagnóstico e excluir os demais diagnósticos diferenciais, que têm terapêuticas específicas e distintas.⁽⁷⁾ Regra geral, devem ser colhidos dois espécimes de biópsia para análise anátomo-patológica: um deles para avaliação de rotina com hematoxilina-eosina e outro para imunofluorescência direta;⁽⁵⁾ existe ainda outra preparação, a de Tzanck, que pode revelar a presença de eosinófilos e células basais com um rácio núcleo/citoplasma elevado.^(1,4) Do ponto de vista anátomo-patológico, as lesões são caracterizadas por necrose de queratinócitos em toda a profundidade da epiderme, com formação de bolhas subepiteliais e vacuolização da membrana basal.^(1,4,14) Em fases iniciais, é frequente existir ainda um infiltrado dérmico predominantemente de linfócitos T,^(3,9,17) mas pode ocorrer uma substituição rápida por macrófagos.⁽⁹⁾ Chung *et al.*⁽⁸⁾ propuseram que a medição dos níveis de granulína no líquido de lesões bolhosas como alternativa à biópsia cutânea para exame de diagnóstico definitivo, no entanto a última mantém-se o meio complementar de diagnóstico de eleição.

7) Tratamento:

7.1) Medidas gerais:

Os aspetos mais importantes do tratamento e gestão do doente são a rápida identificação da Síndrome, a remoção imediata de todos os fármacos não-essenciais e/ou suspeitos, o internamento numa Unidade de Queimados, uma adequada terapêutica de suporte, os cuidados de enfermagem e o trabalho multidisciplinar entre várias especialidades médicas.^(2,3,17) É importante que os profissionais de saúde sejam capazes de reconhecer e identificar rapidamente os sinais e sintomas precoces de uma possível Síndrome de Lyell.⁽¹⁷⁾ Estes doentes, pela perda da barreira epidérmica, não só têm uma grande dificuldade em manter a termorregulação, resultando em desconforto, stress e um estado catabólico,^(13,14,17) como também se tornam altamente susceptíveis a infeções locais e sistémicas, sendo fundamental o seu internamento em quartos de isolamento e de pressão positiva.^(1,2,4) Uma Unidade de Queimados é o serviço hospitalar que possui as melhores condições, os melhores meios técnicos e os profissionais mais experientes para o tratamento destes doentes, pelo que a sua transferência deve ser efetuada o mais precocemente possível, de forma a permitir uma redução significativa da mortalidade,^(1,3,7,9-11,15) que é inversamente proporcional à celeridade com que o doente é internado numa destas Unidades.^(7,10) É de salientar que a admissão numa Unidade de Queimados reduz efetivamente o risco de infeções e o tempo total de internamento.⁽³⁾ Na altura da admissão, é imperativo que se recolha uma boa história clínica, dando especial atenção ao consumo recente de novos fármacos ou à exposição a substâncias químicas, acompanhando-a concomitantemente de um exame físico detalhado, de modo a determinar a extensão mucocutânea afetada. Para calcular a TBSA afetada, deve recorrer-se aos sistemas habitualmente usados nas queimaduras, como “A Regra dos 9” ou, para maior precisão, as cartas corporais como a de Lund e Brauer.⁽¹⁾ É crucial descontinuar toda a medicação não-

essencial, incluindo os fármacos suspeitos de serem causais,^(1,2,7,9,12,13,17) uma vez que a remoção precoce do pressuposto fármaco causal pode diminuir o risco de morte em cerca de 30% por cada dia,⁽¹⁴⁾ tendo um estudo observacional demonstrado que, de facto, a mortalidade reduz de 26% para 5%, quando o fármaco causal é removido no mesmo dia em que surgem as primeiras lesões cutâneas, se tiver uma semivida curta. Porém, não se observou o mesmo benefício relativamente a fármacos com semividas mais longas.^(1,2,7,9) Os fármacos essenciais que não forem suspeitos devem ser mantidos na tabela terapêutica.⁽¹⁷⁾ Deverão, de seguida, ser colhidas amostras de sangue para a realização de hemograma completo com fórmula leucocitária, análises bioquímicas (ionograma, provas hepáticas e parâmetros infecciosos) e testes de coagulação. Estas avaliações analíticas deverão ser repetidas diariamente.^(1,4,7) É importante recolher também espécimes para exames bacteriológicos a cada 48-72h,⁽¹⁷⁾ recorrendo a hemoculturas, uroculturas, culturas de expectoração, saliva ou aspirado traqueobrônquico e culturas de zaragatoas das lesões.^(1,4,7,8) As culturas de pele têm um fraco Valor Preditivo Positivo (VPP) e uma baixa especificidade, mas um excelente Valor Preditivo Negativo (VPN) para a ocorrência de bacteremia por MRSA ou *Pseudomonas*. Nas bacteremias por Enterobacteriaceae, o VPN das culturas piora significativamente, sugerindo que estes organismos não advêm da pele, mas sim do trato gastrointestinal.⁽¹⁶⁾ O estado serológico de HIV do doente deve ser confirmado, assim como devem ser titulados os anticorpos antinucleares (ANAs) e os antígenos nucleares solúveis (SSA e SSB). Quando não é possível determinar o fármaco causal pelo ALDEN, deve proceder-se à realização de testes serológicos e zaragatoa orofaríngea para *M. pneumoniae* e outros testes serológicos para bactérias atípicas, como as *Chlamydia* spp.⁽¹⁷⁾ É importante, se possível, colocar acessos venosos periféricos em áreas não afetadas para a administração de fluídos.^(1,17) Os cateteres venosos periféricos são preferidos relativamente aos centrais, pois estão associados a um menor risco infeccioso, reservando-se estes últimos para situações excepcionais, devendo ser usados durante o menor tempo possível.⁽¹⁾ A fixação dos cateteres deve ser assegurada com recurso a materiais não adesivos.⁽¹⁷⁾ Para excluir complicações pulmonares, deve ser monitorizada a saturação periférica de oxigénio através de oximetrias de pulso de forma regular ou contínua e realizadas radiografias torácicas periódicas.⁽¹⁾

