

Reações cutâneas graves adversas a drogas - aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I - anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell)*
*Severe cutaneous adverse reactions to drugs - relevant aspects to diagnosis and treatment - Part I: anaphylaxis and anaphylactoid reactions, erythroderma and the clinical spectrum of Stevens-Johnson syndrome & toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease)**

Paulo Ricardo Criado¹Roberta Fachini Jardim Criado²Cidia Vasconcellos³Rodrigo de Oliveira Ramos⁴Andréia Christina Gonçalves⁵

Resumo: As reações cutâneas graves adversas a droga (RCGAD) são as que geralmente necessitam de internação hospitalar, por vezes em unidade de terapia intensiva ou de queimados, com observação minuciosa dos sinais vitais e da função de órgãos internos. O objetivo é descrever essas reações, facilitando seu reconhecimento e tratamento. Fazem parte desse grupo a anafilaxia, a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), a necrólise epidérmica tóxica (NET) e, dependendo do envolvimento sistêmico, as eritrodermias. Neste artigo, são abordados as características clínicas e o tratamento de algumas reações adversas a droga: anafilaxia, as eritrodermias, a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET).
Palavras-chave: anafilaxia; eritema multiforme; hipersensibilidade a drogas; necrólise epidérmica tóxica; preparações farmacêuticas/efeitos adversos; síndrome de Stevens-Johnson.

Summary: *Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCARD) generally require hospitalization, and at times in the intensive therapy or burn care unit for observation of the vital signs and the viscera function. The aim of this study is to describe these reactions in order to facilitate recognition and treatment. This group of drug reactions includes anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and, depending on the systemic involvement, erythroderma. In this article we approach the characteristics and treatment of some adverse reactions to drugs: anaphylaxis, erythroderma, Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN).*

Key-words: *anaphylaxis; erythema multiforme; drug hypersensitivity; epidermal necrolysis, toxic; pharmaceutical preparations/adverse effects; Stevens-Johnson syndrome.*

Recebido em 29.04.2003. / Received on April 29, 2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 17.12.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication on December 17, 2003.

* Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos (SP). / Work done at São Paulo Hospital do Servidor Público Estadual and the Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos, Sao Paulo state

¹ Dermatologista, mestre em clínica médica, médico assistente e preceptor dos Serviços de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos. / Dermatologist, Master's Degree in Clinical Medicine, Assistant M.D. and lecturer, Dermatology Service of the Sao Paulo Hospital do Servidor Público Estadual and Padre Bento de Guarulhos Hospital Complex.

² Alergologista, mestre em clínica médica, médica assistente e preceptora do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e alergologista voluntária da Faculdade de Medicina do ABC. / Allergologist, Master's Degree in Clinical Medicine, Assistant M.D. and lecturer, Dermatology Service of the Sao Paulo Hospital do Servidor Público Estadual, Voluntary Allergologist of the ABC Faculty of Medicine.

³ Dermatologista, doutora em medicina, médica assistente do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e LIM-56 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. / Dermatologist, Ph.D. in Medicine, Assistant M.D. Dermatology Service of the Sao Paulo Hospital do Servidor Público Estadual and LIM-56 of the Hospital das Clinicas, University of Sao Paulo Faculty of Medicine.

⁴ Médico residente em dermatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo. / Dermatologist in residence, Dermatology Service, Sao Paulo Hospital do Servidor Público Estadual.

⁵ Doutoranda do sexto ano de medicina da Universidade Estácio de Sá (RJ), em internato eletivo. / Ph.D. candidate (sixth-year), Estácio de Sá University (RJ), doing an elective internship.

INTRODUÇÃO

As reações adversas a drogas são complicações relevantes da terapêutica medicamentosa.¹ Estima-se que 5% a 15% dos pacientes tratados com algum medicamento desenvolvam reações adversas.¹

A incidência de reação adversa a droga em pacientes hospitalizados ocorre em cerca de 30%, 2% a 3% constituindo reações cutâneas.^{1,2} Tais reações freqüentemente não são graves, mas podem determinar considerável morbidade.³

A prevalência de reações cutâneas graves adversas a droga (RCGAD) é estimada em 1/1.000 pacientes hospitalizados, sendo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) particularmente graves.⁴ De forma geral reações cutâneas fatais a drogas ocorrem em 0,1% dos pacientes clínicos e 0,01% dos pacientes cirúrgicos.¹

Podemos definir RCGAD como as que geralmente necessitam de internação hospitalar, por vezes em unidade de terapia intensiva ou de queimados, com observação minuciosa dos sinais vitais e da função de órgãos internos. Fazem parte desse grupo a anafilaxia, a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), a síndrome de hipersensibilidade a droga e, dependendo do envolvimento sistêmico, as eritrodermias, a pustulose exantemática generalizada aguda (Pega), a necrose cutânea induzida por anticoagulante, as vasculites induzidas por droga e as reações tipo doença do soro.⁴

A rápida diferenciação entre RCGAD e uma erupção menos grave pode ser difícil, porém é essencial, sendo a retirada da droga suspeita a intervenção mais importante para reduzir a morbidade.⁴

A maioria das reações cutâneas a drogas costuma ser observada como um exantema morbiliforme ou maculopapuloso.^{2,5,6} Infelizmente os exantemas morbiliformes (Figura 1) constituem com freqüência a forma de apresentação inicial de reações mais graves, incluindo a NET, doença do soro e a síndrome de hipersensibilidade a droga.⁴

Djien *et al.*,³ estudando 133 pacientes com reações a drogas, as quais clinicamente se manifestaram como erupções cutâneas eritematosas (exantemas morbiliformes, escarlatiformes, maculopapulosos e pequenas pápulas isoladas), concluíram pela existência de três marcadores clínicos de gravidade, frente a esse tipo de reação: febre, linfadenopatia e acometimento cutâ-

Figura 1: **Exantema Morbiliforme.** Elementos papuloeritematosos não coalescentes no abdômen, entremeados por pele sã. Exantema pela amoxicilina.

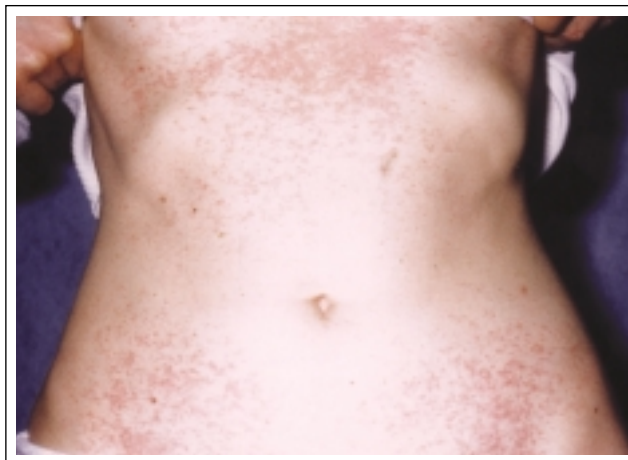


Figure 1: **Exanthema Morbilliform.** Papuloerythematous elements non coalescent in the abdomen, interspersed with healthy skin. Exanthema by amoxicillin.

INTRODUCTION

Adverse reactions to drugs are complications that are of relevance to medicinal therapy.¹ It is estimated that 5-15% of patients treated with some medication develop adverse reactions.¹

The incidence of adverse reactions to drugs in hospitalized patients is roughly 30%, 2-3% constituting cutaneous reactions.^{1,2} Such reactions are seldom severe, but they might lead to high mortality rates.³

The prevalence of severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCARD) is estimated at 1/1000 hospitalized patients. Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are particularly severe.⁴ In general, fatal cutaneous drug-induced reactions occur in 0.1% of clinical patients and 0.01% of surgery patients.¹

SCARD may be defined as usually requiring hospital internment, at times in intensive therapy or burn care units for close observation of vital signs and viscera function. This group of drug reactions includes anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug hypersensitivity, and depending on the systemic involvement, erythroderma, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), cutaneous necrosis induced by anti-coagulants, drug-induced vasculitis and reactions like serum disease.⁴

Quick differentiation between SCARD and a less severe eruption may be difficult, although essential. Withdrawal of the suspected drug is the surest way of intervening to reduce mortality.⁴

Most cutaneous reactions to drugs are usually observed as a morbilliform or maculopapulous exanthema.^{2,5,6} Unfortunately, erythema morbilliform (Figure 1) most often characterizes the appearance at onset in the severest of cases, including TEN, serum disease and drug hypersensitivity syndrome.⁴

Djien *et al.*,³ studying 133 patients with reactions to drugs clinically presenting with erythematous cutaneous eruptions (morbilliform and scarlatiniform exanthema, maculopapulous, and small isolated papules), reached the conclusion that three types of severe clinical markers exist with respect to this kind of reaction: fever, lymphadenopathy and extensive cutaneous affection. The authors excluded specific forms from the study,

neo extenso. Esses autores excluíram do estudo formas específicas, tais como a SJS, NET, erupção fixa a droga, Pega, fototoxicidade e vasculites, sugerindo que nos casos de reação a droga com acometimento cutâneo extenso, com ou sem linfadenopatia, há necessidade de investigação laboratorial com hemograma completo e provas de função hepática.

Em 1994, Roujeau e Stern⁴ propuseram critérios clínicos e laboratoriais que permitem a suspeita de que uma reação a droga possa progredir para comportamento mais grave (Quadro 1).

Neste artigo são abordadas as seguintes reações: anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermia e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson e da necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

DISCUSSÃO

1. Anafilaxia e Reações Anafilactóides

A anafilaxia é uma reação sistêmica, rápida, a qual geralmente determina risco de vida, decorrente de uma reação de hipersensibilidade imediata mediada pela IgE. As

such as SJS, TEN, fixed drug eruption, AGEP, phototoxicity and vasculitis. This suggests that in cases of drug-induced reactions with extensive cutaneous affection, with or without lymphadenopathy, a laboratory investigation is required with a complete hemogram and hepatic function test.

In 1994, Roujeau and Stern⁴ put forth clinical and laboratory criteria leading to the suspicion that a reaction to drugs could develop into more severe behavior (Chart 1).

This article discusses the following reactions: anaphylaxis and anaphylactoid reactions, erythroderma and the clinical spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease).

DISCUSSION

1. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions

Anaphylaxis is a quick systemic reaction usually presenting a risk to life and resulting in immediate hypersensitivity mediated by IgE. Anaphylactoid reactions mimic

Quadro 1: Sinais clínicos e alterações laboratoriais de alerta para as reações graves adversas a droga.
Chart 1: Alarming clinical signs and laboratory alterations for severe adverse cutaneous drug reactions.

