

ARTIGO ORIGINAL

Acta Med Port 2011; 24: 059-070

SÍNDROMA DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE TÓXICA EPIDÉRMICA

Um Estudo Retrospectivo de 15 Anos

Paula MONIZ, Diogo CASAL, Carlos MAVIOSO, José Videira e CASTRO,
Maria Angélica ALMEIDA

RESUMO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), a Síndrome de Sobreposição (SS) e a Necrólise Tóxica Epidérmica (NTE) são emergências médicas raras, mas com elevadas morbidade e mortalidade. A literatura referente às características destas doenças em Portugal é muito escassa.

Procedeu-se à análise dos registos clínicos dos 20 doentes internados na Unidade de Queimados (UQ) do Hospital de São José nos últimos 15 anos com o diagnóstico de SSJ, SS ou NTE.

A maior parte das toxidermias foi do tipo NTE (65%), seguida do SS (25%) e do SSJ (10%). A idade média foi $57,1 \pm 19,0$ anos. A duração média do internamento foi de $12,6 \pm 7,8$ dias. A mortalidade foi de 50%, sendo significativamente maior que os 16,4% de mortalidade global registada na UQ no mesmo período ($p < 0,01$). A área de superfície corporal total envolvida foi de $43,9 \pm 28,6$ %. O agente causal mais frequentemente implicado foi o alopurinol (35%), seguido da exposição à luz ultravioleta e metoxipsoraleno (15%). Catorze doentes (70%) foram tratados com corticóides nos primeiros dias de internamento, enquanto seis doentes (30%) foram tratados conservadoramente. A mortalidade foi menor nos doentes tratados com corticóides (42,8% vs 66,7%), embora esta diferença não fosse estatisticamente significativa. As taxas de infeção também não diferiram significativamente nos dois grupos. O SCORTEN nas primeiras 24 horas demonstrou ser um bom preditor de mortalidade.

São necessários mais estudos para tentar reduzir a mortalidade nestas doenças.

P.M., D.C., C.M., J.V.C.,
M.A.A.: Serviço de Cirurgia
Plástica e Reconstructiva e Uni-
dade de Queimados. Hospital
de São José (CHLC). Lisboa

SUMMARY**STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS****A 15-Year Retrospective Study**

Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Overlap Syndrome (OS) and Toxic Epidermal Necrosis (TEN) are rare medical emergencies associated with a high morbidity and mortality. The literature on the characteristics of these diseases in Portugal is scarce.

A retrospective study was conducted based on the clinical notes of the 20 patients admitted to São José Burn Unit in the previous 15 years with the diagnosis of SJS, OS or TEN. Most patients had TEN (65%), followed by OS (25%) and SJS (10%). Average age was $57,1 \pm 19,0$ years. The mean duration of stay in the Burn Unit was $12,6 \pm 7,8$ days. Mortality was 50%, being significantly higher than the 16,4% overall mortality in the general Burn Unit population in the same period ($p < 0,01$). The mean surface area involved was $43,9 \pm 28,6$ %. Allopurinol was the causal agent most frequently implicated (35%) followed by UV light exposure (15%). Fourteen patients (70%) were treated with steroids in the first days, whereas six patients were treated conservatively (30%). Mortality was inferior in

© 2011 CELOM

the patients treated with steroids (42,8 vs. 66,7%), even though this difference did not reach statistical significance. Infection rates were not significantly different between the two groups. SCORTEN score proved to be a good predictor of mortality. Further studies are needed to reduce mortality in these diseases.

INTRODUÇÃO

A Necrólise Tóxica Epidérmica (NTE) e a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) são emergências médicas raras, mas com elevadas morbidade e mortalidade^{1,2}. Estas entidades nosológicas caracterizam-se pelo atingimento difuso da pele e mucosas^{3,4}.

Historicamente, considera-se que a SSJ foi descrita, pela primeira vez, por dois médicos norte-americanos, Stevens e Johnson, em dois jovens do sexo masculino, que apresentavam uma conjuntivite purulenta grave, uma estomatite associada a necrose da mucosa oral e um exantema cutâneo⁵. Contudo, já em 1878 e 1899, respectivamente, Ritter Von Ritterstain e Jonathan Hutchinson haviam descrito quadros clínicos semelhantes associados à toma de certos fármacos⁶.

A NTE foi descrita pela primeira vez em 1956 pelo dermatologista escocês Allan Lyell, que relatou quatro doentes com lesões cutâneas semelhantes a queimadura após a ingestão de fármacos e que ele cunhou de Necrose Epidérmica Tóxica⁷. Esta doença, que veio a ser conhecida por Síndrome de Lyell, foi designada de *Tóxica* porque se pensava, na altura, que os sintomas sistémicos se deviam a toxinas em circulação. Lyell utilizou o termo *necrólise* pela combinação das características clínicas de epidermólise com as características histopatológicas de necrose².

Nestas entidades nosológicas, as manifestações mucocutâneas são habitualmente precedidas de um período prodromico de 48 a 72 horas, caracterizado por astenia, anorexia, odinofagia, tosse e mialgias^{2,8}. Após este período, instala-se um quadro de eritema e de exantema macular morbiliforme, inicialmente disperso, mas que, ao fim de algumas horas a dias, acaba por se tornar confluyente, apresentando predilecção pela face, tronco e porção proximal dos membros^{2,8}. A epiderme destaca-se da derme em camadas, levando à formação de flíctenas que acabam por se romper, deixando a derme desnudada^{2,8}. Um dos sinais mais característicos é o destacamento da camada superficial da pele com uma ligeira pressão digital, o que ficou conhecido por sinal de Nikolsky^{2,4}. A este quadro somam-se outras alterações, nomeadamente: atingimento hemorrágico da mucosa labial, conjuntivites, dor intensa nas áreas atingidas, febre, úlceras e erosões genitais, artralgias e, infrequentemente, envolvimento da mucosa traqueal e/

ou esofágica. As lesões das mucosas encontram-se preferencialmente nas áreas de epitélio estratificado pavimentoso e, num terço dos casos, precedem o desenvolvimento das lesões cutâneas de um a três dias, tendendo a persistir durante mais tempo que estas últimas^{2,8}. É de salientar que, na maior parte dos casos, existe um período de uma a três semanas entre a exposição ao agente causal e o desenvolvimento do quadro clínico^{2,8}. Este período pode ser de apenas 24 a 48 horas no caso de novas exposições ao agente causal em doentes que já tenham tido a uma toxidermia^{2,8}.