Não há ainda evidências fortes ou decisivas quanto a tratamentos específicos para os doentes com Síndrome de Lyell. Por este motivo, o tratamento de suporte constitui a pedra basilar do tratamento destas situações.^(7,17,18) Depois de todas as medidas preparatórias descritas, a primeira medida terapêutica é a fluidoterapia para repor volumes, eletrólitos, proteínas e glicose, assegurando o equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base.⁽³⁾ Com o cálculo da TBSA afetada, a quantidade de fluídos necessários para a reposição das perdas através das áreas expostas pode ser determinada recorrendo a uma das várias fórmulas utilizadas nos doentes queimados, destacando a fórmula de Parkland e a fórmula de Brooke. No entanto, a necessidade de fluídos intravenosos e de eletrólitos deve ser ponderada caso-a-caso, uma vez que estes doentes têm necessidades menos pronunciadas do que os doentes queimados com uma mesma TBSA.^(1,3,17,19) Assim sendo, a quantidade de fluídos deve ser considerada de forma a obter um débito urinário superior a 1mL/kg/h e a corrigir os eventuais défices de bases, algo que é possível com a administração de um cristalóide a 2mL/kg/% de TBSA descamativa nas primeiras 24h. Nas primeiras 72h, os objetivos da fluidoterapia são a obtenção de débito urinário de 0,5-1mL/kg/h,

concentração de hemoglobina superior a 7mg/dL e tensão arterial média superior a 65-70mmHg.^(13,19) A monitorização do débito urinário por sonda vesical permite uma vigilância da eficácia da fluidoterapia, mas estas sondas devem ser removidas assim que a condição clínica do doente melhorar.⁽¹⁾ Não há razões específicas que favoreçam a administração de coloides, por não haver diferenças significativas relativamente aos cristaloides para se atingir os objetivos referidos.⁽¹⁹⁾ Não obstante, se julgado vantajoso face a uma eventual hipoalbuminémia, pode ser administrada albumina humana a 5%, com um volume de 1mL/kg/% de TBSA afetada.⁽¹³⁾ Independentemente de tudo, os doentes devem ser encorajados a manter um suporte oral adequado para a hidratação e a nutrição,^(1,13,17) embora a presença de lesões orofaríngeas e esofágicas dolorosas possa frequentemente determinar a necessidade de colocar uma sonda nasogástrica ou até mesmo de transitar para alimentação parentérica total, aumentando o risco de infeções.^(1,2) A alimentação entérica é preferível à parentérica, permitindo um maior aporte calórico.⁽²⁾ Tal como em outras doenças graves, a hiperglicémia pode aumentar o risco de morbimortalidade, recomendando-se um controlo rigoroso dos níveis de glicémia capilar, monitorizando-a a cada 1-2h até à estabilização da fase aguda e a cada 4h depois disso. Havendo duas medições consecutivas superiores a 180mg/dL, deverá ser iniciado um esquema de infusão de insulina,⁽¹⁷⁾ que pode, segundo alguns autores, ter um efeito anti-apoptótico, benéfico na Síndrome de Lyell.⁽²⁾

O risco de desenvolvimento de úlceras gástricas de stress determina a prescrição de inibidores da acidez gástrica, especialmente nos doentes submetidos a esquemas de alimentação parentérica,^(1,13) não obstante o facto de estes fármacos facilitarem a colonização bacteriana gástrica, o que poderá justificar a adição de sucralfato em solução oral.⁽¹⁾