Clínicos / Clinical	Cutâneos / Cutaneous	Eritema confluyente > 60% / Confluent erythema > 60%
		Dor ou ardência / Pain or burning sensation
		Edema facial / Facial edema
		Necrose / Necrosis
		Púrpura palpável / Palpable purpuric
	Gerais / General	Bolhas ou destacamento epidérmico / Blisters ou scaling skin
		Edema da língua ou úvula / Edema of the tongue or uvula
		Sinal de Nikolsky positivo / Nikolsky's sign positive
		Erosões das membranas mucosas / Erosions of the mucous membranes
		Febre alta (> 40°C) / High fever (> 40°C)
Laboratoriais / Laboratory	Adenomegalia / Adenomegaly	
	Artralgia ou artrite / Arthralgia ou arthritis	
	Taquipnéia/sibilos / Tachypnea/respiratory sounds	
	Hipotensão / Hypotension	
	abEosinofilia (> 1.000 cel/mm ³) / Eosinophil (> 1.000 cel/mm ³)	
		Linfocitose com linfócitos atípicos / Lymphocytosis with atypical lymphocytes
		Provas de função hepática anormais / Hepatic function test abnormal

Fonte: Adaptado de Roujeau J-C, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. N Engl J Med, 1994;10:1272-85.

Source: Adaptation of Roujeau J-C, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. N Engl J Med, 1994;10:1272-85.

reações anafilatóides mimetizam a anafilaxia, embora não sejam relacionadas a mecanismos imunes.^{4,7} Essas reações levam à potente ativação dos mastócitos com liberação maciça de mediadores.^{7,8}

As drogas não são a causa mais importante de anafilaxia, sendo responsáveis por cerca de 13 a 20% dos casos.⁸ As drogas que causam reações anafiláticas são os antibióticos β -lactâmicos (responsáveis por 75% das reações anafiláticas fatais nos Estados Unidos da América), cefalosporinas, sulfonamidas, hemoderivados, enzimas (tripsina, quimopapaína e estreptoquinase), insulina (possibilidade hoje extremamente rara, devido ao emprego de insulina recombinante humana), vacinas (devido aos conservantes, componentes protéicos, gelatina, e em pacientes muito sensíveis a ovos há relatos de reação alérgica), extratos alergênicos, protamina e progesterona.^{7,8}

As reações anafilatóides podem ocorrer pelo ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não hormonais, contrastes iodados, inibidores da ECA e fluoresceína.⁷

Durante a anestesia geral podem ocorrer reações anafiláticas e anafilatóides dificilmente diferenciadas devido à grande quantidade de medicamentos empregada, como os anestésicos, relaxantes musculares, analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e antibióticos.⁷

Clinicamente costumam instalar-se de forma súbita, ocorrendo em geral em intervalo de 30 minutos a uma hora após o contato com o desencadeante, sendo raras reações mais tardias. Incluem o aparecimento de prurido, urticária (Figura 2), sintomas rinoconjuntivais, angioedema, especialmente laríngeo, hipotensão e sibilos.⁷ Pode-se observar a ocorrência de dores abdominais, diarreia, vômitos, contrações uterinas e arritmias cardíacas. Após algumas horas há a possibilidade de haver, embora não necessariamente, uma fase tardia com o reaparecimento dos sintomas.^{4,7}

O reconhecimento do paciente com anafilaxia deve ser o mais rápido possível, e o tratamento, iniciado imediatamente, o que diminui a ocorrência de reações fatais.⁸ São sinais de anafilaxia com risco de vida a presença de estridor, edema da glote, dispnéia intensa, sibilos, hipotensão, arritmia cardíaca, choque, convulsões e perda da consciência.^{7,8} Nos pacientes em uso de betabloqueadores, a anafilaxia é freqüentemente grave e pode ser refratária ao tratamento convencional.⁸

Diversas condições devem ser consideradas no diagnóstico diferencial frente à suspeita de anafilaxia:⁸ arritmia cardíaca, infarto

anaphylaxis, though they are not related to immunological mechanisms.^{4,7} These reactions lead to a powerful activation of mastocytes, with a massive release of mediators.^{7,8}

Drugs are not the more important cause of anaphylaxis as they are responsible for merely 13-20% of cases.⁸ Some of the drugs causing anaphylactic reactions are the following: beta-lactamic antibiotics (responsible for 75% of fatal anaphylactic reactions in the United States of America), cephalosporin, sulphonamides, hemoderivatives, enzymes (trypsin, chemopapaine and streptokinase), insulin (very rare nowadays, due to use of recombinant human insulin), vaccines (due to conservatives, proteic components, gelatin, and there are reports of patients showing sensitivity to eggs and having allergic reactions to vaccines), allergenic extracts, protamine and progesterone.^{7,8}

The anaphylactoid reactions may occur with acetylsalicylic acid, non hormonal anti-inflammatories, iodide contrasts, ACE inhibitors and fluoresceine.⁷

During general anesthesia, anaphylactic and anaphylactoid reactions may occur. They are difficult to differentiate due to the large amount of medications used, like anesthetics, muscular relaxant, analgesics, non-hormonal anti-inflammatories and antibiotics.⁷

Their clinical emergence tends to occur suddenly within 30-minute to one-hour intervals after contact with the precipitating factor; though delayed reactions are rarer. They show an appearance of pruritus, urticaria, (Figure 2) rhinoconjunctival symptoms, angioedema symptoms, especially laryngitis, hypotension and lung sounds.⁷ The following ailments may be observed: abdominal pains, diarrhea, vomiting, uterine contraction and cardiac arrhythmia. After a few hours, there is a possibility of a late phase with symptoms reappearing, though this is by no means automatic.^{4,7}

Identifying patients with anaphylaxis must be done as fast as possible, and treatment begun immediately.⁸ This reduces the risk of fatal reactions.⁸ The following are signs of anaphylaxis that pose a risk to life: presence of stridor, edema of the glottis, intense dyspnea, lung sounds, hypotension, cardiac arrhythmia, shock, convulsions and loss of consciousness.^{7,8} With patients using betablockers, anaphylaxis is often severe and may be resistant to conventional treatment.⁸

Various conditions must be considered in the differential diagnosis when sus-



Figura 2: Urticária Aguda. Urticas de aspecto figurado no tronco e nos membros superiores. Urticária pelo ácido acetilsalicílico.

Figure 2: Acute Urticaria. Hives on the trunk and in upper limbs. Urticaria by acetylsalicylic acid.

agudo do miocárdio, aspiração alimentar, doença convulsiva, reação à insulina, embolia pulmonar, síndromes causadoras de *flushing* (como, por exemplo, a presença de tumor carcinóide ou reação entre álcool e clorpropamida), comportamento histérico, reações vasovagais e reações alérgicas fictícias. As reações vasovagais são as mais frequentemente confundidas com a anafilaxia.⁸ Em geral são consequências de procedimentos como injeções e manifestam-se com quadro clínico constituído de palidez facial, náusea, sudorese profusa e síncope, os sintomas melhorando sem tratamento em 20 a 30 minutos.⁸ A ausência de prurido na presença de um pulso lento e pressão arterial normal distinguem a reação vasovagal da anafilaxia.⁸

O tratamento da anafilaxia consiste em medidas a curto e longo prazo.⁸ O objetivo imediato é a manutenção da permeabilidade das vias aéreas e da pressão arterial, além da instituição, nas reações mais graves, do aporte de oxigênio.⁸ A epinefrina deve ser administrada o mais breve possível, sendo a dose padronizada de 0,01ml/kg de uma solução a 1:1.000, até o máximo de 0,3 a 0,5ml, via subcutânea a cada 10 a 20 minutos até a estabilização do paciente. Um algoritmo com o tratamento da anafilaxia pode ser observado no quadro 2.⁷

2. Eritrodermias

É quadro caracterizado por um estado de eritema generalizado e descamação (dermatite esfoliativa) da pele, constituindo a apresentação morfológica de várias doenças cutâneas, como a psoríase, a dermatite atópica, o linfoma cutâneo de células T e as reações a drogas.⁹

A disseminação de um quadro maculopapular causado por drogas pode levar ao surgimento da síndrome eritodérmica, considerando-se que os diversos tipos de reações

pecting anaphylaxis:⁸ cardiac arrhythmia, acute myocardic infarction, food aspiration, convulsive disease, reaction to insulin, pulmonary embolism, syndromes causing flushing (like, for example, the presence of carcinoid tumors or reaction to alcohol and chlorpropamide), hysterical behavior, vasovagal reactions and fictitious allergic reactions. Vasovagal reactions are most often confused with anaphylaxis.⁸ In general, they are consequences of procedures like injections, which present as a clinical condition consisting of facial paleness, nausea, profuse sweating and syncope, with symptoms improving without treatment 20-to-30 minutes later.⁸ Absence of pruritus in the presence of a slow pulse and normal blood pressure distinguish vasovagal reactions from anaphylaxis.⁸

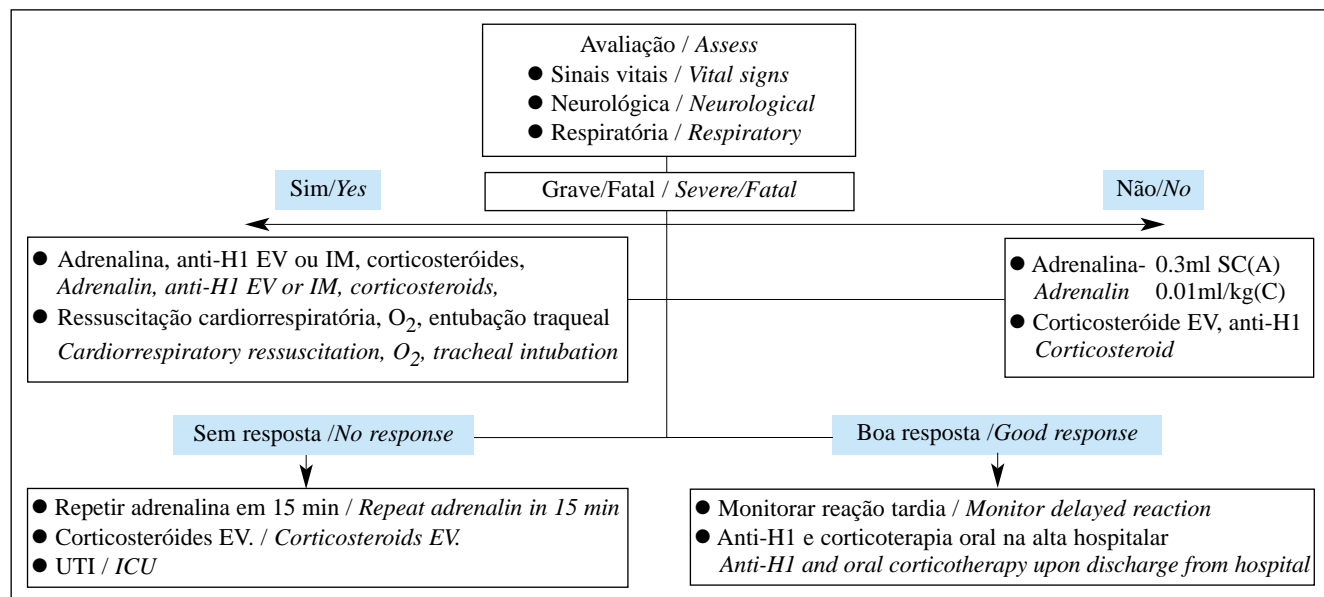
The treatment of anaphylaxis consists of short and long-term measures.⁸ The immediate goal is to maintain the permeability of the air pipes and blood pressure, in addition to administering oxygen in more severe cases.⁸ Epinephrine must be administered as soon as possible, with a standard dose of 0.01 mg/kg of a 1:1000 solution, up to a maximum of 0.3-0.5 ml, subcutaneously every 10-to-20 minutes until the patient's stabilization. An algorithm for treating anaphylaxis may be observed in chart 2.⁷