Aquando do aparecimento das manifestações cutâneas é possível distinguir clinicamente o SSJ da NTE, em função da extensão cutânea envolvida. No SSJ, a perda de epiderme é inferior a 10% e na NTE superior a 30%, existindo um intervalo compreendido entre 10% e 30% de perdas que é designado de Síndrome de Sobreposição (SS)^{9,10}.

Na tentativa de reduzir a utilização de epónimos, Ruiz-Maldonado⁹, sugeriu uma nova classificação que designou de Necrose Epidérmica Disseminada Aguda (NEDA). Subdividiu, em seguida esta entidade em NEDA tipos 1, 2 e 3 para atingimentos epidérmicos inferiores a 60%, entre 60 e 70% e superiores a 70% da superfície corporal total, respectivamente⁹. No entanto, esta classificação não tem ganho grande aceitação, por ignorar o envolvimento sistémico e das mucosas, que contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade nestas doenças^{9,10}.

É também possível, com base na aparência das lesões clínicas iniciais, diferenciar a NTE, a SS e a SJS de outras patologias, designadamente, do Eritema Multiforme Major. Este último caracteriza-se por as lesões cutâneas apresentarem um padrão predominantemente acral e puderem nelas se distinguirem três zonas distintas: uma zona central, mais escura; uma zona intermédia, edemaciada; e um halo periférico de eritema, condicionando aquilo que é conhecido por *lesão em alvo*. Na SSJ, na SS e na NTE, pelo contrário, as lesões cutâneas tipicamente ostentam apenas duas zonas de aspecto atípico ou máculas purpúricas, que envolvem preferencialmente a face, tronco e região proximal dos membros. Contudo, raramente podem observar-se lesões em alvo na NTE⁸.

Ainda no diagnóstico diferencial da NTE, da SS e da SJS, é necessário considerar outras entidades englobadas na designação de Síndromas Semelhantes a Queima-

duras (*Burn-Like Syndromes*), nomeadamente a Erupção Cutânea da Meningococcemia, a Fasceíte Necrotizante, a Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome – SSSS*), a Púrpura Fulminante e o Pênfigo^{5,11,12}. O diagnóstico diferencial entre estas entidades e a NTE, a SS e a SJS é estabelecido com base na semiologia clínica, apoiada por exames complementares de diagnóstico, sendo que as biópsias cutâneas, em particular, são consideradas, cada vez mais, indispensáveis na confirmação diagnóstica^{8,13}. Por razões de simplicidade, neste artigo, sempre que nos referirmos a toxidemias, falaremos exclusivamente de SSSJ, SS e de NTE.

Histologicamente, o achado mais precoce é apoptose dos queratinócitos^{2,14}. Só posteriormente se observam os queratinócitos necróticos, quer isoladamente, quer em grupos, formando áreas confluentes de necrose epidérmica, que são típicas das toxidemias^{8,13}. Em doentes com maior de tempo de evolução, há progressivamente uma maior inflamação dérmica, de predomínio papilar e perivascular, que está associada às áreas de eritema observadas clinicamente^{8,13,15}. O infiltrado inflamatório é composto maioritariamente por células mononucleares^{8,13,15}, nomeadamente linfócitos T supressores, auxiliares e citotóxicos, bem como macrófagos^{8,13,15}. Em menor número, também se observam eosinófilos, especialmente nas formas menos graves das toxidemias¹⁵. Na transição dermo-epidérmica, constata-se alterações que variam desde a simples vacuolização até à epidermólise franca, com clara separação da derme e epiderme numa extensão variável^{8,13,15}.

A maioria dos casos de toxidemias é atribuída a fármacos, sendo que os mais frequentemente implicados na sua patogénese são: alopurinol, antibióticos (sulfonamidas, quinolonas, macrólidos, penicilinas, cloranfenicol) anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, valproato) e anti-inflamatórios não esteróides^{5,11,12}. Classicamente, considera-se que o sexo feminino é mais afectado (1,5:1) e que a incidência aumenta com a idade. O risco de desenvolver NTE é, ainda, 1000 vezes superior nos doentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana^{5,11,12}. Subsidiariamente, também foram implicados como agentes causais destas toxidemias, a exposição solar, aditivos alimentares, fumigantes e outros químicos domésticos¹⁶ e, mais raramente, infecções, designadamente infecções por *Mycoplasma pneumoniae*¹⁷.

Ainda hoje, os mecanismos patofisiológicos por detrás das toxidemias não estão completamente elucidados, o que não será alheio à raridade destas doenças e à diversidade de potenciais factores causais¹⁸. Genericamente, pensa-se que o primeiro evento é formação de complexos entre certas substâncias químicas (como fármacos ou os

seus metabolitos) e alguns componentes endógenos. Estes complexos são reconhecidos pelo sistema imunitário de forma dependente do Complexo Major de Histocompatibilidade^{2,18}. Isto explicaria a susceptibilidade aumentada de indivíduos portadores de certos haplótipos, como o Antígeno Leucocitário Humano-B12 (HLA B-12), ou a maior incidência destas patologias em grupos étnicos onde estes haplótipos são mais prevalentes^{2,18}. Esta interacção resulta na sobre-expressão de diferentes sinais pró-apoptóticos: aumento da expressão na superfície dos queratinócitos do FAS e do seu receptor (FAS-L), aumento da libertação do Factor de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) pelos macrófagos e pelos queratinócitos e de Granzima B por linfócitos T citotóxicos activados^{2,18}. O aumento da expressão do FAS-L e do TNF- α resulta na activação da caspase 8, que, por seu turno, activa uma cascata de outras caspases que põe em marcha um processo de morte celular programada ou apoptose^{2,18}. Como os queratinócitos são as células que mais expressam o FAS e o FAS-L também são aquelas que mais sofrem este processo de apoptose^{2,18}, embora outras células possam ter o mesmo destino, como as células endoteliais¹⁵.

