

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**CARACTERIZAÇÃO DE DESORDENS IMUNOMEDIADAS NA MEDICINA
VETERINÁRIA: ERITEMA MULTIFORME E NECRÓLISE EPIDÉRMICA
TÓXICA**

RAQUEL MICHAELSEN

PORTO ALEGRE

2011/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**CARACTERIZAÇÃO DE DESORDENS IMUNOMEDIADAS NA MEDICINA
VETERINÁRIA: ERITEMA MULTIFORME E NECRÓLISE EPIDÉRMICA
TÓXICA**

Autor: Raquel Michaelsen

**Monografia apresentada à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial
para obtenção da Graduação em Medicina
Veterinária.**

Orientador: Prof. Daniel Gerardi

PORTO ALEGRE

2011/2

RESUMO

O eritema multiforme (EM) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são afecções auto-imunes raras agudas de etiologia ainda não completamente elucidada, mas que possivelmente são desencadeadas por uma reação de hipersensibilidade imunocelular induzida por diversas classes de antígenos; as quais incluem produtos químicos, drogas, infecções e neoplasias, que alteram os queratinócitos tornando-os alvo de uma resposta imune anormal. Destaca-se que apesar de ambas doenças apresentarem mecanismos biológicos semelhantes, estas devem ser devidamente diferenciadas, uma vez que apresentam achados histopatológicos e manifestações clínicas distintas.

Podem acometer animais de várias espécies assim como seres humanos, ocasionando lesões características em diversos locais da pele e das membranas mucosas, tendo o EM um caráter mais benigno em comparação à NET. No entanto, ambas podem progredir para um mau prognóstico, sendo necessária a rápida obtenção de um diagnóstico conclusivo; o que se dá, fundamentalmente, através de uma análise histopatológica das lesões, bem como a certa intervenção nos casos, com a suspensão das possíveis substâncias desencadeadoras.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 ERITEMA MULTIFORME	7
2.1 Definição	7
2.2 Etiopatologia.....	7
2.3 Características Clínicas.....	9
2.4 Diagnóstico	10
2.4.1 Histopatologia.....	11
2.4.2 Diagnóstico Diferencial.....	12
2.5 Evolução e Tratamento	13
3 NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA	15
3.1 Definição	15
3.2 Etiopatogenia.....	15
3.3 Características Clínicas.....	17
3.4 Diagnóstico.....	18
3.4.1 Histopatologia.....	19
3.5 Evolução e Tratamento	20
4 CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

Dentre as dermatoses auto-imunes encontram-se o eritema multiforme (EM) e a necrólise epidérmica tóxica (NET).

Acredita-se que o EM seja um fenômeno de hipersensibilidade mediada por determinadas células T no qual a resposta imune é direcionada contra associações variadas de queratinócitos, e que pode ser desencadeado pela administração de drogas, por infecções, neoplasias e doenças do tecido conjuntivo, sendo os linfócitos os desencadeadores da apoptose dos queratinócitos alterados antigenicamente (AFFOLTER, 1998).

Adotou-se na medicina veterinária, de forma controversa e polêmica, uma subcategorização do EM originada na literatura humana (HINN, 1998). Desta maneira, foram utilizados os termos “eritema multiforme menor” (EMm) e “eritema multiforme maior” (EMM) na descrição de síndromes com percentuais variados de acometimento e severidade, sendo estabelecida a nomenclatura EMm a pacientes que apresentassem as típicas lesões em alvo, com no máximo uma superfície mucosa envolvida e menos que 10% da superfície corpórea acometida, ou seja, com lesões afetando principalmente a pele, sendo as mucosas pouco comprometidas, sendo, assim, caracterizada como a forma benigna da enfermidade. (SCULLY; BAGANB, 2008). Por sua vez o EMM constitui um tipo mais severo da doença, referido como uma síndrome clinicamente similar, porém com mais de uma superfície mucosa acometida, envolvimento da superfície corporal entre 10% e 50% e com destacamento epitelial de até 10% (AYANGCO; ROGERS, 2003; GONTIJO; BITTENCOURT, 2006; BALATO et al. 2008; SCULLY; BAGANB, 2008.).

Para alguns autores o EMM pode ser chamado de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) (WILLIAMS; CONKLIN, 2005), já para outros (AUQUIER-DUNANT et al. 2002; AYANGCO; ROGERS, 2003; GONTIJO; BITTENCOURT; LOURENÇO, 2006; SCULLY; BAGANB, 2008), esta entidade é considerada distinta daquela.

E constituindo uma variante gravíssima, muitas vezes fatal, do EM, a necrólise epidérmica tóxica (NET) descrita por Lyell em 1956 é caracterizada por uma condição que se assemelha a uma “queimadura” extensa da epiderme, apresentando um envolvimento mucocutâneo muito extenso que progride muitas vezes para a morbidade (AYANGCO; ROGERS, 2003; GONTIJO; BITTENCOURT; LOURENÇO, 2006; SCULLY; BAGANB, 2008). Contrariamente, outros autores consideram a NET como uma síndrome isolada, reservada a pacientes com doença generalizada e mais de 30% de destacamento epitelial, podendo também existir uma sobreposição das síndromes SJS-NET no caso de pacientes com sinais

clínicos de ambas mas com destacamento epitelial entre 10% e 30% (BASTUJI-GARIN et al. 1993; HINN et al. 1998).

Ainda há quem acredite que EM, SSJ e NET representem estágios evolutivos de uma mesma doença referida como espectro EM/SSJ/NET (AUQUIER-DUNANT, 2002), sendo a NET a mais severa manifestação deste espectro (BASTUJI-GARIN et al. 1993; FRITZ; RUIZ-MALDONADO, 2003), no entanto, este conceito unitário foi contestado e tem aumentado as evidências de que EM/SSJ/NET são entidades distintas, uma vez que apresentam epidemiologia, etiologia, histopatologia e manifestações clínicas diferentes (AUQUIER-NANT, 2002; CAPRONI et al. 2006). Em estudos comparativos, através de técnicas histopatológicas e imunohistoquímicas, foi demonstrado que o infiltrado inflamatório na pele de seres humanos acometidos pelo EM e pela NET difere tanto em densidade quanto em natureza (RZONY et al. 1996; PAQUET; PIÉRAUD, 1997), tendo o EM um infiltrado celular de alta densidade, ou seja, rico em células (mais especificamente rico em linfócitos T), enquanto que na NET, o infiltrado é de baixa densidade (pobre celularidade) e com a predominância de macrófagos e dendrócitos dérmicos (PAQUET; PIÉRAUD, 1997).