2. Erythrodermas

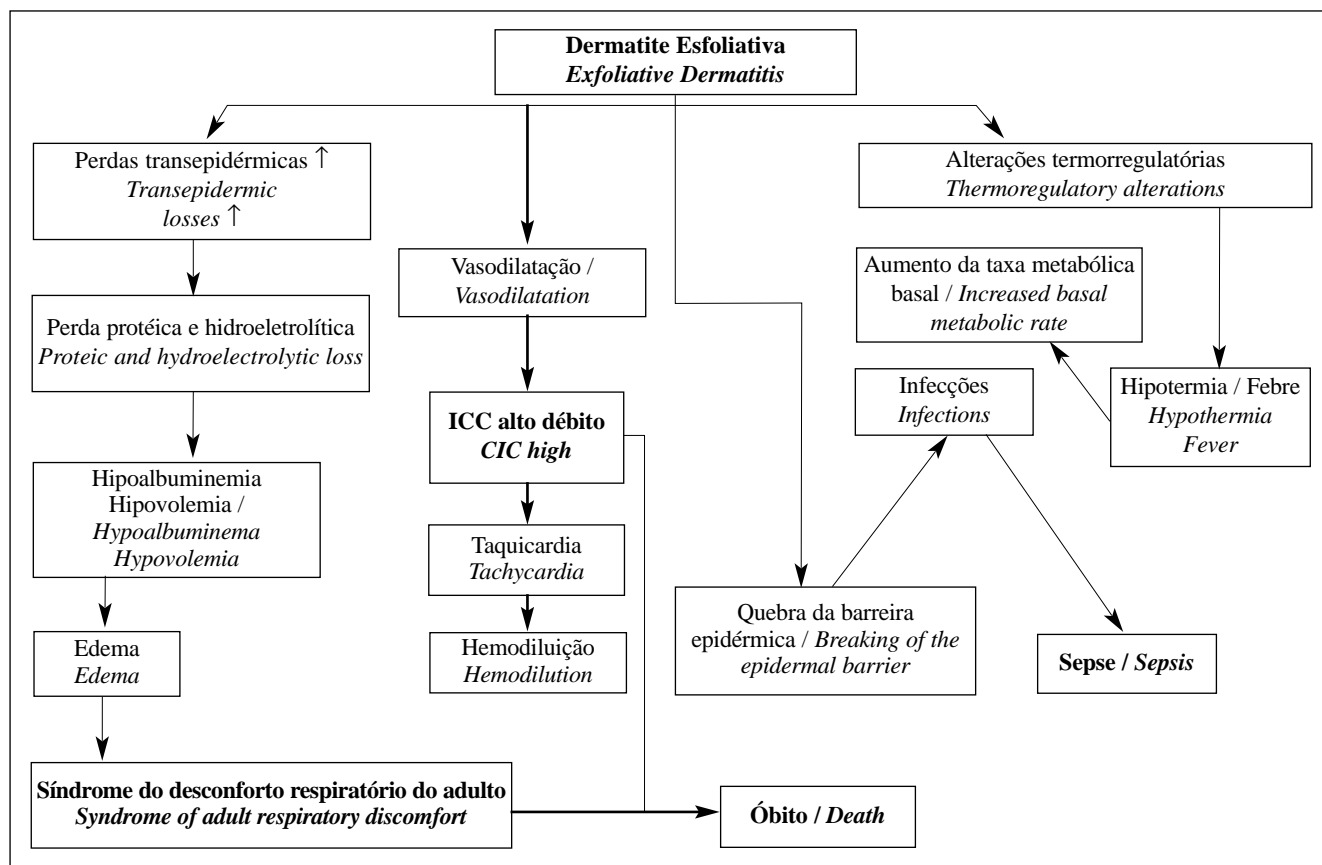
This is a condition characterized by a state of generalized erythema and scaling (exfoliative dermatitis) of the skin. It has the morphological appearance of various cutaneous diseases, like psoriasis, atopic dermatitis, T-cell cutaneous lymphoma and reactions to drugs.⁹

The dissemination of a maculopapular condition caused by medication may lead to the emergence of an erythrodermic syndrome. Various types of drug-induced cuta-

Quadro 2: Algoritmo para tratamento do angioedema (dados dos autores)
 Chart 2: Algorithm for treating angioedema (authors' data)



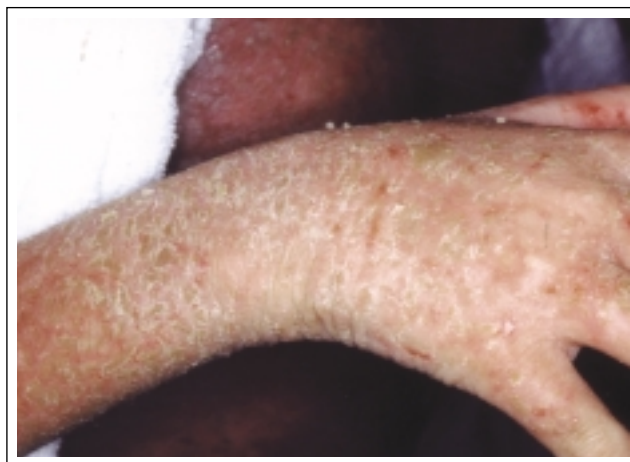
Quadro 3: Complicações da Eritrodermia (dados dos autores) / Chart 3: Complications arising from Erythroderma (authors' data)



cutâneas causadas por drogas (incluindo dermatite de contato, fotossensibilização e reações maculopapulosas) seriam responsáveis por cerca de 7,3% dos casos de eritrodermia.¹⁰ Os quadros de eritrodermia secundária à reação a drogas, ao contrário das eritrodermias devidas a outras etiologias, são em geral de instalação rápida e tendem a regredir rapidamente com a retirada do medicamento envolvido.¹⁰

Uma a quatro semanas após o início do uso da droga surgem prurido associado ao eritema difuso, envolvendo cerca de 90% da superfície corpórea, e linfadenopatia, seguida por descamação que, quando aguda, esfolia grandes lamelas de epiderme e, quando crônica, produz pequenos elementos⁹ (Figura 3). Ocorrem prurido e sensação de queimação difusa.⁹

Figura 3: **Dermatite esfoliativa.** Eritema de base difuso e escamas lamelares



neous reactions (including contact dermatitis, photosensitivity and maculopapulous reactions) would be responsible for roughly 7.3% of erythroderma cases.¹⁰ The secondary drug-induced erythroderma conditions, as opposed to erythrodermas due to other etiologies, most often set in quickly and tend to regress quickly also after withdrawing the medication being used.¹⁰

One to four weeks after starting drug use, pruritus arises in association with diffuse erythema covering roughly 90% of the body surface, then lymphadenopathy and scaling. When acute, large amounts of epidermis are exfoliated; when chronic, it produces small elements⁹ (Figure 3). Pruritus and a sensation of diffuse burning occur.⁹

Figure 3 : **Exfoliative Dermatitis.** Erythema with a diffuse base and lamellar scales

A dermatite esfoliativa leva a complicações sistêmicas, como distúrbio hidroeletrólítico, termorregulatório, insuficiência cardíaca de alto débito, taquicardia, síndrome de escape capilar e infecção.^{11,12,13} O efeito da dermatite esfoliativa sobre o organismo é dependente da intensidade e da duração do processo.¹³ As complicações da eritrodermia podem ser vistas no quadro 3.

Os achados laboratoriais comuns no estado eritrodérmico incluem anemia leve, leucocitose com eosinofilia, elevação da IgE, aumento da velocidade de hemossedimentação, diminuição da albumina sérica e aumento do ácido úrico.^{9,13} O aumento de IgE e eosinófilos é achado inespecífico, não sendo encontrado apenas nas eritrodermias secundárias a droga, mas também nas devidas à dermatite atópica.^{9,13}

Múltiplas biópsias cutâneas realizadas simultaneamente, em pontos distintos da pele, podem aumentar a acurácia no diagnóstico da doença de base.⁹ Nas reações a droga podem ser observadas alterações vacuolares na epiderme, bem como ceratinócitos necróticos.⁹

O tratamento inicial do paciente eritrodérmico por reação a droga é o mesmo das eritrodermias de outras causas, porém é o que mais rapidamente produz melhora com a suspensão da droga.^{9,13} Deve-se dar atenção ao estado nutricional e à reposição hidroeletrólítica, bem como instituir medidas locais, tais como banhos de amido, compressas úmidas sobre as crostas, aplicação de emolientes suaves e corticosteróides tópicos de baixa potência.⁹ Anti-histamínicos orais clássicos podem ser prescritos para o alívio do prurido e da ansiedade, procurando fornecer ao paciente ambiente aquecido e umidificado, a fim de prevenir a hipotermia e melhorar a hidratação cutânea.^{9,13} Sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca ou respiratória devem implicar em rápida assistência e hospitalização.⁹ Os estados eritrodérmicos mais agressivos e debilitantes podem necessitar de cuidados semelhantes aos dispensados aos pacientes com SSJ ou NET.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com outros tipos de eritrodermias secundárias a doenças cutâneas, tais como psoríase, dermatite de contato, dermatite seborréica, líquen plano, penfigóide bolhoso, pênfigo foliáceo, bem como doenças sistêmicas, como as leucemias, o linfoma cutâneo de células T e o linfoma de Hodgkin, além de estados eritrodérmicos secundários a um câncer interno.^{9,13}

3. O Espectro Clínico da Síndrome de Stevens-Johnson e da Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell)

Atualmente há uma concordância de conceitos, segundo os quais se separa o espectro do eritema multiforme (EM), que inclui tanto o EM *minor* (EMm) quanto o EM *major* (EMM), de outro espectro de reações que inclui a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) (NET), referido aqui como espectro SSJ/NET.¹⁴⁻¹⁷

Segundo Assier *et al.*,¹⁸ parece ser possível separar os pacientes com EMM dos portadores da verdadeira SSJ,

Exfoliative dermatitis leads to systemic complications, such as hydroelectrolytic and thermoregulatory disturbances, high cardiac insufficiency, tachycardia, capillary leak syndrome and infection.^{11,12,13} The effect of exfoliative dermatitis on the organism depends on the intensity and duration of the process.¹³ Complications from erythroderma may be seen in chart 3.