A incidência anual da NTE é de aproximadamente 0,4 a 1,2/milhão/ano e a da SSSJ é de 1,2 a 6/casos/milhão/ano^{9,10}. Apesar da sua raridade, o conhecimento aprofundado destas entidades nosológicas assume uma importância transversal às várias áreas médicas, não só pela sua variedade de atingimento de órgãos e sistemas, mas também pelas morbidade e mortalidade que se lhes associam.

As toxidemias, particularmente a NTE, podem causar diversas complicações potencialmente graves⁸. Estas poderão ser divididas em aguda e crónicas. Na fase aguda, são frequentes a instabilidade hemodinâmica, que pode progredir mesmo para o choque, e a leucopenia⁸. Também na fase aguda, poderá existir ulceração de qualquer mucosa. Desta forma, podem registar-se sintomas relacionados com o envolvimento gastrointestinal, nomeadamente disfagia e hemorragias gastro-intestinais, que, por vezes, obrigam a ressecções entéricas⁸. Do ponto de vista respiratório, a broncopneumonia é a situação mais frequente ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes com NTE. Pode ainda observar-se edema da epiglote necessitando de entubação precoce, traqueobronquite, edema intersticial pulmonar ou mesmo edema pulmonar agudo⁸. As manifestações oculares ocorrem em mais de metade dos doentes na fase aguda, correspondendo habitualmente a uma conjuntivite membranosa ou pseudomembranosa, com um grau variável de necrose e descamação da conjuntiva e da córnea^{8,19}. Ainda dentro das complicações da fase aguda, destaca-

se o aprofundamento das áreas de necrose cutânea, quer espontaneamente, quer secundariamente a infecção, podendo obrigar à realização de enxertos cutâneos⁸.

No que toca às complicações a longo prazo, as sequelas oftalmológicas são as mais frequentes, ocorrendo em cerca de metade dos sobreviventes^{8,19}. Estas resultam dos processos de cicatrização e possível infecção e vão desde a xerofthalmia até à cegueira, passando pela blefarofimose, ectrópion, entrópion, triquíase e fotofobia crónica^{8,19}. O envolvimento das mucosas pode resultar em disfagia crónica, fimose nos homens e sinéquias vaginais nas mulheres⁸. Do ponto de vista tegumentar, são frequentes zonas de hipopigmentação nas zonas de acometimento cutâneo, bem como alterações dos complexos ungueais, resultando em perda do crescimento das placas ungueais ou num crescimento anómalo⁸.

Apesar da sua importância, a literatura existente relativamente ao tratamento das toxidermias no contexto de Unidade de Queimados é pouco numerosa e fragmentada a nível internacional e, em particular, a nível nacional^{4,20,21}. Acresce que persiste ainda uma grande controvérsia relativamente ao tratamento destas patologias, não estando ainda definitivamente estabelecido qual o papel dos corticóides no tratamento^{9,22-27}.

Actualmente, é relativamente consensual que os doentes com toxidermias graves devem ser internados numa Unidade de Cuidados Intensivos de Queimados, de forma a poderem receber um tratamento de suporte intensivo, bem como um tratamento especializado por profissionais com experiência no tratamento de lesões cutâneas extensas, em instalações concebidas para possibilitar uma maior monitorização e controlo do risco infeccioso. Este último aspecto é particularmente pertinente se tivermos em conta que as complicações sépticas são a principal causa de mortalidade nestes síndromes^{4,10}.

Neste artigo, apresenta-se, tanto quanto os autores conseguiram apurar, a maior série portuguesa publicada de doentes com toxidermias internados numa Unidade de Cuidados Intensivos de Queimados (UQ).

MATERIALE MÉTODOS

Foram identificados retrospectivamente os registos clínicos de todos os doentes internados na UQ do Hospital de São José desde 25 de Maio de 1995 até 31 de Dezembro de 2009 com o diagnóstico de SSJ, SS ou NTE. Para cada doente foram determinados os seguintes parâmetros: idade, sexo, diagnóstico, morbilidade prévia, mecanismo causal provável, superfície corporal total (SCT) envolvida, o valor da escala SCORTEN na admissão, o tratamento

instituído, as complicações registadas durante o internamento, a duração do internamento na UQ, e a evolução da situação clínica.

Definições utilizadas neste trabalho^{28,29}:

SSJ: Toxidermia com flíctenas, sinal de Nikolsky, envolvimento das mucosas e superfície corporal total envolvida inferior a 10%.

SS: Toxidermia com flíctenas, sinal de Nikolsky, envolvimento das mucosas e superfície corporal total envolvida entre 10-30%.

NTE: Toxidermia com flíctenas, sinal de Nikolsky, envolvimento de mais de um local de mucosas e superfície corporal total envolvida superior a 30%.

Os doentes foram submetidos aos protocolos estabelecidos para os doentes internados na Unidade de Queimados do Hospital de São José e que são essencialmente idênticos aos já descritos na literatura⁴. Exceptuou-se a administração de corticóides na fase aguda, seguindo as recomendações efectuadas na literatura a este respeito^{4,30}.

Na predição da mortalidade, utilizou-se a escala SCORTEN (*Severity-Of-Illness-Score for Toxic Epidermal Necrolysis*), que se encontra discriminada no Quadro 1³¹. O SCORTEN foi calculado nas primeiras 24 horas após a

Quadro 1 – Escala SCORTEN. Escala SCORTEN para predição da mortalidade na Necrólise Tóxica Epidérmica segundo Bastuji-Garin et al¹

Parâmetro	Pontuação
Idade > 40 anos	Sim = 1; Não = 0
SCT envolvida > 10%	Sim = 1; Não = 0
Ureia plasmática > 28 mg/dl	Sim = 1; Não = 0
Glicémia > 252 mg/dl	Sim = 1; Não = 0
Bicarbonato plasmático < 20 mEq/L	Sim = 1; Não = 0
Frequência cardíaca > 120 cpm	Sim = 1; Não = 0
Presença de neoplasia maligna	Sim = 1; Não = 0
SCORTEN (somatório da pontuação)	Mortalidade
0-1	3,2%
2	12,2%
3	35,3%
4	58,3%
≥5	90%

SCT – Superfície Corporal Total de área queimada;
cpm- ciclos por minuto.

