

Paniculite eosinofílica localizada em consequência de injeções intramusculares de composto de antimônio para tratamento de leishmaniose tegumentar americana*
*Localized eosinophilic panniculitis following intramuscular injection of pentavalent antimonium for treatment of american tegumentary leishmaniasis**

Manoel P Oliveira-Neto¹
Tulia Cuzzi-Maya¹

Marise Mattos¹
Claude Pirmez²

Resumo: Paniculite eosinofílica pode ser desencadeada por muitos fatores; aqui os autores descrevem a síndrome em consequência de injeções intramusculares de compostos de antimônio para tratamento de leishmaniose tegumentar americana em três pacientes. Todos eles desenvolveram lesões em placa, profundamente infiltradas, no local da injeção antimonial. A histopatologia mostrou acentuado infiltrado inflamatório da hipoderme com numerosos eosinófilos. O estudo imunológico não demonstrou imunoglobulinas ou frações do complemento nas lesões.

O diagnóstico final foi de paniculite eosinofílica ocorrendo como efeito colateral da terapia antimonial. O mecanismo patogênico dessa paniculite não pôde ser definido. As hipóteses sugeridas foram de lesão induzida por fenômeno físico - a pressão exercida pelo volume do líquido injetado - ou de uma reação alérgica ao antimônio.

Palavras-chave: antimônio/efeitos adversos; leishmaniose cutânea/terapia; paniculite.

Summary: *Eosinophilic panniculitis may be induced by several triggering factors and this syndrome is described here following the intramuscular injection of antimonial compounds for treatment of American muco-cutaneous leishmaniasis.*

Three patients, treated with intramuscular injections of pentavalent antimony (Glucantime®) were studied through clinical examination, histopathology and immunologic methods.

The three patients developed deep infiltrated plaques at the site of antimony injection. Histopathology disclosed a prominent inflammatory infiltrate of the subcutaneous fat with numerous eosinophils. Immunologic studies could not detect immunoglobulins or complement fractions in the lesions.

The final diagnosis was eosinophilic panniculitis occurring as a side-effect of antimonial therapy. The pathogenesis was not clear and it is suggested that the disease could be induced by a physical factor such as pressure or an immunological reaction to antimony.

Key words: antimony/adverse effects; leishmaniasis, cutaneous/therapy; panniculitis.

Recebido em 19.10.2001. / Received on October 19, 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 07.08.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication on August 07, 2002.

* Trabalho realizado na Fundação Oswaldo Cruz - Hospital Evandro Chagas. / Work done at Oswaldo Cruz Foundation - Evandro Chagas' Hospital.

¹ MD, Fundação Oswaldo Cruz - Hospital Evandro Chagas. / Oswaldo Cruz Foundation - Evandro Chagas' Hospital.

² MD, Fundação Oswaldo Cruz - Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular. / Oswaldo Cruz Foundation - Department of Biochemistry and Molecular Biology.

INTRODUÇÃO

O composto de antimônio pentavalente é o tratamento preferencial para leishmaniose. Entre seus vários efeitos colaterais, são comuns a dor localizada, o inchaço e o incômodo seguido à administração intramuscular do composto.^{1,2} Descrevem-se três casos que desenvolveram lesões em placa, eritematosa e infiltrada, no local da injeção de antimônio pentavalente utilizado para tratamento de leishmaniose mucocutânea do Novo Mundo. O quadro clínico foi consistente com celulite aguda, e a histopatologia apresentou infiltração eosinofílica profunda da hipoderme. As relações com a síndrome de Wells e a paniculite eosinofílica de Burket & Burket são discutidas. Dentro do nosso conhecimento, esse efeito colateral particular da terapia antimonial não foi descrito anteriormente na literatura.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Uma mulher de 47 anos de idade procurou atendimento pela primeira vez no HEC em 1997, queixando-se de uma lesão ulcerativa na mão esquerda, cujo diagnóstico foi leishmaniose tegumentar. A história patológica revelou hipertensão arterial e toxoplasmose (durante a gravidez, 19 anos antes). A leishmaniose foi tratada com injeções intramusculares de antimônio pentavalente em dosagem de 5mg/kg/dia. A quantidade total da solução injetada foi de 6ml por dia. O tratamento foi programado para 30 dias. No oitavo dia do tratamento a paciente percebeu placas vermelhas no local das injeções. Queixou-se também de sensação de fraqueza apresentada duas ou três horas após as injeções, permanecendo por aproximadamente 20 minutos. As lesões eram indolores e acompanhadas de leve coceira. No exame clínico duas lesões foram notadas na nádega esquerda, profundamente infiltradas, placas edematosas de coloração avermelhada, com a superfície de aspecto granuloso ("casca de laranja") (Figura 1). O tratamento foi interrompido, e as lesões desapareceram em duas semanas, não deixando traços. EKG, bioquímica do sangue e análise de urina apresentaram resultados normais. A contagem de leucócitos foi de 4.900/mm³, com 71% neutrófilos, 26% linfócitos e 3% eosinófilos. Quando as lesões se apresentam em forma de placas, observa-se desprezível elevação - 7% - na contagem dos eosinófilos.

