

CONSIDERAȚII ASUPRA ÎNCADRĂRII, PATOFIZIOLOGIEI ȘI TRATAMENTULUI ERITEMULUI POLIMORF

ZENAIDA PETRESCU, ANDREEA MOLODOI*

Iași

Rezumat

Eritemul polimorf (EP) sau multiform este o manifestare alergică, plurietiologică, autolimitantă, cu atingeri cutanate și/sau mucoase, adesea evoluând în pusee (EP recurent). EP persistent este o formă clinică rară, cu leziuni ce survin continuu. Actualmente se consideră că EP sever trebuie să fie diferențiat de sindromul Stevens-Johnson și de necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell). Încadrarea EP în tipul III sau IV de reacții alergice este controversată. Se insistă astăzi pe intervenția unei reacții citotoxice mediate celular, urmată de apoptoza keratinocitelor. Tratamentul EP s-a modificat prin introducerea unor noi achiziții ca thalidomida, ciclosporina A, interferonul alfa.

Cuvinte cheie: eritem polimorf recurent, eritem polimorf persistent, apoptoză, thalidomidă.

Summary

Erythema multiforme (EM) is an autolimited, plurietiologic allergic manifestation affecting the skin and/or mucous membranes and occurring in recurrent attacks (recurrent EM). Persistent EM is a rare clinical form, the lesion occurring continuously. It is now believed that severe EM should be differentiated from Stevens-Johnson's syndrome and toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). The classification of EM as allergic reaction type III or IV is controversial. The current belief is that it is due to the intervention of cell-mediated cytotoxic reaction followed by keratinocyte apoptosis. The treatment of EM has changed with the advent of thalidomide, cyclosporine A, alpha interferon.

Key words: recurrent erythema multiforme, persistent erythema multiforme, apoptosis, thalidomide.

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 105-111

Definiția și incidența eritemului polimorf

Eritemul polimorf sau multiform (EP) este o reacție de hipersensibilitate muco-cutanată acută, de severitate variabilă, un sindrom plurietiologic, autolimitant, caracterizat printr-o erupție cutanată specifică, distribuită simetric, localizată electiv la nivelul extremităților, cu sau fără atingere mucoasă. (1, 2)

Forma cea mai frecventă de EP (>1% din consultațiile dermatologice, >80% din cazurile de EP) constă din leziunile cutanate tipice (eritemato-papuloase, eritemato-veziculoase sau mult mai rar eritemato-buloase), „în cocardă” sau „în țintă”, cu dispoziție acrală și simetrică, cu

implicarea cel mult a unei membrane mucoase. Ea apare mai ales între decada a doua și a patra de viață, fiind rar observată sub vârsta de 3 ani și peste 50 ani. Nu există predilecție rasială. Bărbații sunt ușor mai des afectați decât femeile. Epidemiile sezonale sunt obișnuite (primăvara și toamna), deși EP nu este o boală contagioasă. Cauza comună provocatoare este infecția cu virusul herpes simplex (VHS), adenovirusuri sau expunerea la razele ultraviolete. (2)

Date de istoric privind EP

Aspectul clinic de „leziune” în țintă a fost descris pentru prima dată de Bateman, în anul

* Disciplina Dermatologie, U.M.F. „Gr. T. Popa” (Lucrare prezentată la al IX-lea Congres Național de Dermatologie, București, 2006).

1814. (3). În 1835 Rayer descrie în premieră această erupție cu caractere tipice, care ulterior a fost denumită EP de către Kaposi, la sfârșitul secolului trecut.(2) Atingerea mucoasă și simptomele constituționale ale bolii au fost surprinse în anul 1862 de către Bazin. (3) Relația dintre leziunile cutanate și leziunile mucoase (mai mult sau mai puțin severe) a fost apreciată pentru prima oară în 1917 de către Fiessinger și Rendu, iar câțiva ani mai târziu, de Stevens și Johnson. Lyell descrie necroliza epidermică toxică în 1956. (3)

Nosologia EP

Mult timp au existat confuzii în literatura medicală de specialitate privind clasificarea EP.