Quadro 2 – Caracterização dos indivíduos internados na Unidade de Queimados com Toxidermias

Nº	Ano	Idade (anos)	Sexo	Diagnóstico	Comorbilidades	Mecanismo causal Provável	SCT (%)	SCORTEN	Corticoterapia	Complicações	Duração do internamento na UQ (dias)	Sobrevivência
1	1995	60	F	NTE	Glioblastoma	Fenitoína	71	5	S	SF, Pneumonia, Des. HE, FMO	6	N
2	1996	63	M	NTE	Leucémia Linfoblástica Aguda	Desconhecido	55	4	S	Aplasia medular, FMO	4	N
3	1997	29	F	SS	Vitiligo, Depressão	Metoxipsoranelo / luz UV	14	1	S	N	2	S
4	1998	69	F	SS	HTA, IRC, AR	Alopurinol	28	5	S	IRC agudizada, FMO	7	N
5	1998	68	F	SS	Psoríase, Obesidade	Metoxipsoranelo / luz UV	22	2	N	N	5	S
6	2000	75	F	NTE	Hiperuricémia	Alopurinol	59,5	4	S	SDRA, Insuficiência Respiratória, Sepsis (S. aureus), OFT, FMO	19	N
7	2001	62	M	SS	Faringite	Amoxicilina	20	2	S	Sepsis (E. Coli)	20	S
8	2002	74	F	NTE	ICC, Psoríase	Metoxipsoranelo / luz UV	46	3	S	N	10	S
9	2003	60	M	NTE	Hiperuricémia	Alopurinol	75	2	S	Sépsis (A. baumannii, E. faecalis, P. aeruginosa)	24	S
10	2003	43	M	NTE	HTA, Depressão, Hiperuricémia	Alopurinol	68	2	S	OFT	21	S
11	2003	22	F	NTE	DM2, IRC, Oligofrenia	Alopurinol	97	5	N	IRC agudizada, Sepsis (S. aureus), OFT, FMO	1	N
12	2003	65	M	NTE	HTA, Obesidade	Alopurinol	33	2	S	Candidíase oral + OFT	17	S
13	2004	46	M	NTE	Epilepsia	Carbamazepina	63,5	3	N	IRA, Sépsis (S. aureus, A. baumannii), OFT, FMO	16	N
14	2005	40	M	NTE	HTA, Oligofrenia	Ambroxol+clembuterol	99	2	N	Disrritmias, FMO	8	N
15	2005	77	M	SS	Tuberculose Pulmonar, Infecção por VIH 1	Cotrimoxazol	19	4	S	SDRA, Disrritmias	4	N
16	2007	60	F	NTE	DM2, Depressão, obesidade	Desconhecido	35	4	N	FMO	14	N
17	2007	49	F	NTE	HTA, DM2	Metformina, fenofibrato	14	4	S	FMO	20	N
18	2007	18	F	SSJ	Depressão	Fluoxetina	7	1	N	N	11	S
19	2008	85	M	NTE	HTA, Hiperuricémia	Meloxicam	43,5	5	S	Artrite Gotosa Sintomática	27	S
20	2009	78	M	SSJ	ICC, FA, IRC	Alopurinol	7	4	S	N	16	S

SCT – Superfície Corporal total envolvida; M – masculino; F – feminino; SSS – Síndrome de Stevens-Johnson; SS – Síndrome de Sobreposição; NTE – Necrólise Tóxica Epidérmica; AR – Arterite Reumatóide; luz UV – Luz ultra-violeta; IRC – Insuficiência Renal Crónica; DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2; HTA – Hipertensão Arterial, IRC – Insuficiência Renal Crónica; ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva; FA – Fibrilhação Auricular; OFT – Complicações Oftalmológicas; FMO – Falência Multiorgânica; SF – Síndrome Febril; Des. HE – Desequilíbrio Hidroelectrolítico; SDRA – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda; S. aureus – Staphylococcus aureus; E. coli – Eschericia coli; A. baumannii – Acinetobacter baumannii; E. faecalis – Enterococcus faecalis; P. aeruginosa – Pseudomonas aeruginosa; S – Sim; N – Não.

Quadro 3 – Caracterização das diferentes toxidermias

Toxidermia	Frequência	Idade (anos)	M:F	SCORTEN	Duração do internamento (dias)	Mortalidade
SSJ	10% (2)	48,0 ± 42,4 [18-78]	1:1	2,5 ± 2,1	13,5 ± 3,5 [11-16]	0% (0)
SS	25% (5)	61,0 ± 8,7 [29-77]	2:3	2,8 ± 1,6	7,6 ± 7,2 [2-20]	40% (2)
NTE	65% (13)	57,1 ± 16,9 [22-85]	7:6	3,5 ± 1,2	14,4 ± 8,0 [1-27]	61,5% (8)
Total	100% (20)	57,2 ± 19,0 [18-85]	1:1	3,2 ± 1,4	12,6 ± 7,8 [1-27]	50% (10)

Os valores encontram-se expressos em número médio ± desvio padrão. Entre parêntesis rectos [] encontram-se definidos os intervalos de variação dos valores. SSS – Síndrome de Stevens-Johnson; SS – Síndrome de Sobreposição; NTE – Necrólise Tóxica Epidérmica.

admissão na UQ. Esta escala tem por base sete variáveis clínicas, nomeadamente: idade, frequência cardíaca, antecedentes de doença maligna, valores sanguíneos de ureia, glicose e bicarbonato³². Em função da pontuação obtida,

estabeleceu-se um valor de probabilidade de morte³¹.

Os dados foram analisados com recurso ao programa de análise estatística PASWO 18.0 (IBM®). Os testes utilizados foram o Qui-quadrado para comparação de proporções, o teste *t-Student* e a ANOVA para comparação de médias e o coeficiente de Pearson para avaliação de correlações entre duas variáveis. Considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$. Os valores médios estão representados pelo seu valor numérico ± desvio padrão.