Caso 2

Uma mulher de 40

Figura 1: Aspecto clínico, Caso 1. Nota-se o aspecto de "casca de laranja" da placa no fundo.



INTRODUCTION

Pentavalent antimony is the therapy of choice for leishmaniasis. Among the several side effects of this therapy, local phenomena of pain, swelling and discomfort following intramuscular administration are common.^{1,2} We describe three cases that developed erythematous and infiltrated plaques at the site of the pentavalent antimony injection employed for therapy of New World mucocutaneous leishmaniasis. The clinical picture was consistent with an acute cellulitis and histopathology showed an important eosinophilic infiltration of the subcutis. The relations with Wells' syndrome and eosinophilic panniculitis of Burket & Burket are discussed. To the best of our knowledge, this particular side effect of antimonial therapy was not previously described in the literature.

CASE REPORTS

Case 1

This 47-year-old woman was first seen in our hospital in 1997 complaining of an ulcerative lesion of left hand that was diagnosed as cutaneous leishmaniasis. Pathologic history disclosed arterial hypertension and toxoplasmosis (19 years ago during pregnancy). Leishmaniasis was treated with intramuscular injections of pentavalent antimonium at the dosage of 5mg of antimonium per kg of body weight and per day. The total amount of solution injected was 6ml per day. Therapy was scheduled for 30 days. In the eighth day of treatment she noted red plaques at the site of injections. The patient also complained of a faintness sensation appearing two to three hours after injections and lasting for about 20 minutes. The lesions were painless and slightly itchy. On clinical examination two lesions were noted on the left buttock: deeply infiltrated, edematous plaques, red-pink in color and with an orange peel surface (Figure 1). Therapy was stopped and the lesions cleared in two weeks leaving no trace. EKG, blood biochemistry and urinalysis were normal. The white blood cell count was 4,900 per mm³, with 71 neutrophils, 26% lymphocytes and 3% eosinophils. When plaque lesions appeared, a slight elevation - 7% - in eosinophil count was noted.

Case 2

A 40-year-old woman with a history of cuta-

Figure 1: Clinical aspect - case 1. Note the orange peel aspect of plaque at bottom.

anos de idade com história de leishmaniose tegumentar e tratamento com injeções intramusculares de antimônio pentavalente na dosagem de duas ampolas (10ml) por dia. No décimo oitavo dia do tratamento, foram notadas placas eritematosas no local das injeções e a paciente queixou-se de dor moderada e de prurido. Seu médico sugeriu mudança do local das injeções e passou a aplicá-las na região anterior das coxas. Lesões semelhantes se desenvolveram no novo local e, assim, a paciente chegou ao serviço em que atuam os autores. O exame clínico demonstrou algumas placas infiltradas nas nádegas e nas coxas. As lesões mais recentes eram de cor vermelha, enquanto as mais antigas apresentavam uma nuance castanha.

A medicação foi interrompida, e as lesões desapareceram gradualmente. A paciente recusou a biópsia. Fez referência a rinite alérgica crônica. EKG, bioquímica do sangue e análise de urina apresentaram resultados normais. A contagem de leucócitos foi de 6.300/mm³, 60% neutrófilos, 32% linfócitos e 4% eosinófilos.