Diversos autores (MASON, 1990; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001) afirmam que os achados histopatológicos de EM e NET em cães, assim como em seres humanos, diferem bastante entre si. Em um estudo sobre apoptose em doenças dermatológicas caninas, pesquisadores concluíram ser, a apoptose de queratinócitos, uma característica do EM, mas não da NET (NOLI et al 1998), sugerindo, assim, tratar-se de duas afecções distintas.

2 ERITEMA MULTIFORME

2.1 Definição

O eritema multiforme (EM) ou eritema polimorfo é uma doença aguda (BASKER; CHERIAN; RAGHPATHY, 1997) de etiologia multifatorial caracterizada pelo aparecimento súbito de lesões eritemo-pápulo-vésico-bolhosas e lesões em forma de alvo na pele e/ou mucosas, havendo relatos em cães, gatos, cavalos, bovinos (GINN; MANSELL; RAKICH, 2007) e seres humanos (AUQUIER-DUNANT, 2002).

É considerada uma afecção incomum em cães e gatos, representando apenas 0,4% e 0,11%, respectivamente, dos casos atendidos na rotina dermatológica (SCOTT; MILLER, 1999). Cães das raças Pastor Alemão e Pembroke Welsh Corgis tem sido reportados como tendo um maior risco de desenvolver a doença (SCOTT; MILLER, 1999) e outros sinais de predileção não tem sido relatados em cães e gatos.

2.2 Etiopatologia

O EM inicia como uma reação primária a antígenos (BALATO, 2008), podendo ser definido como uma reação de hipersensibilidade imunomediada (FREEDBERG, 1999; SCOTT; MILLER, 1999), por uma série específica de células T (YEUNG; GOLDMAN, 2005) a um número bastante variado de agentes (produtos químicos, medicamentos, microorganismos infecciosos, neoplasias) que, por sua vez, modifica os queratinócitos, tornando-os alvos de uma resposta imune anormal (MEDLEAU, HNILICA, 2003). Em cães, o EM tem sido relatado associado ao uso de medicamentos (antibióticos, anti-inflamatórios, antifúngicos, anti-helmínticos e inseticidas), à foliculite estafilocócica, à alimentação, havendo relato de caso associado ao uso de um produto nutracêutico comercial e ainda há a existência de casos idiopáticos (SCOTT; MILLER, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; ITOH et al. 2006), sendo estes contabilizados, segundo SCOTT; MILLER (1999) como 22,8% dos casos.

Há também a descrição de um subgrupo de EM idiopático (EM de cães idosos) de caráter crônico e persistente que acomete cães idosos sem um histórico compatível com causas conhecidas e, neste caso, as lesões são mais exsudativas e proliferativas com um predomínio freqüente do envolvimento da face e dos pavilhões auriculares (GROSS et al. 2005). Também foram relatados dois casos de EM induzido por drogas associados à

coagulação intravascular disseminada (MEDLEAU et al. 1990; ROSENBAUM; KERLIN, 1995).

Sabe-se que nas erupções mediadas por medicamentos a população de células T circulante encontra-se anormal, assim como as células T reativas da periferia migram para a pele e induzem uma dermatite como consequência da resposta imunológica e inflamatória (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001) e a alteração das células T periféricas é dependente do tipo de droga envolvida (NISHIO et al. 2007).

SCOTT; MILLER (1999) relataram que 26 entre 44 casos (59%) de cães afetados desencadearam o EM provavelmente em decorrência da administração de fármacos, já seis de seis casos (100%) acompanhados em gatos, os mesmos autores observaram a instalação da doença em razão da administração de drogas.

A categorização das mais comuns causas que induzem o EM é controversa, em contraste com o atual pensamento dos patologistas sobre EM em humanos, a crença popular ainda defende que a maioria dos casos de EM em pequenos animais é associada à hipersensibilidade a drogas (GROSS, T. L. 2005) e entre os possíveis fármacos que desencadeiam essa afecção na espécie canina, destacam-se a sulfa associada à trimetropim, as penicilinas e as cefalosporinas (IHRKE, 1996).

Neoplasias e infecções são considerados fatores de baixa importância no desencadear da doença em animais. GROSS et al. 1992, observou um caso de EM oral localizado de modo subjacente a um carcinoma profundo de células escamosas; porém, a ligação entre EM e neoplasias, na maioria dos casos ocorre de forma anedótica, semelhantemente ao que ocorre em humanos, onde a confirmação da associação entre EM e neoplasia também é rara. Da mesma maneira, conservantes e estabilizantes de rações também foram raramente citados como prováveis indutores do EM em animais (FRITZ; RUIZ-MALDONADO, 2003).

Já se levantou a hipótese de que vírus epiteliotrópicos possam ser fatores desencadeantes comuns de EM em cães (OLIVRY, 2001), sendo que em seres humanos o herpesvírus é comumente um desencadeador do EM (FRITZ; RUIZ-MALDONADO, 2003).

FAVROT et al., no ano de 2000, relatou o primeiro caso bem fundamentado de indução viral de EM em cães, o qual foi causado pelo parvovírus canino tipo 2, e após, em 2002, foi documentada por HUBERT et al., uma ninhada de cinco filhotes com lesões de pele caracterizadas por apoptose e satelirose linfocítica que obtiveram resultado positivo nos testes de imunohistoquímica e PCR para vírus de enfermidades caninas: parvovírus canino e herpesvírus canino. Mais recentemente, em 2011, WOLDEMESKEL et al., relacionou o EM à indução viral ao relatar a associação do parvovírus canino com EM em uma ninhada de cães

da raça Setter inglês, reforçando a associação do EM com o parvovírus canino e sugerindo que o vírus deva ser considerado como uma possível causa de EM em cães.

Drogas (especialmente os três antimicrobianos supracitados para cães) e infecção por herpesvírus têm sido implicados no EM felino (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Nesta associação com herpesvírus, as lesões de EM podem acompanhar sinais do trato respiratório superior, havendo a sua resolução quando a doença respiratória também é solucionada (SCOTT et al. 1995; VAN DER LINDE-SIPMAN et al. 1997; SCOTT; MILLER, 1999). Ainda, ocasionalmente, o EM pode estar associado a uma doença subjacente, sugerindo disfunção imune (GROSS et al. 1992).

