

ERITEMA EXSUDATIVO MULTIFORME ASSOCIADO A INFECÇÃO POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

André Laureano¹, Cândida Fernandes², Jorge Cardoso³

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Director do Serviço/Chief and Head of Dermatology Department Serviço de Dermatologia, Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

RESUMO – O eritema exsudativo multiforme representa uma síndrome mucocutânea, imuno-mediada, resultante de mecanismos de hipersensibilidade associados a causas infecciosas ou farmacológicas. Nas primeiras verifica-se um predomínio da infecção pelo vírus herpes simples. A associação com a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é menos frequente.

Os autores descrevem o caso de um doente de 35 anos, internado por eritema exsudativo multiforme possivelmente associado a infecção pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*, com favorável evolução clínica após o início de terapêutica com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol.

PALAVRAS-CHAVE – Eritema multiforme; *Mycobacterium tuberculosis*; Pele.

ERYTHEMA MULTIFORME ASSOCIATED WITH MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION

ABSTRACT – Erythema multiforme is an uncommon, immune-mediated disorder that presents with cutaneous or mucosal lesions or both, that occurs as a hypersensitivity reaction in response to infections or drugs. Erythema multiforme is mostly associated with herpes simplex virus. The association with *Mycobacterium tuberculosis* infection was less frequently described.

We present a case of an Erythema multiforme caused by *Mycobacterium tuberculosis* infection in a 35-year-old patient who was successfully treated with isoniazid, rifampicin, pirazinamid and ethambutol.

KEY-WORDS – Erythema multiforme; *Mycobacterium tuberculosis*; Skin.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2013; Aceite/Accepted - Julho/July 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. André Laureano

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua da Beneficência, n.º8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: andre.oliveira@sapo.pt

INTRODUÇÃO

O eritema exsudativo multiforme (EEM) constitui uma síndrome mucocutânea aguda, por vezes recorrente ou crónica, imuno-mediada, caracterizada pelo polimorfismo das lesões, resultantes da necrose em grau variável dos queratinócitos^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 35 anos, caucasóide, internado no Serviço de Dermatologia por dermatose bilateral e simétrica, com 4 dias de evolução, inicialmente localizada ao tronco, com posterior progressão, com carácter aditivo, aos membros inferiores e superiores, com envolvimento palmo-plantar. A dermatose caracterizava-se por múltiplas pápulas eritematosas, com progressivo aumento do seu número e coalescência em placa na face posterior do tronco e a nível

acral. Era possível a observação de numerosas lesões em “alvo típico”, particularmente no dorso das mãos, algumas com a presença de vesícula central. Sem sinal de Nikolsky ou áreas de descolamento epidérmico. Cerca de 2 dias após o início da dermatose, notou o aparecimento de erosões localizadas aos lábios e gengivas, dolorosas e parcialmente cobertas por crostas hemáticas (Fig. 1).

O doente negou prurido ou ardor cutâneo, odinofagia, compromisso de outras mucosas, assim como episódios anteriores semelhantes, consumo de fármacos, aplicação de tópicos ou imunizações recentes. Referiu episódios recorrentes de herpes labial, embora sem recidiva dos mesmos há mais de 1 ano ou a preceder a dermatose. Apesar de desconhecer outras infecções, mantinha anorexia, perda ponderal não quantificada, sudorese nocturna e tosse seca persistente, com início nos 3 meses anteriores ao internamento.

No exame objectivo inicial, apresentava-se emagrecido, com febre (39,5°C), sibilos dispersos à auscultação