În anul 1860 Ferdinand von Hebra descrie leziunile cutanate papulo-eritematoase caracteristice pentru forma comună de EP. Factorii precipitanți includ în special agenții infecțioși (virali, bacterieni, parazitari, fungici). Ectodermoza pluriorificială descrisă de Fiessinger și Rendu în 1917 prezintă leziuni predominant mucoase, atingere cutanată discretă sau chiar absentă și stare generală bună. (4) Astăzi această formă de boală este încadrată ca EP bulos, exclusiv cu interesare mucoasă (în cazuri extrem de rare pot fi asociate și leziuni cutanate). Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) este o afecțiune

cutaneo-mucoasă, descrisă în anul 1922 de către Stevens și Johnson ca o stomatită erozivă febrilă cu conjunctivită severă și erupție cutanată diseminată. Mai mult de 50% din cazuri au fost atribuite consumului de medicamente.

Confuzia dintre EP forma severă de boală și SSJ a început în anul 1950, când Thomas introduce clasificarea EP în forme minore și forme majore. EP minor a corespuns EP original, descris de Hebra iar EP major a încadrat pacienții care prezentau și afectarea mucoasei orale, aspect similar cu descrierea făcută de Stevens și Johnson. Mai mult de 50% din pacienți care asociau EP și infecție cu herpes simplex prezentau și ulceratii orale. În prezent acest tablou este recunoscut ca o variantă de EP, și nu ca SSJ. Deoarece EP și SSJ au factori precipitanți diferiți și manifestări clinice diferite (doar reacțiile mucoase pot fi uneori similare), termenii de EP minor și major nu au fost mult timp folosiți. (5) Forma așa zisă majoră de EP (care asociază și afectare mucoasă importantă) este acum denumită EP eritematobulos iar SSJ constituie o entitate clinică aparte. Descrierea originală a necrolizei epidermice toxice (NET) de către Lyell nu face referire la studiile lui Stevens și Johnson. Distincția dintre NET și SSJ nu este clară. În aceste condiții reprezintă probabil grade diferite de severitate ale aceluiași procese patologice. SSJ și NET au factori precipitanți similari (în special consumul de medicamente și niciodată herpesul simplex), manifestări clinice și aspecte histopatologice identice. (6)

Inițial SSJ (fig 1, 2) și NET (fig 3, 4) au fost considerate forme majore ale EP. Actualmente însă se consideră că EP sever (fig 5, 6, 7) trebuie diferențiat de aceste două afecțiuni.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Astfel, EP rămâne cu leziuni tipice “în cocardă” sau “în țintă”, “herpes-iris” sau “hidroa”, cu dispoziție predominant acrală, simetrică și atingeri mucoase moderate, necroza epitelială fin redusă. Termenul de SSJ este folosit când necroza epitelială este extinsă dar este afectată mai puțin de 10% din suprafața corporală totală. În NET este afectată mai mult de 30% din suprafața. Pacienții la care este afectată între 10-30% din suprafața corporală se încadrează în așa numitul sindrom overlap SSJ/NET. (fig 7)

Recurența EP este comună (>1/3 din cazuri), boala evoluând adesea în pusee și atunci discutăm despre **EP recurent** (EPR). Pacienții prezintă în medie câte 6 episoade pe an, de mai



Fig. 5



Fig. 4

bine de 10 ani, dar pot exista și pacienți ce prezintă doar un episod pe an. Recurențele sunt mai frecvente primăvara și pot fi exacerbate de expunerile la soare. Frecvența recurențelor scade în timp. **EP persistent** (EPP) este o formă clinică rară de EP individualizată de Leigh și colab. (8) Este caracterizat prin leziuni tipice sau atipice, deseori necrotice de EP care survin fără discontinuitate, uneori pe o perioadă mai lungă de un an. Această formă de EP cruță mucoasele. Leziunile pot evolua într-un mod subacut sau cronic și pot să dispară în cursul tratamentului afecțiunilor asociate. După vindecarea leziunilor pigmentarea reziduală nu este obișnuită. (9) Se poate vorbi despre un EPP atunci când infecția cu VEB, VHC, VHB sau un proces neoplazic acompaniază leziunile cutanate de EP. (1)