O uso de analgésicos, preferencialmente opioides, e de sedativos está indicado para o controlo da dor, constituindo uma prioridade na fase aguda, tanto para a dor de fundo como para a provocada pelos procedimentos terapêuticos, realizados várias vezes por dia.^(1,13,17) Em determinados momentos clínicos, é mesmo necessário recorrer à indução de anestesia geral.^(13,17) Recomenda-se evitar o uso de AINEs, uma vez que estes podem estar eles próprios implicados na etiologia deste síndrome.⁽¹³⁾

Para prevenir a colonização microbiana das áreas expostas, é fundamental que, além do isolamento, se adotem técnicas de assepsia rigorosas na lavagem, na desinfeção e na cobertura das lesões. É preconizada a realização de balneoterapia sob sedação anestésica, removendo cuidadosamente restos cutâneos necróticos e crostas de lesões orais e nasais, e a aplicação de agentes antisépticos tópicos.⁽¹⁾ É da maior importância manter o ambiente fisiológico necessário para a reepitelização e permitir a livre movimentação dos membros. Os materiais escolhidos para cobrir as lesões devem ser duráveis, confortáveis, fáceis de aplicar e economicamente sustentáveis e, além disso, não devem ser impermeáveis, tóxicos ou aderentes.⁽³⁾

As medidas gerais também incluem a anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (HPBM), a menos que esteja contraindicada,^(1,13) e um esquema de fisioterapia diária para manter a mobilidade dos membros.⁽³⁾

7.2) Abordagem das lesões:

Existem atualmente duas escolas de pensamento relativamente à abordagem aos doentes com Síndrome de Lyell: uma que assenta em cuidados cirúrgicos mais ou menos invasivos; e outra que se baseia numa abordagem fortemente conservadora.

Preferindo-se uma abordagem cirúrgica, pode-se escolher uma terapêutica menos invasiva, procedendo ao desbridamento cirúrgico apenas das áreas já descamativas e enrugadas, sob sedação intravenosa, sem recorrer à aplicação de substitutos dermatológicos. Esta opção é plausível, uma vez que a derme se encontra intacta e permite uma perfeita reepitelização apenas com cuidados de assepsia das áreas expostas, através da hidroterapia e de pensos diários com antibioterapia tópica até à reconstituição da nova camada epidérmica.⁽¹⁾ Outros poderão preferir medidas mais invasivas, desbridando logo no primeiro dia de internamento todas as áreas descamativas e todas as áreas com sinal de Nikolsky positivo, sob anestesia geral, cobrindo-as depois com substitutos dermatológicos biológicos ou sintéticos. Esta abordagem parece prevenir a colonização microbiana das áreas expostas, reduzir a dor e as perdas associadas e promover a reepitelização.⁽¹⁾ Se a abordagem cirúrgica mais conservadora for preferida, a balneoterapia deverá ser realizada diariamente ou bidariamente e suplementada com a aplicação de clorexidina ou, preferencialmente, polihexanida sobre as áreas exfoliativas, cobrindo-as depois com gaze gorda para absorver o exsudado.^(1,9,13) O uso de sulfadiazina está absolutamente contraindicado, não só porque atrasa a reepitelização, é doloroso e induz leucopenia, mas também porque as sulfonamidas são um dos principais agentes causais desta síndrome.^(1,3,9) Pode ainda ser aplicada uma mistura de parafina a toda a epiderme.⁽¹³⁾ Em relação aos substitutos dermatológicos, os materiais biológicos são difíceis de obter e podem mesmo predispor a infeções locais. Os materiais sintéticos permitem reduzir a dor, a perda proteica e a inflamação local, acelerando a reepitelização e melhorando a mobilidade. Ainda assim, não têm efeito direto sobre a mortalidade.⁽³⁾ O Bio-brane[®] é um substituto dermatológico semissintético que mostrou reduzir marcadamente a dor, eliminando a necessidade de enxertos adicionais e permitindo uma fisioterapia mais precoce.⁽²⁾ O Acticoat[®] é uma cobertura à base de prata nanocristalina que combina atividade antimicrobiana com anti-inflamatória.⁽³⁾ O Aquacel[®] é uma hidrofibra com prata que tem a vantagem de dispensar a sua remoção antes da reepitelização da pele; é também rentável e reduz a incidência de infeções locais, a frequência da renovação das coberturas e a dor associada a esse processo.^(3,20,21) O Aquacel[®] mostrou-se eficaz na prevenção de infeções por *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Bacterioides fragilis*, *Aspergillus niger*, MRSA e *Enterococci* resistentes à vancomicina (VRE).⁽²¹⁾ A escolha do material para a cobertura após desbridamento dependerá da experiência da equipa responsável, dos exames microbiológicos disponíveis, do local de tratamento, da disponibilidade do material e da gravidade da doença.