Caso 3

Um homem, de 45 anos de idade, com leishmaniose mucosa acometendo a mucosa e *cavum* nasal foi submetido à terapia antimonial em dosagem de 15mg/kg/dia de antimônio. O tratamento foi programado para 30 dias. A quantidade total injetada foi 5ml por dia durante 30 dias. No décimo dia do tratamento, ele observou lesões eritematosas no local das injeções. O paciente foi examinado no décimo sexto dia e apresentava febre baixa (37° C). Nas regiões deltóide direita e glútea esquerda, placas eritematosas profundamente infiltradas foram observadas. As lesões eram indolores, mas altamente pruríticas. O tratamento intramuscular foi suspenso, e o caminho intravenoso, utilizado. As placas desapareceram gradualmente, e o paciente não apresentou queixas posteriores. A história patológica não foi relevante. O EKG, a bioquímica do sangue e a análise de urina se demonstraram-se normais. A contagem de leucócitos foi 8.000/mm³ com 41% neutrófilos, 55% linfócitos, 2% eosinófilos.

A contagem de eosinófilos apresentou discreta elevação - 4% - durante a fase ativa da reação de paniculite.

Biópsias, estudos histopatológicos e imunoquímicos

As biópsias *punch* obtidas nos casos 1 e 3 foram fixadas em formalina e incluídas em parafina para exame histopatológico. Os *slides* foram coloridos com H&E. Para melhor demonstração de eosinófilos, a descoloração picrosirius³ foi executada. A imunofluorescência direta foi realizada sobre fragmentos de pele congelados, usando IgA, IgE, IgG and IgM anti-humanos e as frações complementares C3 e C3b (Sigma, St. Louis, EUA).

O exame histopatológico dos casos 1 e 3 revelou infiltrado inflamatório perivascular e misto de linfócitos, macrófagos e eosinófilos localizados na derme superior e profunda. No adiposo subcutâneo o infiltrado tinha distri-

neous leishmaniasis and treatment with intramuscular injections of pentavalent antimony at the dose of two ampoules (10 ml) per day. In the 18th day of treatment, erythematous plaques were noted at the site of injections. Patient complained of moderate pain and itching. Her doctor suggested a change in the site of injections and she began to apply the injections at the anterior region of the thighs. Similar lesions developed at the new location and the patient came to our attention. Clinical examination disclosed several infiltrated red plaques on buttocks and thighs. More recent lesions were red in color while older lesions showed a brownish hue. Medication was discontinued and the lesions gradually faded away. The patient refused a biopsy. The patient referred to allergic rhinitis of many years duration. EKG, blood biochemistry and urinalysis were normal. White blood cell count was 6,300 per mm³, 60% neutrophils, 32% lymphocytes and 4% eosinophils.

Case 3

*A 45-year-old man with mucosal leishmaniasis affecting the nasal mucosa and *cavum* was submitted to antimonial treatment at the dose of 5 mg/kg/day of antimony. Treatment was scheduled for 30 days. Total amount injected was 5 ml per day during 30 days. At the 10th day of treatment he noted erythematous lesions at the site of the injections. Patient was examined at the 16th day and presented a low-grade fever (37° C). At the right deltoid and left gluteal regions, erythematous and deeply infiltrated plaques were noted. The lesions were painless but highly pruritic. Intramuscular treatment was suspended and the intravenous route was used. The plaques gradually faded away and the patient had no further complaints. Pathologic history was not significant. EKG, blood biochemistry and urinalysis were normal. White blood cell count was 8,000 per mm³ with 41% neutrophils, 55% lymphocytes, 2% eosinophils. The eosinophil count showed a discrete elevation - 4% - during the active phase of the panniculitis reaction.*

Biopsies, histopathology and immunohistochemistry studies

Punch biopsies were obtained from cases 1 and 3, fixed in formalin and paraffin embedded for histopathological examination. Slides were stained with H&E. For better demonstration of eosinophils the picrosirius stain³ was performed. Direct immunofluorescence was performed in frozen skin fragments using anti-human IgA, IgE, IgG and IgM and the complement fractions C3 and C3b (Sigma, St. Louis, USA).

Histopathological examination of cases 1 and 3 disclosed a mixed, perivascular inflammatory infiltrate of lymphocytes, macrophages and eosinophils located in upper and deep dermis. In the subcutaneous fat the infiltrate had mainly a septal distribution and eosino-

buição principalmente septal, e os eosinófilos eram particularmente numerosos em torno das vesículas de sangue. Não foram detectadas necrose das paredes das vesículas nem necrose do adiposo. As transformações epidérmicas foram representadas por paraceratose focal, acantose e espongiose, esta última particularmente óbvia no Caso 1, no qual foram observadas vesículas intra-epidérmicas (Figuras 2, 3 e 4). Os exames de imunofluorescência demonstraram-se negativos para todos os anticorpos utilizados.

