

Reações cutâneas graves adversas a drogas - Aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte II*

*Severe cutaneous adverse drug reactions - relevant aspects to diagnosis and treatment - Part II**

Paulo Ricardo Criado¹
Rodrigo de Oliveira Ramos⁴

Roberta Fachini Jardim Criado²
Andréia Christina Gonçalves⁵

Cidia Vasconcellos³

Resumo: As reações cutâneas graves adversas à droga 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 estas reações facilitando o seu reconhecimento e tratamento. Fazem parte deste grupo a Síndrome de Hipersensibilidade à Droga (SHD), a Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), a Necrose Cutânea induzida por Anticoagulante, as Vasculites de Pequenos Vasos (VPV), a Vasculite de Hipersensibilidade ao Propiltiouracil (VHP) e as Reações tipo Doença do Soro (RDS). A SHD tem-se tornado de elevada relevância clínica devido ao uso amplo dos anticonvulsivantes aromáticos e da dapsona, utilizada no tratamento de doenças como a acne e a hanseníase. A PEGA é determinada principalmente pelos derivados beta-lactâmicos e tem como principal diagnóstico diferencial a psoríase pustulosa generalizada. As VPV tegumentares podem refletir uma doença multissistêmica subjacente, com danos graves em órgãos nobres, como os rins, pulmões e sistema hematológico, com morbidade elevada e possível letalidade. Abordamos as características clínicas e o tratamento destas reações adversas à droga.

Palavras-chave: doença do soro; exantema; hepatite crônica induzida por droga; hipersensibilidade a drogas; preparações farmacêuticas/efeitos adversos; vasculite.

Abstract: Severe cutaneous adverse drug reactions generally require hospitalization, sometimes in intensive care or burns units, for observation of the vital signs and the visceral function. The objective was to describe these reactions in order to facilitate recognition and treatment. This group of drug reactions includes drug hypersensitivity syndrome (DHS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), anticoagulant-induced skin necrosis, small-vessel vasculitis (SVV), propylthiouracil hypersensitivity vasculitis and serum sickness disease. DHS has been most relevant due to universal prescription of aromatic anticonvulsant drugs and dapsona use in the treatment of some diseases such as acne and leprosy. AGEP is mostly induced by b-lactam related drugs and presents similar clinical characteristics as generalized pustular psoriasis, thus these must be differentiated. SVV can present an occult systemic illness, with impairment of relevant internal organs, such as kidneys, lungs and hematological system, with elevated morbidity and risk of death.

Key-words: serum sickness; exanthema; hepatitis, chronic, drug-induced; drug hypersensitivity; pharmaceutical preparations/adverse effects; vasculitis.

Recebido em 09.05.2003. / Received on May 09, 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, Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos (SP) e Laboratório de Investigação Médica 53 (LIM-53) do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) / Work done at Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, at the Complexo Hospitalar Padre Bento, Guarulhos, State of São Paulo, and at the Clinical Research Laboratory 53 (LIM-53) of the Dermatology Department, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine of the University of São Paulo (HC - FMUSP).

¹ Dermatologista, mestre em clínica médica, médico assistente do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e médico comissionado no LIM-53 do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. / Dermatologist, Master's Degree in Clinical Medicine, Assistant M.D. of the Dermatology Service, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, and commissioned doctor at the Clinical Research Laboratory 53 (LIM-53) of the Dermatology Department, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine of the University of São Paulo (HC - FMUSP).

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 da ABC. / Allergologist, Master's Degree in Clinical Medicine, Assistant M.D. and lecturer, Dermatology Service of the São 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-53 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. / Dermatologist, Ph.D. in Medicine, Assistant M.D. Dermatology Service of the São Paulo Hospital do Servidor Público Estadual and LIM-53 of the Hospital das Clínicas, University of São 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, São Paulo Hospital do Servidor Público Estadual.

⁵ Doutoranda do sexto ano de medicina da Universidade Estácio de Sá (RJ). / Ph.D. candidate (sixth-year), Estácio de Sá University (RJ).

INTRODUÇÃO

Podemos definir as reações cutâneas graves adversas à droga (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. Neste artigo abordamos as seguintes reações: a síndrome de hipersensibilidade à droga, a pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), a necrose cutânea induzida por anticoagulante, as vasculites de pequenos vasos, a vasculite de hipersensibilidade ao propiltiouracil e as reações tipo doença do soro.

Uma constelação de manifestações sistêmicas foi descrita como síndrome de sensibilidade ao dilantin, em 1950.^{1,2} Essa síndrome foi renomeada como síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivante em 1988, após a observação de sua ocorrência com outros anticonvulsivantes.^{1,2} Esta síndrome ocorre aproximadamente em proporção que varia entre 1: 1000 a 1: 10.000 pacientes expostos a anticonvulsivantes, sobretudo nos afro-americanos.^{1,2}

A descrição original da síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivante compreendia a ocorrência de febre, erupção cutânea, leucocitose e eosinofilia.^{1,2} O distúrbio hematológico mais proeminente é a atipia de linfócitos, que sugere transformação linfomatosa, determinando achados citológicos ou histológicos de células linfoma-símile. Atualmente há a tendência de separar-se em duas síndromes essas reações de hipersensibilidade que mimetizam um linfoma.² A primeira seria a descrita acima, de instalação abrupta, para a qual a denominação mais apropriada seria *DRESS*, decorrente da expressão em inglês "*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*"; a segunda ocorreria de forma mais insidiosa, sendo a manifestação inicial o surgimento de nódulos únicos ou múltiplos, ou placas papulosas cutâneas generalizadas, ou ainda, eritrodermia esfoliativa semelhante à síndrome de Sézary, em média 1 a 11 meses após a terapia antiepiléptica haver sido introduzida. Esta forma insidiosa apresenta características histológicas cutâneas de pseudolinfoma e remite com a retirada da droga, porém aumenta a possibilidade de uma transformação linfomatosa ao longo da vida do paciente e deveria ser denominada "pseudolinfoma cutâneo induzido por droga ou lesões micose fungóide-símile", como descrito em 1991.²

DISCUSSÃO

1. Síndrome de Hipersensibilidade à Droga (Erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos) - *DRESS*

Clinicamente, em sua forma completa, esta síndrome inclui erupção grave, febre, linfadenopatia, hepatite, anormalidades hematológicas com eosinofilia e linfócitos atípicos, e pode envolver outros órgãos.^{1,2,3} Este envolvimento multivisceral é o que a diferencia de outras reações cutâneas à droga comuns.² O reconhecimento desta entidade é de suma importância, uma vez que a taxa de mortalidade é de cerca de 10% e uma terapia específica pode ser necessária.² Este tipo de reação é mais comumente observa-

INTRODUCTION

We can define severe cutaneous adverse drug reactions (SCADR) as those that usually require hospitalization, often in intensive care or burns units, for meticulous observation of the vital signs and the function of internal organs. This article considers the following reactions: drug hypersensitivity syndrome (DHS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), anticoagulant-induced skin necrosis, small-vessel vasculitis, propylthiouracil hypersensitivity vasculitis and serum sickness disease type reactions.

A wide range of systemic manifestations was described in 1950 as dilantin sensitivity syndrome.^{1,2} This syndrome was renamed anticonvulsant hypersensitivity syndrome in 1988, after observation of its occurrence with other anticonvulsants.^{1,2} It occurs in a proportion that varies approximately from 1:1,000 to 1:10,000 patients exposed to anticonvulsants and above all among Afro-Americans.^{1,2}

The original description of anticonvulsant hypersensitivity syndrome included occurrence of fever, cutaneous eruptions, leukocytosis and eosinophilia.^{1,2} The most notable hematological disturbance is atypia of lymphocytes, that suggests lymphomatous transformation, leading to cytological or histological findings of lymphoma-like cells. Presently, there is a tendency to separate hypersensitivity reactions that mimic lymphoma into two syndromes.² The first being as described above, with abrupt onset and for which the most appropriate denomination is "*DRESS*", due to the English expression "*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*"; secondly, it can occur in a more insidious manner, the initial manifestation being the appearance of single or multiple nodules, or generalized cutaneous papular plaques, or even, exfoliative erythroderma similar to Sézary syndrome, with mean onset 1 to 11 months after initiating antiepileptic therapy. This insidious form presents cutaneous histological characteristics of pseudolymphoma and remission on withdrawal of the drug, however it increases the possibility of a lymphomatous transformation during the patient's life and should be denominated "*drug-induced cutaneous pseudolymphoma or mycosis fungoides-like lesions*", as described in 1991.²

DISCUSSION

1. Drug Hypersensitivity Syndrome (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) - *DRESS*

Clinically, this syndrome in its complete form includes severe eruption, fever, lymphadenopathy, hepatitis, hematological abnormalities with eosinophilia and atypical lymphocytes, and can involve other organs.^{1,2,3} This multi-visceral involvement differentiates it from other cutaneous reactions to common drugs.² Recognition of this entity is of special importance, given that the mortality rate is about 10% and specific therapy can be necessary.² This type of reaction is most commonly observed after use of aromatic

da com o uso de agentes antiepilépticos aromáticos (fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) e sulfonamidas, porém foram relatados casos com alopurinol, sais de ouro, dapsona, sulfasalazina, talidomida, lamotrigine, bloqueadores dos canais de cálcio, ranitidina, mexiletine, sorbinil, dipirona e drogas utilizadas no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) como o indinavir, nevirapina e zalcitabina.^{2,7} Com os anticonvulsivantes aromáticos estima-se sua ocorrência em 1 caso para cada 1.000 a 10.000 pessoas expostas à droga, sendo especialmente mais comum entre pacientes da raça negra.^{2,3} A reatividade cruzada entre as várias drogas anticonvulsivantes aromáticas é bem documentada, tornando difícil a escolha de uma terapia alternativa.^{2,3,4}