Mais recentemente, tem ganhado força a ideia de que a remoção cirúrgica da epiderme descamativa não é recomendada,^(11,17) usando-se a própria pele descamativa como cobertura biológica. Esta teoria defende a evicção de todas as forças de esfregaço possível, para diminuir ao máximo a perda de epiderme – técnica *antishear*. Esta medida mostrou reduzir a mortalidade mais do que o que seria

esperado, tanto de uma forma geral como nos doentes de menor risco. Adicionalmente, também permite evitar as sequelas, os custos, a dor e os riscos associados às coberturas tradicionais.⁽¹¹⁾

7.3) Corticoterapia:

A administração de corticosteroides em doentes com Síndrome de Lyell é muito controversa. Inicialmente, eram prescritos porque se considerava que a autoimunidade era a principal via fisiopatológica, mas a imunossupressão que dela advém potencia o risco de complicações infecciosas e mascara os primeiros sinais de uma possível sépsis. Além disso, atrasa a reepitelização e aumenta a mortalidade.⁽¹⁾ Contudo, tem sido demonstrado que altas doses de corticoterapia, se utilizadas logo nas fases primordiais da doença, poderão reduzir a perda epidérmica ao diminuírem o estado inflamatório,^(2,4,8,9,21) dado que inibem a ativação dos linfócitos T ao frenarem a transcrição de IL-2. Alguns autores sugeriram a utilização de dexametasona i.v. em bólus de 1,5mg/kg/dia, durante 3 dias consecutivos, o que se parece acompanhar de bons resultados.^(7,10) Por outro lado, levantam-se as preocupações do risco de sépsis, do prolongamento do tempo de internamento e do aumento da mortalidade.⁽²⁾ A dificuldade em diagnosticar a Síndrome de Lyell numa fase inicial não-bolhosa também complica a utilização eficaz destes fármacos.⁽⁹⁾ De uma forma geral, a comunidade científica concorda em não recomendar o uso de corticosteroides no tratamento da Síndrome de Lyell,^(2,3,7,9,15,17,18) uma vez que o seu efeito sobre a mortalidade permanece incerto e porque há também casos descritos de Síndrome de Lyell em doentes a fazer corticoterapia por qualquer outro motivo.⁽³⁾

7.4) Antibioterapia:

O uso profilático de antibióticos sistémicos de largo espectro é desencorajado,^(1,4,7) a não ser que o doente se apresente com leucopenia franca. Nos restantes casos, os antibióticos só deverão ser administrados ao primeiro sinal de complicações sépticas, como febre, alterações do estado de consciência e/ou elevação súbita e acentuada de biomarcadores de infeção/inflamação, como a procalcitonina e a PCR,^(1,4,9) sendo depois a antibioterapia ajustada de acordo com os resultados do teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA), assim que estiver disponível.^(1,4) A decisão quanto ao início da antibioterapia pode ser dificultada pelo facto de os sinais precoces de infeção serem similares aos sinais precoces de uma Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SIRS).⁽¹⁶⁾ Ao primeiro sinal de sépsis, sugere-se o início de antibioterapia empírica que cubra os microrganismos mais frequentemente presentes na cultura de pele (*S. aureus* e *Pseudomonas*) e Enterobacteriaceae.^(13,16) É importante salientar que a exsudação maciça de fluídos através das áreas expostas pode levar à necessidade de uma maior dose de antibióticos.⁽⁷⁾ A presença de lesões fúngicas sistémicas, na maioria das vezes por *Candida albicans*, pode requerer a administração de antifúngicos sistémicos.⁽¹⁾

7.5) Prevenção e gestão de complicações:

A elevada taxa de complicações oculares sugere não só que deverão ser administrados um colírio antissético/antibiótico de hora em hora, um colírio lubrificante a cada 1-2h e um colírio corticosteroide a cada 6h⁽¹³⁾ para evitar a acumulação de crostas abrasivas sobre a córnea, mas também que é importante a avaliação diária por um Oftalmologista para proceder à remoção de qualquer sinequia conjuntival que se possa ter formado.^(1,3,4,14) A transplantação de membrana amniótica parece ser um tratamento promissor na redução de sequelas oculares,^(7,9) ajudando a restaurar a integridade do epitélio da córnea, reduzindo a inflamação e prevenindo a cicatrização.^(5,9)

Os doentes em risco de falência respiratória aguda deverão ser prontamente entubados e submetidos a ventilação mecânica. A ventilação não-invasiva deve ser evitada, devido às lesões cutâneas faciais e à descamação mucosa.⁽¹⁷⁾ A cinesiterapia respiratória está indicada na prevenção de atelectasias e de pneumonias.⁽¹⁾