DISCUSSÃO

As paniculites foram recentemente revisadas por Peters e Su.⁴ Entre os diversos tipos descritos por esses autores, no caso, três devem ser considerados: (i) traumática, (ii) induzida por medicamento e (iii) paniculite eosinofílica.

A paniculite traumática pode ser causada por uma variedade de fatores exógenos, como trauma causado por objetos não perfurantes,^{5,6} ou injeção de substâncias estranhas, como óleos minerais, silicone e drogas. As lesões factícias induzidas pela auto-injeção de drogas, por exemplo, meperidina hidrocloreto⁷ ou pancadas voluntárias na superfície da pele³ podem ser incluídas nesse grupo.

As paniculites induzidas pela injeção de drogas incluem povidona, pentazocina, vitamina K₁,^{5,6} e os casos bem conhecidos conseqüentes às injeções de insulina e de esteróides. Korting¹² descreve um caso conseqüente a injeção de vacina estreptocócica, e Förström e Winkelmann,⁶ um caso de paniculite desenvolvido no local de uma injeção de toxóide tetânico. Em todos esses casos (traumático, factício ou induzido por droga), a histopatologia apresentou infiltrado inflamatório com muitos leucócitos polimorfonucleares e sem eosinófilos ou apenas ocasionalmente.

phils were particularly numerous around blood vessels. Necrosis of vessel walls or fat necrosis was not detected. Epidermal changes were represented by focal parakeratosis, acanthosis and spongiosis, the latter particularly evident in case 1 where intraepidermal vesicles were noted (Figures. 2, 3 and 4). Immunofluorescence studies were negative for all antibodies employed.

DISCUSSION

The panniculitis were recently reviewed by Peters and Su, 1992.⁴ Among the various types described by these authors, three of our cases should be considered: (i) traumatic, (ii) drug induced and (iii) eosinophilic panniculitis.

Traumatic panniculitis may be caused by a variety of exogenous factors like trauma with blunt objects^{5,6} or injection of foreign substances such mineral oils, silicone and drugs. Factitial lesions induced by self-injection of drugs, e.g. meperidine hydrochloride⁷ or intentional hits inflicted on the skin surface³ could also be considered as belonging to this group.

Drug injection induced-panniculitis include povidone, pentazocine, vitamin K₁^{5,6} and the well-known cases following insulin or steroid injections. Korting¹² described a case following injection of a streptococcal vaccin, and Förström and Winkelmann⁶ a case of panniculitis developing at the site of a tetanus toxoid injection. In all these cases (traumatic, factitial or drug-induced) histopathology showed inflammatory infiltrate with many polymorphonuclear leukocytes and no, or only occasional, eosinophils.

Eosinophilic panniculitis is a septal panniculitis according to the classification of Black and Cunliffe¹³ characterized by a significant infiltration of subcutaneous fat

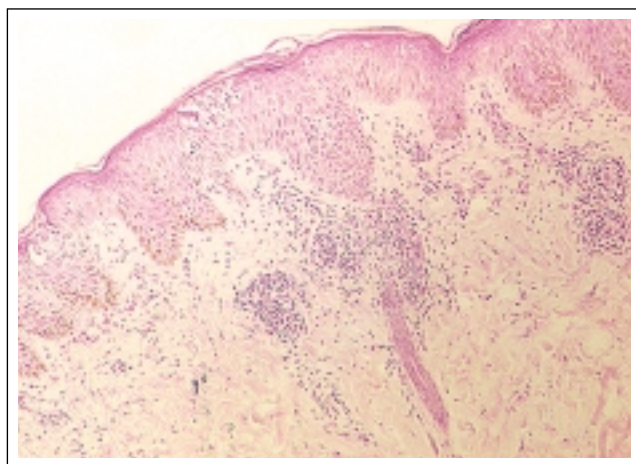


Figura 2: Espongiose com formação de vesícula intra-epidérmica (centro superior) e infiltrado inflamatório focal na derme no Caso 1 (H&E; magnificação original 100x.) / *Figure 2: Spongiosis with formation of an intraepidermal vesicle (upper center) and focal inflammatory infiltrate at the dermis in case 1 (H&E. Original magnification 100x).*