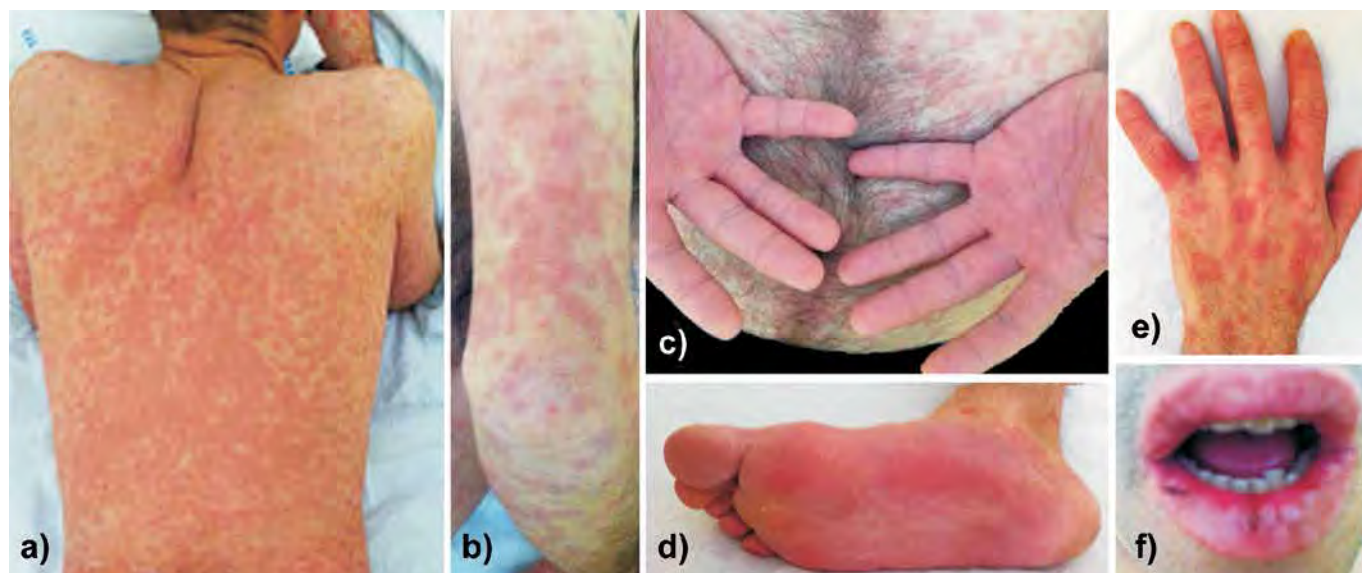


Fig. 1 - Dermatose bilateral e simétrica localizada ao tronco, membros superiores e inferiores: a) e b); com envolvimento palmo-plantar: c) e d); composta por pápulas e placas eritematosas com presença de “alvos típicos”: e); e com envolvimento da mucosa oral: f).

Caso Clínico

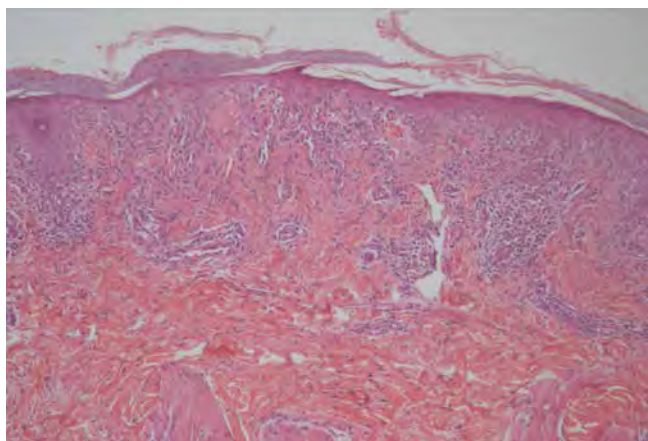


Fig 2 - Exame histopatológico (H&E, 40x): apoptose dos queratinócitos basais.



Fig 3 - Rx de tórax: infiltrados parenquimatosos confluentes, predominantemente nos lobos pulmonares superiores.

pulmonar, destacando-se ainda a ausência de adenopatias ou organomegalias.

Foi efectuada biópsia cutânea de uma das lesões e a avaliação histopatológica evidenciou dermite vacuolar da interface com apoptose de queratinócitos (Fig. 2).

A correlação entre as referidas manifestações clínicas e histopatológicas favoreceu o diagnóstico de EEM.

Foi solicitada avaliação laboratorial, destacando-se a elevação da velocidade de sedimentação (65mm), e na avaliação sero-imunológica a presença de anticorpos IgG anti-HSV1, com IgM anti-HSV1, IgG e IgM anti-HSV2, IgM anti-vírus de Epstein-Barr (EBV), IgG e IgM anti-Citomegalovirus (CMV), IgG e IgM anti-Parvovírus B19 (PVB19), anti-vírus da imunodeficiência humana (VIH) 1 e 2, anti-vírus da hepatite C (VHC), AgHBs, IgG e IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae* negativos; VDRL não reactivo e anticorpo anti-nuclear (ANA) negativos.