RESULTADOS

Identificaram-se 20 doentes com toxidermias na UQ do Hospital de São José no período considerado. Os dados individuais de cada doente encontram-se discriminados no Quadro 2.

No Quadro 3, estão discriminadas as características da população de doentes com toxidermias, bem como as características específicas de cada subgrupo (SSJ, SS, NTE). A maior parte das toxidermias foi do tipo NTE (65%), seguida da SS (25%) e da SSJ (10%).

Nas Figuras 1 e 2, ilustra-se um caso paradigmático de um doente com NTE na fase aguda tratado na nossa UQ.

Globalmente, nesta população os dois sexos encontravam-se igualmente representados, mas com uma predominância de indivíduos caucasianos ($n = 18$; 90%), existindo apenas dois negros (10%). A idade média foi de 57,1 ± 19,0 anos, variando entre 18 e 85 anos. A duração média do internamento na UQ foi de 12,6 ± 7,8 dias. A mortalidade foi de 50% (10 doentes). Este valor é estatisticamente significativamente maior que os 16,4% de mortalidade global registada na UQ nos doentes internados no mesmo período ($p < 0,01$).

A área de superfície corporal total envolvida (SCT) foi

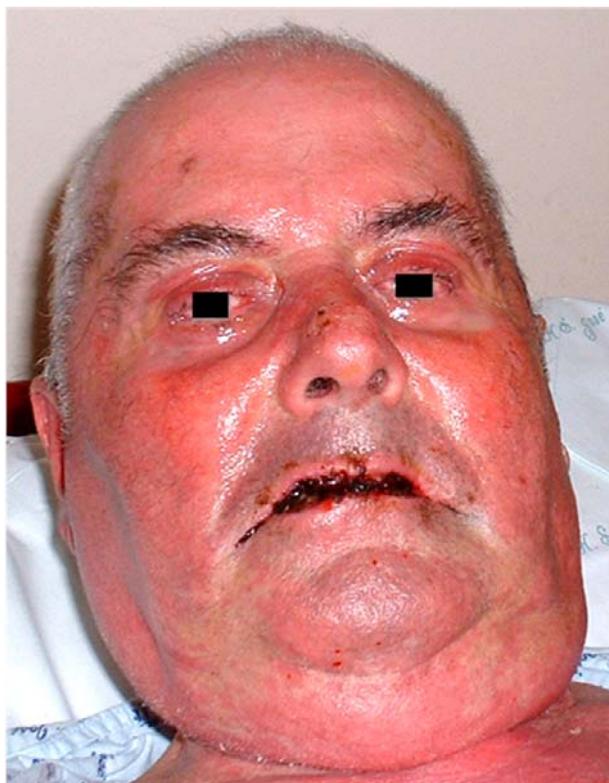


Fig. 1 – Doente com Necrólise Tóxica Epidérmica. Doente de 85 anos, no segundo dia de internamento na Unidade de Queimados, quatro dias após a ingestão de Meloxicam. Apresentava um quadro de Necrólise Tóxica Epidérmica com exantema maculo-papular confluyente da face e região cervical, bem como atingimento da mucosa labial e das conjuntivas. O destacamento do tecido epitelial da mucosa labial levou à hemorragia espontânea.



Fig. 2 – Doente com Necrólise Tóxica Epidérmica. O mesmo doente da Figura 1, apresentando o exantema maculo-papular confluyente no tronco e porção proximal dos membros superiores, com áreas de epidermólise e exposição da derme, típico da Necrólise Tóxica Epidérmica.

de $43,9 \pm 28,6$ %, variando entre 7% e 99%. Não se verificou qualquer relação estatisticamente significativa entre a SCT e qualquer outra das variáveis estudadas.

O agente causal mais frequentemente implicado foi o alopurinol (35%; sete casos). A exposição a luz ultravioleta e metoxipsoraleno com intuítos terapêuticos correspondeu a três casos (15%). Em dois doentes (10%), não foi possível determinar a causa. Nos restantes casos, vários agentes possíveis estavam envolvidos, nomeadamente: anti-epilépticos (fenitoína, carbamazepina), antibióticos (amoxicilina, cotrimoxazol), meloxicam, fluoxetina, fenofibrato, metformina, ambroxol e clenbuterol.

Em relação ao tratamento instituído, 14 doentes (70%) foram tratados com corticóides nos primeiros dias de internamento, enquanto seis doentes (30%) foram tratados conservadoramente, isto é, sem recurso a corticóides ou qualquer outra terapêutica imuno-moduladora. O corticóide utilizado foi a hidrocortisona endovenosa num esquema de 100 mg de 8/8h durante três a cinco dias após a admissão na Unidade de Queimados, de acordo com as recomendações existentes³⁰. Em todos os doentes, as placas cutâneas destacadas espontaneamente foram sendo removidas aquando da balneoterapia diária. Em seguida, as áreas de derme expostas eram lavadas, desinfetadas e cobertas com pensos de forma a mantê-las limpas e húmidas e com o intuito de promover a formação de uma nova camada epidérmica⁸.

Globalmente, a mortalidade foi menor nos doentes tratados com corticóides do que nos doentes submetidos a

tratamento conservador (42,8% vs. 66,7%). Contudo, no cômputo geral, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Considerando, no entanto, apenas os doentes com NTE, esta diferença quase que atinge o limiar da significância estatística ($p = 0,057$). Analogamente, também na duração do internamento não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos doentes tratados com corticóides ($14,1 \pm 8,3$ dias) relativamente aos submetidos ao tratamento conservador ($9,2 \pm 5,6$ dias), quer considerando todos os doentes globalmente, quer considerando cada toxidermia individualmente.