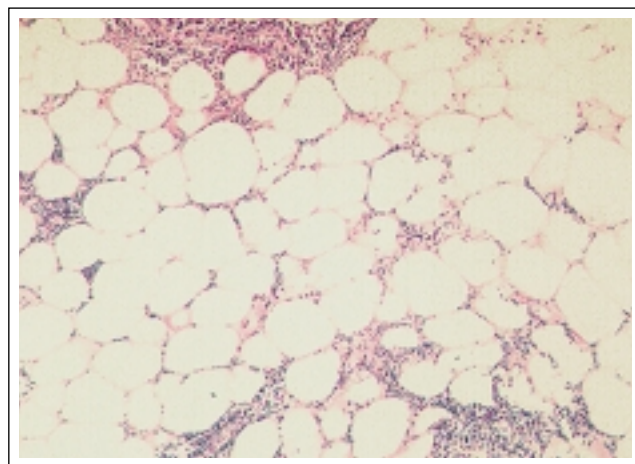


Figura 3: Imagem do adiposo subcutâneo no Caso 3, apresentando paniculite septal (H&E; magnificação original 100x.) / *Figure 3: View of subcutaneous fat in case 3, showing a septal panniculitis (H&E. Original magnification 100x).*

Figura 4: Numerosos eosinófilos em torno de uma vesícula no Caso 3, colorida em vermelho brilhante pelo picrosírius (Magnificação original 400x). Na janela: imagem de alta precisão dos eosinófilos (coloração pelo picrosírius; magnificação original 1000x.)

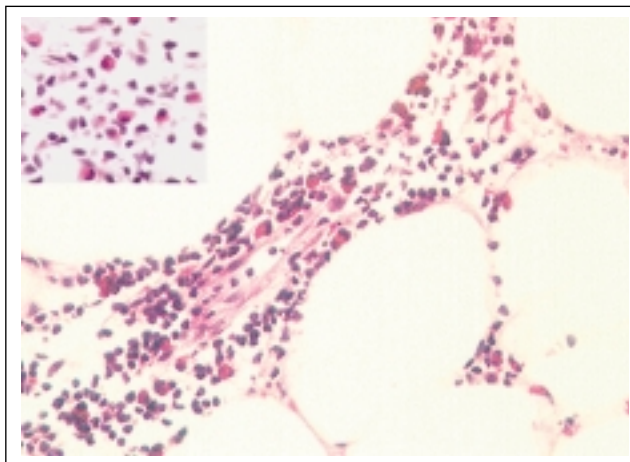


Figure 4: Numerous eosinophils around a vesicle in case 3, stained in brilliant red with picrosirius stain (Original magnification 400x). In the inset: high power view of eosinophils (Picrosirius stain. Original magnification 1000x).

A paniculite eosinofílica é uma paniculite septal de acordo com a classificação de Black e Cunliffe,¹³ caracterizada por importante infiltração do adiposo subcutâneo com eosinófilos. Tem sido associada a uma grande variedade de condições clínicas, tais como: infecção estreptocócica,¹⁴ poliarterite nodosa, mordida de artrópodes, gnastostomiasis,¹⁵ dermatose atópica,¹⁶ diabetes mellitus,¹⁷ administração oral de medicação antiinflamatória sem esteróides,¹³ infiltração do tecido subcutâneo com gabexato mesilato¹⁹ e injeção de vacina antitetânica.²⁰ Entre os 18 pacientes estudados por Winkelmann e Frigas,²¹ há três casos classificados como "injeção granuloma" associada com dependência narcótica. Esses autores sustentam o ponto de vista de que a paniculite eosinofílica é achado não específico, o que significa tratar-se de doença localizada, como picadas de insetos e injeções de granuloma lipofágico, ou doenças sistêmicas, como linfoma sistêmico, ou doença imunorreativa, pelo fato de alguns pacientes do grupo terem antigo histórico de atopia e/ou de dermatite de contato.