Etiologia EP

Două grupe principale de factori sunt curent implicate în etiologia EP: agenții infecțioși și medicamentele. Doar în cazuri excepționale sunt



Fig. 6



Fig. 7

identificați alți agenți incitanți sau favorizanți (factori fizici, endocrini, neoplazii, boli de colagen, reacții de contact etc.). De multe ori factorii trigger declanșatori ai EP pot rămâne necunoscuți (EP idiopatic). Identificarea lor este încă îngreunată de dificultățile de diagnostic. (4)

Cea mai frecventă infecție virală implicată în etiologia EP este cea cu virusul herpes simplex (VHS). Infecția cu VHS constituie cauza cea mai frecventă și în producerea EPR. Infecția cu VHS este asociată cu forma comună de EP, foarte rar fiind implicată o formă severă de boală. Virusul Epstein-Barr (VEB) poate fi și el implicat în etiologia EP, mai ales a EPP și de obicei pacienții prezintă asociat un sindrom de oboseală cronică. EP poate surveni și la unii pacienți infectați cu virusul citomegalic (VCM), mai ales legat de consumul concomitent de medicamente. Este bine cunoscută relația dintre infecțiile virale, în general și administrarea unor medicamente (ex.: rash-ul la ampicilină la bolnavii cu mononucleoză infecțioasă, sindromul Reye's indus la copii cu boli virale, în urma administrării de aspirină). Creșterea incidenței reacțiilor medicamentoase la pacienții imunodeprimați a fost de asemenea subliniată de mai mulți autori. Infecția cu VCM la acești pacienți poate induce apariția unui EP sever cu ulceratii mucoase sau periorificiale. Este menționată în literatură apariția leziunilor de EP în cursul tratamentului cu terbinafină, la o pacientă cu infecție acută cu VCM și infecție cronică cu VHC precum și remiterea lor odată cu sistarea medicamentului. (10) În 1948, Blakemore și colab. raportează primul caz de EP secundar infecției cu virusul Orf-ului. (11) De atunci și până în prezent au fost citate peste 20 de cazuri în literatura de specialitate. (12) În general EP a

apărut după 10-14 zile de la infecția cu virusul Orf și a dispărut într-o săptămână sau o lună. Apariția EP nu pare a fi favorizată de gradul de contaminare virală și nici de un teren particular. În majoritatea cazurilor este vorba despre o formă moderată de EP, în general cu absența atingerilor mucoase. (11,12)

Restul agenților infecțioși implicați în etiologia EP sunt reprezentați de bacterii (infrabacterii intracelulare, mycobacterii, bacterii gram pozitive, gram negative, spirochete), protozoare și fungi.

Medicamentele sunt raportate în prezent ca fiind factorul etiologic cel mai frecvent implicat în producerea formelor severe de EP (>100 medicamente). Sulfonamidele (inclusiv sulfamidele hipoglicemizante) au fost considerate mult timp cea mai comună cauză medicamentoasă de boală dar în prezent locul lor a fost preluat de anticonvulsivante (carbamazepina și fenobarbitalul), AINS și antibiotice (în special tetraciline, ampicilină și amoxicilină). (13) Pacienților li se prescriu adesea antibiotice pentru soluționarea diferitelor procese infecțioase și tocmai din această cauză este dificil de determinat dacă antibioticul sau factorul infecțios au fost responsabile de apariția bolii. EP indus medicamentos survine de obicei la 2-3 săptămâni de la administrarea drogului și nu este recurent, cu excepția cazului în care aceeași substanță sau alte substanțe ce reacționează încrucișat cu aceasta sunt readministrate. (2)