A lavagem oral com um elixir de clorexidina duas vezes ao dia ajuda a minimizar a colonização bacteriana das mucosas danificadas e a manter uma boa higiene oral.^(13,20) Adicionalmente, poderá ser oferecido um elixir analgésico a cada 2-3h e um elixir protetivo a cada 6-8h. Deve-se aplicar igualmente parafina branca suave nos lábios a cada 2h.⁽¹³⁾

Deverá ser aplicada também parafina branca suave nas regiões urogenitais a cada 4h e poderá estar eventualmente indicado um corticosteroide tópico diariamente nas áreas lesadas, não descamativas, com sinais inflamatórios e prurido marcados.⁽¹³⁾

7.6) Imunomodulação:

Apesar de implicar a colocação de um cateter venoso central, a plasmaferese é uma opção terapêutica segura que fornece um alívio rápido da dor e da necrólise e que reduz o tempo de hospitalização.⁽¹⁾ Tem um particular interesse quando é iniciada nos primeiros dias após o início da sintomatologia e o seu mecanismo de ação aparenta ser a remoção ou diluição não só de mediadores pró-inflamatórios, mas também do fármaco causal e dos seus metabolitos.^(1-3,15,23) A plasmaferese deve ser sempre considerada em doentes com formas mais graves de Síndrome de Lyell, especialmente quando as medidas terapêuticas iniciais não se mostrarem eficazes.⁽²³⁾

Outras terapêuticas têm sido estudadas e propostas, mas nenhuma é amplamente aceite e usada globalmente, dada a ausência de estudos que comprovem a sua eficácia. A N-acetilcisteína (NAC), frequentemente usada como agente mucolítico ou como antídoto à intoxicação por paracetamol, demonstrou uma atividade eficaz quando usada em altas doses no tratamento dos doentes com Síndrome de Lyell. É possível que isso esteja relacionado com o apoio à atividade antioxidante celular, ou com o aumento dos níveis intracelulares de cisteína, que é necessária para a produção de glutatona, ou ainda inibindo a produção de citocinas mediadoras da reação imunológica, como o TNF- α e a IL-1, e de radicais livres de oxigénio.^(1,9)

A pentoxifilina é um vasodilatador periférico que pode ser benéfico na medida em que interfere com a ligação dos linfócitos T aos queratinócitos e interfere na produção de citocinas pelos macrófagos e pelos queratinócitos, nomeadamente de TNF- α , de IL-1 e de IL-6.^(1,7)

Os agentes estimulantes de colónias de granulócitos podem ser úteis para ultrapassar a neutropenia associada, reduzindo o risco de sépsis nestes doentes.^(1,2) Adicionalmente, o uso de 5 μ g/kg diários de filgrastim nos casos mais graves promove a recuperação e a reepitelização, independentemente da contagem de neutrófilos.⁽¹³⁾

Em estudos *in vitro*, o zinco mostrou ser capaz de proteger as células contra a apoptose induzida por químicos, por agressões físicas e por estímulos imunológicos, incluindo fármacos. O zinco demonstrou também funcionar como agente antioxidante e estabilizador de membrana celular. A suplementação com zinco pode ter bons resultados na Síndrome de Lyell, inibindo a apoptose de queratinócitos e, em doses suficientes, agindo como imunossupressor.⁽²⁾

Dada a similaridade entre a Síndrome de Lyell e a GVHD, bem como dos mecanismos imunológicos envolvidos, poderá estar indicado o uso de imunomoduladores no tratamento desta Síndrome. Entre estes, destaca-se a ciclosporina, que inibe a atividade dos linfócitos T, dos macrófagos e das citocinas pró-inflamatórias, prevenindo a apoptose dos queratinócitos.^(1,2) Uma vez que o uso de imunossupressores acarreta sempre pesados riscos, é recomendada uma dose baixa de 3-5mg/kg/dia.^(2,7) Infelizmente, quando comparada às terapêuticas de suporte, a ciclosporina não melhorou significativamente a reepitelização ou a morbimortalidade,⁽⁹⁾ permanecendo um alvo de estudo e de discussão aberta, não havendo um consenso sobre o seu uso empírico.^(13,17) Na mesma linha de raciocínio, surgiu como alternativa possível a ciclofosfamida, um citotóxico utilizado no tratamento de neoplasias hematológicas.⁽¹⁾ Todavia, a sua toxicidade não é específica das células imunitárias e pode inclusivamente agravar a apoptose dos queratinócitos.⁽²⁾ Por este motivo, e apesar de haver estudos que comprovem a sua eficácia,⁽⁷⁾ não é possível retirar elações sobre o papel da ciclofosfamida na Síndrome de Lyell e esta mantém-se fora das opções terapêuticas.^(7,13)

Os agentes anti-TNF também têm sido propostos. A talidomida inibe a produção de TNF e de IL-6, mas está contraindicado o seu uso, dado que está associado a um acréscimo de mortalidade.^(2,13) Por outro lado, o infliximab e o etanercept podem ajudar a reduzir a inflamação.⁽¹⁵⁾ É necessário conduzir mais ensaios com grupos populacionais maiores, para comprovar a eficácia dos agentes anti-TNF na Síndrome de Lyell.