Common laboratory findings in the erythrodermic state include light anemia, leukocytosis with eosinophil, high IgE, an increase of the hemossedimentation process, a drop in seric albumin and rise in uric acid.^{9,13} Increased IgE and eosinophil is a non-specific finding, and is found only in secondary drug-induced erythrodermas. But it might also be due to atopic dermatitis.^{9,13}

Multiple cutaneous biopsies performed simultaneously on distinct points of the skin might increase the accuracy of the diagnosis of the base disease.⁹ In drug-reactions, vacuolar alterations may be observed on the epidermis, as well as necrotic keratinocytes.⁹

The initial treatment of the erythrodermic patient for drug reaction is identical to treating erythrodermas from other causes.^{9,13} Suspending the drug is the quickest way to improving the patient's condition. One ought to consider the nutritional state and hydroelectrolytic replacement, as well as administering local measures such as antiseptic baths, humid compresses on the crusts, applying soft emollients and low-strength corticosteroids.⁹ Classic oral anti-histamines may be prescribed to alleviate the pruritus and anxiety. They provide the patient with a warm and humid environment so as to prevent hypothermia and improve cutaneous hydration.^{9,13} Symptoms and signs of cardiac and respiratory insufficiency may require emergency assistance and hospitalization.⁹ The most aggressive and debilitating erythrodermic states may require similar care to that offered to SJS or NET patients.

The differential diagnosis must be performed with other types of secondary erythrodermas to cutaneous diseases, such as psoriasis, contact dermatitis, seborrheic dermatitis, lichen planus, bullous pemphigoid, pemphigus foliaceus, as well as systemic diseases, like leukemias, T-cell cutaneous lymphoma, Hodgkin's lymphoma, in addition to secondary erythrodermic states to internal cancer.^{9,13}

3. The Clinical Spectrum of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome)

What currently exists is a combination of concepts according to which the spectrum of erythema multiforme (EM), including EM minor (EMm) as well as major (EMM), is separated from another spectrum of reactions, which include Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) (TEN), here referred to as the SJS/TEN spectrum.¹⁴⁻¹⁷

However, according to Assier et al.¹⁸ it seems possible to separate EMM patients from real SJS patients based

com base nos sintomas clínicos e na origem da doença.

Esses autores definiram o EMM como constituído por erosões mucosas e lesões cutâneas características em seu padrão (alvos típicos, com ou sem bolhas), de distribuição simétrica e preferencialmente acral. A SSJ seria representada por erosões mucosas e máculas purpúricas cutâneas disseminadas, freqüentemente confluentes, com o sinal de Nikolsky positivo e destacamento epidérmico limitado a menos de 10% da superfície corporal.^{14,18} O EM compreenderia a casos recorrentes, pós-infecciosos (especialmente relacionados ao herpes simples e ao micoplasma), ou eventualmente relacionados com exposição a fármacos, com baixa morbidade e sem letalidade, enquanto a SSJ constitui uma reação adversa grave a droga, com alta morbidade e prognóstico reservado em muitos casos.^{4,14,19}

Em 1993 Bastuji-Garin *et al.*¹⁹ propuseram uma classificação clínica do espectro que compreende desde o EM bolhoso até a NET. Para melhor compreensão dessa classificação,¹⁹ estão definidas abaixo as características das lesões dermatológicas que a constituem:

- Descolamento epidérmico: refere-se à perda da epiderme, a qual se faz por vezes em retalhos (Figura 4).
- Alvos típicos: constituídos por lesões com menos de 3cm de diâmetro, em disco, de bordas bem definidas, e exibindo pelo menos três zonas distintas, a saber, dois halos concêntricos em torno de um disco central (Figura 5).
- Alvos atípicos planos: lesões sem relevo, redondas ou em disco, com duas zonas e/ou bordas não bem definidos.
- Alvos atípicos elevados: lesões redondas ou em disco, palpáveis ou elevadas, porém sem as duas zonas e/ou bordas bem definidas (Figura 6).
- Máculas: manchas eritematosas ou purpúricas, de formas irregulares e confluentes, com ou sem bolhas (Figura 7).

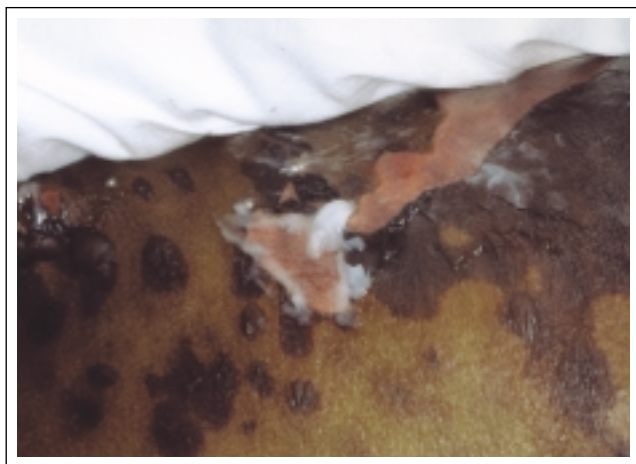


Figura 4: Descolamento epidérmico. A epiderme necrótica é liberada como retalhos deixando exposta a derme eritematosa desnuda. Paciente HIV-positivo em uso de sulfonamida. / *Figure 4: Epidermal detachment. The necrotic epidermis is released as flaps leaving the denuded erythematous dermis exposed. HIV-positive patient using sulphonamide.*

on clinical symptoms and disease origin. These authors define the EMM pattern as consisting of characteristic mucous erosions and cutaneous lesions (typical targets, with or without blisters), symmetrically distributed and commonly acral. SJS would be represented by mucous erosions and disseminated cutaneous purpuric macules that are frequently confluent, with a positive Nikolsky sign and epidermal scaling limited to less than 10% of the body surface.^{14,18} EM would include recurrent, post-infectious cases (especially related to herpes simplex and mycoplasma), or eventually related to exposure to medication, with a low mortality rate and without lethality. On the other hand, SJS would comprise a severe adverse drug reaction with high mortality rates and a reserved prognosis for many cases.^{4,14,19}

In 1993, Bastuji-Garin *et al.*¹⁹ put forward a clinical classification of the spectrum which included ME bullosa up to TEN. To better understand this classification,¹⁹ let us note the characteristics of the dermatological lesions of which the group consists, which are defined as follows:

- Epidermal detachment: refers to epidermal loss, which at times occurs in flaps (Figure 4).
- Typical targets: consists of lesions less than 3 cm in diameter, in disc shape, with well-defined borders, and exhibiting at least three distinct zones, namely two concentric halos around a central disk (Figure 5).
- Atypical flat targets: lesions that are not raised, but are round or disk shaped, with two zones and/or borders that are not well defined.
- Atypical raised targets: round lesions or in disk shape, palpable or raised, however without the two zones and/or well-defined borders (Figure 6).
- Macules/spots: erythematous or purpuric stains, irregularly shaped or confluent, with or without blisters



Figura 5: Alvos típicos. Presença de dois halos concêntricos em torno de um disco central. / *Figure 5: Typical targets. Presence of two concentric halos around a central disk.*

Figura 6: Alvos atípicos elevados. Presença de um halo concêntrico em torno de um disco necrótico central.



Figure 6: Raised atypical targets. Presence of a concentric halo around a central necrotic disk.

Na medida em que a extensão da necrólise da epiderme constitui um dos principais fatores de prognóstico, formou-se consenso quanto à classificação do espectro da seguinte forma:^{14,19} SSJ nos casos com erosões mucosas e máculas purpúricas disseminadas e destacamento da epiderme abaixo de 10%; sobreposição ou transição SSJ-NET nos casos com destacamento epidérmico entre 10% e 30% da superfície corporal, e NET nos casos com máculas purpúricas disseminadas e destacamento epidérmico acima de 30% ou nos raros casos com necrólise disseminada (mais de 10% de destacamento) sem qualquer das lesões descritas acima.

3.1 A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)

É entidade caracterizada pela presença de lesões semelhantes às do eritema multiforme, porém com máculas purpúricas e bolhas amplamente distribuídas ou mesmo lesões em alvos atípicos dispostas sobre o dorso das mãos, palmas, plantas dos pés, região extensora das extremidades, pescoço, face, orelhas e períneo, sendo proeminente o envolvimento da face (Figura 7) e do tronco (Figura 8).⁴ A incidência da SSJ é estimada em cerca de um a três casos por milhão de habitantes ao ano.^{20,21,22}

Pode ser precedida por erupção maculopapulosa discreta semelhante ao exantema morbiliforme.¹⁹ É possível a formação de bolhas, geralmente não determinando descolamento epidérmico maior do que 10% da superfície corpórea.^{4,14,19} O envolvimento mucoso ocorre em cerca de 90% dos casos, em geral, em duas superfícies mucosas distintas, podendo preceder ou suceder o envolvimento cutâneo.^{4,14,19} Inicia-se com enantema e edema, que originam erosões e formações pseudomembranosas, nos olhos, boca, genitais, faringe e



Figura 7: Máculas purpúricas. Elementos púrpúricos ora isolados, ora coalescentes na orelha e na face. Síndrome de Stevens-Johnson devido ao uso de carbamazepina e fluoxetina.

(Figure 7).

Insofar as the area of epidermal necrolysis makes up one of the two main factors of prognosis, a consensus was reached on classifying the spectrum as follows:^{14,19} SJS in cases with mucous erosions and disseminated purpuric macules and scaling of the epidermis below 10%; SJS-TEN superposition or transition in cases with epidermal scaling between 10% and 30% of the body surface, and TEN in cases with disseminated purpuric macules and epidermal scaling above 30% or in rare cases with disseminated necrolysis (over 10% scaling) without any of the lesions described above.