2.3 Características Clínicas

Inicialmente há o aparecimento de máculas vermelhas (eritema) as quais evoluem para vesículas, bolhas e úlceras, ou seja, múltiplas formas (multiforme) o que caracteriza o nome dado à afecção (GONTIJO; BITTENCOURT, 2006; AL-JOHANI; FEDELE; PORTER, 2007; SCULLY; BAGANB, 2008). As manifestações clínicas também podem ser descritas como placas de coloração eritemo-purpúrica dispostas em círculos concêntricos de tamanho variado (de alguns milímetros a vários centímetros) e que apresentam em sua superfície, na maioria das vezes, bolhas de conteúdo seroso que ocupam o centro da lesão, podendo haver um comprometimento cutâneo extenso caracterizado por lesões maculares eritemo-violáceas de tamanhos e formas variadas. Estas lesões típicas, distintamente marcadas, são definidas como lesões em alvo (BASTUJI-GARIN et al. 1993; FRITSCH; RUIZ-MALDONADO, 1999), porém, este aspecto precisa ser reavaliado com mais cautela, uma vez que nem sempre estas “lesões em alvo típicas” são detectadas, como demonstra o estudo de SCOTT; MILLER, (1999) onde a lesão esteve presente em apenas 15,9% dos casos de cães com EM.

Lesões subjacentes podem convalescer formando lesões de padrão arciforme e serpiginosas que podem também cursar com prurido (ROUX et al. 2001), podendo envolver com uma discreta descamação e pigmentação residual (WANKE et al. 1991), assim como colaretes epidérmicos podem estar presentes.

No EMM, há lesões mais severas e as ulcerações podem ser substanciais (ROUX et al. 2001), podendo haver envolvimento sistêmico cursando com febre, dor, depressão, anorexia e risco de morte nos casos mais graves da doença (AL-JOHANI; FEDELE; PORTER, 2007).

As lesões nas mucosas são bastante comuns, incluindo a mucosa oral; e, muitas vezes, estas surgem previamente às lesões cutâneas (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). O

aparecimento das lesões nas mucosas é precedido de mácula, pápula ou placa eritematosa, além da formação de vesícula ou bolha de conteúdo seroso ou sero-hemático. Após o rompimento rápido dessas vesículas ou bolhas, observam-se áreas de erosão e ulceração as quais se encontram recobertas por exsudato fibrino-purulento ou por uma pseudomembrana, (escamocrostosas pseudomembranosas ou hemorrágicas), comumente se assemelhando a úlceras aftosas (ROUX et al.2001).

Embora as lesões do EM possam ser encontradas em qualquer local do corpo, elas são mais frequentes no tronco, com especial envolvimento de regiões glabras da região inguinal e da axila, e outros locais comumente afetados incluem as junções mucocutâneas, a cavidade oral, o pavilhão auricular e os coxins, sendo que no caso de haver lesões em pavilhões auriculares estas podem aparentar urticária (SCOTT; MILLER, 1999). Assim, considerando uma ordem decrescente de frequência, a superfície ventral (65, 9% dos casos), as junções mucocutâneas (47,4%), a cavidade oral (31,8%), as orelhas (25%) e os coxins (20,5%) são relatados como os mais comuns locais de acometimento em cães, sendo lesões no leito ungueal e na região perianal vistas menos comumente(SCOTT; MILLER, 1999).

As lesões de pele são ocasionalmente dolorosas (22,7%), mas raramente cursam com prurido (4,5%). Adicionalmente, sinal de Nikolsky (11,4%), edema distal de membros (11,4%) e dermatite exfoliativa generalizada com alopecia são características que também podem ser observadas (SCOTT; MILLER, 1999).

Semelhantemente, o EM felino exhibe predominantemente lesões vesiculares, bolhosas e ulcerativas que envolvem mais comumente o tronco e as junções mucocutâneas (SCOTT; MILLER, 1999).

2.4 Diagnóstico

Não existe teste diagnóstico para EM e como os aspectos imunológicos também não são específicos, a elucidação do diagnóstico compreende a aparência clássica da lesão cutânea; a distribuição simétrica típica, especialmente se houver histórico de fatores de risco associado; um estudo anatomopatológico compatível e, principalmente, a exclusão de outras doenças (GOBER et al. 2007). Também não existem diferenças histopatológicas aparentes entre os casos em que existe uma suspeita de fatores desencadeantes e os casos com suspeita inexistente, ou seja, idiopáticos (SCOTT; MILLER, 1999). As características histológicas e a presença de sinal de Nicolsky contribuem na elucidação do caso, mas não são consideradas específicas (LO RUSSO et al. 2008), desta forma, grande parte dos casos de EM fica sem

diagnóstico etiológico (NERY; GARCIA; WANZELLER, 1999). Como auxílio para a obtenção de um diagnóstico pode-se lançar mão de exames complementares, tais como os testes sorológicos que indicam elevação nas gamaglobulinas e na velocidade de sedimentação eritrocitária, assim como podem revelar leucocitose e eosinofilia (GOMES et al. 2008). O teste de imunofluorescência direta pode demonstrar IgG, IgM ou C3 entre os queratinócitos da epiderme, em torno de corpos globóides na derme superficial, ou em associação com paredes de vasos sanguíneos da derme (MASON et al. 1990; SCOTT et al. 1995; SCOTT; MILLER, 1999).

2.4.1 Histopatologia

As áreas de eleição para a realização de biópsia visando o diagnóstico da doença incluem áreas de eritema sem crostas ou ulcerações. A apoptose de queratinócitos é a maior característica histológica do EM, e isolados ou em grupo, são visualizados em todas as camadas da epiderme circundados pelos linfócitos indutores da apoptose, o que se refere como sateliose linfocítica. Embora este seja o achado histológico mais característico do EM, uma dermatite de interface também pode estar presente. Em cães e gatos, as lesões se estendem ao folículos pilosos, no entanto apenas em casos isolados estes se encontram predominantemente afetados, e na existência de uma severa foliculite de interface, onde há marcante apoptose, esta resulta em destruição folicular e/ou numa moderada a severa atrofia. Quando há inflamação perifolicular/folicular esta é linfocítica e possui predomínio de neutrófilos. As glândulas sebáceas podem estar degeneradas ou ausentes e o quadro também cursa com queratose folicular, semelhante ao que é visualizado na adenite sebácea. Linfócitos e macrófagos podem ser visualizados agrupados ao longo da junção dermo-epidérmica. A inflamação é frequentemente branda podendo, ocasionalmente, ter uma aparência liquenóide. Neutrófilos, eosinófilos e células plasmáticas podem estar presentes, particularmente se houver ulceração e, finalmente, a ocorrência de incontinência pigmentar é variável (GROSS et al. 2005)

Outra característica histopatológica é a vacuolização da membrana basal, sendo que a apoptose de células da membrana basal também pode ocorrer (GROSS et al. 2005). A apoptose queratinocítica progressiva pode levar a ulceração ou hiperqueratose, sendo a última morfologia conhecida informalmente pelo termo “EM hiperqueratótico” e a ocorrência destas lesões secundárias (ulceração e hiperqueratose) é dependente da rapidez, localização e severidade da apoptose. A apoptose transepidérmica severa muitas vezes se torna confluenta,

fato que também influencia na progressão para a ocorrência de ulceração, já a hiperqueratose normalmente ocorre com uma frequência apoptótica leve e persistente, com a quantidade de queratina aumentando tanto na epiderme quanto dentro dos folículos superficiais, podendo ser ortoqueratótica e paraqueratótica e mais comumente observada em gatos (GROSS et al. 2005).