Em 1996 Bocquet, Bagot & Roujeau,² para afastar a ambigüidade da expressão Síndrome de hipersensibilidade, propuseram a adoção do acrônimo descritivo DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

Asíndrome desenvolve-se dentro de dois meses após a introdução da droga, com maior frequência entre duas a seis semanas após, ou de forma breve, caso constitua uma re-administração.² Afebre e a erupção cutânea são os primeiros sinais, principalmente quando relacionadas às drogas antiepilépticas (87% dos casos).² A erupção é constituída por um exantema morbiliforme indistinguível dos exantemas de outras reações menos graves.^{1,2,3} A face, o tronco superior e as extremidades superiores são inicialmente acometidos, com posterior progressão para as extremidades inferiores.² Pode ocorrer um quadro eritrodérmico.² A erupção máculo-papular posteriormente torna-se infiltrada e com certa endureção, com acentuação folicular edematosa (Figura 1).² O edema da face, com acentuação periorbitária constitui um alerta ao diagnóstico e pode ser muito intenso.² Podem surgir vesículas e finas bolhas pelo edema da derme, porém não há necrose da epiderme como na necrólise epidérmica tóxica (NET).² Eventualmente instalam-se pequenas pústulas perifoliculares estéreis, bem como pústulas não foliculares, as quais se diferenciam da pustulose exantemática generalizada aguda por não predominarem sobre as principais pregas da pele.² Muitas vezes podem surgir alvos atípicos.² Com o tempo a erupção torna-se purpúrica, acentuadamente nos membros inferiores, e com a resolução ocorre descamação.² Outra forma de apresentação é como um quadro de dermatite

antiepileptics (phenytoin, carbamazepine and phenobarbital) and sulfonamides, although cases have been reported secondary to allopurinol, gold salts, dapsona, sulfasalazine, thalidomide, lamotrigine, calcium canal blockers, ranitidine, mexiletine, sorbinil, dipyrone and drugs used in the treatment of HIV infection such as indinavir, nevirapine and zalcitabine.^{2,7} *With aromatic anticonvulsants the occurrence is estimated to be one case for every 1,000 to 10,000 individuals exposed to the drug and is more common especially among black patients.*^{2,3} *The cross-reaction between various aromatic anticonvulsant drugs is well documented, making the choice of an alternative therapy somewhat difficult.*^{2,3,4}

*In 1996, to overcome ambiguity in the expression 'Hypersensitivity Syndrome', Bocquet, Bagot & Roujeau² proposed the adoption of the descriptive acronym 'DRESS' (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).*

The syndrome develops within two months following introduction of the drug, most frequently between two to six weeks afterwards, or more immediately whenever it is a re-administration.² Fever and cutaneous eruption are the first signs, especially when related to antiepileptics (87% of cases).² The eruptions consist of morbilliform exanthema indistinguishable from the exanthemas of other less severe reactions.^{1,2,3} Face, upper trunk and upper extremities are involved initially, with subsequent progression to the lower extremities.² An erythrodermal picture can occur.² The maculo-papular eruption later becomes infiltrated and with certain induration, with emphasis on follicular edematous accentuation (Figure 1).² Edema of the face, with periorbital accentuation is an alert for the diagnosis and can be very intense.² Vesicles and thin blisters can occur due to edema of the dermis, however here is no epidermic necrosis as in toxic epidermal necrolysis (TEN).²

Occasionally small sterile perifollicular pustules develop as well as nonfollicular pustules, which differ from acute generalized exanthematous pustulosis as they are not found predominantly in the main skinfolds.² Atypical targets can appear.² Over time, the eruption becomes purpuric, markedly so in the lower limbs, and desquamation occurs after resolution.² It can also present as a picture of exfoliative dermatitis, which can be associated with mucous involvement, such as cheilitis,

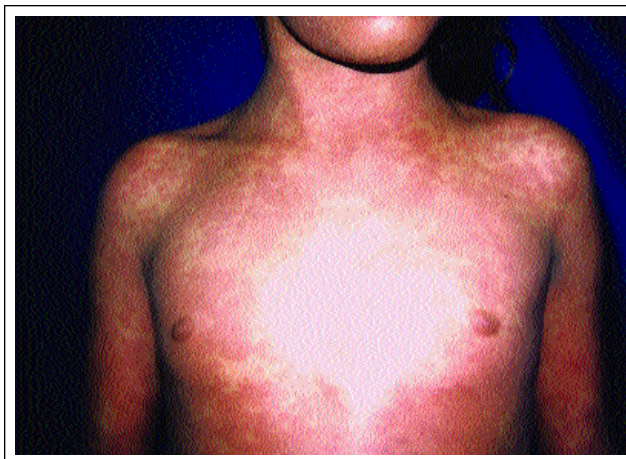


Figura 1: Extensa erupção de padrão exantemático com eritema e infiltração acometendo todo o tronco e MMSS. Síndrome de hipersensibilidade ao fenobarbital, em menina com seis anos de idade.

Figure 1: Extensive eruption of exanthematous pattern with erythema and infiltration involving the entire trunk and arms. Phenobarbital hypersensitivity syndrome in a six-year-old girl.

Figura 2: Síndrome de hipersensibilidade ao fenobarbital. Histopatológico da pele: infiltrado linfomononuclear perivascular na derme superficial e justa-epidérmico, com exocitose de linfócitos e necrose de ceratinócitos (HE, 60x).

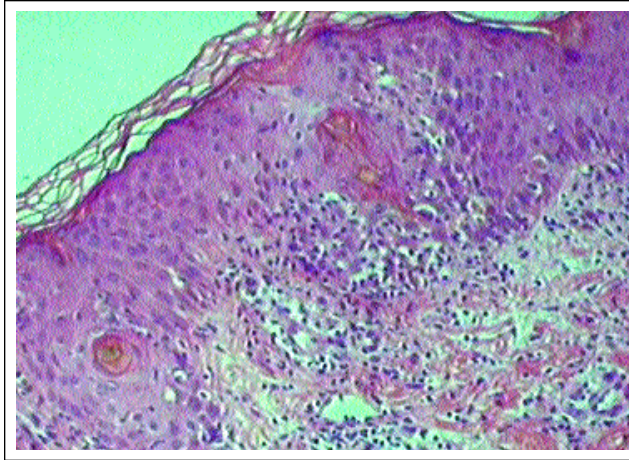


Figure 2: Phenobarbital hypersensitivity syndrome. Histopathology of the skin: perivascular lymphomononuclear infiltration in superficial and juxta-epidermal dermis, with exocytosis of lymphocytes and necrosis of keratinocytes (HE, 60x).

esfoliativa, o qual pode estar associado com acometimento mucoso, tal como queilite, erosões, faringe enantematosa e aumento das amídalas.²

O exame histopatológico da pele demonstra um infiltrado linfocitário denso e difuso ou superficial e perivascular (Figura 2).^{2,3} Eosinófilos ou edema na derme pode ou não estar presente.^{2,3} Em algumas ocasiões há um infiltrado em faixa de linfócitos atípicos com epidermotropismo simulando a micose fungóide.^{2,3,4}

A linfadenopatia é comum (cerca de 75% dos casos), frequentemente generalizada e dolorosa, melhorando gradualmente com a retirada da droga.^{2,4} Os linfonodos podem revelar dois tipos de acometimento distintos: um padrão de hiperplasia linfóide benigna com manutenção da arquitetura normal do linfonodo, e outro padrão de aspecto pseudolinfomatoso.²

São observadas várias anormalidades hematológicas, que são constituídas por anemia, leucocitose acentuada, eosinofilia (30% dos casos) e linfócitos atípicos similares à mononucleose.^{2,4} Embora estes achados orientem o diagnóstico em direção a DRESS, às vezes, pode ser difícil sua diferenciação com infecções virais, tais como a infecção pelo vírus de Epstein-Barr ou doenças hematológicas.^{2,3} A leucocitose pode ser elevada, acima até de 50.000 leucócitos/mm³, e a eosinofilia alcançar valores superiores a 20.000 células/mm³.² A eosinofilia acentuada pode determinar envolvimento de órgãos internos com infiltrados pulmonares, choque e síndrome do desconforto respiratório com hipotensão, miocardite, pericardite, nefrite intersticial (11% dos casos) potencialmente fatal ou acometimento cerebral, da tireóide e miosite.^{1,4} Observamos uma paciente que desenvolveu pancreatite aguda e que evoluiu para êxito letal.³