A celulite eosinofílica, ou síndrome de Wells, é doença idiopática de pele, descrita pela primeira vez por Wells em 1971²² como dermatite recorrente. Clinicamente a doença se parece com a celulite infecciosa, embora não responda à terapia antibiótica, e com os achados patológicos da paniculite eosinofílica: figuras "em chamas" características e granulomas. Wells e Smith em 1979²³ especularam que antigênicos diferentes podem desencadear a síndrome. Hoje em dia, muitos autores sustentam a perspectiva de que a celulite eosinofílica se apresenta como resposta hipersensível a antigênicos diversos.²⁴⁻²⁷ Assim, a possibilidade de síndrome de Wells típica pode ser excluída neste estudo devido à não recorrência da doença e à ausência de figuras "em chamas" e granulomas. O quadro apresentado pelos pacientes aqui descritos pode ser considerado paniculite induzida por droga pelo efeito direto e local da droga, no caso, a solução antimônio pentavalente. Paniculite de pressão também deve ser considerada, em razão de o volume de solução injetada ser normalmente elevado. O adiposo subcutâneo é vulnerável a um grande número de ferimentos nocivos, pois, apesar de as células adiposas disporem de rico fornecimento de sangue capilar, elas não têm linfáticos e apenas uma pequena quantidade de tecido conjuntivo. Além disso, as vesículas têm fluxo lento. A seqüência de eventos após o ferimento subcutâneo é iniciada

with eosinophils. It has been associated with a great variety of clinical conditions, such as: streptococcal infection,¹⁴ olerarteritis nodosa, arthropod bites, gnastostomiasis,¹⁵ atopic dermatitis,¹⁶ diabetes mellitus,¹⁷ oral administration of non steroid anti-inflammatory drugs,¹⁸ infiltration of subcutaneous tissue with gabexate mesilate¹⁹ and injection of a tetanus vaccine.²⁰ Among the 18 patients studied by Winkelmann and Frigas,²¹ three cases were classified as "injection granuloma" associated with narcotic dependency. These authors support the viewpoint that eosinophilic panniculitis is a non-specific finding that can signify either a localized disease, such as insect bites and injection lipophagic granuloma, or systemic diseases like systemic lymphoma or immune reactive disease, as many patients in their series have a past history of atopy and/or contact dermatitis.

Eosinophilic cellulitis or Wells' syndrome is an idiopathic skin disorder first described by Wells in 1971²² as a recurrent dermatosis. Clinically the disease resembles infectious cellulitis but not responding to antibiotic therapy and with the pathologic findings of eosinophilic panniculitis, characteristic dermal flame figures and granulomas. Wells and Smith in 1979²³ speculated that different antigens might trigger the syndrome. Nowadays, many authors support the viewpoint that eosinophilic cellulitis appears to be a hypersensitive response to various antigens.²⁴⁻²⁷ Therefore, a typical Well's syndrome can be excluded here since the disease is not recurrent and dermal flame figures and granulomas are lacking. The condition showed by our patients may be considered as a drug-induced panniculitis through a direct, local effect of the drug, in the present cases the pentavalent antimony solution. A pressure panniculitis should also be considered, since the volume of the solution injected is usually high. The subcutaneous fat is vulnerable to a great number of noxious insults: despite the fact that fat cells have a rich capillary blood supply, there are no lymphatics and a small amount of connective tissue. Also, the vessels have a slow flowing. The sequence of events following an injury to subcutis is initiated by infiltration of neutrophils and/or eosinophils.¹³ The reaction is initiated by tissue-resident mast cells,

pela infiltração de neutrófilos e/ou eosinófilos.¹³ A reação é iniciada pelos mastócitos do tecido residente, liberando mediadores inflamatórios tais como histamina e outros. O estímulo pode ser imunológico (IgE dependente) ou não imunológico, como substâncias de degranulação no caso de picadas de insetos, ou fatores físicos, como esfregação e/ou pressão.²⁵ Uma vez que os exames imunológicos executados nos casos falharam em demonstrar imunoglobulinas e frações complementares, é mais provável que o último mecanismo esteja envolvido na patogênese dos casos. Contudo, a reação imunológica à droga não pode ser complementada descartada. O antimônio, como o trióxido, tem sido relatado como agente sensibilizador causando dermatite de contato alérgica.²³ A urticária tem sido observada durante a terapia com antimônio pentavalente.²⁹ Nos casos 1 e 2, a interrupção do tratamento resultou na cura clínica, mas no caso 3 o paciente continuou o tratamento por via intravenosa, e o procedimento conduziu à cura.