2.4.2 Diagnóstico Diferencial

Os diagnósticos diferenciais são inúmeros devido a natureza pleomórfica do EM, casos mais brandos (EMm) podem se assemelham a urticária; erupção alérgica urticariforme; piodermite superficial disseminada; foliculite bacteriana; dermatofitose; demodicidose; lesões recentes de doenças autoimunes bolhosas e ainda outros distúrbios vesiculares e pustulares, por outro lado casos que apresentam eritema proeminente com presença de placas podem se assemelhar com a dermatose neutrofílica estéril canina (*Sweet's Syndrome*) (GROSS et al. 2005).

O diagnóstico definitivo de EM é feito com base no histórico, exame físico, descarte de alternativas com testes de laboratório e biópsia de pele. Os achados de biópsia de pele variam conforme a morfologia macroscópica das lesões e não distinguem com segurança as formas brandas e severas da doença (SCOTT et al. 1995; FREEDBERG et al. 1999; SCOTT; MILLER, 1999).

Formas mais severas da doença (EMM) devem ser diferenciadas de síndromes necrotizantes como a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), queimaduras, lúpus sistêmico eritematoso, vasculite, eritroderma pustular tóxica dos Schnauzers miniatura ou ainda outros casos de necrose isquêmica. CHILD et al. (1999) atenta que lesões de EM podem ocorrer concomitantemente ao lúpus eritematoso na Síndrome de *Rowell*.

Outros diagnósticos diferenciais ainda incluem timoma felino associado à dermatite e algumas formas de linfoma epiteliotrópico que apresentem apoptose proeminente (AFFOLTER; MOORE; SANDMAIER, 1998).

Autores têm observado casos de EM com características de células redondas histiocíticas (supostamente células de Langerhans) em camadas dentro da epiderme, estas lesões podem mimetizar um linfoma epiteliotrópico que curse com apoptose, nestes casos deve-se atentar para a presença de infiltrado linfocitário em glândulas apócrinas sudoríparas, que é fator diagnóstico do linfoma epiteliotrópico, mas não um fator proeminente no EM.

Demais casos confusos podem requerer diferenciação clínica assim como imunohistoquímica (GROSS et al. 1992).

Áreas de lesões confluentes no EM podem se assemelhar a NET, e embora as duas doenças possam estar etiopatogênicamente relacionadas, o EM severo é clínico e histopatologicamente diferente da NET. Uma confluência de células mortas no EM é sempre associado a uma inflamação dérmica e muitas vezes epidérmica e, por sua vez, as lesões da NET consistem em necrose epidérmica difusa sem uma associação inflamatória óbvia, ao menos nas lesões iniciais (GROSS et al. 2005).

As lesões de interface causadas pelo EM requerem diferenciação das formas de lúpus eritematoso, uma vez que estas podem apresentar apoptose de células basais e um infiltrado inflamatório de interface na derme, porém, no EM a apoptose é mais predominante e pode ser visualizada em todas as camadas da epiderme, enquanto que no lúpus eritematoso, a apoptose se mostra confinada principalmente à camada basal (GROSS et al. 2005).

Também deve-se ter o cuidado de diferenciar casos de lesões severas de EM, que apresentem uma característica de inflamação nodular com formação granulomatosa, de uma foliculite granulomatosa mural (AFFOLTER; MOORE; SANDMAIER, 1998).

Dermatite necrótica superficial, dermatoses responsivas a zinco e dermatoses associadas a alimentação são diagnósticos diferenciais adicionais para o EM crônico de cães idosos devido a natureza proliferativa e exsudativa das lesões (GROSS et al. 2005).

2.5 Evolução e Tratamento

Devido ao potencial de gravidade do EM, a detecção precoce e a imediata suspensão do agente causal, se assim for possível, são fundamentais para a redução da morbidade associada a esta afecção (WILLIAMS; CONKLIN, 2005). Quando ocorre resolução do processo, existe algum grau de descamação, sem ocorrência de atrofia residual, podendo haver, eventualmente, uma hiperpigmentação pós-inflamatória (BRAUN-FALCO et al. 1996).

Na maioria dos casos em humanos, o EMm regride espontaneamente em aproximadamente três semanas, diferentemente o EMM que pode requerer até seis semanas para se solucionar. Em humanos, por se tratar de uma doença autolimitante, cujas lesões curam-se espontaneamente, o prognóstico do EM é bom; entretanto, pode haver recidivas (taxa de recorrência é próxima a 40%), sendo mais comum de ocorrerem nos casos de EMm (GOBER et al. 2007). De forma semelhante, em animais o EM pode apresentar um curso leve com regressão espontânea em algumas semanas, para isso a causa subjacente deve ser

procurada e corrigida, sempre que possível (SCOTT et al. 1995; FREEDBERG, 1999; SCOTT; MILLER, 1999). Há relatos de que mesmo casos ditos idiopáticos chegaram a se resolver espontaneamente após quatro a doze meses; sugerindo, assim, que o fator antigênico desencadeante fora eliminado (SCOTT; MILLER,1999).

Casos graves de EM requerem cuidados de suporte e uma busca exaustiva pelas causas subjacentes; sendo que quando os fatores desencadeantes conseguem ser identificados e eliminados, o EM geralmente se resolve dentro de três semanas (SCOTT; MILLER, 1999).