O acometimento hepático constitui a manifestação visceral mais comum,^{1,4} sendo a hepatomegalia um achado no exame físico. A hepatite com elevação isolada das transaminases é comum (51% dos casos), porém a insuficiência hepática concorre como a principal causa de mortalidade, com taxas variando de 10% a 38% dos óbitos.^{1,4} A biópsia hepática demonstra granulomas ou infiltrado de eosinófilos, com a reação acompanhada por colestase e necrose de hepatócitos.² Nos casos mais graves pode haver necrose maciça ou focal disseminada explicando a insuficiência hepática.² O pronto reconhecimento da síndrome e a rápida suspensão da droga

erosions, exanthematous pharynx and enlarged tonsils.²

Histopathological exam of the skin demonstrates lymphocytic infiltration that is dense and diffuse or superficial and perivascular (Figure 2).^{2,3} Eosinophils or edema in the dermis may or may not be present.^{2,3} On some occasions there is an infiltrated band of atypical lymphocytes with epidermotropism simulating fungoid mycosis.^{2,3,4}

Lymphadenopathy is common (about 75% of cases), frequently generalized and painful, improving gradually after drug withdrawal.^{2,4} Two distinct types of lymph nodes involvement may be present: a benign lymphoid hyperplasia pattern with maintenance of the normal lymph node architecture or a pattern with a pseudolymphomatous aspect.²

Various hematological abnormalities are observed, consisting of anemia, pronounced leukocytosis, eosinophilia (30% of cases) and atypical lymphocytes similar to mononucleosis.^{2,4} Although these findings point the diagnosis towards DRESS, the differentiation can sometimes be difficult between viral infections, such as infection by Epstein-Barr virus, or hematological diseases.^{2,3} Leukocytosis may be high, even over 50,000 leukocytes/mm³, and eosinophilia may reach values greater than 20,000 cells/mm³.² The marked eosinophilia may determine potentially fatal involvement of internal organs with pulmonary infiltrate, shock and respiratory distress syndrome with hypotension, myocarditis, pericarditis, interstitial nephritis (11% of cases), involvement of the brain, thyroid, or myositis.^{1,4} We observed a patient that developed acute pancreatitis and who coursed to a lethal outcome.³

Hepatic involvement constitutes the most common visceral manifestation,^{1,4} such that hepatomegaly is found at physical exam. Hepatitis with isolated elevation of transaminases is common (51% of cases), however hepatic insufficiency competes as the main cause of mortality, with rates varying from 10 to 38% of deaths.^{1,4} Hepatic biopsy demonstrates granulomas or infiltration of eosinophils, with the reaction combined with cholestasis and hepatocyte necrosis.² In the most serious cases there can be massive or focal disseminated necrosis, explaining the hepatic insufficiency.² An early recognition of the syndrome and prompt discontinuance of the drug may limit the hepatic damage

pode limitar o dano hepático que eventualmente ainda progride por várias semanas, mesmo com o afastamento da droga e demora meses para se resolver.^{1,2}

O diagnóstico torna-se difícil uma vez que há quadros clínicos incompletos ou menos característicos, por exemplo, hepatite sem erupção cutânea ou infiltrado pulmonar com eosinofilia de forma isolada.²

O mecanismo fisiopatológico que determina esta síndrome não se encontra totalmente elucidado, parecendo envolver aspectos metabólicos das drogas, bem como eventos imunes desencadeados.³

Os anticonvulsivantes aromáticos são metabolizados por reações de oxidação que os transformam em metabólitos hidroxilados atóxicos.⁴ Metabólitos areno-óxidos, intermediários destas reações, podem ser os responsáveis por interações tóxicas com o sistema do citocromo P450 (CYP).⁴ Haveria uma alteração da estrutura deste citocromo com o desencadeamento de uma agressão auto-imune contra órgãos-alvo onde os citocromos são produzidos como o estômago, fígado, intestino e pulmões, nos pacientes predispostos à incapacidade de detoxificar os metabólitos tóxicos.⁴

As reações idiossincrásicas adversas a drogas no fígado ocorrem sob duas categorias: as que resultam de um metabolismo alterado da droga, com a produção excessiva de metabólitos tóxicos nos indivíduos susceptíveis e as que envolvem uma agressão direcionada ao hepatócito, mediada via imune, desencadeada pela droga (hepatite alérgica).⁸ As diferenças observadas entre os diferentes indivíduos na população em geral, quanto ao metabolismo das drogas devem-se a alterações na expressão das enzimas envolvidas no seu metabolismo.⁸

Estas diferenças podem ser decorrentes de polimorfismos genéticos (em geral, ausência de um gene; existência de um mutante; genes não funcionais ou parcialmente ativos; duplicação de genes, etc.) ou a expressão de um fenótipo diferente.⁸

Os polimorfismos genéticos podem ser encontrados nos genes do CYP (CYP2D6, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C9 e CYP2E1), genes da glutathione-S-transferase (GST-M1 e GST-T1) e no gene da N-acetiltransferase (NAT2).⁷ Desta forma a variabilidade geno-fenotípica nestas enzimas é responsável pelas diferenças na metabolização das drogas, geração de metabólitos intermediários reativos, constituindo uma causa relevante de reações adversas às drogas.^{8,9}

Outra hipótese que envolve a etiopatogenia da SHD é a proposição que ela seja mediada por vírus, particularmente o herpesvírus humano tipo 6 (HHV 6), de forma semelhante à associação do vírus de Epstein-Barr e a ampicilina ou a hipersensibilidade à sulfa nos pacientes portadores do HIV.⁴ A SHD diferencia-se de outras reações adversas à droga em vários aspectos: número limitado de drogas envolvidas, início do quadro de forma relativamente tardia em relação à data de introdução do medicamento, semelhança clínica com muitas doenças infecciosas e prolongado período de resolução dos sinais e sintomas.^{1,10} Em 1998,

that sometimes continues to progress for several weeks, even after withdrawal of the drug, and take months to resolve.^{1,2}

Diagnosis is difficult since there are incomplete or less characteristic clinical pictures for instance, hepatitis without cutaneous eruption or lung infiltration with eosinophilia in an isolated form.²

The pathophysiological mechanism determining this syndrome has not been fully clarified, though it appears to involve metabolic aspects of the drugs, as well as the triggering of immune events.³

The aromatic anticonvulsants are metabolized by oxidation reactions that transform them into nontoxic hydroxylated metabolites.⁴ Aromatic oxide metabolites mediate these reactions, they may be responsible for toxic interactions with the cytochrome P-450 (CYP) system.⁴ There may be an alteration in the structure of this cytochrome with the unchaining of an autoimmune aggression against the target organs in which the cytochromes are produced, such as the stomach, liver, intestine and lungs, among those patients predisposed to incapacity for the detoxification of the toxic metabolites.⁴

The idiosyncratic adverse drug reactions in the liver occur under two categories: those that result from an altered metabolism of the drug, with excessive production of poisonous metabolites in susceptible individuals; and those that involve an aggression directed against hepatocytes, immunologically mediated, triggered by the drug (allergic hepatitis).⁸ The differences observed between the various individuals in the general population, regarding metabolism of the drugs are due to alterations in the expression of the enzymes involved in their metabolism.⁸

These differences may be the result of genetic polymorphism (in general, absence of a gene; existence of a mutant; nonfunctional or partially active genes; duplication of genes, etc.) or the expression of a different phenotype.⁸

Genetic polymorphism can be found in the genes of CYP (CYP2D6, CYP2C19, CYP 2A6, CYP2C9 and CYP2E1), genes of glutathione-S-transferase (GST-M1 and GST-T1) and in the gene of N-acetyltransferase (NAT2).⁷ In this manner the geno- and phenotypic variability in these enzymes are responsible for the differences in the metabolism of the drugs, generation of reactive intermediate metabolites, constituting a relevant cause of adverse drug reactions.^{8,9}

Another hypothesis that involves the etiopathogenesis of DHS is the proposition that it is mediated by a virus, particularly human herpesvirus type 6 (HHV 6), in a similar way to the association between Epstein-Barr virus and ampicillin or hypersensitivity to sulfa drugs in patients with HIV.⁴ DHS differs from other adverse drug reactions in several aspects: limited number of drugs involved, onset of the picture in a relatively late form in relation to the date the medicine was introduced, clinical similarity with many infectious diseases and prolonged period for resolution of

Toyama e cols.¹¹ e Suzuki e cols.¹² detectaram uma possível ligação entre infecção viral e reação adversa à droga, especificamente entre o herpesvirus humano 6 (HHV 6) e a SHD. Estes autores sugeriram que a infecção pelo HHV 6 poderia estar envolvida no desenvolvimento da SHD em pacientes susceptíveis.¹³ A ativação dos linfócitos CD4⁺ induzida pela reação à droga parece resultar na reativação de uma infecção latente pelo HHV 6.¹⁰ A infecção pelo HHV 6 por sua vez modula a expressão de diversas citocinas inflamatórias que propiciam uma disfunção imune.^{10,13}

Hashimoto e cols.¹⁰ estudaram 20 pacientes com SHD utilizando o método de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, de forma quantitativa para analisar amostras de soro e sangue dos doentes à procura do HHV 6, além de medidas dos títulos da IgG anti-HHV 6. Os autores encontraram um padrão de relação entre a doença clínica (SHD) e a infecção pelo HHV 6:¹⁰ (I) exposição à droga com um período de latência (sensibilização) de 2 a 6 semanas, (II) primeiro pico de sintomas e sinais da SHD com febre, erupção cutânea, alterações hepáticas e (III) segundo pico de sintomas e sinais clínicos representando a forma típica de resolução lenta da SHD, que é simultâneo com a elevação dos títulos da IgG anti-HHV 6 na 3^a e 4^a semanas. Este segundo pico de sintomas e sinais é precedido pela detecção do DNA do HHV 6 pela técnica da PCR.