3.1. Stevens-Johnson Syndrome (SJS)

This is an entity characterized by the presence of lesions similar to those of erythema multiforme, however with purpuric macula and widely distributed blisters or even lesions in atypical targets disposed over the dorsal aspect of the hands, palms, plants of the feet, extensor region of the extremities, neck, face, ears and perineum, with the face (Figure 7) and trunk (Figure 8) being prominently involved.⁴ Incidence of SJS is estimated at roughly one in three cases per million residents yearly.^{20,21,22}

It may be preceded by a discreet maculopapulous eruption similar to exanthema morbilliform.¹⁹ Blister formations are possible, though usually not determined by an epidermal detachment of over 10% of the body surface.^{4,14,19} Mucous involvement occurs in roughly 90% of cases, in general, on two distinct mucous surfaces; this may precede or follow cutaneous involvement.^{4,14,19} Onset begins with enanthema and edema, which give rise to erosions and pseudomembranous formations on the eyes, mouth, genitals, pharynx

Figure 7: Purpuric macules. Purpuric elements either alone or coalescing on the ear and face. Stevens-Johnson syndrome due to the use of carbamazepine and fluoxetine.

Figura 8: Síndrome de Stevens-Johnson. Múltiplos elementos purpúricos com epiderme necrótica no dorso.

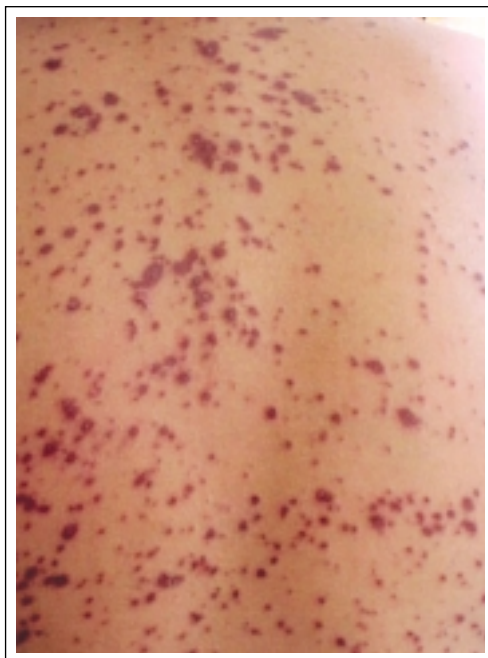


Figure 8: Stevens-Johnson syndrome. Multiple purpuric elements with necrotic epidermis on the back.

vias aéreas superiores.¹⁹ Cerca de 10 a 30% dos casos ocorrem com febre, lesões no trato gastrointestinal e respiratório.⁴ O prognóstico parece não ser afetado pelo tipo e dose da droga responsável nem por infecção pelo HIV.⁴

As opções terapêuticas para a SSJ são limitadas e controversas.^{4,23,24} Os corticosteróides são frequentemente utilizados,²⁵ porém em alguns casos não se observa resposta satisfatória.²⁴ Atualmente, de acordo com a maioria dos autores, o uso de corticosteróides sistêmicos nas formas iniciais da SSJ e da NET não demonstra benefícios comprovados, sendo claramente deletério nas formas avançadas desse espectro de reações.²⁶ O tratamento e o prognóstico da SSJ serão abordados conjuntamente com os da NET.

3.2 A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) ou síndrome de Lyell

É entidade caracterizada por extenso destacamento da epiderme secundário à necrose (necrólise da epiderme).^{4,14,15} O termo "necrólise epidérmica tóxica" foi introduzido por Lyell em 1956.¹⁴ Constitui felizmente uma reação adversa à droga rara, estimando-se na Europa sua incidência em 1-1,⁴ caso para cada milhão de habitantes ao ano.²⁶ Em pacientes com Aids, porém, o risco dessa reação é maior, sendo estimado em cerca de um caso para cada 1.000 pacientes por ano.¹⁴ De forma geral há nítida predominância entre as mulheres (1,5 a 2 casos nas mulheres para cada caso entre homens), contribuindo a ocorrência em pacientes com Aids para equilibrar a taxa de incidência entre os sexos.¹⁴

A NET tem como características iniciais sintomas inespecíficos, influenza-símile, tais como febre, dor de garganta, tosse e queimação ocular, considerados manifestações prodrômicas que precedem em um a três dias o acometimento cutâneo-mucoso.⁴ Erupção eritematosa surge simetricamente na face (Figura 9) e na parte superior do tronco, com extensão craniocaudal, provocando sintomas de queimação ou dolorimento da pele.^{4,14} As lesões cutâneas individuais são, em sua maioria, caracterizadas por máculas eritematosas, de contornos mal definidos, com centro purpúreo.^{4,14} Progressivamente elas envolvem o tórax anterior e o dorso (Figura 10).¹⁴ Em alguns casos, de forma menos comum, a erupção inicial pode ser constituída por um exantema escarlatiniforme extenso.¹⁴ Em

and upper air ways.¹⁹ Some 10 to 30% of cases occur with fever and lesions in the gastrointestinal and respiratory tracts.⁴ Its prognosis appears to not be affected by the type and dose of the drug responsible, nor by HIV infection.⁴

The therapeutic options for SJS are limited and controversial.^{4,23,24} Corticosteroids are frequently used,²⁵ however some cases have not shown satisfactory response.²⁴ In agreement with most authors, the use of systemic corticosteroids on the initial SJS and TEN forms do not currently demonstrate any proven benefits. The advanced forms of this spectrum of relations have clearly deleterious effects on the patient.²⁶ The treatment and prognosis of SJS will be tackled in combination with that of TEN.

3.2 Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) or Lyell's Syndrome

This is an entity characterized by extensive scaling of the epidermis in the wake of necrosis (epidermal necrosis).^{4,14,15} The term "toxic epidermal necrosis" was introduced by Lyell in 1956.¹⁴ Fortunately, it consists of a very rare adverse reaction to drugs. In Europe, its incidence is estimated to be at 1-1,⁴ cases per million residents yearly.²⁶ With AIDS patients, however, the risk of this reaction does rise, estimated at one case per every 1,000 patients yearly.¹⁴ In general, there is a slight predominance among women (1.5-to-2 cases in females for every male case). Indeed, the disease's occurrence in Aids patients ends up balancing out the incidence rate between the sexes.¹⁴

The initial characteristics of TEN are non-specific influenza-like symptoms, such as fever, sore throat, coughing and burning eyes. These are considered prodromic manifestations preceding a cutaneous and mucous affection by one to three days.⁴ An erythematous eruption emerges symmetrically on the face (Figure 9) and in the upper part of the trunk, extending to the craniocaudal region to provoke symptoms of burning or painful skin.^{4,14} The individual cutaneous lesions are, for the most part, characterized by erythematous macules with poorly defined contours and a purple center. They progressively spread over the anterior thorax and back (Figure 10).¹⁴ In some cases, less commonly, the initial eruption may consist of an extended scarlatiniform exanthema. In roughly two to five days or, at times, within a few hours, or more seldom, in about a week, the

Figura 9: Necrólise epidérmica tóxica. Observar o eritema difuso na face, área de descolamento epidérmico na pálpebra inferior e acometimento dos lábios com crosta hemática. NET devido ao uso do piroxicam.



Figure 9: Toxic epidermal necrolysis. Observe the diffuse erythema on the face, area of epidermal detachment on the lower eyelid and affection of the lips with hematic crust. TEN due to piroxicam use.

cerca de dois a cinco dias ou, por vezes, em questão de horas, ou, mais raramente, em cerca de uma semana, ocorre o estabelecimento completo da extensão do quadro cutâneo.¹⁴ No início, em alguns casos as lesões podem prevalecer nas áreas fotoexpostas da pele.¹⁴ O ápice do processo é constituído pela característica denudação da epiderme necrótica, a qual é destacada em verdadeiras lamelas ou retalhos, dentro das áreas acometidas pelo eritema de base (Figura 11).^{4,14} A epiderme é elevada pelo conteúdo seroso de bolhas flácidas, as quais progressivamente confluem e provocam sua ruptura e descolamento, atribuindo ao paciente o aspecto de grande queimado, com a derme desnuda, sangrante, eritemato-purpúrica e com contínua eliminação de serosidade, contribuindo para o desequilíbrio hidroeletrólítico e acentuada perda protéica.^{4,14} O sinal de Nikolsky torna-se positivo sobre grandes áreas da pele.^{4,14} As áreas da pele submetidas a pressão, como os ombros posteriores, dorso e nádegas, são as primeiras a liberar os retalhos de epiderme.^{4,14} O acometimento cutâneo extenso pode determinar o estado de falência cutânea aguda (Quadro 4).^{15,27} Pode haver virtualmente acometimento de cerca de 100% da superfície cutânea, sendo excepcional o acometimento do couro cabeludo.¹⁴ De 85% a 95% dos pacientes têm acometimento das membranas mucosas, sendo comum isso preceder o envolvimento da pele por cerca de um ou dois dias.¹⁴ Em ordem de frequência acomete orofaringe, olhos, genitália e ânus.¹⁴ Erosões extensas e dolorosas determinam crostas labiais, salivação, impedimento da alimentação, fotofobia, micção e evacuação dolorosas.¹⁴ Graves seqüelas oculares, com a formação de sinéquias entre as pálpebras e a conjuntiva, por erosões conjuntivais pseudomembranosas e cegueira podem ocorrer.^{4,14} Ceratite e erosões

complete extension of the cutaneous condition occurs.¹⁴ At first, some cases may see lesions persisting in sun-exposed areas of the skin.¹⁴ The apex of the process consists of characteristic denuding of the necrotic epidermis, standing out as veritable red strips or flaps on the areas affected by the base erythema (Figure 11).^{4,14}

The epidermis is raised by the serum content of flaccid blisters, which are progressively confluent and provoke rupture of the blisters and detaching of the skin. This causes an aspect of severe burns on the patient's skin, with the skin denuded, bleeding and with an erythematous-purple color, and with continued elimination of serosity, which contributes to hydroelectrolytic unbalance and accentuated protein loss.^{4,14} The Nikolsky sign is positive over widespread areas of the skin.^{4,14} The areas of the skin subjected to pressure, like the lower shoulders, back and buttocks, are the first to release epidermal flaps.^{4,14} The cutaneous extensor affection might determine a state of acute cutaneous failure (Chart 4).^{15,27} The cutaneous surface can virtually be affected 100%, though scalp affection is exceptional.¹⁴ Some 85-95% of patients experience affection of the mucous membranes.

It is common for the latter to precede skin involvement by a day or two.¹⁴ In the order of frequency, the disease afflicts the oropharynx, eyes, genitalia and anus.¹⁴ Extensive and painful erosions lead to labial crusts, salivation, feeding obstruction, photophobia, painful urination and evacuation.¹⁴

Severe eye sequelae, with the formation of synechias between the eyelids and conjunctiva by pseudomembranous conjunctival erosions, and blindness may



Figura 10: Necrólise epidérmica tóxica. Extenso acometimento com várias áreas de derme desnudas na pele. Uso de benzodiazepínico.

Figure 10: Toxic epidermal necrolysis. Extensive affection with various areas of denuded skin. Use of benzodiazepinics.