Em relação à mortalidade nos diferentes tipos de toxidemias, verificou-se que foi máxima para a NTE (61,5%), intermédia para a SS (40%) e nula para a SSJ. No grupo de doentes que veio a falecer, a SCT média na altura de admissão na UQ era maior do que a do grupo de doentes que sobreviveu ($54,2 \pm 30,1$ vs. $33,6 \pm 64,2$ %), embora essa diferença não fosse estatisticamente significativa. Relativamente à idade, embora esta fosse um pouco menor no grupo de doentes que morreu ($56,1 \pm 17,0$ vs. $58,2 \pm 21,6$ anos), verificou-se que essa diferença também não tinha significado estatístico. Nos doentes que desenvolveram insuficiência renal no decurso do internamento na UQ ($n = 11$), a mortalidade foi de 81,9%, enquanto que no grupo de doentes que não desenvolveu insuficiência renal ($n = 9$) a mortalidade foi de apenas de 11,1%. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,002$).

Relativamente às complicações durante a fase aguda, o atingimento ocular foi observado em cinco doentes (25%). Quatro destes doentes apresentavam NTE e um doente apresentava SS. Registaram-se infecções durante o internamento em sete doentes (35%). Destas, cinco evoluíram para sépsis. Dos sete doentes com infecções, cinco estavam a efectuar terapêutica com corticóides. Contudo, as diferenças entre a taxa de infecção nos doentes tratados com corticóides e nos doentes tratados conservadoramente não foi estatisticamente significativa.

Na nossa série, o valor de SCORTEN nas primeiras 24 horas demonstrou ser um bom preditor de mortalidade. A mortalidade foi de 20% para valores de SCORTEN de um a três e de 80% para valores de SCORTEN de 4 e 5 ($p = 0,007$).

Relativamente aos sobreviventes ($n = 10$), as sequelas mais frequentes foram de natureza oftalmológica (40%), seguidas de hipopigmentação das zonas de epidermólise (30%), não obstante o uso de creme protector solar durante pelo menos um ano após a alta. Um doente (10%) registou alteração da conformação das placas ungueais dos dedos das mãos e dos pés. Dos doentes com complicações oftalmológicas, todos referiam fotofobia e xeroftalmia. Dois destes doentes apresentaram ectrópion, blefarofi-



Fig. 3 – Sequelas Oftalmológicas em doente com Necrólise Tóxica Epidérmica. Região periorbitária direita de doente de 46 anos, sexo masculino, três anos após episódio de Necrólise Tóxica Epidérmica. O doente referia xerofthalmia e fotofobia moderada, usando um colírio de soro fisiológico três vezes por dia e óculos escuros sempre que saía à rua. Observa-se também uma rarefação ciliar da pálpebra inferior e um ectrópion discreto.

ose e rarefação ciliar palpebral (Figura 3), tendo sido submetidos a intervenção cirúrgica. Todos os doentes foram seguidos na Consulta de Oftalmologia após a alta do Serviço de Cirurgia Plástica.

DISCUSSÃO

Tanto quanto os autores conseguiram apurar, esta série de doentes com toxidermias internados numa UQ corresponde à maior série deste género referente à realidade nacional^{4,21} e apresenta uma dimensão semelhante a de várias outras séries publicadas na literatura internacional³³.

Em consonância com a maioria das outras séries, a maior parte dos doentes internados na nossa UQ apresentavam NTE³³. Contudo, ao contrário do que se verifica na maior parte dos estudos publicados, não encontramos uma maior representação do sexo feminino³³. A idade média dos doentes com toxidermias nesta série (57,2 anos) é também superior à idade média de outras séries recentes³³. Esta situação dever-se-á provavelmente ao facto de, na nossa UQ, só serem internados doentes com idade igual ou superior a 18 anos, ao contrário do que acontece noutras unidades.

Na nossa casuística, a administração de corticóides na fase aguda demonstrou estar associada a uma menor mor-

talidade do que o grupo de doentes tratados conservadoramente (42,8% vs. 66,7%). Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Analogamente, também não foram observadas diferenças significativas entre estes dois grupos no que toca ao tempo de internamento. No entanto, ao contrário do que tem sido reportado por outros autores⁴, o grupo de doentes tratados com corticóides não apresentou uma taxa de infecção significativamente superior, ainda que, em termos absolutos, se tenham registado mais infecções no grupo de doentes tratados com corticóides. Desta forma, e tendo em conta os resultados apresentados, não é possível estabelecer claramente qual será o papel dos corticóides no tratamento agudo das toxidermias. Esta incapacidade já foi constatada por outros autores, que recomendaram a realização de estudos mais alargados, preferencialmente multicêntricos e randomizados, de forma a aumentar o poder estatístico dos estudos⁴.

Recentemente, um conhecimento mais aprofundado da fisiopatologia das toxidermias, nomeadamente a compreensão de que a apoptose dos queratinócitos é induzida por uma resposta imunológica sistémica que conduz à activação do sistema Fas-Fas ligando, tem permitido a introdução de terapêuticas de base imunológica, potencialmente mais promissoras. Entre estas opções terapêuticas, contam-se a ciclosporina, a plasmaferese, as imunoglobulinas humanas, os anticorpos dirigidos ao TNF- α e a talidomida^{8,34-38}. A ciclosporina tem uma acção simultaneamente imunossupressora e anti-apoptótica, através da inibição selectiva da calcineurina, que, por seu turno, inibe a síntese de interleuquina 2 e, conseqüentemente, a proliferação dos linfócitos T auxiliares³⁹. Pensa-se que a plasmaferese actuará através da remoção dos agentes químicos causais ou dos seus metabolitos, no caso destes estarem implicados na patogénese da doença, ou através de remoção dos anticorpos envolvidos no processo patofisiológico^{40,41}. O uso de imunoglobulinas humanas por via endovenosa é baseado na observação experimental que a acção do Fas-ligando é bloqueada por estas imunoglobulinas⁴². Os anticorpos contra o TNF- α foram usados recentemente no tratamento da NTE, com base na premissa de que o TNF- α é uma citocina fundamental na patogénese desta toxidermia^{43,44}. A talidomida, que é um potente inibidor do TNF- α , tem sido utilizada num pressuposto semelhante⁴⁵.