Desta forma o polimorfismo genético, a geração de metabólitos intermediários reativos e a reativação de infecções virais latentes (HHV 6) poderiam concorrer para a geração de mecanismos imunes na etiopatogenia da SHD.

Bocquet e cols.² propuseram critérios para o diagnóstico da DRESS, a qual pode ser estabelecida se houver pelo menos três critérios presentes: 1) Erupção cutânea à droga; 2) Anormalidades hematológicas: Eosinofilia > 1.500/mm³ e/ou Presença de linfócitos atípicos; 3) Acometimento sistêmico: Adenopatias (> 2 cm de diâmetro) e/ou Hepatite (elevação das transaminases em pelo menos duas vezes os valores normais) e/ou Nefrite intersticial e/ou Pneumonite intersticial e/ou Cardite.

Carroll e cols.¹⁴ em 2001 realizaram uma revisão de casos pediátricos de síndrome de hipersensibilidade a droga. Entre os 105 doentes estudados, com faixa etária variando de 1 a 17 anos de vida, os autores encontraram as seguintes alterações sistêmicas: acometimento hepático (61% dos casos; coagulopatia, hepatite, insuficiência hepática, hepatomegalia e hipoalbuminemia), achados hematológicos (48% dos casos; anemia, incluindo anemia aplástica, eosinofilia, leucopenia, leucocitose, trombocitopenia), acometimento renal (15% dos casos; elevação da uréia e da creatinina, hematúria, nefrite e proteinúria), achados pulmonares (14% dos casos; atelectasias, consolidação e derrames, dispnéia, hipóxia, edema pulmonar e pneumonite) e outros órgãos (20% dos casos; pancreatite, náusea, vômitos, diarreia, hiper e hipotireoidismo, miocardite, esplenomegalia, deterioração mental, convulsões e síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético). Carroll e cols.¹⁴ observaram um

the signs and symptoms.^{1,10} In 1998, Toyama and cols.¹¹ and Suzuki and cols.¹² detected a possible connection between viral infection and adverse drug reaction, specifically among those with human herpesvirus 6 (HHV 6) and DHS. These authors suggested that infection by HHV 6 could be involved in the development of DHS in susceptible patients.¹³ The activation of CD4⁺ lymphocytes induced by the drug reaction appears to result in the reactivation of a latent infection by HHV 6.¹⁰ The infection by HHV 6 in turn modulates the expression of several inflammatory cytokines that propitiate an immune dysfunction.^{10,13}

Hashimoto and cols.¹⁰ studied 20 patients with DHS using polymerase chain reaction (PCR) method in real time, in a quantitative manner to analyze serum and blood samples from the patients to detect HHV 6, besides measuring the titers of anti-HHV 6 IgG. The authors found a pattern of relationship between the clinical disease (DHS) and infection by HHV 6:¹⁰ (I) exposure to the drug with a latency period (sensitization) from 2 to 6 weeks; (II) first peak of symptoms and signs of DHS with fever, cutaneous eruption, hepatic alterations; and (III) second peak of clinical signs and symptoms reflecting the typically slow form of DHS resolution, that is simultaneous with increase in the titers of anti-HHV 6 IgG in the 3rd and 4th weeks. This second peak of signs and symptoms is preceded by the detection of DNA of HHV 6 by PCR technique.

Thus, genetic polymorphism, the generation of intermediate reactive metabolites and the reactivation of latent viral infections (HHV-6) could compete for the generation of immune mechanisms in the etiopathogenesis of DHS.

Bocquet and cols.² proposed criteria for the diagnosis of DRESS, which can be established if there are at least three criteria present: 1) cutaneous drug eruption; 2) hematological abnormalities: eosinophilia > 1,500/mm³ and/or presence of atypical lymphocytes; 3) systemic involvement: adenopathy (> 2 cm in diameter) and/or hepatitis (elevation of the transaminases to at least twice the normal values) and/or interstitial nephritis and/or interstitial pneumonitis and/or carditis.

Carroll and cols.¹⁴ in 2001, carried out a review of pediatric cases of DHS. Out of 105 patients studied, with age varying from 1 to 17 years, the authors found the following systemic alterations: hepatic involvement (61% of cases; coagulopathy, hepatitis, hepatic insufficiency, hepatomegaly and hypoalbuminemia), hematological findings (48% of cases; anemia, including aplastic anemia, eosinophilia, leukopenia, leukocytosis, thrombocytopenia), renal involvement (15% of cases; elevation of urea and of creatinine, hematuria, nephritis and proteinuria), pulmonary findings (14% of cases; atelectasis, consolidation and hemorrhages, dyspnea, hypoxia, pulmonary edema and pneumonitis) and other organs (20% of cases; pancreatitis, nausea, vomiting, diarrhea, hyper- and hypothyroidism, myocarditis, splenomegaly, mental deterioration, convulsions and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone).

caso de êxito letal entre estas crianças. A maioria dos casos foi desencadeada pelo uso de drogas antiepilépticas e em seguida as drogas mais implicadas consistiram na minociclina, derivados sulfamídicos e dapsona. Nos pacientes pediátricos é essencial a diferenciação desta reação adversa à droga com infecções bacterianas e virais.¹⁴

O tratamento proposto, após a exclusão das causas infecciosas, é fundamentado no uso dos corticosteróides sistêmicos (dose iguais ou maiores que 0,5 mg/kg/dia de prednisona via oral ou 60 mg de metilprednisolona via endovenosa a cada 6 horas) permitindo melhora acentuada dos sintomas e dos parâmetros laboratoriais.¹⁻⁴ Pode haver recidiva da erupção cutânea e da hepatite à medida que os corticosteróides são diminuídos, por vezes necessitando de corticoterapia prolongada por vários meses (observação pessoal).^{2,3} Hipotireoidismo transitório pode ocorrer.² Uma relação entre a reação aguda e desenvolvimento posterior de linfoma, mesmo após anos, ainda permanece em debate.²

A incidência desta síndrome nos parentes de primeiro grau é elevada e estes indivíduos devem ser orientados sobre a possibilidade de reações semelhantes, com a mesma droga ou droga correlata.^{2,4}

2. Pustulose Exantemática Generalizada Aguda

A Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) é uma entidade clínica que surge nas áreas intertriginosas ou na face, como um eritema difuso (escarlatiniforme) de instalação aguda.^{15,16} Os pacientes referem uma sensação de prurido ou ardência local.¹⁵ Após este quadro o eritema dá lugar a centenas de pequenas pústulas não foliculares estéreis (menores que cinco milímetros de diâmetro) (Figura 3).¹⁵ Algumas vezes estas pústulas podem confluir e mimetizar o sinal de Nikolsky, ocasionando confusão diagnóstica com a necrólise epidérmica tóxica (NET).¹⁵ Pode ocorrer intenso edema da face, lesões purpúricas principalmente nas pernas e o aparecimento de lesões semelhantes ao Eritema Multiforme (EM) nas pernas.^{15,16,17} O envolvimento mucoso pode ocorrer em cerca de 20% dos pacientes, porém é usualmente leve e autolimitado, ocorrendo em apenas uma localização.¹⁵ Os sintomas cutâneos são quase sempre acompanhados de febre acima dos 38°C.^{15,16,17} Com frequência há leucocitose no hemograma podendo ocorrer também eosinofilia em um terço dos pacientes.^{15,16,17}

Figura 3: Pustulose Exantemática Generalizada Aguda pós-exposição à bami-filina. Dezenas de pequenas pústulas não foliculares, de 1 a 3 mm de diâmetro na face lateral da coxa.



Figure 3: Acute generalized exanthematous pustulosis following exposure to bami-fylline. Tens of small nonfol-licular pustules, measuring 1 to 3 mm in diameter in the lateral face of the thigh.