A telerradiografia de tórax evidenciou infiltrados parenquimatosos confluentes, particularmente nos lobos superiores (Fig. 3), e a tomografia computadorizada torácica mostrou várias formações cavitadas bilaterais do lobo superior apical, nódulos apicais calcificados à esquerda e pequenas adenopatias paratraqueais.

A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) na expectoração foi positiva, na cultura com identificação de *Mycobacterium tuberculosis* sensível aos anti-bacilares de primeira linha. Portanto, verificaram-se manifestações clínicas, achados imagiológicos e bacteriológicos que permitiram o diagnóstico simultâneo de tuberculose pulmonar. Pela possibilidade desta infecção pulmonar, inicialmente não foi instituída corticoterapia como terapêutica da dermatose.

O doente foi transferido aos cuidados do Serviço de

Doenças Infecciosas, tendo sido introduzida terapêutica anti-bacilar com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Após duas semanas, verificou-se a ausência de BAAR na expectoração, e simultaneamente nesse período, a regressão da dermatose e progressiva melhoria das queixas respiratórias e constitucionais. Concluiu 9 meses de terapêutica anti-bacilar, e após 2 anos, sem recidiva da dermatose ou da restante sintomatologia.

DISCUSSÃO

O EEM pode ser precipitado por factores predisponentes genéticos, ou factores exógenos, onde se destacam as causas infecciosas em 90% dos casos. Nestas, a infecção pelo HSV é predominante, encontrando-se igualmente bem descrita, particularmente na idade pediátrica, a associação com infecção por *Mycoplasma pneumoniae*. (Tabela 1)³⁻¹⁴. A associação com infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é pouco frequente.^{15,16}. Dos restantes factores etiológicos, destacam-se os fármacos, associados em menos de 10% dos casos, neoplasias, doenças auto-imunes, exposição a radiações, imunizações e a menstruação¹.

A patogénese do EEM tem sido particularmente estudada nos casos associados a infecção por HSV, podendo resultar de mecanismos de imunidade celular dirigidos a um antígeno viral, o gene da polimerase do DNA (*pol*) presente nos queratinócitos basais. A expressão deste antígeno resulta na activação de células Th1 CD4+ específicas para o HSV e subsequente libertação de citocinas efectoras, como o interferão- γ ¹.

Caso Clínico

Tabela 1 - Associação entre EEM e agentes infecciosos.

EEM: CAUSAS INFECCIOSAS			
VÍRUS	BACTÉRIAS	FUNGOS	PARASITAS
<ul style="list-style-type: none"> • HSV 1 / 2 • VEB • CMV • Varicela zoster • Adenovírus • Enterovírus • VHB / VHC • Influenza • Parvovírus B19 • Poliovírus 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Borrelia burgdorferi</i> • <i>Corynebacterium diphtheriae</i> • <i>Streptococcus</i> • <i>Legionella pneumophila</i> • <i>Salmonella</i> • <i>Mycobacterium leprae</i> • <i>Neisseria meningitidis</i> • <i>Mycobacterium avium</i> • <i>Pneumococcus</i> • <i>Proteus</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Rickettsia</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • <i>Yersinia</i> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Coccidioides immitis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Trichomonas</i> • <i>Toxoplasma gondi</i>

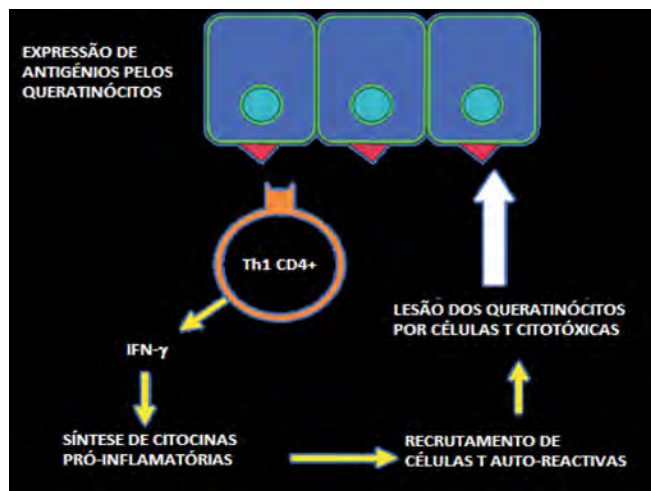


Fig. 4 - Patogênese do EEM: importância dos mecanismos imuno-mediados.