A terapêutica com recurso à administração de imunoglobulina G intravenosa (IVIG) tem sido um dos maiores alvos de debate e controvérsia no que toca à Síndrome de Lyell. Vários estudos têm sido conduzidos sobre este tema, avaliando a resposta dos doentes a este tratamento, surgindo várias propostas. A teoria por detrás desta terapêutica é que a administração da IVIG possa ter benefícios na eliminação do fármaco causal, na inibição dos mecanismos associados ao FasL e na clearance dos

mediadores necrolíticos,^(2,24) podendo ter utilidade máxima nas primeiras 72h após o aparecimento das lesões bolhosas.⁽²⁰⁾ A dose recomendada é de 1g/kg/dia, durante 3 dias consecutivos.^(7,14,24-26) Esta dose revelou-se segura, apenas com efeitos adversos moderados e autolimitados que ocorrem tipicamente nos primeiros 30-60 minutos, principalmente cefaleias, mialgias, febre, náuseas e vômitos,⁽²⁶⁾ e permitiu uma significativa redução da mortalidade.⁽¹⁰⁾ Alguns autores sugerem a sua utilização em associação com outras terapêuticas, nomeadamente com a plasmáferese^(3,24) ou com a administração de corticosteroides.^(4,21) No entanto, a comunidade científica global mantém-se relutante em incorporar esta terapêutica nas suas recomendações, sendo a opinião prevalente a de que apesar de aparentar ter toxicidade inferior aos restantes imunomoduladores e não ter riscos de reações adversas graves^(7,27,28), não há evidência suficientemente forte que apoie o seu uso, que é também relativamente dispendioso.^(4,9,26) Há autores que contrariam os estudos apoiantes desta terapêutica, afirmando que os mesmos apresentam viés inultrapassáveis⁽¹⁸⁾ ou que os resultados são incoerentes e pouco claros.^(13,15) Outros autores reportam estudos próprios em que não foi demonstrada qualquer melhoria da morbimortalidade dos doentes após tratamento com IVIG.⁽¹⁷⁾

8) Prognóstico:

A Síndrome de Lyell pode ser considerada uma condição autolimitada que, em condições ideais e na ausência de complicações, pode resolver-se sem qualquer sequela. A fase de re-epitelização inicia-se ainda durante a fase aguda e dura entre 1 e 3 semanas, mas as mucosas podem requerer mais tempo para completar este processo. É expectável que a febre se mantenha alta até à completa resolução do caso, mesmo sem complicações infecciosas.^(1,4) A maior parte das sequelas crónicas são dermatológicas (81-100%), incluindo cicatrização anormal, discromias e distrofias ungueais, oftalmológicas (27-54%), orais (12,5%) e vulvovaginais, condicionando seriamente a qualidade de vida dos sobreviventes.^(3,9) A evolução destes doentes está dependente de vários fatores clínicos e laboratoriais, muitos deles associados diretamente a um pior prognóstico. Entre eles podemos destacar o atraso na remoção da medicação não-essencial e na transferência para uma Unidade de Queimados, a idade avançada, uma má condição geral de base e o tempo de reepitelização prolongado (se superior a 9 dias). Laboratorialmente, a neutropenia persistente é a condição mais frequentemente associada a mortalidade, dada a menor capacidade de resistir a fenómenos infecciosos.⁽¹⁾

As complicações aumentam seriamente o risco de morte. De forma a calcular mais precisamente o risco de mortalidade, foi criado o *Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis* (SCORTEN). O SCORTEN (Tabela 5) deve ser calculado nas primeiras 24h após a admissão hospitalar e de novo no 3º dia de internamento.^(9,14,15) As variáveis computadas são: idade superior a 40 anos; doença oncológica ativa; frequência cardíaca superior a 120 batimentos por minuto; TBSA inicial afetada superior a 10%; concentração sérica de azoto ureico superior a 28mg/dL; glicose sérica superior a 252mg/dL; e bicarbonato sérico inferior a 20mEq/L.^(2,5-7,9,13-15,17,29) Cada parâmetro é contabilizado como '0' ou '1'. Depois de calculada a soma, é estimada uma mortalidade associada ao valor do SCORTEN (Tabela 6).