Carroll and cols.¹⁴ observed a case with lethal outcome among these children. Most of the cases were triggered by use of antiepileptic drugs followed in frequency by the drugs minocycline, sulphamidic derivatives and dapsona. In pediatric patients it is essential to differentiate this adverse drug reaction from bacterial and viral infections.¹⁴

The proposed treatment, after exclusion of infectious causes, is based on the use of systemic corticosteroids (doses ≥ 0.5 mg/kg/day oral prednisone or 60 mg endovenous methylprednisolone every 6 hours) providing a marked improvement in symptoms and in laboratorial parameters.¹⁻⁴

Recurrence of the cutaneous eruption and hepatitis may occur as the corticosteroid administration is reduced, sometimes requiring prolonged corticosteroid therapy for several months (personal observation).^{2,3} Transitory hypothyroidism may occur.² A relationship between acute reaction and subsequent development of lymphoma, even after several years, continues to be a subject of debate.²

The incidence of this syndrome in first degree relatives is high and these individuals should be counseled about the possibility of similar reactions, with the same or a correlated drug.^{2,4}

2. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a clinical entity that appears in the intertriginous areas or in the face as a diffuse erythema (scarlatiniform) with acute installation.^{15,16} Patients report pruritus or local burning sensation.¹⁵ After this picture, the erythema is replaced by hundreds of nonfollicular sterile small pustules (less than five millimeters in diameter) (Figure 3).¹⁵ These pustules may sometimes converge and mimic Nikolsky's sign, leading to misdiagnosis as toxic epidermal necrolysis (TEN).¹⁵ Intense edema of the face may occur, with purpuric lesions mainly in the legs and the onset of lesions similar to Erythema Multiforme (EM) in the legs.^{15,16,17} There may be mucous involvement in about 20% of the patients, however it is usually mild and self limited, occurring in just one location.¹⁵ The cutaneous symptoms are almost always accompanied by fever over 38°C.^{15,16,17} Frequently there is leukocytosis in the blood count and eosinophilia may also occur in one third of the patients.^{15,16,17}

Usually this eruption regresses within 4 to 10 days

Geralmente esta erupção regride em prazo que varia entre 4 a 10 dias da retirada da droga e nos casos típicos deixa descamação lamelar ou puntiforme.^{15,17} O prognóstico desta afecção piora quando há hipertermia, infecção das lesões e nos indivíduos idosos, os quais devem ser internados.¹⁵

As drogas descritas que podem causar PEGA mais frequentemente são¹⁶ os β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas), macrolídeos (azitromicina, eritromicina), as ciclinas (doxiciclinas), sulfonamidas (trimetropin, sulfasalazina), cloranfenicol, isoniazida, estreptomicina, vancomicina, quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina), itraconazol, terbinafina, alopurinol, carbamazepina, fenitoína, diltiazem, nifedipina, cromo picolinato, diclofenaco, enalapril, dissulfiram, furosemida, hidroxicroquina, paracetamol, mercúrio, talidomida, inibidores da protease⁷ e bamifilina.¹⁷

Sidoroff e cols.¹⁵ propuseram algumas características que podem auxiliar a diferenciação entre a psoríase pustulosa e a PEGA. Nesta última, a história de psoríase é rara, as lesões predominam nas pregas cutâneas, a duração da febre e das pústulas é curta, geralmente obtém-se uma história de exposição recente à droga, artrite é rara e na histopatologia podem ser observadas pústulas espongiiformes subcórneas e/ou intra-epidérmicas, edema da derme papilar, vasculite, exocitose de eosinófilos e necrose focal de queratinócitos (Figura 4). Por outro lado na psoríase pustulosa a história de psoríase é comum, o acometimento é mais generalizado, a duração da febre e das pústulas é mais longa, a história de exposição a droga é menos frequente, artrite ocorre em cerca de 30% dos pacientes e o exame histopatológico revela pústulas subcórneas e/ou intra-epidérmicas, papilomatose e acantose da epiderme.

O teste de contato de leitura tardia pode ser um instrumento útil na identificação do agente etiológico da PEGA, quando a re-administração sistêmica é potencialmente perigosa.^{16,17} Cerca de 50% dos casos de PEGA apresentam testes de contato positivos para a droga suspeita, geralmente reproduzindo a lesão tanto de forma clínica como histológica.^{15,16}

Recentemente Britschgi e cols.¹⁸ demonstraram a expressão elevada de interleucina (IL)-8 nestes pacientes. Sabe-se que a IL-8 é uma quimiocina com atividade potente no recrutamento de neutrófilos, sendo produzida pelos

after withdrawal of the drug and in typical cases leaves a lamellar or punctiform desquamation.^{15,17} Disease prognosis worsens when there is hyperthermia, infection of the lesions and involves elderly individuals, who should be hospitalized.¹⁵

The drugs described as a cause of EGEP are most frequently¹⁶ β -lactam (penicillin, cephalosporins), macrolides (azithromycin, erythromycin), cyclines (doxycycline), sulfonamides (trimethoprim, sulfasalazine), chloramphenicol, isoniazid, streptomycin, vancomycin, quinolones (ciprofloxacin, norfloxacin), itraconazole, terbinafine, allopurinol, carbamazepine, phenytoin, diltiazem, nifedipine, chromium picolinate, diclophenac, enalapril, disulfiram, furosemide, hydroxychloroquine, paracetamol, mercury, thalidomide, protease inhibitors⁷ and bamifylline.¹⁷

Sidoroff and cols.¹⁵ proposed some characteristics that might aid in the differentiation between pustular psoriasis and AGEPE. In the latter, a history of psoriasis is rare, the lesions are most frequent in the cutaneous folds, the duration of the fever and of the pustules is short, there is usually a history of recent exposure to the drug, arthritis is rare. Histopathology may show subcorneal and/or intraepidermal spongiform pustules, edema of the papillary dermis, vasculitis, exocytosis of eosinophils and focal necrosis of keratinocytes (Figure 4). On the other hand, in pustular psoriasis a history of psoriasis is common, the involvement is generalized, the duration of the fever and of the pustules is longer, history of drug exposure is less frequent, arthritis occurs in about 30% of the patients and the histopathological exam shows subcorneal and/or intra-epidermal pustules, papillomatosis and acanthosis of the epidermis.

Skin tests for late-phase reactions may be useful tools for identifying the etiological agent of AGEPE, when the systemic re-administration is potentially dangerous.^{16,17} Approximately 50% of the cases of AGEPE present positive contact tests for the suspect drug, usually reproducing the lesion in both a clinical and histological form.^{15,16}

Recently, Britschgi and cols.¹⁸ demonstrated the high expression of interleukin (IL)-8 in these patients. It is known that IL-8 is a chemokine with potent activity in the recruitment of neutrophils, which is produced by the keratinocytes and mononuclear cells of the cutaneous

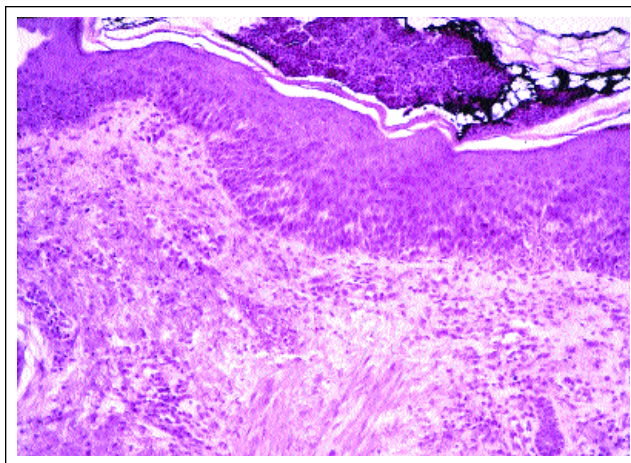


Figura 4: Pustulose Exantemática Generalizada Aguda pós-exposição à bamifilina. Histopatológico da pele: pústula espongiiforme intracórnea e edema da derme papilar. Notar a ausência de acantose e papilomatose (HE, 40x).

Figure 4: Acute generalized exanthematous pustulosis following exposure to bamifylline. Histopathology of the skin: intracorneal spongiform pustule and edema of the papillary dermis. Note the absence of acanthosis and papillomatosis (HE, 40x).

ceratinócitos e células mononucleares do infiltrado inflamatório cutâneo.¹⁸ Estes autores concluíram que a PEGA parece ser a expressão de uma reação, na qual uma célula ligada à droga inicia uma resposta imune droga-específica CD4 e CD8 positivas, a qual resulta em uma expressão elevada da IL-8.¹⁸

3. Doença do Soro

Em 1905, Von Piquet e Shick descreveram a doença do soro em crianças tratadas com soro de cavalo contendo antitoxina diftérica.¹ Mais recentemente a doença do soro tem sido observada em pacientes tratados com globulinas antitimócitos de cavalo ou vacinas de coelho anticélulas diplóides humanas.¹ Constitui uma reação de hipersensibilidade do tipo III, mediada por imunocomplexos depositados nas paredes dos vasos, ativação do complemento e recrutamento de granulócitos.¹ Apresenta manifestações cutâneas particulares: tipicamente, ocorre um eritema na porção lateral dos dedos de mãos e pés, que precede uma erupção mais disseminada (ocorre em 90% dos casos), a qual frequentemente é morbiliforme (2/3 dos pacientes) e por vezes urticariforme.^{1,19} A presença de urticária, vasculite leucocitoclástica e eritema multiforme são raramente observados.¹⁹ Em metade dos casos há envolvimento visceral.¹ São achados clínicos comuns: febre, erupção cutânea, sintomas constitucionais, artrite e artralguas.^{1,19}

A doença inicia cerca de 8 a 14 dias após a exposição inicial à proteína estranha.¹ As drogas relacionadas com este tipo de manifestação são os soros heterólogos e vacinas.^{1,19} A doença do soro-símile pode ser causada também pelas penicilinas, cefalosporinas, minociclina, propranolol, estreptoquinase e antiinflamatórios não-hormonais.^{1,19} Não existem dados sobre a prevalência desta doença no nosso país, porém não são raros na literatura médica relatos de casos desta afecção.