Figura 11: Necrólise epidérmica tóxica. Áreas extensas de desnudação epidérmica que determinam a síndrome da falência cutânea aguda. NET devido à cefalexina.

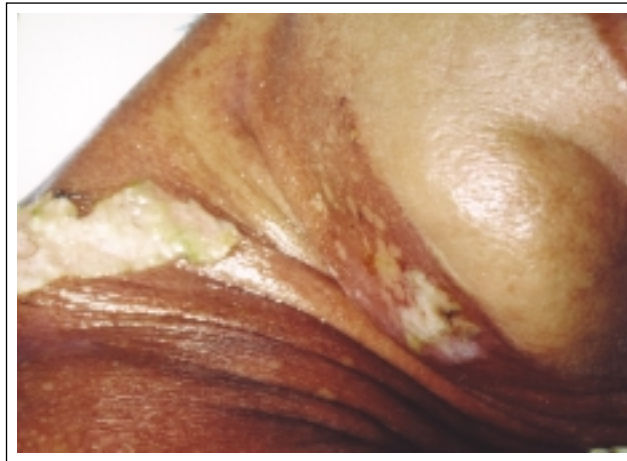


Figure 11: Toxic epidermal necrolysis. Extensive areas of denuded epidermis causing acute cutaneous failure. TEN due to cephalexin.

da córnea têm sido relatadas, bem como síndrome sicca secundária.¹⁴

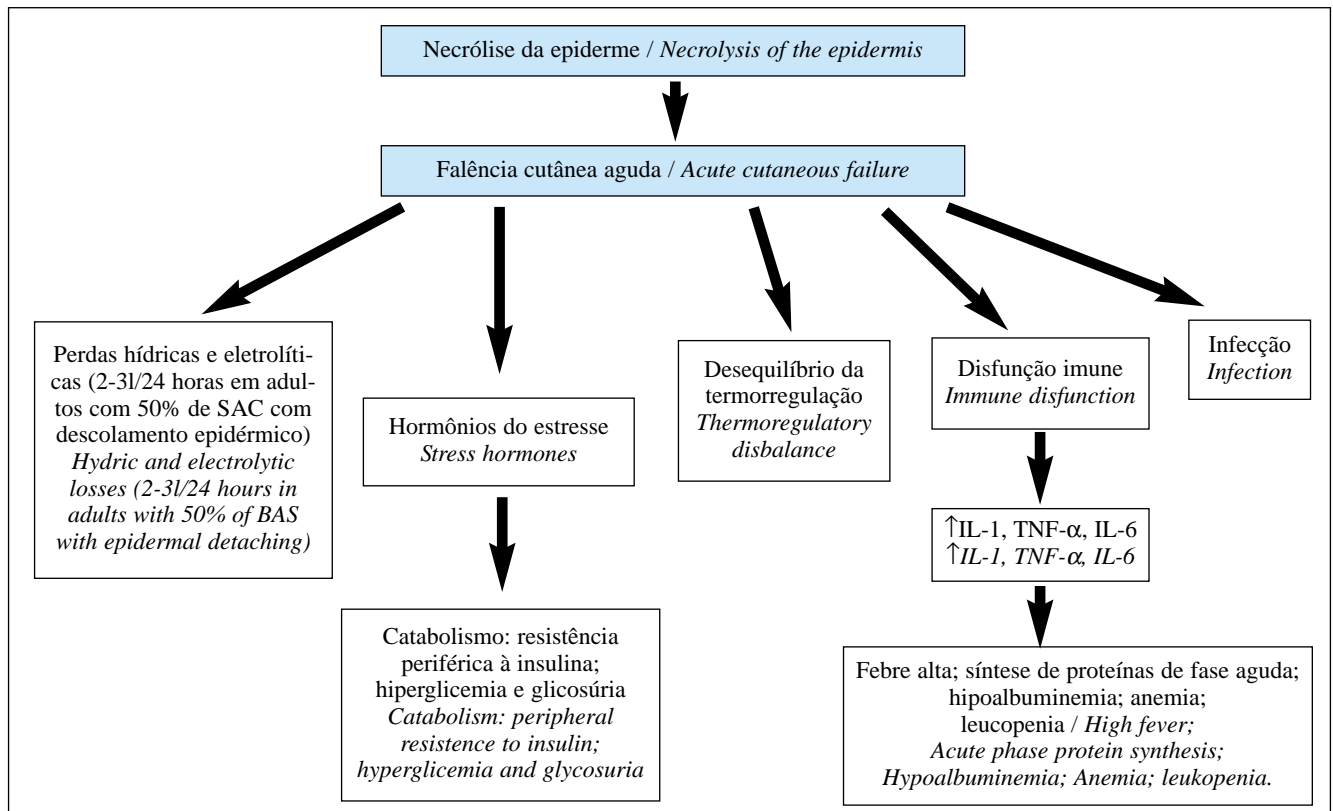
Febre alta ou hipotermia podem ocorrer por desequilíbrio termorregulatório, até a cicatrização completa, mesmo na ausência de infecção concomitante.¹⁴ A queda abrupta da temperatura é mais indicativa de sepse do que a própria febre.¹⁴ Agitação psicomotora e confusão mental não são incomuns, geralmente indicativas de complicações hemodinâmicas e sepse.¹⁴ Muitos órgãos internos são acometidos pelo mesmo processo patológico que envolve a pele, determinando um espectro de manifestações sistêmicas.^{4,14}

O comprometimento sistêmico ocorre determinando, no trato gastrointestinal, erosões no esôfago, as quais podem evoluir para constrição esofágica, elevações das transamina-

occur.^{4,14} Ceratitis and corneal erosions have been reported, as well as a secondary siccalike syndrome.¹⁴ High fever or hypothermia may occur due to a thermoregulatory imbalance until complete healing, even in the absence of concomitant infections.¹⁴ The abrupt drop in temperature is more indicative of sepsis than of fever itself.¹⁴ Psychomotor agitation and mental confusion are not uncommon, and are usually indicative of hemodynamic complications and sepsis.¹⁴ Many internal organs are affected by the same pathological process that involves the skin and determines a spectrum of systemic manifestations.^{4,14}

Systemic involvement occurs causing erosion in the esophagus, in the gastrointestinal tract, which may progress into esophageal constrictions, transaminasis increases in

Quadro 4: Fisiopatologia da falência cutânea aguda e suas repercussões sistêmicas (dados dos autores)
Chart 4: Physiopathology of acute cutaneous failure and its systemic repercussions (authors' data)



Nota: SAC = superfície de área corporal / Note: BAS = body area surface

ses em 50% dos casos (hepatite em 10%), colite pseudomembranosa e pancreatite.²³ No trato respiratório podem ocorrer erosões traqueobrônquicas e edema intersticial pulmonar secundário ou não à correção da hipovolemia.¹⁵ Podem ser observadas de forma constante anemia e linfopenia em até 90% dos pacientes.¹⁵ A trombocitopenia é encontrada em 15% dos pacientes; a neutropenia ocorre em 30% dos casos e quando presente indica pior prognóstico.^{15,23}

As drogas que podem causar a NET mais comumente são as sulfas, o fenobarbital, a carbamazepina, a dipirona, piroxicam, fenilbutazona, aminopenicilinas e o alopurinol, porém é preciso considerar que continuamente são relatadas novas drogas capazes de desencadeá-la.^{4,14,15,23}

Considerações sobre a fisiopatogenia da SSJ e da NET

O mecanismo exato pelo qual ocorre o desenvolvimento da SSJ e da NET ainda não se encontra bem definido.

Alguns autores sugerem a participação de metabolismo alterado das drogas, com a predominância de um genótipo de acetiladores lentos entre os pacientes com SSJ e NET, e deficiência nos mecanismos envolvidos na detoxificação de metabólitos intermediários reativos.^{28,29,30}

Além do mecanismo metabólico há evidências sugerindo que, sobretudo na NET, a necrose epidérmica é mediada imunologicamente.^{4,14,30} Sabe-se hoje que a SSJ e a NET são distúrbios mediados pelas células T, de forma similar à doença enxerto-versus-hospedeiro aguda (GVHDA), com células T citotóxicas sendo responsáveis pela necrose da epiderme, via apoptose de ceratinócitos.^{14,30}

Posadas *et al.*³¹ demonstraram a associação de níveis elevados do TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) com a gravidade da reação. Essa citocina tem sido relacionada com a indução na adesão e ativação de células T e monócitos, e participa também na apoptose, independente da ação das perforinas.³¹ Demonstrou-se também que, além do TNF- α , as perforinas, a GRB (granzima B) e o FasL (Fas ligante) se encontram elevados nos estágios iniciais da reação a droga, particularmente na SSJ e na NET, fortalecendo a hipótese da participação de mecanismos citotóxico.³¹

Correia *et al.*³² observaram perfil sérico de citocinas similar entre a NET e a GVHDA. Esses autores demonstraram nível sérico significativamente elevado da IL-6 (interleucina 6) e da IL-10 (interleucina 10) nos pacientes com NET e GVHDA em relação a doadores de sangue normais.³² A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória multifuncional produzida por várias células, incluindo os ceratinócitos, e constitui o principal pirógeno endógeno circulante.³² Isso explica a presença de febre não relacionada à infecção nos primeiros dias da NET e GVHDA.³² Por sua vez, a IL-10 é um agente antipirógeno endógeno, sendo produzida pelos ceratinócitos, com função de bloquear citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e o TNF- α , além de constituir potente supressor das funções dos macrófagos, células T e células NK.³² Por outro lado, como a IL-10 recruta linfócitos CD8+

50% of cases (hepatitis in 10%), pseudomembranous colitis and pancreatitis.²³ In the respiratory tract tracheobronchial erosions and secondary pulmonary interstitial edema or not, with the correction of hypovolemia, can be found.¹⁵ Anemia can be constantly observed, as well as lymphopenia in up to 90% of patients.¹⁵ Thrombocytopenia is found in 15% of patients; neutropenia occurs in 30% of cases, and when present it indicates a worse prognosis.^{15,23}

The medications most commonly causing TEN are sulfas, phenobarbital, carbamazepine, dipyrone, piroxicam, phenylbutazone, aminopeniciline and allopurinol. However, it is necessary to consider that new drugs are continually being reported as triggering TEN.^{4,14,15,23}

Considerations on the Physiopathology of SJS and TEN

The exact mechanism by which SJS and TEN develop is not to well defined.