Esse resultado não é surpreendente visto que o local no qual um antígeno é entregue pode ser fator determinante de uma resposta antigênica ou não.³⁰ Clinicamente, os casos estudados parecem com os casos descritos após a injeção de fitonadiona.³¹ Dois tipos de reação à fitonadiona têm sido descritos: uma eczematosa, prurítica, eritematosa e endurecida, ou em placa urticante evoluindo no local da injeção aproximadamente 14 dias após a aplicação, e outra em placa esclerodermóide (ou seja, "casca de laranja"), a chamada doença de Texier,³²⁻³⁴ que pode apresentar-se muito tempo depois da injeção, ocasionalmente persistindo.

Concluindo, as injeções intramusculares de antimônio pentavalente podem ser um dos fatores desencadeadores do desenvolvimento da panniculite eosinofílica. As lesões representam uma resposta do tecido frágil tal como do adiposo subcutâneo à presença de um metal pesado e, embora a patogênese não seja clara, resultam provavelmente ou de

releasing inflammatory mediators such as histamine and others. The stimulus may be immunologic (IgE dependent) or nonimmunologic such as degranulation substances in the case of insect bites or physical factors as rubbing and/or pressure.²⁵ Since the immunologic studies carried out in our cases failed to demonstrate immunoglobulins or complement fractions, the latter mechanism is more likely to be involved in the pathogenesis of our cases. Nevertheless, an immunological reaction to the drug could not be entirely discarded. Antimony, as a trioxide, has been reported to be a sensitizer causing allergic contact dermatitis²³ and urticaria was described during pentavalent antimony therapy.²⁹ In cases 1 and 2, the interruption of therapy was followed by clinical cure, but in case 3 the patient had continued the therapy by intravenous route and this procedure also leads to the cure. This is not surprising since the site to which an antigen is delivered may be the determining factor of an antigenic response or not.³⁰ Clinically our cases resemble those described following phytonadione injection.³¹ Two types of reaction to phytonadione have been described: an eczematous, pruritic, erythematous, indurated, or urticarial plaque developing at the site of injection about 14 days after the injection and a sclerodermoid plaque, the so called Texier disease,³²⁻³⁴ that may appear long after the injection and occasionally persists.

In conclusion, the intramuscular injection of pentavalent antimony may be one of the triggering factors for the development of eosinophilic panniculitis. These lesions represents the response of a fragile tissue as the subcutaneous fat to the presence of a heavy metal and, although the pathogenesis is not clear, probably result either from a non-specific stimulus such as pressure or an antigenic reaction. □

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi patrocinado pela bolsa número E-26/170.825/95 da FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro).

Agradecemos aos técnicos Marcelo B. Meuser, Luzia F.G. Caputo e Ester M. Mota (Fundação Oswaldo Cruz) pelas preparações histológicas e imunológicas.

As fotos foram fornecidas pelo Laboratório de Processamento de Imagem (Fundação Oswaldo Cruz) - técnicos Genilton José Vieira e Heloisa Diniz.

ACKNOWLEDGMENTS

This paper was supported by a grant from FAPERJ (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro) grant number E-26/170.825/95

We are grateful to the technicians Marcelo B. Meuser, Luzia F.G. Caputo, and Ester M. Mota (Oswaldo Cruz Institute) for histological and immunological preparations.