Mai amintim ca posibile declanșatoare de EP și următoarele medicamente: chimioterapice antituberculoase majore, analgezice, antitermice, beta- blocante (este prezent în literatură cazul unei paciente care-și administra repetat Distonocalm® și care a dezvoltat un EP eritemato-bulos. În urma efectuării testului de transformare blastică acesta a ieșit pozitiv la propranolol) (14), blocante ale canalelor de calciu, diuretice (indapamida), antifungice, antihelmintice, acarboză (pseudotetrazaharid de origine microbială ce diminuează degradarea carbohidraților în monozaharide absorbabile, scăzând astfel, hiperglicemia postprandială; este citat în literatura de specialitate un caz de EP grav, generalizat, dar fără atingere mucoasă apărută după 13 zile de tratament cu acarboză (300 mg/zi), la un pacient de 58 ani cu DZ tip II)

(15,16), estrogeni sau progesteron, hipolipidemiante, etretinat, metotrexat, metiltiouracil, inhibitori selectivi ai proteazei HIV: saquinavir, indinavir, ritonavir (17,18).

Factorii favorizanți ai EP

Factorii favorizanți includ unele procese neoplazice (carcinoame ale organelor interne, leucemii, limfoame non-Hodgkin, mielom multiplu, metaplazii mieloid, policitemii) (4), factori fizici (frigul, radiațiile UV, terapia cu raze X), factori mecanici (ex.: tatuajul), sarcoidoza, boli de colagen (sindromul Rowell- descris de Rowell și colab. în 1963 (16) asociază lupusul eritematos cronic discoid cu pusee de EP, periodice, la intervale variate, cu o durată între două săptămâni și o lună; nu sunt cunoscute până în prezent cauza bolii și mecanismele ei de apariție) (1), reacții de contact (dinitroclorbenzen, diphenilclorpropanonă, albastru dispersat 124, isopropil-p-phenilendiamina din cauciuc, mercur amoniacat, triamcinolon acetamid, fenilbutazona, buretele de foc – tedania ignis, alergeni de primula, alge, plante de apă, plante tropicale), vaccinări, alimente (ex.: carnea de somon), înțepături de insecte, factori endocrini fiziologici (sarcina, ciclul menstrual) sau patologici. Se discută în prezent despre binomul sarcină-eritem polimorf. Pornind de la concepția că EP este un sindrom alergic multifactorial putem vorbi despre așa numitul EP gravidic. Astfel, această dermatoză constituie probabil manifestarea clinică a impactului dintre terenul cu predispoziție alergică și terenul gravidic al femeii însărcinate. Debutul bolii și recidivele în timpul sarcinii ridică supoziția că terenul gravidic este cel care furnizează alergenul sau antigenul ce desconspiră statusul dispozițional al femeilor însărcinate. În 1977 R. Hart incriminează ca posibil factor antigenic progesteronul endogen. El pune în discuție 7 cazuri cu dermatită imună la progesteron la care tabloul clinic a fost deosebit de polimorf: leziuni urticariene, eritem polimorf, leziuni dishidroiforme; la unul din cazuri erupția cutanată era cu leziuni tipice, „în țintă”. Putem concluziona că EP gravidic poate fi inclus alături de celelalte dermatoze alergice întâlnite la femeia gravidă în grupul dermatitelor autoimune la progesteronul endogen. (20)

Patofiziologia EP

Mecanismele patogenice în EP sunt incerte (reacție de hipersensibilitate de tip III sau IV?). Se admite că ar fi vorba de un proces imuno-alergic de hipersensibilitate mediată celular declanșată de un antigen precis (infecțios sau medicamentos), la indivizi predispuși genetic. (4) S-a observat o frecvență crescută a HLA- B15, HLA- B35, HLA- B62, HLA- A 33, HLA- DR53, comparativ cu loturi martor. În EPR s-a dovedit o asociere puternică cu HLA- DQ3, HLA- B62 și HLA- B35.