A libertação destes mediadores é responsável pela amplificação não-específica deste processo inflamatório, com recrutamento local de células T auto-reactivas (Fig. 4).

Neste doente, a exclusão de outras etiologias, nomeadamente infecciosas e farmacológicas, e a favorável resposta à terapêutica anti-bacilar, com regressão da dermatose e melhoria das queixas respiratórias, sem recidiva, favoreceu a associação entre EEM e infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Esta representou um possível padrão de reacção, resultante de mecanismos de hipersensibilidade, por desregulação da imunidade

celular precipitada pela infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Poderá especular-se sobre a importância da infecção latente pelo HSV na exacerbação destes mecanismos, mesmo na ausência da replicação deste vírus, nos casos de EEM menos frequentemente associados a outras infecções. Tal como neste caso, nos escassos trabalhos publicados sobre esta associação, o EEM não modificou a evolução clínica da tuberculose pulmonar^{15,16}.

REFERÊNCIAS

1. Sokumbi, O. Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol.*2012; 51:889-902.
2. Hughey L. Approach to the hospitalized patient with targetoid lesions. *Dermatol Ther.* 2011; 24:196-206.
3. McJenna KE. Naevocentric erythema multiforme associated with herpes labialis. *Br J Dermatol.* 1999; 141:954-5.
4. Sinha A, Chander J, Natarajan S. Erythema multiforme presenting as chronic oral ulceration due to unrecognised herpes simplex virus infection. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31:737-8.
5. Vitiello M, Echeverria B, Elgart G, Kerdel F. Erythema multiforme major associated with CMV infection in an immunocompetent patient. *J Cutan Med Surg.*2011; 15:115-7.

Caso Clínico

6. Ryoko, H, Takashi K, Higashino T, Asano C, Ono K, Fujimoto N, et al. Two cases of erythema exsudativum multiforme associated with *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Dermatol.* 2011; 38:1-3.
7. Ozdemir PG, Yazicioglu M, Aylanc H, Ozkayin N. EBV-induced erythema multiforme: a case report. *Allergol Immunopathol.* 2011; 39:116-8.
8. Olut AI, Erkek E, Ozunlu H, Ozsakarya F. Erythema multiforme associated with acute hepatitis B vírus infection. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 31:137-8.
9. Lee YB, Choi HJ, Park HJ, Lee JY, Cho BK. Two cases of erythema multiforme associated with molluscum contagiosum. *Int J Dermatol.* 2009; 48:659-60.
10. Sugita K, Nishio D, Kabashima K, Honda M, Tokura Y. Erythema multiforme associated with *Gardnerella vaginalis* and elevated CXCR3+ B cells. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 33:351-2.
11. Loche F, Schwarze HP, Thedenat B, Carriere M, Bazex J. Erythema multiforme associated with hepatitis B immunization. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25:167-9.
12. Schalock PC, Dinulos JG, Pace N, Schwarzenberger K, Wenger JK. Erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in two children. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23(6):546-55.
13. Gutierrez-Galhardo MC, Barros MB, Schubach AO, Cuzzi T, Schubach TM, Lazéra MS, et al. Erythema multiforme associated with sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19:507-8.
14. Perdu D, Lavaud F, Prévost A, Deschamps F, Cambie MP, Bongrain E, et al. Erythema multiforme due to pyrazinamide. *Allergy.* 1996; 51:340-2.
15. Feit JP, Macabéo V, Vitorri F, David M. L'Érythème Polymorphe au cours de la primo-infection tuberculeuse – a propôs d'une observation. *Pediatrics.* 1977; 6:579-83.
16. Ustvedt HJ. Erythema exudativum multiforme II. Relations to tuberculosis. *Acta Med Scand.* 1948; 131:226-36.