Pictures were provided by the Laboratory of Image Processing (Oswaldo Cruz Institute) - technicians Genilton José Vieira and Heloisa Diniz.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME *et al.* Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Ann Int Med* 1990; 113: 934-940.
2. Katlama C, Regnier B, Ben Salah N *et al.* Toxicité du Glucantime. *Ann Med Int* 1985; 136: 321-322.
3. Bogomoletz, W. Avantage de la coloration par le rouge sirius de l'amyloïde et des éosinophiles. *Arch Anat Cytol Pathol* 1980; 28: 252-253.
4. Peters MS, Su WPD. Panniculitis. *Dermatologic Clinics* 1992; 10: 37-57.
5. Sarkany I, Macmillan AL. Recurrent non-scarring pressure panniculitis. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 1279-1280.
6. Förström L, Winkelmann RK. Acute panniculitis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 909-917.
7. Förström L, Winkelmann RK. Factitial panniculitis. *Arch Dermatol* 1974; 110: 747-750.
8. Winkelmann RK, Barker SM. Factitial traumatic panniculitis. *Arch Dermatol* 1985; 13: 988-994.
9. Kossard S, Ecker, RI, Dicken CH. Povidone panniculitis: polyvinylpyrrolidone panniculitis. *Arch Dermatol* 1980; 116: 704-710.
10. Palestine RF, Millns JL, Spigel GT, Schroeter AL. Skin manifestations of pentazocine abuse. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2: 47-51.
11. Janin-Mercier A, Mosser C, Souteyrand P, Bourges M. Subcutaneous sclerosis with fasciitis and eosinophilia after phytonadione injections. *Arch Dermatol* 1985; 121: 421-425.
12. Korting GH. Afebrile, suppurative Pfeifer-Weber-Christiansche Erkrankung mit Herdprovozierbarkeit durch Schlag un körpereigene Streptokokkenvakzine. *Dermatol Wochenschr* 1956; 133: 521-528.
13. Black MM, Cunliffe WJ. Subcutaneous fat. In: RH Champion, JL Burton, DA Burns, SM Breathnach, eds. *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 1988: 2403-2435.
14. Burket JM, Burket BJ. Eosinophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 161-164.
15. Adame J, Cohen PR. Eosinophilic panniculitis: diagnostic considerations and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 229-234.
16. Samlaska CP, de Lorimier AJ, Heldman LS. Eosinophilic panniculitis. *Pediatric Dermatology* 1995; 12: 35-38.
17. Kato N. Eosinophilic panniculitis. *J Dermatol* 1993; 20: 185-187.
18. Briggs PL, Medeiros CB. Panniculite eosinofílica induzida por ibuprofeno: relato de um caso. *An Bras Dermatol* 1999; 74: 49-51.
19. Nakayama F. Panniculitis with eosinophilic infiltration due do gabexate mesilate (FOY): possibility of allergic reaction. *J Dermatol* 1997; 24: 235-242.
20. Moreno M, Luelmo J, Monteagudo M, Bella R. Wells' syndrome related to tetanus vaccine. *Int J Dermatol* 1997; 36: 524-525.
21. Winkelmann RK, Frigas E. Eosinophilic panniculitis: a clinicopathologic study. *J Cutan Pathol* 1986; 13: 1-12.
22. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St. John's Hosp Dermatol Soc* 1971; 57: 46-56.
23. Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. *Br J Dermatol* 1979; 100: 101-109.
24. Andreano JM, Kantor GR, Bergfeld WF *et al.* Eosinophilic cellulitis and eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 934-936.
25. Melski JW. Wells' syndrome, insect bites and eosinophils. *Dermatologic Clinics* 1990; 8: 287-293.
26. Clark DP, Anderson PC. Eosinophilic cellulitis caused by arthropod bites. *Int J Dermatol* 1988; 27: 411-412.
27. Schorr WF, Tauscheck AL, Dickson KB, Melski JW. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): histologic and clinical features in arthropod bite reactions. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 1043-1049.
28. Paschoud JM. Notes cliniques au sujet des eczemas de contact professionnels par l'arsenic et l'antimoine. *Dermatologica* 1964; 129: 410-415.
29. Oliveira MR, Marsden PD. A case of urticaria during pentavalent antimony use in a patient with mucous leishmaniasis [letter]. *Rev Soc Bras Med Trop* 1995; 28: 287-287.
30. Janeway CA, Travers P. The introduction, measurement and manipulation of immune response. In: Charles A. Janeway, Paul Travers, eds. *Immunobiology - The immune system in health and disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994; 2:1-2:67
31. Gettler SL, Fung MA. Indurated plaques on the arms of a 52-year-old man. *Arch Dermatol* 2001; 137: 957-962.
32. Finkelstein H, Champion MC, Adam JE. Cutaneous hypersensitivity to vitamin K injection. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 540-545
33. Sanders MN, Winkelmann RK. Cutaneous reaction to vitamin K. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 699-704
34. Texier L, Gendre P, Gauthier O, Guathier Y, Serlévé-Bazeille JE, Boineau D. Scleroderma-like hypodermatitis of the buttock due to intramuscular injection of drugs combined with vitamin K1. *Ann Dermatol Syph (Paris)* 1972; 99: 363-371.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Manoel Paes Oliveira-Neto

Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365

21045-900 Rio de Janeiro RJ

Tel./Fax: (21) 2590-9988

e-mail: onetohec@fiocruz.br