Some authors have suggested the participation of the altered metabolism of drugs with the predominance of a slow acetylator genotype in SJS and TEN patients, and a deficiency in the mechanisms involved in detoxification of reactive intermediary metabolites.^{28,29,30}

In addition to the metabolic mechanisms, there is evidence to suggest that, especially in TEN, the epidermal necrosis is mediated immunologically.^{4,14,30} It is known today that SJS and TEN are disturbances mediated by T-cells, similarly to acute graft-vs-host disease (GVHD), with cytotoxic T-cells being responsible for the epidermal necrosis through an apoptosis in keratinocytes.^{14,30}

Posadas *et al.*³¹ have shown the association of high TNF-alpha levels (tumor necrosis factor alpha) with the severity of the reaction. This cytokine has been related to an induction in the adhesion and activation of T-cells and monocytes. It also participates in the apoptosis, irrespective of the action of perforins.³¹ It has been demonstrated also that apart from TNF-alpha, the perforins, GRB (Granzyme B) and a Fas ligand (FasL) are found to be high in the initial stages of a drug-reaction, particularly in SJS and TEN. This reinforces the hypothesis of the participation of cytotoxic mechanisms.³¹

Correia *et al.*³² have observed a similar seric cytokine profile between TEN and acute GVHD. These authors showed a significantly high seric level of IL-6 (interleukin 6) and IL-10 (interleukin 10) in TEN and acute GVHD patients as opposed to normal blood donors.³² IL-6 is a multifunctional pro-inflammatory cytokine produced by various cells, including the keratinocytes. It consists of a main circulating endogenous pyrogen.³² This explains the presence of fever that is unrelated to the infection in the first days of TEN and GVHD.³² In turn, IL-10 is an endogenous anti-pyrogen agent. It is produced by keratinocytes with the purpose of blocking inflammatory cytokines like IL-1, IL-6 and TNF-alpha, in addition to being a powerful suppressant of macrophage, T-cell and NK-cell functions.³² By contrast, as IL-10 recruits CD8+ lymphocytes from

do sangue periférico, seu aumento no fluido das bolhas explica o número elevado dessas células na epiderme dos pacientes.³² A elevação da IL-10 constituiria um mecanismo natural contra reação inflamatória tecidual excessiva.³²

Chosidow *et al.*³³ propuseram que os alvos da citotoxicidade celular seriam antígenos virais potencializados pela exposição a medicamentos, o que alteraria as respostas imunes.

Considerações sobre o tratamento da SSJ e NET

O tratamento dos pacientes com SSJ e NET é similar ao daqueles com queimaduras extensas, com raras exceções.²³ Todos os pacientes devem ser submetidos à biópsia cutânea para confirmação diagnóstica.²³ O paciente deve ser observado em UTI, isolamento e ambiente aquecido, evitando-se ao máximo o trauma cutâneo.^{4,14,23} O tratamento deve ser realizado com a suspensão de qualquer droga não essencial à vida e início de reposição de fluidos via endovenosa, principalmente se houver lesão de mucosa oral que impeça a ingestão de líquidos.^{4,14,23} Isolamento e alimentação via sonda nasogástrica devem ser instituídos, pois o paciente apresenta perda calórica e protéica.^{4,14,23}

Os corticosteróides só deverão ser ministrados nas primeiras 48 horas do início do quadro, não se mostrando benéficos após esse período, por retardar a epitelização e, aumentar o catabolismo protéico, além de aumentar o risco de infecções.^{23,26}

A antibioticoterapia deverá ser iniciada nos casos em que ocorra diminuição brusca da temperatura, queda no estado geral ou aumento das bactérias cultivadas na pele com predomínio de uma única cepa.^{23,26} Deve-se salientar que nos primeiros dias as infecções mais comuns são pelo *Staphylococcus aureus* e posteriormente por gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa*) ou a *Candida albicans*.²³

As medidas terapêuticas gerais para os casos mais graves de SSJ e na NET podem ser observadas na quadro 5.²⁷

Existem relatos de casos e estudos não controlados de tratamento da NET, como o uso de imunoglobulina endovenosa, ciclosporina, ciclofosfamida, talidomida, plasmaférese, anticorpos monoclonais anticitocinas, entre outros, na tentativa de cessar o processo de necrose epidérmica, sendo seu valor questionado, mesmo porque, na maioria dos pacientes, no momento da internação, o fenômeno da necrose praticamente cessou sua progressão.¹⁵

Recentemente Prins *et al.*³⁴ publicaram estudo multicêntrico e retrospectivo sobre o uso da imunoglobulina endovenosa no tratamento dos pacientes com NET, obtendo excelentes resultados. Uma coorte de 48 pacientes, com média de idade de 43 anos (± 24), constituída por 24 mulheres e 24 homens, com variação de descolamento epidérmico entre 10% e 95% da área de superfície corpórea total. Havia comprometimento mucoso em 91,7% deles pacientes. Os pacientes receberam infusão endovenosa de gamaglobulina iniciada com média de sete dias (variação de dois a 30 dias) após o início da NET, administrada em período de um a cinco dias, em doses

the peripheral blood, its increase in blister fluid explains the high number of these cells in patients' epidermis.³² The elevation of IL-10 makes up a natural mechanism against excessive tissue inflammatory reaction.³²

Chosidow et al.³³ have suggested that the cellular cytotoxic targets are viral antigens with a potential to alter immune responses resulting from exposure to medications.

Considerations on treating SJS and TEN

Treatment for SJS and TEN patients is similar to that for patients who have suffered extensive burns, with a number of rare exceptions.²³ All patients have to submit to cutaneous biopsy to confirm the diagnosis.²³ The patient must be observed in an ITU, in an isolated and heated environment so as to avoid any cutaneous trauma.^{4,14,23} The treatment must proceed by suspending any drug that is not essential to the patient's life and begin replacement of intravenous fluid, mainly when an oral mucous lesion obstructs liquids from being ingested.^{4,14,23} Isolation and feeding through the nasogastric probe must be done, because the patient shows calorie and protein loss.^{4,14,23}

Corticosteroids should only be administered within 48 hours of the condition's onset. It has not proved to be beneficial after this period due to its delaying epithelization and increasing proteic catabolism, in addition to increasing the risk of infection.^{23,26}

*Antibioticotherapy has to be performed on cases in which a sudden drop in temperature occurs and with a drop in the general state or increase of cultivated bacteria on the skin with a predominance of a single strain.^{23,26} It must be emphasized that during the first days, the most common infections are by *Staphylococcus aureus* and later by gram-negatives (*Pseudomonas aeruginosa*) or *Candida albicans*.²³*

The general therapeutic measures for more severe cases of SJS and TEN can be viewed in chart 5.²⁷

Cases do exist of non-controlled reports and studies on treating TEN, as using intravenous immunoglobulin, cyclosporine, cyclophosphamide, plasmapheresis, anticytokine monoclonal antibodies, among others, in an attempt to curb the process of epidermal necrosis. The value of these studies has been questioned though, particularly owing to the fact that in most patients who are hospitalized the phenomenon of necrosis virtually comes to a halt.¹⁵

Recently Prins et al.³⁴ published the multicentric and retrospective study on intravenous immunoglobulin use in treating TEN patients, which obtained excellent results. A 48-patient cohort, average age 43 years (± 24) and consisting of 24 women and 24 men, with a 10-95% variation of epidermal detachment of the total body surface area. Mucous was affected in 91.7% of these patients. The patients received intravenous infusion of gammaglobulins begun on average seven days after onset of TEN (with a variation of two to 30 days). It was admin-

Quadro 5: Manejo dos doentes com síndrome de Stevens-Johnson apresentando descolamento epidérmico ou com necrólise epidérmica tóxica / Chart 5: Management of patients with Stevens-Johnson syndrome showing epidermal detachment or toxic epidermal necrosis

- Manipular o doente em ambiente aquecido (30°C a 32°C), condições estéreis e evitar trauma cutâneo
Place the patient in a heated environment (30°C to 32°C), sterile conditions and avoid cutaneous trauma
- Obter linha venosa periférica para injeção de soluções macromoleculares
Obtain a peripheral venous line for injecting macromolecular solutions
- Avaliar estado geral: peso, frequência respiratória, débito urinário, hidratação
Assess general state: weight, respiratory frequency, urinary rate, hydration
- Calcular a extensão do descolamento epidérmico: “regra dos nove”
Calculate the extension of the epidermal detachment: “rule of nine”
- Evitar o uso de corticosteróides após as primeiras 48 a 72 horas da instalação do quadro cutâneo
Avoid using corticosteroids after the first 48-72 hours of onset of the cutaneous condition
- Retirar todas as drogas possíveis e não essenciais à manutenção da vida do doente
Withdraw all possible medications non essential to saving the patient’s life
- Biópsia cutânea e fotografias para seguimento
Cutaneous biopsy and pictures for follow-up
- Cuidados oftalmológicos
Ophthalmologic care
- Acalmar o paciente, relatando a natureza transitória da doença e administrar tranqüilizantes, caso a função pulmonar permita
Keep the patient clam, explaining the transitory nature of the disease and administering tranquilizers in the event lung function allows it
- Transferência para a Unidade de Queimados ou Unidade de Terapia Intensiva
Transfer to the Burn Intensive Care Unit or Intensive Therapy Unit
- Uso de fluidos e suporte calórico nas 24 horas iniciais*
*Use of fluids and calorie support in the first 24 hours**
- Antibioticoterapia caso se verifique: presença de bactérias cultivadas da pele com seleção de uma única cepa, queda rápida na febre ou deterioração do estado geral
Antibioticotherapy when observing: presence of cultivated bacteria on the skin with a selection of a single strain, quick drop in fever or deterioration of the general state
- Aplicação de anti-sépticos líquidos Nitrato de prata a 0,5% ou clorhexidina a 0,05%
Application of liquid anti-septic Silver Nitrate at 0.5% or chlorhexidine 0.05%
- Antiácidos orais e anticoagulação com heparina
Oral antacids and anticoagulant with heparin
- Evitar corticosteróides por períodos prolongados (aumentam o risco de sepse, aumentam o catabolismo protéico, retardam a reepitelização)
Avoid corticosteroids for prolonged periods (increase risk of sepsis and proteic catabolism, and delay re-epithelization)

Fonte: Adaptado de Roujeau JC, et al.²³

*Infusão intravenosa: macromoléculas (1ml/kg / % de SAC envolvida) e solução salina isotônica (0,7ml/kg / % de SAC envolvida). Alimentação nasogástrica: iniciar com 1.500 calorias em 1.500ml nas primeiras 24 horas e aumentar a ingestão em 500 calorias/dia, até 3.500 a 4.000 calorias ao dia. (SAC = superfície de área corporal; macromoléculas: albumina humana diluída a 40g/litro em solução isotônica ou colóide não protéico, como Dextran®).