Contudo, convém realçar que estas novas terapêuticas não são isentas de riscos, para além de serem onerosas. Esta última razão tem limitado a sua utilização em países mais pobres, por exemplo³⁴⁻³⁸. Acresce que, até ao momento, não existe evidência clínica clara do benefício de qualquer uma destas terapêuticas de base imunológica nas toxidermias relativamente aos seus potenciais efeitos deletérios^{39,40,46}.

De qualquer das formas, actualmente, em termos terapêuticos, nas toxidermias, o que está recomendado é a evicção precoce do agente putativamente causal e a terapêutica de suporte especializada numa UQ. Os pensos destes doentes deverão ser feitos preferencialmente com compressas embebidas em soro fisiológico, de modo a minimizar o risco de nova reacção idiossincrática^{5,11,12}. As áreas de pele desnuda podem ser cobertas simultaneamente por gaze gorda, nas zonas de maior exsudado, ou por substitutos cutâneos sintéticos, quando o exsudato for reduzido⁸. A utilização de outros apósitos no contexto das toxidermias tem sido associada a maior risco de hemorragia no momento de troca dos pensos, aumentando a morbidade e potencialmente a mortalidade^{5,11,12}.

No presente estudo, observámos complicações oftalmológicas em 25% dos doentes na fase aguda (Quadro 1) e em 40% dos sobreviventes. Estes valores estão de acordo com o que tem sido descrito na literatura^{8,19,47}. Desta forma, parece ser recomendável, na fase aguda, a observação dos doentes com toxidermias, diariamente ou em dias alternados, por um Oftalmologista, como é hábito na nossa UQ. Esta atitude permite a detecção e tratamento precoces das possíveis complicações oftalmológicas agudas, designadamente, de sinéquias oculares, que têm de ser lisadas cirurgicamente, e de infecções que deverão ser alvo de antibioterapia guiada pelo exame microbiológico e antibiograma^{8,47}. Após a alta, todos os doentes deverão ser referenciados à Consulta de Oftalmologia para prevenção, identificação e tratamento de possíveis complicações oculares tardias^{8,47}.

Também em sintonia com a literatura está o facto de, na nossa casuística, na maior parte dos casos em que se conseguiu identificar um agente causal, um fármaco estava envolvido⁴. Na nossa série, bem como na maioria das outras⁴, o alopurinol foi o fármaco mais frequentemente implicado na reacção idiossincrática, correspondendo a 35% dos casos. Este achado poderá ser importante, já que, recentemente, tem vindo a ser demonstrado que as toxidermias são mais frequentes em doentes com certos haplótipos do HLA ou polimorfismos dos genes dos receptores da interleuquina 4⁴⁸⁻⁵¹. Neste contexto, parece lícito pensar que o estudo genético antes da administração dos fármacos mais comumente implicados poderia ser aconselhável em doentes em que o risco de desenvolver toxidermias é, à partida, muito elevado, como, por exemplo nos doentes com infecção por HIV^{5,11,12}. Estudos ulteriores serão necessários para testar a utilidade e a relação custo/benefício desta atitude.

Finalmente, no presente trabalho, o resultado da escala SCORTEN demonstrou ser um bom instrumento de pre-

dição de mortalidade. Apesar de alguns autores terem vindo a contestar a utilidade desta escala, a maioria tem adorado a sua utilização^{5,11,12}. Para além do SCORTEN, são considerados factores de mau prognóstico nas toxidermias os extremos de idade, o desenvolvimento de insuficiência renal durante o internamento na UQ e valores elevados de SCT atingida⁸. Da nossa série não constam crianças, pelo que a influência dos extremos de idade não pôde ser adequadamente avaliada. Já a média de SCT era maior no grupo de doentes que veio a falecer, embora esta diferença não fosse estatisticamente significativa. Pelo contrário, nos doentes que desenvolveram insuficiência renal aguda durante o internamento na UQ, a mortalidade foi significativamente maior ($p = 0,002$), confirmando a utilidade deste factor no prognóstico destes doentes.

CONCLUSÃO

A SSJ, a SS e a NTE são doenças raras mas potencialmente fatais, devendo, por isso, ser conhecidas por todos os médicos. Caracterizam-se por lesões descamativas da pele e das mucosas, que surgem normalmente após a exposição a fármacos. O seu tratamento é ainda alvo de debate, mas deverá passar pela evicção do agente causal provável e encaminhamento a uma UQ o mais precocemente possível. Nestas unidades encontram-se as condições mais adequadas para se proceder à abordagem destes doentes, numa equipa multidisciplinar, permitindo um tratamento holístico e a instituição de medidas gerais de controlo da infecção que são fundamentais neste contexto. Apesar destes cuidados a mortalidade destas patologias é superior à da generalidade dos doentes internados na UQ.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. BASTUJI-GARIN S, FOUCHARD N, BERTECCHI M, ROUJEAU JC, REVUZ J, WOLKENSTEIN P: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-153
2. FRENCH LE: Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16
3. BARONI A, RUOCCO E: Lyell's syndrome. *Skinmed* 2005; 4:221-5
4. CABRAL L, DIOGO C, RIOBOM F, TELES L, CRUZEIRO C: [Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell syndrome): a pathology for