HLA- DQ3 s-a dovedit a fi în mod special legat de EPR și totodată un marker de ajutor în diferențierea EP asociat cu herpes simplex de alte boli cu leziuni EP-like. (7)

Examenul în imunofluorescență directă evidențiază depozite de IgM, complement și fibrină în jurul vaselor dermice, dar mecanismul apariției lor nu a fost încă precizat. Acest lucru ar putea pleda în favoarea implicării unei reacții de hipersensibilitate de tip III, mediată prin complexe imune (21) dar totuși aceste depozite de complexe imune sunt variabile și nespecifice. (1)

În EP indus medicamentos altă ipoteză este aceea că lezarea epitelului este urmarea efectelor toxice ale substanțelor chimice. (2)

Mecanismele imune mediate celular sunt însă cele mai în măsură să explice multitudinea de evenimente patologice din EP. Procesele esențiale observate în leziunile precoce de EP sunt prevalența apoptozei și foarte rar a necrozei keratinocitare și citoliza, keratinocitul constituind ținta primară a acestui mecanism imun celular. Infiltratul inflamator dermic este în principal format din limfocite T (CD4>CD8) în timp ce celulele exocitate în epiderm sunt în proporție inversă (CD8>CD4).

Aceste celule imunologice active nu sunt prezente într-un număr suficient de mare pentru a fi direct responsabile de moartea celulelor epiteliale. În schimb, ele eliberează citokine difuzabile, care mediază reacția inflamatorie și apoptoza celulelor epiteliale. La unii dintre pacienți limfocitele T circulante (limfocitele Th1) produc un răspuns tranzitoriu mediat de citokine (IFN γ , TNF α , IL-2). Prin tehnici imunohistochemice s-a evidențiat prezența TNF la nivelul leziunilor lichidiene. Celulele epidermice

învecinate sunt invariabil HLA-DR și ICAM-1 pozitive.

Indivizii care posedă HLA-B12 sunt de trei ori mai predispuși să facă boala. Coordonarea clasică a reacției imune primare mediate celular se produce la 9-14 zile de la inițierea drogului incriminat. În cazul reexpunerii la același drog reacția imună apare în câteva ore până la 1-2 zile (reacție imună secundară mediată celular).

Apoptoza keratinocitelor a fost propusă secundar reacției citotoxice mediată celular. Ea este rară în epidermul intact, dar s-a observat prezența semnificativă a ei în epidermul lezat din cadrul formelor severe de boală.

În 1977, Inachi și colab. au demonstrat apoptoza mediată de perforine și la pacienții cu SJS, la care a fost observată și o creștere a limfocitelor T CD8+. (4) Perforinele eliberate de către celulele NK și limfocitele T citotoxice distug celulele țintă prin formarea polimerilor, structurilor tubulare cât și a complexului de atac membranar al sistemului complement. (22,23)

Al doilea mecanism propus al apoptozei implică interacțiunea dintre receptorul de suprafață al celulei moarte (cum ar fi Fas) și ligandul său, cu formarea complexului ligand-receptor (Fas-L). În 1998, Viard și colab. au observat concentrații crescute de Fas-L solubil (sFas-L) în serul pacienților cu TEN. In vitro moartea celulei țintă a fost stopată de anticorpul blocant al Fas-L și de către anticorpii prezenți în imunoglobuline umane administrate intravenos. Un studiu deschis pe 10 pacienți cu TEN la care s-au administrat intravenos imunoglobuline umane a demonstrat stoparea progresiei leziunilor în mai puțin de 24-48 ore și mortalitate = 0. (24)

Tratamentul EP

Actualmente este pus în balanță efectul imediat benefic al corticoterapieie generale cu posibilitatea apariției complicațiilor inerente acestei terapii. El rămâne totuși tratamentul de primă intenție pentru formele recidivante de boală. Administrarea cât mai precoce a corticoizilor într-o recidivă herpetică ar putea preveni recurența EP (efect inconstant și nedovedit încă). Thalidomida (doza de atac = 100mg/zi) este indicată în special în EPP, subintranț. Trebuie ținut cont în alegerea acestei opțiuni terapeutice de efectele teratogene majore

pe care le poate induce thalidomida. De-a lungul anilor eficacitate au dovedit mai ales tratamentele cu dapsonă și azathioprină, alături de levamisol, ciclosporină, iodură de potasiu, cimetidină. Aceste medicații sunt recomandate doar în cazul formelor recurente de EP. Tratamentul cu Aciclovir 400mg x 2/zi, 6 luni permite suprimarea a 60-80% din recurențele herpetice și implicit de EP. S-a observat chiar în câteva cazuri o remisiune prelungită a bolii. Se pot administra și alte antivirale cu un mod mai ușor de administrare: valciclovir, famciclovir. Protecție solară previne și ea recurențele herpetice. (7)