Tabela 5. **SCORTEN.**^(2,5-7,9,13-15,17,29)

Parâmetro	Valor de referência
Idade	> 40 anos
Doença oncológica	Sim
TBSA descamativa	> 10%
FC	> 120bpm
AU sérico	> 28mg/dL
Glicémia	> 252mg/dL
Bicarbonato sérico	< 20mEq/L

Tabela 6. **Mortalidade associada ao SCORTEN.**^(6,9)

Valor SCORTEN	Mortalidade estimada (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
> 5	90,0

Embora este score já tenha sido alvo de contestação por parte de alguns autores, sendo sugerido que pudesse sobrestimar a mortalidade dos doentes, uma vez que foi desenvolvido com base nos cuidados de saúde oferecidos entre 1979 e 1998, que melhoraram substancialmente deste então. Efetivamente, uma meta-análise recente demonstrou que não há uma diferença significativa entre a mortalidade prevista pelo teste e a mortalidade real verificada.⁽²⁹⁾ O SCORTEN mostrou-se mesmo excepcionalmente preciso na previsão da mortalidade dos doentes. Não obstante, uma revisão do SCORTEN bem como dos parâmetros que avalia poderá estar indicada,^(7,29) passando a incorporar parâmetros mais precisos, nomeadamente quanto à idade e à TBSA. Além disso, seria relevante considerar a adição de novos fatores, como o atraso na admissão hospitalar, a realização de corticoterapia ou antibio-terapia prévias ao internamento, a presença de trombocitopenia ou leucopenia e as variações da função renal.^(7,29)

Conclusão

A Síndrome de Lyell mantém-se uma doença rara e extremamente grave, cujo diagnóstico precoce é limitado pelo caráter inespecífico dos sintomas iniciais. Contudo, a rápida transferência para uma Unidade de Queimados e remoção de todos os fármacos não-essenciais são duas medidas simples e que alteram significativamente o prognóstico destes doentes. Por esse motivo, é importante que os profissionais de saúde sejam treinados para reconhecer e identificar uma possível Síndrome de Lyell.

Apesar de a clínica ser relativamente bem conhecida pela comunidade científica, permanece uma nuvem de dúvidas sobre os mecanismos fisiopatológicos que estão na base desta condição. Ainda assim, têm vindo a ser obtidos progressos significativos na identificação de vários protagonistas envolvidos, nomeadamente a granulísina, a via Fas-FasL, o TNF e os linfócitos T. Esta é uma grande área de investigação, podendo vir a ser descoberta no futuro uma via ou um processo fundamental que venha a alterar a forma como a comunidade médica é capaz de responder e, acima de tudo, prevenir esta Síndrome.

Muitas modalidades terapêuticas têm sido tentadas e debatidas, especialmente no campo da imunomodulação, mas o isolamento, o controlo da infeção e a terapêutica de suporte prevalecem sobre todas, permanecendo como aquelas que são recomendadas universalmente. Os vários autores mostram-se muito divididos quanto às novas terapêuticas, sendo evidente a necessidade de novos estudos e ensaios clínicos multicêntricos rigorosos, com amostras populacionais mais representativas, para se encontrar a melhor abordagem para uma síndrome de tão elevada morbimortalidade.

Agradecimentos

Agradeço profundamente aos meus orientadores pela prontidão e disponibilidade que demonstraram, recebendo-me de braços abertos, sem hesitação, e oferecendo-me toda a ajuda necessária ao desenvolvimento e aperfeiçoamento desta Tese.

Estarei eternamente agradecido à minha família pelo apoio incondicional e incalculável que me têm prestado ao longo de toda a minha vida, e por sempre me proporcionarem todos os meios para o sucesso e, sobretudo, a felicidade.

À minha namorada e companheira de todos os momentos, que está sempre presente e que sabe sempre o que é preciso para me motivar e animar, dedico este projeto que marca o fim de uma etapa do percurso que iniciámos juntos. Foi, sem dúvida, uma pedra basilar para que esta Tese conhecesse um fim e não lhe podia estar mais grato, já que sem a sua ajuda, os seus conselhos e as suas dicas não teria visto a luz do dia.

Agradeço, finalmente, a todos os meus amigos que providenciaram momentos de descontração e relaxamento, mantendo-me são durante todos estes tempos conturbados.