As frações C3 e C4 do complemento encontram-se acentuadamente diminuídas na doença do soro enquanto em geral são normais na doença do soro-símile.¹

A retirada da droga aliada ao uso dos corticosteróides sistêmicos constitui o tratamento da doença, além de anti-histamínicos para alívio sintomático do prurido quando presente.¹ A observação cuidadosa da evolução do acometimento sistêmico do paciente é imperiosa.^{1,19}

4. Vasculites Induzidas por Drogas

Vários medicamentos podem induzir uma resposta do tipo vasculite cutânea, a qual é definida histopatologicamente pela presença de inflamação e necrose da parede dos vasos sanguíneos da pele e clinicamente se manifesta como púrpura palpável ou erupção purpúrica máculo-papulosa.^{1,20} Esta afecção também pode ocorrer sob a forma de bolhas hemorrágicas, urticária, ulcerações, nódulos, doença de Raynaud e necrose digital.¹ O mesmo processo de vasculite pode acometer órgãos internos como os rins, fígado, trato gastrointestinal ou o sistema nervoso central e qualquer área do tegumento, incluindo as membranas mucosas e as palmas e plantas.^{1,21,22}

*inflammatory infiltration.*¹⁸ *These authors concluded that AGEp might be the expression of a reaction, in which a cell binded to the drug triggers a drug-specific CD4+ and CD8+ immune response, which results in a high expression of IL-8.*¹⁸

3. Serum sickness

*In 1905, Von Piquet and Shick described serum sickness in children treated with horse serum containing diphtheric antitoxin.*¹ *More recently serum sickness has been observed in patients treated with horse antithymocyte globulin or vaccines of rabbit anti-human diploid cells.*¹ *This constitutes a type III hypersensitivity reaction, mediated by immunocomplexes deposited on the walls of the vessels, activation of the complement and recruitment of granulocytes.*¹ *It presents particular cutaneous manifestations: typically, there is erythema in the lateral portion of the fingers and toes, that precedes a more disseminated eruption (occurring in 90% of cases), which frequently is morbilliform (2/3 of the patients) and sometimes urticariform.*^{1,19} *The presence of urticaria, leukocytoclastic vasculitis and multiform erythema is rarely observed.*¹⁹ *In half of the cases there is visceral involvement.*¹ *The following clinical findings are common: fever, cutaneous eruption, constitutional symptoms, arthritis and arthralgia.*^{1,19}

*The disease begins about 8 to 14 days after the initial exposure to the foreign protein.*¹ *The drugs related with this type of manifestation are the heterologous serums and vaccines.*^{1,19} *serum sickness-like reactions can also be caused by penicillin, cephalosporin, minocycline, propranolol, streptokinase and non-hormonal anti-inflammatories.*^{1,19} *There is no data on the prevalence of this disease in Brazil, however reports of cases of this disease are not rare in the medical literature.*

*Fractions C3 and C4 of the complement are strongly decreased in serum sickness while they are usually normal in serum sickness-like reactions.*¹

*Treatment of the disease constitutes withdrawal of the drug allied to the use of systemic corticosteroids, in addition to antihistamines for symptomatic relief of pruritus when present.*¹ *Careful observation of the clinical course of the patient's systemic involvement is imperative.*^{1,19}

4. Drug-Induced Vasculitis

Several medicines can induce a cutaneous vasculitis type response, the histopathologic definition of which is the presence of inflammation and necrosis in the wall of the cutaneous blood vessels. Clinically it presents as tangible purpura or maculo-papular purpuric eruption.^{1,20} *This disease can also occur in the form of hemorrhagic blisters, urticaria, ulceration, nodules, Raynaud's disease and digital necrosis.*¹ *The same vasculitis process can involve internal organs, such as the kidneys, liver, gastrointestinal tract or the central nervous system and any area of the tegument, including the mucous membranes and the palmar and plantar regions.*^{1,21,22}

A doença desenvolve-se cerca de 7 a 21 dias após o início da droga, contudo pode haver um intervalo de tempo maior, sendo que qualquer medicação instituída nos dois meses precedentes ao quadro pode ser considerada suspeita.¹ Dada a ausência de testes confirmatórios para esta entidade devemos valorizar a anamnese e a correlação com exposição medicamentosa, que em geral se dá entre uma a três semanas antes do início do quadro cutâneo, porém eventualmente a exposição pode ocorrer em períodos tão amplos quanto dois dias a nove anos.²² A retirada da droga determina rápida resolução do quadro e os corticosteróides sistêmicos podem beneficiar a alguns pacientes.¹ Geralmente o processo resolve-se sem seqüelas.²¹

As características clínicas, epidemiológicas e patológicas das vasculites induzidas por drogas são pouco relatadas na literatura médica, uma vez que não há um consenso na definição desta afecção, com várias revisões utilizando critérios distintos para inclusão dos casos.²² Vasculites atribuídas a exposição a medicamentos são raras, mas aparentemente concorrem para cerca de 10% a 20% das vasculites dérmicas.²² É difícil quantificar a frequência com que a vasculite induzida por droga é estritamente cutânea.²² A experiência clínica sugere que a maioria dos casos esteja confinada a pele e tenha curso autolimitado, porém poderá estar associada com graus variados de sintomas sistêmicos incluindo artralgia, mal-estar e febre.²² O acometimento visceral é bem descrito e patologicamente heterogêneo.²² Glomerulonefrite e doença renal intersticial, variados graus de dano hepatocelular e formação de granulomas no fígado têm sido descritos, além de acometimento cardíaco, pulmonar e do sistema nervoso central.²² Além disso, há casos raros de vasculite induzida por droga com acometimento renal e hepático na ausência de doença cutânea.^{23,24}

As drogas mais referidas na literatura sob a forma de relatos de caso ou séries de pacientes estudados, como causadoras de vasculite são: propiltiouracil, hidralazina, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), cefaclor, minociclina, alopurinol, D-penicilamina, fenitoína, isotretinoína e methotrexate.²⁵ Muitas das vasculites induzidas por drogas não são relatadas na literatura médica, de forma que outras drogas podem ser importantes causadoras deste tipo de reação. Em menor frequência outras drogas são relatadas como agentes causais das vasculites:²⁵ antibióticos diversos, etretinato, didanosina, zidovudina, acebutolol, atenolol, sotalol, propranolol, clorotiazida, furosemida, diltiazem, nifedipina, metildopa, captopril, enalapril, lisinopril, losartan, procainamida, quinidina, medicações antitireoideanas, analgésicos e antipiréticos, levamisole, tamoxifen, arabinosideo C, interferon, interleucina-2, sulfasalazina, etanercept, ouro, carbamazepina, antidepressivos, zafirlukast, cromolin, cimetidina, ranitidina, L-triptofano, radiocontrastes, estroptokinase, heparina, cumarínicos, clorpromazina, metformin, pimagedine e difenidramina.

Há três drogas causadoras de vasculite associada ao

The disease develops about 7 to 21 days after initiating the drug, however there can be a longer time interval, and any medication instituted within the two months prior to the picture should be considered suspect.¹ Given the absence of confirmatory tests for this entity, one should valorize anamnesis and the correlation with drug exposure, that in general occurs one to three weeks before onset of the cutaneous picture. However, the exposure can have occurred in periods as disparate as two days to nine years.²² Withdrawal of the drug leads to a rapid resolution of the picture and systemic corticosteroids can benefit some patients.¹ The process is usually solved without sequels.²¹

The clinical, epidemic and pathological characteristics of drug induced vasculitis have been little reported in the medical literature, since there is no consensus in the definition of this disease, with various revisions using different criteria for inclusion of cases.²² Vasculitis attributed to exposure to medicines is rare, but seemingly account for about 10% to 20% of dermal vasculitis cases.²² It is difficult to quantify the frequency with which drug-induced vasculitis is strictly cutaneous.²² Clinical experience suggests that most of the cases are confined to the skin and have a self-limited course, however it can be associated with varied degrees of systemic symptoms including arthralgia, indisposition and fever.²² Visceral involvement is well described and pathologically heterogeneous.²² Glomerulonephritis and interstitial renal disease, varied degrees of hepatocellular damage and formation of granulomas in the liver have been described, besides involvement of the heart, lungs and central nervous system.²² Furthermore, there are rare cases of drug-induced vasculitis with renal and hepatic involvement in the absence of cutaneous disease.^{23,24}

The drugs most frequently referred to in the literature under the form of case reports or studies on series of patients, as causative of vasculitis are: propylthiouracil, hydralazine, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), cefaclor, minocycline, allopurinol, D-penicillamine, phenytoin, isotretinoin and methotrexate.²⁵ Many of the cases of drug-induced vasculitis are not reported in the medical literature, hence there are other drugs that could be important causative agents of this reaction type. To a lesser frequency other drugs have been reported as causal agents of vasculitis:²⁵ several antibiotics, etretinate, didanosine, zidovudine, acebutolol, atenolol, sotalol, propranolol, chlorothiazide, furosemide, diltiazem, nifedipine, methyl-dopa, captopril, enalapril, lisinopril, losartan, procainamide, quinidine, antithyroid medications, painkillers and antipyretics, levamisole, tamoxifen, arabinoside C, interferon, interleukin-2, sulfasalazine, etanercept, gold, carbamazepine, antidepressants, zafirlukast, chromolin, cimetidine, ranitidine, L-tryptophan, radiocontrast, streptokinase, heparin, cumarinic, chlorpromazine, metformin, pimagedine and diphenhydramine.

There are three drugs that cause vasculitis associated to antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA):

Figura 5: Vasculite de hipersensibilidade ao propiltiouracil. Observar a equimose com necrose cutânea central no membro superior.