Assim como na medicina humana (GOMES et al. 2003), o uso de drogas imunossupressoras, especialmente glicocorticóides, no tratamento do EM continua sendo controverso na medicina veterinária (FRITSCH; RUIZ-MALDONADO, 1999); porém, dada a presumida patogênese imunomediada da afecção, o tratamento com drogas imunomoduladoras parece fazer sentido nos casos em que a eliminação dos fatores desencadeantes tem sido alcançado, porém, a doença ainda persiste e, de fato, cães com EM idiopático grave tem sido tratados com sucesso com a administração de altas doses de glicocorticóides e/ou azatioprina (SCOTT; MILLER,1999). Outros relatos sugerem que a ciclosporina, o etretinato e a pentoxifilina também podem ser úteis no tratamento do EM idiopático em cães (AFFOLTER; SHAW , 1993). Ainda segundo YEUNG; GOLDMAN (2005), se tratando de casos em seres humanos , o tratamento preconizado no EMm é apenas o alívio dos sintomas e conforme SCOTT; MILLER (1999), todos os casos na medicina veterinária, ditos idiopáticos devem receber uma dieta hipoalergênica para descartar uma possível relação com a dieta.

3 NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

3.1 Definição

A necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma doença rara, variavelmente dolorosa, descrita como um transtorno vesicular ulcerativo extenso da pele e mucosas que acomete cães, gatos e seres humanos, sendo altamente controversa tanto na medicina humana quanto na veterinária (BASTUJI-GARIN et al. 1993; IHRKE, 1996; GARCIA- DUVAL, 2000; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Pode também ser caracterizada por múltiplas vesículas ou grandes bolhas aglutinadas e flácidas, na qual há separação entre epiderme e derme com o posterior desprendimento de toda a pele e mucosas afetadas, apresentando, assim, um aspecto semelhante à queimadura de segundo grau; é frequentemente associada ao uso de medicamentos e pode ter o quadro complicado por infecções secundárias (GONTIJO; BITTENCOURT; LOURENÇO, 2006). Controversas continuam existindo quanto à possibilidade de a NET representar uma fisiopatologia similar, mas de uma forma mais severa e fulminante que o EM, porém a síndrome é clínica e histopatologicamente distinta do EM. Independentemente dessa controvérsia, é de importância clínica a separação do EM da NET, uma vez que o comportamento biológico dessas doenças é semelhante (GROSS et al. 2005).

A rápida disseminação e a dramática severidade da NET auxilia a diferenciar esta síndrome de um EM severo. A NET é sempre uma doença com potencial de risco de morte; enquanto que o EM na maioria das vezes é relativamente benigno, embora ocasionalmente de curso crônico (GROSS et al.2005).

Em humanos, o principal diagnóstico diferencial é feito com a síndrome estafilocócica da pele escaldada, que acomete mais lactantes e crianças do que adultos. Esta síndrome é causada pela toxina produzida por algumas cepas de *Staphylococcus aureus* e o eritema é discreto e se estende no decorrer de algumas horas, grandes retalhos epidérmicos se destacam e não há presença de lesões em alvo. Ao exame anatomopatológico, observa-se clivagem no interior e abaixo do estrato espinhoso da epiderme, com o exame microscópico de um fragmento de pele congelada é alcançado o rápido diagnóstico da síndrome (ROUJEAU et al.1990).

3.2 Etiopatogenia

Em humanos, a NET tem sido associada ao uso de drogas em 80% a 95% dos casos (FRITSCH; RUIZ-MALDONADO, 1999); sendo as sulfonamidas, os anticonvulsivantes e os

antiinflamatórios não-esteroidais os principais desencadeantes (FRITZ; RUIZ-MALDONADO, 2003). Da mesma maneira, uma variedade de drogas e substancias tem sido associada com a NET em cães, tais como antimicrobianos (amoxicilina, cefalexina, cloranfenicol, enrofloxacino, eritromicina, gentamicina, tetraciclina, sulfa associado à trimetropim entre outros), outras drogas que incluem ivermectina, levamisole, fenobarbital, produtos otológicos e tiroxina e ainda componentes alimentares como carne e/ou soja, estando diretamente na dieta ou até mesmo inseridos como auxiliares na palatabilidade de comprimidos (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001, ROSENKRANTZ, 1993; VAN HEES J, et al. 1985; HINN et al. 1998), havendo também relatos de NET secundária a infecções, associado à vacinação, como sequela de rejeição a enxertos ou ainda acompanhando doenças com o aumento da atividade imune, assim como doenças vasculares e neoplasias (GROSS et al. 2005), porém alguns casos são classificados como idiopáticos (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001). Picadas de pulga também já foram associadas a casos de NET, tanto em cães quanto em gatos (FRANK et al. 1992).

Embora a patogênese exata da NET seja desconhecida sugerem-se mecanismos imunopatológicos (FREEDBERG, 1999), e também tem sido sugerido de que tanto o EMM quanto a NET induzida por drogas possam estar relacionados com defeitos de desintoxicação epidérmica aos subprodutos destas drogas (FRITSCH; RUIZ-MALDONADO, 1999).

Autores propuseram que a apoptose possa ser induzida, sendo disseminada e repentina na NET, mas localizada e gradual no EM (AFFOLTER; SHAW, 1993).

Em humanos, a apoptose parece ser o mecanismo chave, levando à morte dos queratinócitos, e a citocina TNF- α , possivelmente originada de macrófagos e queratinócitos (PAQUET et al. 1994; FRITSCH; RUIZ-MALDONADO, 1999) como a principal envolvida no processo apoptótico (INACHI et al. 1997; PAQUET; PIÉRAUD, 1998; VIARD et al. 1998; PAQUET; PIÉRAUD, 1999). Perforina (um peptídeo citoplasmática contido em linfócitos T citotóxicos e células “natural killer”) também tem sido apontado como tendo um possível papel na apoptose dos queratinócitos (INACHI et al. 1997)

Adicionalmente, o papel do cálcio na regulação da apoptose é crucial, e a expressão de calprotectina (uma proteína quelada ao cálcio) encontra-se aumentada na epiderme de pacientes com NET (PAQUET; PIÉRAUD, 1999). Esta informação levou à hipótese de que metabólitos tóxicos estimulem os queratinócitos a produzir TNF- α , o que perturba a homeostase do cálcio e conseqüentemente leva a apoptose dos queratinócitos, na ausência de células inflamatórias.

Outros estudos, sugerem que a hiper regulação de receptores Fas nos queratinócitos ("receptor de morte celular na superfície", CD95) seja o gatilho crítico da destruição dos queratinócitos (VIARD et al. 1998).

Em contraste, um estudo com cães afetados pela NET não se conseguiu demonstrar a apoptose nos casos investigados, concluindo-se, então, que a necrose epidermal dava-se por um mecanismo patológico diferente que não a apoptose e , assim, esta seria uma característica do EM mas não da NET (NOLI et al. 1998).