- burn units]. *Acta Med Port* 2004;17:129-140
5. AUQUIER-DUNANT A, MOCKENHAUPT M, NALDI L, CORREIA O, SCHRODER W, ROUJEAU JC: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019-24
 6. JACKSON R: Sir Jonathan Hutchinson on toxic epidermal necrolysis – an historical note. *Br J Dermatol* 1974;91:469-541
 7. Lyell A: Toxic Epidermal Necrolysis: An eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-361
 8. FAGAN S, SPIES M, HOLLYOAK M, MULLER MJ, GOODWIN CW, HERNDON DN: Exfoliative and necrotizing diseases of the skin. In *Total Burn Care*. Third edition. Edited by Herndon DN. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007;554-565
 9. BRAMBILLA G, BRUCATO F, ANGRISANO A, PALMIERI G: Treatment of toxic epidermal necrolysis (TEN). *Ann Burns Fire Disasters* 2002;15:17-21
 10. CASTANA O, MAKRODIMOU M, MICHELAKIS D, TSANDOULAS Z, ALEXAKIS D: Diseases mimicking a burn-outcome and treatment. *Ann Burns Fire Disasters* 2005;18:130-2
 11. AHMAD FU, MAHAPATRA AK: Phenytoin-induced toxic epidermal necrolysis in a neurosurgical patient. *Neurol India* 2007; 55:181-2
 12. ARIF H, BUCHSBAUM R, WEINTRAUB D et al: Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007;68:1701-9
 13. RZANY B, HERING O, MOCKENHAUPT M et al: Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;135:6-11
 14. PAUL C, WOLKENSTEIN P, ADLE H et al: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;134:710-4
 15. VERNEUIL L, RATAJCZAK P, ALLABERT C et al: Endothelial cell apoptosis in severe drug-induced bullous eruptions. *Br J Dermatol* 2009;161:1371-75
 16. AOYAMA Y, KOUCHI K, HIRAMITSU Y, IWATA H, KITAJIMA Y: Generalized eruption with histopathologic toxic epidermal necrolysis caused by occupational exposure to thiourea dioxide. *Eur J Dermatol* 2009;19:509-511
 17. AMIN R, SMIT E, SHAIKH G, RAWLING P, ALEXANDER E: Mycoplasma respiratory tract infection complicated by Stevens-Johnson syndrome and surgical emphysema. *Acta Paediatr* 2007; 96:472.
 18. LISSIA M, MULAS P, BULLA A, RUBINO C: Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns* 2009
 19. SHAMMAS MC, LAI EC, SARKAR JS, YANG J, STARR CE, SIPPEL KC: Management of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis utilizing amniotic membrane and topical corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 2010;149:203-213 e202
 20. CORREIA O, DELGADO L, RAMOS JP, RESENDE C, TORRINHA JA: Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993;129:466-8
 21. Cabral L, Riobom F, Diogo C, Teles L, C. C: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS – LYEEL'S SYNDROME. *Ann Burns Fire Disasters* 2004;XVII
 22. ARAKI Y, SOTOZONO C, INATOMI T et al: Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1004-11, 1011 e 1001
 23. ARCA E, KOSE O, ERBIL AH, NISANCI M, AKAR A, GUR AR: A 2-year-old girl with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Pediatr Dermatol* 2005;22:317-320
 24. AREVALO JM, LORENTE JA, GONZALEZ-HERRADA C, JIMENEZ-REYES J: Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000;48:473-8
 25. BACHOT N, REVUZ J, ROUJEAU JC: Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139:33-6
 26. BACHOT N, ROUJEAU JC: Intravenous immunoglobulins in the treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:269-274
 27. BARMAN KD, VERMA KK, AGRAWAL S, AGARWALLA A, RIJAL A: Stevens-Johnson syndrome with idiopathic thrombocytopenic purpura treated with dexamethasone pulse therapy. *J Dermatol* 2003;30:54-8
 28. LEAUTE-LABREZE C, LAMIREAU T, CHAWKI D, MALEVILE J, TAIEB A: Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Stevens-Johnsons syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:347-352
 29. UGBURO AO, TEMIYE EO, ILOMBU CA: A 12-year retrospective study of non-burn skin loss (burn-like syndromes) at a tertiary burns unit in a developing country. *Burns* 2008;34:637-643
 30. FINE JD: Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med* 1995;333:1475-84
 31. ATIYEH BS, DHAM R, YASSIN MF, EL-MUSA KA: Treatment of toxic epidermal necrolysis with moisture-retentive ointment: a case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2003;29:185-8
 32. COLLIN B, MARSHALL T, HEAGERTY A: Scoring with SCORTEN. *Arch Dermatol* 2003;139:1215; author reply 1215-6
 33. KHOO AK, FOO CL: Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: a 6-year review. *Burns* 1996;22:275-8
 34. ABE R: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. *J Dermatol Sci* 2008;52:151-9
 35. ABE R, SHIMIZU T, SHIBAKI A, NAKAMURA H, WATANABE H, SHIMIZU H: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003;162:1515-20
 36. AL-MUTAIRI N, ARUN J, OSAMA NE et al: Prospective, noncomparative open study from Kuwait of the role of intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 2004;43:847-851
 37. BAMICHAS G, NATSE T, CHRISTIDOU F et al: Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2002;6:225-8
 38. UETA M, SOTOZONO C, INATOMI T, KOJIMA K, HAMURO J, KINOSHITA S: Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol* 2008;92:989-991
 39. PAQUET P, PIERARD GE: New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf* 2010;33:189-212
 40. KHALILI B, BAHNA SL: Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

- Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:272-280; quiz 281-273,320
41. EGAN CA, GRANT WJ, MORRIS SE, SAFFLE JR, ZONE JJ: Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:458-461
42. VIARD I, WEHRLI P, BULLANI R et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3
43. GUBINELLI E, CANZONA F, TONANZI T, RASKOVIC D, DIDONA B: Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J Dermatol* 2009;36:150-3
44. FAMULARO G, DI DONA B, CANZONA F, GIRARDELLI CR, CRUCIANI G: Etanercept for toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* 2007;41:1083-4
45. NAMAZI MR: Increased mortality in toxic epidermal necrolysis with thalidomide: corroborating or exonerating the pathogenetic role of TNF-alpha? *Br J Dermatol* 2006;155:842-3
46. PAQUET P, PIERARD GE, QUATRESOOZ P: Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:205-216
47. GUEUDRY J, ROUJEAU JC, BINAGHI M, SOUBRANE G, MURAINÉ M: Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145:157-162
48. ALFIREVIC A, JORGENSEN AL, WILLIAMSON PR, CHADWICK DW, PARK BK, PIRMOHAMED M: HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7:813-8
49. UETA M, SOTOZONO C, INATOMI T, KOJIMA K, HAMURO J, KINOSHITA S: Association of IL4R polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1457-9
50. UETA M, SOTOZONO C, TOKUNAGA K, YABE T, KINOSHITA S: Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. *Am J Ophthalmol* 2007;143:367-8
51. UETA M, TOKUNAGA K, SOTOZONO C et al: HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Mol Vis* 2008;14:550-5



Hospital São José