Figure 5; Propylthiouracil hypersensitivity vasculitis. Observe the ecchymosis with central cutaneous necrosis in the arm.

anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): hidralazina, propiltiouracil e minociclina.²⁵

Cerca de 20% dos pacientes que utilizam propiltiouracil desenvolvem ANCA, fato este relacionado a um maior risco de glomerulonefrite.²⁵ Uma forma particularmente relevante entre as vasculites induzidas por droga é a Vasculite de Hipersensibilidade ao Propiltiouracil (PTU). Há casos com outros compostos antitireoideanos, como methimazole, thiamazole/methylthiouracil e carbimazole, que a semelhança com o PTU contém um grupo tioamida, ocorrendo reações alérgicas cruzadas.²⁴ Apesar de incomum, atualmente observa-se um maior número de relatos de casos desta entidade, sugerindo casos previamente não relatados ou que anteriormente permaneceram inseridos dentro de outras entidades nosológicas, uma vez que o PTU é uma droga classicamente consagrada no tratamento do hipertireoidismo.²⁵

O quadro tem início após o início do uso do PTU, sendo o período de tempo de uso da droga extremamente variável, de 1 semana a 13 anos, surgindo sob uma tetrade clássica de sintomas que incluem febre, dor de garganta, artralgias e erupção cutânea, podendo conter ainda mialgias, fadiga, perda de peso, conjuntivite, rinite e hemoptise.^{24,26}

Evolui como uma vasculite sistêmica, podendo ser uma síndrome lúpus-símile, granulomatose de Wegener-símile ou poliarterite nodosa-símile com envolvimento de múltiplos órgãos como rins, articulações, pulmões e outros associados a lesões cutâneas.^{24,26}

As lesões cutâneas geralmente constituem-se de placas ou nódulos purpúricos acrais arranjados em um padrão livedóide, com predileção pelas extremidades (Figura 5), pela face, mamas e caracteristicamente lobos e hélices das orelhas, o que simula a reação hansênica tipo Fenômeno de Lúcio.²⁶ Sobre estas lesões surgem bolhas hemorrágicas que progridem para necrose central da pele, podendo ser tão extensa que simule a apresentação clínica de Púrpura Fulminante observada nos estados infecciosos sépticos com coagulação intravascular disseminada (CIVD).²⁷

Laboratorialmente podemos observar anemia, leucopenia, plaquetopenia no hemograma; elevação da VHS, uréia, creatinina, transaminases, bilirrubinas, hipoalbuminemia, alteração no tempo de coagulação, no tempo de protrombina, tromboplastina parcial ativada e anormalidades

hidralazina, propylthiouracil and minocycline.²⁵

About 20% of the patients that use propylthiouracil develop ANCA, a fact that is related to a higher risk of glomerulonephritis.²⁵ A particularly relevant form among the drug induced vasculites is Propylthiouracil (PTU) Hypersensitivity Vasculitis. There are cases with other antithyroid compounds, such as methimazole, thiamazole -/methylthiouracil and carbimazole, that similarly to PTU contain a thioamide group and cause allergic

cross reactions.²⁴ Although uncommon, nowadays a larger number of case reports of this entity are observed, suggesting cases were previously not reported or that were included among other nosologic entities, since PTU is a drug classically consecrated for the treatment of hyperthyroidism.²⁵

The picture begins after initiating PTU, though the duration of drug use is extremely variable, from 1 week to 13 years, it appears under a classic tetrad of symptoms that include fever, sore throat, arthralgia and cutaneous eruption, there can also be myalgia, fatigue, weight loss, conjunctivitis, rhinitis and hemoptysis.^{24,26}

It courses as a systemic vasculitis, there can be a lupus-like syndrome, Wegener-like granulomatosis or nodular-like polyarthritis with multiple involvement of organs, such as kidneys, articulations, lungs and others associated to cutaneous lesions.^{24,26} The cutaneous lesions are usually constituted of plaques or acral purpuric nodules arranged in a livedoid pattern, with a preference for the extremities (Figure 5), for the face, mammas and characteristically the lobes and helixes of the ears, which mimics the leprosy type reaction of Lucio's phenomenon.²⁶ Hemorrhagic blisters appear on these lesions that progress to central necrosis of the skin, this can be so extensive that it simulates the clinical presentation of fulminant purpura observed in septic infectious states with disseminated intravascular coagulation (DIC).²⁷

Laboratory tests reveal anemia, leukopenia and platelet depletion in the blood count; increase of erythrocyte sedimentation rate, urea, creatinine, transaminases, bilirubin, hypoalbuminemia, alterations in the coagulation time, prothrombin time, partial activated thromboplastin and immunological abnormalities such as positive ANCA, rheumatoid factor and hypergamma-

imunológicas como ANCA positivo. Fator Reumatóide e hipergamaglobulinemia podem ser encontrados. Também podem estar presente a positividade do anti-SSA, anti-DNA dupla hélice, da anticardiolipina, do anticorpos antimúsculo liso, antimitocôndria, anticélulas parietais e antiadrenal, além de hipocomplementenemia, crioglobulinemia e aumento da proteína C reativa.²⁴⁻²⁸ O estudo histopatológico demonstra uma vasculite leucocitoclástica dos vasos superficiais e profundos da derme, sendo incomum o achado de imunocomplexos depositados na parede vascular, de forma que alguns autores as denominam Vasculites ANCA-positivas pauciimunes.²⁴⁻²⁸ A maioria dos pacientes recupera-se completamente com a retirada do PTU, porém alguns desenvolvem danos renais ou em outros órgãos internos, ou pele (Figura 6) necessitando de altas doses de prednisona por vários meses.²⁵

Os achados dermatológicos presentes nos pacientes com vasculites induzidas por droga associadas a ANCA incluem placas e nódulos purpúricos acrais, os quais surgem mais comumente nas extremidades, face, mamas e orelhas.²⁶ Além disso, os pacientes relatam os mesmos sintomas e sinais das outras vaculites de pequenos vasos associadas a ANCA (granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss), incluindo glomerulonefrite, hemorragia pulmonar e gangrena digital.²⁶ Além da retirada da droga ofensora, geralmente faz-se necessário o uso de corticosteróides em dose altas, ou em pulsos, plasmáfereze e imunossuppressores, por vários meses.^{24,26} A taxa de mortalidade é de cerca de 10%.²⁴

5. Necrose Cutânea Induzida por Anticoagulante

É um efeito adverso raro e grave do tratamento com Warfarin ocorrendo como necrose cutânea secundária à trombose oclusiva nos vasos da pele e tecido celular subcutâneo.¹ Manifesta-se geralmente após 3 a 5 dias do uso da droga, como placas eritematosas dolorosas que evoluem para necrose, com bolhas hemorrágicas ou cicatrizes necróticas nas regiões ricas em tela subcutânea, tais como nádegas, mamas e quadril.¹ O risco desta doença aumenta nos pacientes do sexo feminino, nas obesas e em uso de doses altas da medicação.¹ O tecido necrótico requer desbridamento e enxertia.¹ Este tipo de reação também tem sido descrita com o uso da heparina.¹

Figura 6: Vasculite de hipersensibilidade ao propiltiouracil. Lesões cicatriciais e áreas de pele provenientes de enxertia, após resolução do quadro.



globulinemia can be found. Positivity can also be present of the anti-SSA, anti-DNA double helix, anticardiolipin, anti-smooth muscle antibodies, antimitochondrial, parietal and antiadrenargic anticells, besides hypocomplementemia, cryoglobulinemia and elevation of C-reactive protein.²⁴⁻²⁸ Histopathologic study demonstrates a leukocytoclastic vasculitis of the superficial and profound vessels of the dermis. The finding of immunocomplexes deposited in the vascular wall is uncommon, such that some authors have denominated them pauciimmune ANCA-positive vasculitis.²⁴⁻²⁸ Most of the patients recover completely following withdrawal of PTU, however some develop impairment of the kidneys or other internal organs, or skin (Figure 6) requiring high doses of prednisone for several months.²⁵

The dermatological findings present in patients with drug-induced vasculitis associated to ANCA include plaques and purpuric acral nodules, which appear more commonly in the extremities, face, breasts and ears.²⁶ In addition, the patients report the same signs and symptoms as other small-vessel vasculites associated to ANCA (Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome), including glomerulonephritis, pulmonary hemorrhage and digital gangrene.²⁶ Besides withdrawal of the offending drug, it is generally necessary to use corticosteroids in high doses or in pulse therapy, plasmapheresis and immunosuppressants, for several months.^{24,26} The mortality rate is approximately 10%.²⁴

5. Anticoagulant-Induced Skin Necrosis

This is a rare and severe adverse effect from treatment with Warfarin, occurring with cutaneous necrosis secondary to the occlusive thrombosis in the vessels of the skin and subcutaneous cellular tissue.¹ It usually presents 3 to 5 days after use of the drug, as painful erythematous plaques that course to necrosis, with hemorrhagic blisters or necrotic scars in the rich areas in subcutaneous tissue, such as buttocks, breasts and hip.¹ The risk of this disease increases in patients that are female, obese and users of high doses of the medication.¹ The necrotic tissue requires débridement and grafts.¹ This type of reaction has also been described with the use of heparin.¹

Figure 6: Propylthiouracil hypersensitivity vasculitis. Cicatricial lesions and areas of skin grafts, after resolution of the picture.

