

Eritema multiforme – uma revisão

Erythema multiforme – a review

Débora Máximo das Neves Luna¹
Alessandra Albuquerque Tavares de
Carvalho²

RESUMO

O estudo das dermatoses constitui, na atualidade, uma área de grande interesse científico-odontológico, tendo em vista que as lesões bucais podem representar sinais prodrômicos ou co-existirem com a enfermidade. Estão incluídas neste contexto, o pénfigo, o grupo das lesões penfigóide, o líquen plano, o lúpus eritematoso e o eritema multiforme. O eritema multiforme (EM) ou polimorfo é um processo inflamatório agudo que apresenta lesões cutâneo-mucosas características. Representa uma enfermidade de interesse para Odontologia, tendo em vista a relativa manifestação dessa doença na cavidade oral, freqüentemente precedendo as lesões cutâneas e, por vezes, de forma exclusiva durante todo o curso da afecção. Os casos mais severos da doença representam grave comprometimento mucoso e profunda alteração do estado geral, sendo algumas vezes fatal. A maioria dos autores concorda que o diagnóstico do EM baseia-se principalmente nos seus achados clínicos e na história da doença, o que faz com que o Cirurgião Dentista tenha um papel fundamental no diagnóstico e na instauração de um tratamento adequado. O presente trabalho apresenta uma revisão literária do EM, incluindo os seus principais aspectos etiológicos, clínico-patológicos, bem como os métodos de diagnóstico, conduta terapêutica e prognóstico.

Palavras-chave: Eritema Multiforme; Desordem imunologicamente mediada; Síndrome de Stevens-johnson

ABSTRACT

The study of skin is, in actuality, an area of great scientific interest-dental in order that the oral lesions may represent signals prodrômicos or co-exist with the disease. They are included in this context, the pemphigus, the group of injuries penfigóide, the lichen plan, the lupus erythematosus and erythema multiforme. The erythema multiforme (MS) is a polymorphous or acute inflammatory process that gives skin lesions-mucous characteristics. It is a disease of interest to Dentistry, for the relatively manifestation of that disease in the oral cavity, often precedes the skin lesions and sometimes to an exclusive throughout the course of the disease. In addition to the more severe cases of the disease pose serious commitment mucous and general state of profound change, and sometimes fatal. Most authors agree that the diagnosis of EM is mainly based on their clinical findings and history of the disease, which causes the Surgeon Dentist has a key role in the establishment of diagnosis and appropriate treatment. This paper presents a literary review of EM, including its main aspects etiological, clinical and pathological as well as the methods of diagnosis, prognosis and therapy conduct.

Key words: Erythema multiforme; Immunologically mediated disorders; Stevens-Johnson syndrome

1 – Cirurgiã-dentista
2 - Professora Doutora em Estomatologia,
Universidade Federal de Pernambuco
(UFPE). Recife, PE, Brasil.

Correspondência:
Alessandra A.T. Carvalho
Pós-graduação em Odontologia UFPE
Av. prof. Moraes Rego 1235
Cidade Universitária, Recife-PE
e-mail:at.carvalho@uol.com.br

INTRODUÇÃO

O estudo das dermatoses constitui, na atualidade, uma área de grande interesse científico-odontológico, tendo em vista que as lesões bucais podem representar sinais prodrômicos ou co-existirem com a enfermidade. Estão incluídos neste contexto, o pénfigo, o grupo das lesões penfigóide, o líquen plano, o lúpus eritematoso e o eritema multiforme^{1,2}.

O Eritema Multiforme compreende um grupo raro de desordens inflamatória aguda

caracterizada por acometer a pele e/ou membranas mucosas com o aparecimento de máculas vermelhas (eritema) que evoluem para vesículas, bolhas e úlceras (multiforme)^{1,3,4}. Ocasionalmente pode haver envolvimento sistêmico e comprometimento da vida principalmente nos tipos mais severos da doença⁴.

Esta entidade foi primeiramente descrita por Ferdinand Von Hebra, na metade do século XIX, como uma doença cutânea auto-limitada caracterizada por lesões na pele polimórficas⁵.