Intrat în redacție: 6.03.2007

Bibliografie

1. Bucur Gh., Opreș D.A. – Boli dermatovenerice- Enciclopedie - Editura Medicală Națională, București, 2002.
2. Petrescu Z., Petrescu G., Brănișteanu D., Stătescu L., Stătescu C., – Dermatology and sexually transmitted diseases - Editura Junimea, Iași, 2003.
3. Fitzpatrick Th.B., Eisen A. Z., Wolff K., Freedberg I.M., Austen K.F. – Dermatology in *General Medicine*, Fourth Edition, McGraw-Hill, Inc., 1993.
4. Țolea I. – Dermatovenerologie clinică – Ediția a-II-a. Editura Medicală Universitară, Craiova, 2002.
5. Cote B., Wechsler J., Bastuji-Garin S. – Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*. 1995; 131:1268-1272.
6. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, – Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinical different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995;131: 539-534.
7. Tesici A et Roujeau J.C. – Erythème polymorphe (erythema multiforme). *Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Medicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie*, 98-265-A-10, 2001.
8. Leigh I. M., Mowbray J. F., Levene G. M. – Recurrent and continuous erythema multiforme: a clinical and immunological study - *Clin Exp Dermatol* 1985, 10:58-67.
9. Drago F., Parodi A., Rebora A., – Persistent erythema multiforme: Report of two new cases and review of literature- *JAAD*, Volume 33, Issue 2, 1995, 366-369.
10. Carducci M., Latini A., Acierno F. – Erythema multiforme during cytomegalovirus infection and

- oral therapy with terbinafine: a virus- drug interaction, *JEADV* (2004) 18, p. 201-203.
11. Mourtada I., Le Tourneur M., Chevrant- Breton J. – Orf et érythème polymorphe – *Ann Dermatol Venereol*, 2000 ; 127 : 397-9.
 12. Huerter C.J., Alvarez L., Stinson R. – Orf: a case report and literature review - *Clevel Clin J Med* 1991; 58: 531-4.
 13. Chan H.L. – The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and the toxic epidermal necrolysis- a population study with particular reference to reactions caused by drugs, *Arch. Dermatol*, 1990, 126, p 43.
 14. Simionescu L., Simionescu A., -Eritem polimorf bulos după administrare de propranolol: prezentare de caz – *DermatoVenereol.* (București), 48: Sup. 19-20 pag., RA3-2.
 15. Kono T., Hayami M., Kobayashi H. – Acarbose-induced generalized erythema multiforme-Lancet, 1999; 354: 396-7.
 16. Schmutz J.L., Barbaud A., Trechot Ph. – Acarbose (Glucor®) et érythème polymorphe - *Ann Dermatol Venereol*, 2000; 127: 869.
 17. Garat H., El Sayed F., Obadia M. – Erythème polymorphe au saquinavir - *Ann Dermatol Venereol*, 1998; 125: 42-43.
 18. Kitchen V., Skinner C., Ariyoshi K. – Safety and activity of saquinavir in HIV infection- Lancet 1995; 345: 9525
 19. Rowell N.R., Beck S.J., Anderson J.R. - Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions - *Arch Dermatol* 1963; 88:176-80.
 20. Anton M., Anton C. – Fiziologia și patologia cutanată la femeile gravide - Editura Cris Book Universal, București, 1994.
 21. Macovei O., Macovei I. – Dermato-venerologie-vademecum pentru examene și concursuri - Ediția a II-a, Editura Răzeșu, Piatra-Neamț, 2006.
 22. Roitt I., Brostoff J., Male D. – Immunology, Fourth Edition, 1996.
 23. Inachi S., Mizutani H., Shimizu M. – Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Contribution of perforin- positive cell infiltration. *Arch Dermatol* 1997; 133(7): 845-9.
 24. David Weedon- Skin Pathology, Australia, 1999.