Quadro 1. Sinais clínicos e alterações laboratoriais de alerta para as reações graves a drogas.
Chart 1: Clinical signs and laboratory alterations that indicate severe reaction to drugs.

Clínicos / <i>Clinical</i>	Cutâneos / <i>Cutaneous</i>	Eritema confluyente > 60% / <i>Confluent erythema > 60%</i>
		Dor ou ardência / <i>Pain or burning sensation</i>
		Edema facial / <i>Facial edema</i>
		Necrose / <i>Necrosis</i>
		Púrpura palpável / <i>Palpable purpura</i>
		Bolhas ou destacamento epidérmico / <i>Blisters or detachment skin</i>
		Edema da língua ou úvula / <i>Edema of the tongue or uvula</i>
		Sinal de Nikolsky positivo / <i>Nikolsky's sign positive</i>
		Erosões das membranas mucosas / <i>Erosions of the mucous membranes</i>
		Gerais / <i>General</i>
Adenomegalia / <i>Adenomegaly</i>		
Artralgia ou artrite / <i>Arthralgia or arthritis</i>		
Taquipnéia/sibilos / <i>Tachypnea/respiratory sounds</i>		
Laboratoriais / <i>Laboratory</i>	Hipotensão / <i>Hypotension</i>	
	Eosinofilia (> 1.000 cel/mm ³) / <i>Eosinophil (> 1.000 cel/mm³)</i>	
	Linfocitose com linfócitos atípicos / <i>Lymphocytosis with atypical lymphocytes</i>	
		Provas de função hepática anormais / <i>Hepatic function test abnormal</i>

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

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

CONCLUSÕES

Em situações que envolvam pacientes com reação aguda adversa à droga devem ser observados alguns princípios gerais:^{1,29,30,31}

1) Se possível identificar o mecanismo fisiopatológico envolvido na reação;

2) identificar o mais rápido possível a droga indutora da reação e decidir sobre sempre pela sua retirada; em algumas circunstâncias a escolha é difícil por não haver droga alternativa e seu uso é essencial à manutenção da vida;

3) recomenda-se a observação cuidadosa e intensiva da ocorrência de sinais de alerta do surgimento de uma reação potencialmente grave adversa à droga, como os sugeridos no quadro 1, especialmente em relação ao acometimento das mucosas, oral, ocular, genital e progressão de qualquer erupção cutânea presente;

4) torna-se imperioso o permanente afastamento da droga responsável e dos compostos quimicamente a ela relacionados, bem como a mesma orientação aos parentes de primeiro grau os quais podem apresentar o mesmo tipo de reação. □

CONCLUSIONS

In situations that involve patients with acute adverse drug reaction, certain general principles should be observed.^{1,29,30,31}

1) if possible identify the physiopathological mechanism involved in the reaction;

2) identify as rapidly as possible the drug inducing the reaction and always opt for its withdrawal; in some circumstances the choice is difficult as there is no alternative drug and its use is essential for the maintenance of life;

3) a careful and intensive observation is recommended for the occurrence of warning signs regarding the appearance of a potentially severe adverse drug reaction, as suggested in chart 1, especially in relation to mucous, oral, ocular and genital involvement and progression of any present cutaneous eruption;

4) it is imperative that the drug responsible is withdrawn on a permanent basis together with chemically related compounds, this advice is also valid for first-degree relatives who can present the same type of reaction. □

NOTA

Durante a fase de revisão deste artigo foi publicado um estudo executado na Clínica Mayo (Estados Unidos da América), envolvendo o uso do infliximabe (antagonista da ação do fator de necrose tumoral alfa, TNF- α) em 500 pacientes portadores de doença de Crohn.³² Trinta pacientes (6%) desenvolveram reações adversas graves que foram relacionadas ao infliximabe. Síndrome Doença do Soro-símile ocorreu em 19 pacientes, sendo atribuída ao infliximabe em 14 deles (2,8%).³² A capacidade dos antagonistas do TNF- α em causar significativas reações adversas pode estar relacionada a sua interferência com a atividade do TNF- α ou é consequência direta destes agentes terapêuticos, pela presença em sua estrutura de imunoglobulina ou pela proteína de fusão, as quais podem ser reconhecidas pelo sistema imune como proteínas estranhas ao organismo, tornando-as alvo da resposta imune.³³ Os novos modificadores da resposta biológica, como o infliximabe, constituem um novo promissor arsenal terapêutico na medicina e na dermatologia, contudo faz-se necessária uma farmacovigilância apurada, especialmente por constituírem um novo grupo medicamentoso a cada dia empregado em novas indicações clínicas.

NOTE

During the revision phase of this article, a study done at the Mayo Clinic (USA), was published involving the use of infliximab (antagonist for the action of tumor necrosis factor alpha, TNF- α) in 500 patients with Crohn's disease.³² Thirty patients (6%) developed severe adverse reactions that were related to infliximab. Serum sickness-like syndrome occurred in 19 patients, and was attributed to infliximab in 14 of these (2.8%).³² The ability of TNF- α antagonists in causing significant adverse reactions could be related to its interference in the activity of TNF- α or is a direct consequence of these therapeutic agents, due to the presence of immunoglobulin or the fusion protein in its structure, which can be recognized by the immune system as proteins foreign to the organism, rendering them a target of the immune response.³³ The new modifiers of the biological response, such as infliximab, constitute a promising new therapeutic arsenal in medicine and in dermatology, however a meticulous pharmacovigilance is necessary, especially as they constitute a new group of drugs that every day are being used in new clinical indications.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Roujeau J-C, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. *N Engl J Med.* 1994;10:1272-85.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Sem Cutan Med Surgery.* 1996;15:250-7.
- Criado PR, Lucena SK, Crivellaro APGS, Criado RFJ, Tebcherani A, Nogueira AT *et al.* Síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivantes: relato de dois casos. *Rev Bras Clin Terap.* 2002;28:59-63.
- Kennebeck GA. Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. *J Am Board Fam Pract.* 2000;13:364-70.
- Jonas D, Chhiap V, Resor S, Appel G, Grossman ME. Phenytoin-like hypersensitivity associated with lamotrigine. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:1016-8.
- Gupta AK, Kopstein JB, Shear NH. Hypersensitivity reaction to terbinafine. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:1018-9.
- Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:284-93.
- Castell JV. Allergic hepatitis: a drug-mediated organ-specific immune reaction. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:13-9.
- Shapiro LE, Shear NH. Mechanisms of drug reaction the metabolic track. *Sem Cutan Med Surg.* 1996;15 :217-27.
- Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:255-60.
- Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M *et al.* Severe hypersensitivity syndrome due to sulfalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 1113-7.
- Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 1108-12.
- Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Pegas JRP, Cera PC. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to anticonvulsants in a two-year-old boy. *J Dermatol.* In press 2004.
- Carrol MC, Yueng-Yue KA, Esterly NB, Drolet BA. Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics.* 2001;108:485-92.
- Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vailant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)- a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28:113-19.
- Young PC, Turiansky GW, Bonner MW, Benson PM. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by chromium picolinate. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:820-3.
- Galvao C, Criado RFJ, Criado PR, Valente NY, de Mello JF, Fernandes MF. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by ingestion of bamifylline. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:634-7.
- Bristschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A *et al.* T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest.* 2001;107:1433-41.
- Bigby M, Stern RS, Arndt KA. Allergic Cutaneous Reactions to Drugs. *Primare Care.* 1989;16:713-27.
- Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. *Dermatol Clin.* 1999;17:537-60.
- Lotti T, Ghersetich I, Comocchi C, Jorizzo JL. Cutaneous

- small-vessel vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:667-87.
22. Calabrese LH, Duna GF. Drug-induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1996;8:34-40.
23. Leung ACT, McLay A, Dobbie JW, Jones JM. Phenylbutazone-induced systemic vasculitis with crescentic glomerulonephritis. *Arch Intern Med*. 1985;145:685-7.
24. Rosenberg JL, Edlow D, Sneider R. Liver disease and vasculitis in a patient taking cromolyn. *Arch Intern Med*. 1978;138:989-91.
25. ten Holder AM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother*. 2002;36:130-47.
26. Florentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:311-40.
27. Chastain MA, Russo GG, Boh EE, Chastain JB, Falabella A, Millikan LE. Propylthiouracil hypersensitivity: report of two patients with vasculitis and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:757-64.
28. Park KEJ, Chipps DR, Benson EM. Necrotizing vasculitis secondary to propylthiouracil presenting as purpura fulminans. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:790-2.
29. Gruchalla R. Advances in allergic diseases: An update for the new millennium. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:s637-44.
30. Ghislain P-D, Roujeau J-C. Treatment of severe drug reaction: Stevens-Johnson syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online Journal* [serial the internet] 2002;8:5. Available from: <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/drugxn/ghislain.html>
31. Criado RFJ, Criado PR, Vasconcellos C. Reações cutâneas graves adversas a drogas: definições, sinais de alerta e opções terapêuticas. *Rev bras alerg imunopatol*. 2003; 26:110-128.
32. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD *et al*. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004; 126:19-31.
33. Weber RW. Adverse reactions to biological modifiers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4: 277-283.

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@uol.com.br