3.3 Características Clínicas

Trata-se de uma doença vesiculobolhosa multifocal ou generalizada e, clinicamente, em seres humanos a NET é geralmente caracterizada pela presença de sinais precedentes de início agudo, tais como febre, anorexia, letargia, depressão, esta podendo ser uma das principais características de diferenciação da EM em humanos, uma vez que todos os casos de NET são precedidos por pirexia (COTE et al 1995). Outro trabalho também relata sinais prodrômicos sistêmicos que incluem ainda mal-estar, dor de cabeça, rinite, tosse, inflamação de garganta, dor no peito, vômitos, diarreia, mialgia e artralgia em casos de NET em seres humanos (FRITZ; RUIZ-MALDONADO, 2003).

Porém vários desses sinais clínicos podem ser difíceis de determinar nos animais domésticos, apenas febre e mal-estar tem sido observados como sinais prodrômicos no cão (GROSS et al. 2005).

No curso clínico inicial da doença, são observadas máculas eritematosas generalizadas que progridem para um eritema confluyente. Vesículas e bolhas, necrose e úlceras com colaretes epidérmicos resultantes podem ser encontrados em qualquer lugar da superfície da pele e muitas vezes envolver a mucosa oral, junções mucocutâneas e coxins. Faringe, esôfago, traquéia e brônquio principal também podem ser afetados e a presença de uma diarreia hemorrágica concomitante sugere que a mucosa gastrointestinal também esteja acometida (GROSS et al. 2005).

O animal pode estar sensível à palpação, sendo a dor cutânea moderada a acentuada, assim como o sinal de Nikolsky geralmente também está presente.

A escassez de casos publicados sobre NET em animais domésticos não permite a realização de uma análise estatística para se obter valores de incidência da doença, mas não é observada predileção por idade, raça ou sexo nos casos associados à administração de drogas,

porém é de se esperar que casos de NET secundário a neoplasias viscerais ocorram mais frequentemente em cães de mais idade (GROSS et al. 2005).

3.4 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo deve ser baseado no histórico, no exame físico e na biópsia de pele e os principais diagnósticos diferenciais de observação clínica são relativamente limitados a casos graves que apresentem sinais constitucionais e história aguda, e estes incluem queimaduras térmicas, EM severo, pênfigo vulgar, penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso sistêmico, epidermólise bolhosa adquirida, síndrome do choque tóxico, eritroderma pustular estéril do Schnauzer miniatura, dermatite superficial supurativa necrolítica, linfoma epiteliotrópico e vasculite ou ainda outros casos de necrose isquêmica (GROSS et al. 2005).

Como já descrito, as características de disseminação e a severidade da NET ajudam a diferenciar esta síndrome do EM severo, sendo esta diferenciação fundamental devido ao risco de morte ocasionado pela NET. Em raras ocasiões, cães podem apresentar EM e esta progredir para uma NET, ou ainda, apresentar um EM simultaneamente à NET (GROSS et al. 2005). Exames complementares, tal como o hemograma, geralmente revela neutropenia ou neutrofilia (SCOTT et al. 1987), sendo que em seres humanos, uma neutropenia persistente prenuncia um desfecho fatal (FREEDBERG, 1999). E resultados de testes como imunofluorescência direta e indireta são geralmente negativos para a detecção da doença (SCOTT et al. 1987; MASON, 1990; FREEDBERG, 1999). Em humanos, estudos imunohistoquímicos têm mostrado que os infiltrados pobres em células no NET contêm predominantemente macrófagos e dendrócitos dérmicos, ao contrário do infiltrado rico em células, com predominância de linfócitos T, encontrado no EM (PAQUET; PIÉRAUD, 1997).

A apoptose é o mecanismo subjacente a morte celular no NET em humanos (FRITSCH; SIDEROFF, 2000) bem como no EM mas, um recente estudo em animais identificou apoptose celular utilizando imunohistoquímica para a detecção de finais 3'DNA livres (resultante da atividade da endonuclease na apoptose) em lesões de EM mas não em NET (NOLI et al. 1998), estes resultados sugerem que os mecanismos patogénéticos podem ser diferentes em alguns contextos clínicos.

3.4.1 Histopatologia

A realização de biópsia é necessária no diagnóstico da NET, devendo-se selecionar áreas de eritema sem evidência de ulceração juntamente com áreas de epiderme intacta, fundamentais para o diagnóstico histopatológico da síndrome. Devido a natureza potencialmente fatal da NET, é imprescindível que o patologista informe ao clínico sobre a possibilidade de ocorrência de NET, assim drogas suspeitas podem ser suspensas e uma terapia agressiva instituída (GROSS et al.2005).

Os achados histopatológicos da NET são idênticos, independentemente da causa subjacente e consistem em degeneração hidrópica das células basais da epiderme, necrose de coagulação por toda a espessura da epiderme com mínima inflamação da derme (GROSS et al. 1992; YAGER; SCOTT, 1993; SCOTT et al.1995), estando esta característica em contraste com a inflamação rica em células observada no EM. A NET e o EM severo são histopatologicamente distintos, contudo o EM pode progredir para uma confluência de epiderme morta similar ao que é visualizado na NET e este ainda pode seguir ou acompanhar o EM, confundindo o quadro morfológico (GROSS et al. 2005).

Há perda de detalhes dos núcleos dos queratinócitos afetados, estes encontram-se pálidos ou hipercromáticos e o citoplasma é hipereosinofílico. Em lesões recentes, os queratinócitos retêm a configuração e inter-relação normais e a arquitetura global da epiderme permanece intacta, já em lesões antigas a epiderme desvitalizada encontra-se separada da derme subjacente, levando a visualização de vesículas subepidérmicas (PAQUET; PIÉRAUD, 1997; SCOTT; MILLER ,1999), como grandes folhas formando flácidas bolhas que ao se romperem resultam em ulceração, sendo que a inflamação dérmica superficial é escassa em lesões pré-ulcerativas e incluem linfócitos e macrófagos, porém a ulceração provoca severas dermatites secundárias que incluem principalmente neutrófilos. A necrólise refere-se a esta separação de tecido devido a morte celular confluyente, quando, então, pode-se perder todos os detalhes da sua arquitetura, sendo que os folículos pilosos superficiais também podem estar envolvidos. (GROSS et al. 2005).

A NET pode se assemelhar à queimadura de primeiro grau e se manifestar por necrose de coagulação da epiderme e dos folículos, neste casos, a diferenciação clínica, especificamente o conhecimento da distribuição das lesões, que tende a ser irregular, assimétrica ou em local de trauma térmico pode ser necessária e queimaduras podem ainda apresentar vasculite profunda, característica esta que está ausente na NET.