Referências

1. Cabral L, Riobom F, Diogo C, Teles L, Cruzeiro C. Toxic Epidermal Necrolysis - Lyell's Syndrome. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2004;XVII(2):90–102.
2. Chave T, Mortimer N, Sladden M, Hall A, Hutchinson P. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future decisions. *British Journal of Dermatology*. 2005;241–53.
3. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome). *Burns*. 2010;XXXVI:152–63.
4. Roujeau J-C. Epidermal necrolysis (Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis): Historical considerations. *ScienceDirect*. 2013 Dec;XXXI(4):169–74.
5. Knowles S, Shear N. Clinical risk management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatologic Therapy*. 2009;XXII:441–51.
6. Tartarone A, Lerosé R. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: What Do We Know? *The Drug Monit*. 2010 Dec;XXXII(6):669–72.
7. Pereira F, Mudgil AV, Rosmarin D. Toxic epidermal necrolysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;181–200.
8. Chung W-H, Hung S-I, Yang J-Y, Su S-C, Huang S-P, Wei C-Y, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nature Medicine*. 2008 Dec;XIV(12):1343–50.
9. Paquet P, Piérard G. New Insights in Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome). *Drug Safety*. 2010;XXXIII(3):189–212.
10. Wolf R, Davidovici B. Severe cutaneous adverse drug reactions: who should treat, where and how?: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2010;344–8.
11. Haravu P, Gottlieb L, Vrouwe S. Antishear Therapy for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Follow-up Study. *Journal of Burn Care & Research*. 2021;XLII(6):1153–61.
12. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case-Control Analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010 Jul;LXXXVIII(1):60–8.
13. Hamilton R, Scorer M, Jones G, Menassa N, Prydal J, Sampson C, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *The Pharmaceutical Journal*. 2019 May;

14. Pinheiro S, Carvalho R, Ramos S, Diogo C, Caetano M, Cabral L, et al. Toxic Epidermal Necrolysis: The Experience of Coimbra's Burn Unit. *Acta Médica Portuguesa*. 2013 Aug;XXVI(4):341–8.
15. Benedetti J. Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) [Internet]. Merck Manual Professional Version. 2020 [cited 2022 Mar 1]. Available from: [https://www.merck-manuals.com/professional/dermatologic-disorders/hypersensitivity-and-inflammatory-skin-disorders/stevens-johnson-syndrome-sjs-and-toxic-epidermal-necrolysis-ten?query=Stevens-Johnson%20Syndrome%20\(SJS\)%20and%20Toxic%20Epidermal%20Necrolysis%20\(TEN\)#](https://www.merck-manuals.com/professional/dermatologic-disorders/hypersensitivity-and-inflammatory-skin-disorders/stevens-johnson-syndrome-sjs-and-toxic-epidermal-necrolysis-ten?query=Stevens-Johnson%20Syndrome%20(SJS)%20and%20Toxic%20Epidermal%20Necrolysis%20(TEN)#)
16. de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, anh Duong T, Valeyrie-Allanore L, Legrand P, Wolkenstein P, et al. Bacteremia in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Medicine*. 2010 Jan;LXXXIX(1):28–36.
17. Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Bensaid B, Bellon N, de Prost N, Lu D, et al. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; Protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018 Apr 10;13(1).
18. Schneck J, Fagot J-P, Sekula P, Math D, Sassolas B, Roujeau JC, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008 Jan;LVIII(1):33–40.
19. Shiga S, Cartotto R. What Are the Fluid Requirements in Toxic Epidermal Necrolysis? *Journal of Burn Care & Research*. 2010 Feb;XXXI(1):100–4.
20. Fromowitz J, Ramos-Caro F, Flowers F. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *International Journal of Dermatology*. 2007;XLVI:1092–4.
21. Huang S-H, Yang P-S, Wu S-H, Chang K-P, Lin T-M, Lin S-D, et al. Aquacel(R) Ag with Vaseline gauze in the management of toxic epidermal necrolysis (TEN). *Burns*. 2010;XXXVI:121–6.
22. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *The International Society of Dermatology*. 2009;XLVIII:1122–8.
23. Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, Segal A, Krolikowski W, Musial J. Beneficial Therapeutic Effect of Plasmapheresis After Unsuccessful Treatment With Corticosteroids in Two Patients With Severe Toxic Epidermal Necrolysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2010;XIV(3):354–7.
24. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. *British Journal of Plastic Surgery*. 2005;LVIII:504–10.

25. Prins C, Kerdel F, Padilla R, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis With High-Dose Intravenous Immunoglobulins. *Arch Dermatology*. 2003 Jan;CXXXIX:26–32.
26. Ruetter A, Luger T. Efficacy and Safety of Intravenous Immunoglobulin for Immune-Mediated Skin Disease. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2004;V(3):153–60.
27. Brown K, Silver G, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli R. Toxic Epidermal Necrolysis: Does Immunoglobulin Make a Difference? *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 2004 Feb;XXV(1):81–8.
28. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous Immunoglobulin Does Not Improve Outcome in Toxic Epidermal Necrolysis. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 2004 Jun;XXV(3):246–55.
29. Torres-Navarro I, Briz-Redón Á, Botella-Estrada R. Accuracy of SCORTEN to predict the prognosis of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;1–11.