Source: Adapted from Roujeau JC, et al.²³

*Intravenous infusion (1 ml/kg/% of BAS involved) and isotonic saline solution (0.7 ml/kg/% BAS involved). Nasogastric feeding: begin with 1,500 calories in 1,500 ml in the first 24 hours and increase ingestion of 500 calories daily until 3,500 to 4,000 calories daily. (BAS= body area surface; macromolecules: human albumin diluted in 40 g/l in an isotonic or non protein colloid solution, like Dextran®).

variando entre 0,65 e 5,8g/kg (dose média total de 2,7g/kg). Uma resposta positiva objetiva ao tratamento foi definida quando houve interrupção da progressão da NET, o que foi observado em 43 (90%) dos 48 pacientes. No total houve seis óbitos. Os autores concluíram que o uso precoce da gamaglobulina endovenosa é seguro e o recomendam em dose de 1g/kg/dia por três dias consecutivos. Em contraste com os estudos de Prins *et al.*,³⁴ o grupo francês (Bachot, Revuz e Roujeau) conduziu estudo não comparativo, prospectivo com 34 pacientes com diagnóstico de SSJ (nove doentes), sobreposição SSJ-NET (cinco doentes) e NET (20 doentes), no qual concluíram que o uso de gamaglobulina endovenosa na dose de 2g/kg/dia, administrada por dois dias consecutivos, não promoveu decréscimo na mortalidade dos pacientes.³⁵

Até que essas discrepâncias de resultados tenham sido esclarecidas, o uso da gamaglobulina endovenosa no tratamento da NET permanecerá controverso.³⁶ Contudo, em função do volume de dados que respalda seu uso e da ausência de alternativas terapêuticas efetivas, parece difícil não

istered over a period of one to five days, in doses varying from 0.65-to-5.8 g/kg (mean total dose of 2.7 g/kg). An objective positive response to treatment occurred with a break in the progression of TEN, observed in 43 (90%) of the 48 patients. In all, there were six deaths. The authors concluded that early use of intravenous gammaglobulin is safe, with a recommended dose of 1 g/kg daily for three days in a row. In contrast to the studies of Prins et al.,³⁴ the French group (Bachot, Revuz and Roujeau) led a non-comparative, prospective study of 34 patients diagnosed with SJS (nine patients), SJS-TEN overlapping (five patients) and TEN (20 patients). They concluded that intravenous gammaglobulin in a 2g/kg daily dose, administered for two days in a row, did not reduce patient mortality.³⁵

Until such discrepancies in the results have been cleared up, intravenous gammaglobulin use in treating TEN will remain controversial.³⁶ However, as the volume of data encourages its application and effective alternate therapies

Quadro 6: Classificação de acordo com o padrão das lesões cutâneas, sua distribuição e extensão do acometimento / Chart 6: Classification according to cutaneous lesion patterns, distribution and extension of affection

Tipo de reação <i>Reaction Type</i>	Padrão das lesões <i>Lesion Patterns</i>	Distribuição <i>Distribution</i>	Extensão das bolhas/ destacamento epidérmico (%) <i>Extension of blisters/epidermal detachment</i>
Eritema multiforme maior <i>Erythema multiforme majus</i>	Alvos típicos, alvos atípicos elevados <i>Typical targets, raised atypical targets</i>	Localizada (acral) <i>Localized (acral)</i>	<10
Síndrome de Stevens-Johnson <i>Stevens-Johnson Syndrome</i>	Bolhas sobre máculas, alvos atípicos planos <i>Blisters over macules, flat atypical targets</i>	Disseminada <i>Disseminated</i>	<10
Superposição SSJ-NET <i>SSJ-TEN overlap</i>	Bolhas sobre máculas, alvos atípicos planos <i>Blisters over macules, flat atypical targets</i>	Disseminada <i>Disseminated</i>	10-29
NET com “máculas” <i>TEN with "macules"</i>	Bolhas sobre máculas, alvos atípicos planos <i>Blisters over macules, flat atypical targets</i>	Disseminada <i>Disseminated</i>	>30
NET sem “máculas” <i>TEN without "macules"</i>	Sem outras lesões além de grandes áreas eritematosas <i>With no other lesions apart from large erythematous areas</i>	Disseminada <i>Disseminated</i>	>10

Fonte: Adaptado de Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C. Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. Arch Dermatol 2002;138:1019-1024. / Source: Adapted from Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C. Correlations between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens - Johnson syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. Arch Dermatol 2002;138:1019-1024.

propor o uso da gamaglobulina endovenosa em alta dose, particularmente como intervenção precoce nos casos de NET em rápida progressão.

Considerações sobre o prognóstico

Enquanto a mortalidade é baixa no EMM (< 1%) e na SSJ (cerca de 5%), entre os pacientes com NET com máculas, é superior a 40%.³⁷ A mortalidade aumenta com a elevação da faixa etária e o aumento da área de superfície do destacamento epidérmico.³⁷

CONCLUSÕES

Com a finalidade de sintetizar os principais tópicos referentes ao diagnóstico do espectro de lesão composto pela SSJ e NET, os autores ressaltam a metodologia de classificação adotada pelo estudo multicêntrico e prospectivo denominado Scar (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*), cujos resultados foram recentemente publicados com base na análise de 552 pacientes e 1.720 controles.³⁸ Esse sistema de classificação pode ser visualizado na quadro 6.

Apesar do grande número de drogas que podem proporcionar maior risco na ocorrência da SSJ ou NET, nenhuma delas excede o risco anual de cinco casos por ano entre usuários de medicamentos.³⁹ □

keep lacking, it seems difficult to not suggest a high dose of intravenous gammaglobulin, especially as a way of intervening early on quickly progressing TEN cases.

Considerations on the prognosis

Whereas mortality rate is low for EMM (< 1%) and SJS (roughly 5%), it is above 40% for TEN patients with macules.³⁷ The mortality rate rises with age range and increased surface area of the epidermal scaling.³⁷

CONCLUSIONS

In the paper, the authors sought to synthesize the main topics related to diagnosing the lesion spectrum of SJS and TEN. They emphasized the classification methodology adopted by multicenter studies, prospectively named SCARD (Severe Cutaneous Adverse Reactions). The results of the latter were recently published based on the analysis of 552 patients and 1.720 controls.³⁸ This classification system may be viewed in chart 6.

Despite the large range and amount of drugs that may pose a great risk of contracting SJS and TEN, an annual risk rate of five cases per year among medication users has not been exceeded.³⁹ □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Weiss, ME, Adkinson Jr NF. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 1998;18(4):731-44.
- Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced reactions: a report from the Boston collaborative drug surveillance program on 15.438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 3358-63.
- Djien V, Bocquet H, Dupuy A, Revuz J, Roujeau J-C. Sémiologie et marqueurs de sévérité des toxidermies érythémateuses. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:247-50.
- Roujeau J-C, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. *N Engl J Med* 1994;10:1272-85.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA *et al*. The nature of adverse events in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991;324:377-84.
- Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents: a five-year survey of in-patients (1981-1985). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;69:223-6.
- The Diagnosis and management of anaphylaxis. Joint Task Force on Practice Parameters of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Concil of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: s465- 528.
- Rusznak C, Peebles Jr RS. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. A guide to prevention, recognition and emergent treatment. *Postgrad Med* 2002;111:101-14.
- Rohte MJ, Bialy BA, Grant-Kels JM. Erythroderma. *Dermatol Clin* 2000;18: 405-15.
- Vasconcellos C, Domingues PP, Aoki V, Miyake RK, Savaia N, Martins JEC. Erythroderma: analysis of 247 cases. *Rev Saúde Pública* 1995; 29: 177-82.
- Gentile H, Lodin A, Skog E. Dermatitis exfoliativa: cases admitted in the decade 1948-1957 to the dermatological clinic, Karolinska Sjukhuset, Stockholm, Sweden. *Acta Derm Venereol* 1956;38:296.
- Sehgal VN, Srivastava G. Exfoliative dermatitis: a prospective study of 80 patients. *Dermatologica* 1986;173:278-84.
- Freedberg IM. Exfoliative Dermatitis. in Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, AustinKF, Goldsmith LA, Katz S, Fitzpatrick TB. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill,1999. p. 534-7.
- Revuz JE, Roujeau JC. Advances in toxic epidermal necrolysis. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:258-66.
- Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin* 2000;18:
- Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:763-75.
- Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3: Study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol*

- 1985;13:623-35.
18. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme major and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct etiologies. *Arch Dermatol* 1995;131:539-45.
19. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau J-C. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
20. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schroder W, Stocker U, Mueller J *et al.* Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49:769-73.
21. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Frechet ML, Gerre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990;126:37-42.
22. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H *et al.* The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990;126:43-7.
23. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Gillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1039-58.
24. Brett As, Phillips D, Lynn AW. Intravenous immunoglobulin therapy for Stevens-Johnson syndrome. *South Med Journal* 2001;94(3):342-3.
25. Patterson R, Miller M, Kaplan M, Doan T, Brown J, Detjen P *et al.* Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience with 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis. *Ann Allergy* 1994;73:27-34.
26. Ghislain P-D, Roujeau J-C. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online Journal* [serial on line] 2002;8(1):5. Available at: <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/drugrxn/ghislain.html>
27. Criado PR, Vasconcellos C, Criado RFJ, Sittart JAS. O espectro do eritema multiforme (eritema multiforme minor e major) e o espectro da Síndrome de Stevens-Johnson e da Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell). *Rev Bras Clin Terap* 2002;28(3):113-21.
28. Dietrich A, Kawakubo Y, Rzany B, Mockenhaupt M, Simon JC, Schöpf E. Low N-acetyllanting capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Exp Dermatol* 1995;4:313-6.
29. Wolkestein P, Carrière V, Charue D, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC, *et al.* A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 1995;5:255.
30. Mockenhaupt M, Norgauer J. Cutaneous Adverse Drug Reactions. Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *ACI International* 2002;14(4):143-50.
31. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Sanchez E *et al.* Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:115-61.
32. Correia O, Delgado L, Barbosa IL, Campilho F, Fleming-Torriha J. Increased interleukin 10, tumor necrosis factor α , and interleukin 6 levels in blister fluid of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:58-62.
33. Chosidow O, Bourgault-Villada I, Roujeau JC. Drug rashes. What are the targets of cell-mediated cytotoxicity? *Arch Dermatol* 1994;130:627-9.
34. Prins C, Kerdel FA, Padilla S, Hunziker T, Chimenti S, Viard I *et al.* Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis with High-Dose Intravenous Immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32.
35. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003;139:33-36.
36. Wolff K, Tappeiner G. Treatment of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003;139:85-6.
37. Mockenhaupt M, Schöpf E. Epidemiology of Drug-induced severe skin reactions. *Sem Cutan Med Surg* 1996;15(4):236-43.
38. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C. Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch Dermatol* 2002;138:1019-1024.
39. Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T *et al.* Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Paulo Ricardo Criado
Rua Xingu 245/182 - Bairro Valparaíso
09060-050 Santo André SP
Tel./fax: (11) 4426-8803
Email: prcriado@directnet.com.br