A fase tardia da síndrome do choque tóxico tem características de necrose massiva da epiderme com separação da derme, da mesma forma que ocorre na NET, no entanto, na síndrome do choque tóxico, neutrófilos devem estar predominantes no interior da epiderme desvitalizada, em contraste com a NET (GROSS et al. 2005).

3.5 Evolução e Tratamento

O prognóstico da NET é de reservado a pobre, enquanto se aguarda a identificação de uma causa subjacente, tendo uma taxa de mortalidade de até 50% em seres humanos (FRITSCH; RUIZ-MALDONADO, 1999). A mortalidade é maior nos casos idiopáticos, em que um fator precipitante não pode ser reconhecido e, especificamente, corrigido. As sequelas e o prognóstico são semelhantes às de uma queimadura de segundo grau difusa, devido à perda de líquido, eletrólitos e colóides, a ocorrência de infecções secundárias e sepse, as quais são consequência da perda da barreira epidérmica. Taxas de mortalidade são mais baixas quando a terapia em humanos é realizada em centros de tratamento especializados para pacientes com queimaduras (COTE et al. 1995; EGAN et al. 1999).

O tratamento consiste na correção da causa subjacente e medidas sintomáticas e de suporte, por exemplo, fluidos e antimicrobianos. O uso de glicocorticóides sistêmicos é controverso, alguns pesquisadores julgam que essas drogas são, na melhor das hipóteses, não úteis e, na pior, prejudiciais. A incidência de sepse, resultando em uma maior taxa de fatalidade é a maior preocupação, por isso a gravidade e a extensão do envolvimento podem estar relacionados com a decisão de se usar glicocorticóides. A administração de glicocorticóides sistêmicos pode ser indicada, no entanto, em casos induzidos por drogas (FREEDBERG, 1999).

Outras alternativas de tratamento já citadas foram a plasmaferese, que tem sido benéfica em humanos (EGAN et al. 1999) e a terapia com imunoglobulina intravenosa, que tem sido relatada como eficaz em seres humanos, presumivelmente via bloqueio de Fas (CD95) (VIARD et al. 1998).

4 CONCLUSÃO

Tanto o eritema multiforme (EM) quanto a necrólise epidérmica tóxica (NET) são enfermidades imunomediadas que ainda necessitam de mais estudos para a obtenção da verdadeira etiologia, visto a grande divergência de achados e opiniões encontrados na literatura e; assim, conseqüentemente, seria possível identificar opções mais confiáveis para o tratamento dos animais acometidos.

Devido a gravidade das lesões encontradas em ambas doenças, especialmente nos casos de NET, é imprescindível o alcance do diagnóstico confirmatório, o que se faz mediante a associação dos aspectos clínicos e das características particulares do exame histopatológico, as quais diferem entre as duas dermatoses.

REFERÊNCIAS

- AFFOLTER, V. K.; SHAW, S. E. Cutaneous drug eruptions. **Advances in Veterinary Dermatology**, New York, v.2, p.447, 1993.
- AFFOLTER, V.K.; MOORE, P. F.; SANDMAIER, B. M. Immunohistochemical characterization of canine acute graft-versus-host disease and erythema multiforme. **Advances in Veterinary Dermatology**, New York, v. 3, p. 103-115, 1998.
- AL- JOHANI, K. A.; FEDELE, S.; PORTER, S. L. F. Erythema multiforme and related disorders. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics**, v. 103, p. 642- 654, 2007.
- AUQUIER-DUNANT, A. et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme major. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. **Archives of Dermatology**, v.138, p. 1019-1024, 2002.
- AYANGCO, L.; ROGERS, R. S. Oral manifestations of erythema multiforme. **Dermatology Clinical** v. 21, p.195-205, 2003.
- BALATO, A. et al. Erythema multiforme-like eruption because of paraphenylenediamine. **Contact Dermatitis**, v.58, p.65-66, 2008.
- BASKER, M; CHERIAN, T. Raghpathy P. Chronic lung disease following Stevens - Johnson syndrome. **Indian Pediatrics**, v.34, p. 831-835, 1997.
- BASTUJI-GARIN, S. et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. **Archives of Dermatology**, v.129, p. 92-96, 1993.
- BRAUN-FALCO, O. et al. Erythematous-papulo-squamous diseases. In: **Dermatology**. 4nd ed. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1996. P. 571-647.
- CAPRONI, M. et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis. **British Journal of Dermatology**, v.155, p.722-728, 2006.
- CHILD, F. J. et al. Rowell's syndrome. **Clinical and Experimental Dermatology**, v.24, p.74-77, 1999.
- COTE, B. et al. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. **Archives of Dermatology**, v.131, p.1268, 1995.
- EGAN, CA. et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.40, n.3, p.:458- 461, 1999.

FAVROT, C. et al. Parvovirus infection of keratocytes as a cause of canine erythema multiforme. **Veterinary Pathology**, v. 37, n.6, p. 647-649, 2000.

FREEDBERG, I.M. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5. Ed.** New York: McGraw-Hill, 1999.

FRIEDMANN, P.S. et al. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. **Archives of Dermatology**, v. 130, p. 598- 604, 1994.

FRITSCH, P.O.; RUIZ-MALDONADO. Erythema multiforme. In: FREEDBERG, I. M. et al. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5nd ed.** New York: McGraw-Hill, 1999, p. 636.

FRITSCH, P.O.; RUIZ-MALDONADO. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: FREEDBERG, I. M. et al. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5nd ed.** New York: McGraw-Hill, 1999, p. 644.

FRITSCH, P. O.; SIDEROFF, A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 1, p. 349-360, 2000.

FRITSCH, P. O.; RUIZ-MALDONADO. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: FREEDBERG, I. M. et al. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6nd ed.** New York: McGraw-Hill, 2003, p. 543- 557.

GINN, P. E.; MANSELL, J. E. K. L; RAKICH, P. M. The skin and appendages. In: JUBB; KENNEDY; PALMER'S **Pathology of domestic animals.5nd ed.** New York: Elsevier Saunders, 2007. p. 656.

GOBER, M. D. et al. The herpes simplex virus gene pol expressed in herpes- associated erythema multiforme lesions upregulates/ activates SP1 and inflammatory cytokines. **Dermatology**, Basel, v.215, n.2, p. 97-106, 2007.

GOMES et al. Eritema Multiforme- Atualizações. **Revista Brasileira de Patologia Oral**, v. 2, n.4, p.28-33, 2003.

GONTIJO, B.; BITTENCOURT, F. V.; LOURENÇO, L. F. S. Manifestações cutâneas decorrentes do uso de drogas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, p. 307- 317, 2006.

GROSS, T. L. et al. **Veterinary Dermatopathology: A Macroscopic and Microscopic Evaluation of canine and feline skin disease.** St. Louis: Mosby-Year Book, 1992. p. 544.

GROSS, T. L. et al. **Skin Diseases of the dog and cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis.** 2. ed. Oxford: Blackwell Science, 2005. 895 p.

HINN, A. C. et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in the dog: Clinical classification, drug exposure, and histopathologic correlations. **Journal of veterinary allergy and clinical immunology**, v. 6, p.13, 1998.

HUBERT, B. et al. Immunohistochemical and molecular analysis of cutaneous lesions in distemper, parvovirus and canine herpes virus. **Proceedings of the 18th ESVD/ECVD Meeting**, Nice, p. 241, 2002.

IHRKE, P. J. Cutaneous adverse drug reactions. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 19, p. 87-92, 1996.

ITOH T. et al. Erythema multiforme possibly triggered by food substances in a dog. **Journal of the veterinary medical science/ the Japanese society of veterinary Science**, v. 68, n. 8, p. 869-871, 2006.

LO RUSSO. et al. Diagnostic pathways e clinical significance of desquamative gingivitis. **Journal of Periodontal**, v. 79, p. 4-24, 2008.

MASON, K. V. Cutaneous drug eruptions. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal practice**, v. 20, p. 1633, 1990.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K. Doenças cutâneas autoimunes e imunomediadas. In: _____ **Dermatologia de pequenos animais: Atlas colorido e guia terapêutico**. 2. Ed. São Paulo: Roca, 2003.p. 219- 225.

MEDLEAU, L. et al. Erythema multiforme and disseminated intravascular coagulation in a dog. **Journal of the American animal hospital association**, v. 26, p. 643, 1990.

NERY, J. A. C.; GARCIA C. C.; WANZELLER, S. H. O. Características clínico - histopatológicas dos estados reacionais da hanseníase em pacientes submetidos à polimioterapia (PQT). **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 74, p. 27-33, 1999.

NISHIO, D. et al. T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. **Journal Of Dermatological Science**, v. 48, p. 25-33, 2007.

NOLI, C. et al. Apoptosis in selected skin diseases. **Veterinary Dermatology**, v. 9, p. 221, 1998.

OLIVRY, T., personal communication, 2001

PAQUET, P. et al. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. **Archives of Dermatology**, v. 130, p. 605-608, 1994.

PAQUET, P; PIÉRAUD, G. E. Epidermal calprotectin in drug-induced toxic epidermal necrolysis. **Journal of cutaneous pathology**, v. 26, n. 6, p. 301- 305, 1999.

PAQUET, P; PIÉRAUD, G. E. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: A comparative study. **The American Journal Dermatopathology**, v. 19, n. 2, p. 127- 132, 1997.

PAQUET, P; PIÉRAUD, G. E. Soluble fractions of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and their receptors in toxic epidermal necrolysis: A comparison with second-degree burns. **International journal of molecular medicine**, v. 1, n. 2, p.459- 462, 1998.

ROSENBAUM, M. R; KERLIN, R. L. Erythema multiforme major and disseminated intravascular coagulation in a dog following application of a d-limonene-based insecticidal dip. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 207, n. 10, p. 1315-1319, 1995.

ROSENKRANTZ, W. S. Cutaneous drug reactions. In: GRIFFIN, C. E. et al. **Current Veterinary Dermatology**. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993.

ROUJEAU, J. C. et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.23, n. 6, p. 1039- 1058, 1990.

ROUX, S. C. et al. Stevens- Johnson syndrome followed by Gougerot-Sjogren syndrome. **Presse Medicale**, Paris, v. 30, n. 11, p. 531- 532, 2001.

RZONY, B. et al. Histopathologic and epidemiological characteristics of patients with erythema exsudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **The British Journal of dermatology**, v. 135, n. 1, p. 6- 11, 1996.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H. Erythema multiforme in a dog causes by a commercial nutraceutical product. **Journal of Veterinary Clinical Science**, v. 1, p. 16-21, 1999.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H. Erythema multiforme in dogs and cats: literature review and case material from the Cornell University College of Veterinary Medicine (1988- 96). **Veterinary Dermatology**, v. 10, p. 297-309, 1999.

SCOTT, W. D. et al. Immune- mediated dermatoses is domestic animals: Ten years after. **Part II. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 9, p.539, 1987.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. Immune mediated disorders, erythema multiforme. In: _____ **Small Animal Dermatology**. 6nd ed. Philadelphia: Saunders, 2001, p. 729-740.

SCOTT, D. W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C. E. Immune-mediated skin disorders, p.667-779. In: _____ **Small Animal Dermatology**. 5nd ed. Philadelphia: Saunders, 2001, p. 1528.

SCOTT, D. W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C. E. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 5nd ed. Philadelphia: Saunders, 1995. 1552 p.

SCOTT, D. W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C. E. **Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**, 6nd ed. Philadelphia: Saunders, 2001. 1520 p.

SCULLY, C.; BAGANB, J. Oral mucosal diseases Erythema multiforme. **The British journal of oral and maxillofacial surgery**, v.46, n. 2, p. 90-95, 2008.

VAN DER LINDE-SIPMAN, J. S. et al. Generalized AA-amyloidosis in Siamese and Oriental cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 56, n. 1, 1997.

VAN HEES J. et al. Levamisole- induced drug eruptions in the dog. **Journal of the Americal Animal Hospital Association**, v. 21, p. 255, 1985.

VIARD, I. et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockage of CD95 with human intravenous immunoglobulin. **Science**, v. 282, p. 490- 493, 1998.

WANKE, N. C. F. et al. Eritema polimorfo; revisão de 47 casos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 66, n. 1, p. 29-31, 1991.

WILLIAMS, P. M.; CONKLIN, R.J. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. **Dental Clinics of North America**, v. 49, n. 1, p. 67-76, 2005.

WOLDEMESKEL, M. et al. Canine parvovirus-2b-associated erythema multiforme in a litter of English Setter dogs **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 23, n.1, p. 576-580, 2011.

YAGER, J.A.; SCOTT, D.W. The skin and appendages. In: JUBB, K.V.F. et al. **Pathology of domestic animals**. 4nd ed. New York: Academic Press, 1993. p. 531-738.

YEUNG, A. K.; GOLDMAN, R. D. Use of steroids for erythema multiforme in children. **Canadian Family Physician**, v. 51, p. 1481-1483, 2005.