Atualmente, o EM pode ser definido como uma reação de hipersensibilidade imunomediada a um número bastante variado de agentes, caracterizada pelo aparecimento súbito e agudo de lesões eritemato-pápulo-vésico-bolhosas e lesões em forma de alvo na pele e/ou mucosas, freqüentemente recorrente, auto-limitada e simétrica⁶⁻⁹.

O EM pode atingir indivíduos de qualquer idade¹, porém é mais comum em adultos jovens e saudáveis do sexo masculino^{1,3,10}, ocorre raramente em pessoas com idade inferior a três anos ou superior a 50 anos, não havendo predisposição de ordem racial¹. A incidência é de aproximadamente 0,01 % -1% pessoas por ano com um pico de incidência em homens entre 20 e 40 anos de idade¹¹.

A fim de elevar o conhecimento científico do Cirurgião-Dentista acerca do Eritema Multiforme (EM), tendo em vista a relativa manifestação dessa doença na cavidade oral, por vezes, de forma exclusiva, o presente trabalho apresenta uma revisão literária do mesmo, incluindo os seus principais aspectos etiológicos, clínico-patológicos, bem como, os métodos de diagnóstico, conduta terapêutica e prognóstico.

REVISÃO DE LITERATURA

Classificação

O EM pode ser subdividido em duas categorias, o Eritema multiforme menor (EMm) e o Eritema multiforme major (EMM)³. Alguns autores citam uma terceira categoria do EM com envolvimento apenas da mucosa oral, o Eritema multiforme oral (EMO)¹².

Para alguns autores o EMM pode ser chamado de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)¹³, para outros, esta entidade é considerada distinta daquela^{1,3,6,12}. Existe outra desordem relacionada ao EM considerada a mais severa condição é a chamada Necrólise epidérmica tóxica (NET)⁶. Há quem acredite que EM, SSJ e NET são estágios evolutivos de uma mesma doença referida como espectro EM/SSJ/NET⁶. Porém, atualmente tem aumentado as evidências de que EM/SSJ/NET são entidades distintas uma vez que apresentam epidemiologia, etiologia, histopatologia e manifestações clínicas diferentes^{6,14}.

Eritema multiforme menor

O EM menor representa a forma benigna da enfermidade. As lesões afetam principalmente a pele, sendo as mucosas pouco comprometidas. O curso pode ser afebril, com conservação do estado geral³.

É caracterizado por envolvimento simétrico nas extremidades e predominantemente afeta os membros extensores, se espalhando para o tronco e membranas mucosas. A duração é de aproximadamente 2-4 semanas¹³.

Eritema Multiforme Major

O EM major as lesões cutâneas e mucosas são mais extensas e requerem tratamento médico^{1,3,9,12}. Possui curso de 1-14 dias acompanhada de febre, cerca de 5-10 % a taxa de mortalidade e o envolvimento pulmonar faringiano e renal podem ocorrer¹⁵.

Constitui um tipo mais severo da doença, o grave comprometimento mucoso, a profunda alteração do estado geral e a maior freqüência e gravidade das lesões viscerais representam as características diferenciais mais importantes da forma maior com relação à menor³.

Eritema Multiforme Oral

O EM oral (EMO) é reconhecido por causar ulcerações crônicas na mucosa assim como, líquen plano erosivo e doenças imunológicas, porém, EMO é raro porque ocorre como única característica, sem as lesões clássicas em alvo na pele¹².

Porém, é caracterizado por ser recorrente ou crônico com inchaço ou erosão e permanecem por um significativo período de tempo, normalmente estão relacionadas a infecções, drogas, radiação, malignidade e estresse emocional, as lesões são limitadas a cavidade oral e lábios e consiste de áreas de eritema, erosões, úlceras e placas hiperkeratóticas¹⁵.

Síndrome de Stevens-Johnson

Relatada pela primeira vez em 1922 por Steven e Johnson a Síndrome de Stevens-Johnson é uma grave variante do EM que normalmente envolve a pele em grandes extensões, apresenta um envolvimento mucocutâneo muito extenso progredindo para a morbidade^{1,3,12}. A SSJ é considerada uma das mais severas doenças

mucocutânea com manifestações oftalmológicas^{3,16,17}.

A SSJ representada por erosões mucosas e máculas purpúricas cutâneas disseminadas, freqüentemente confluentes, com o sinal de Nikolsky positivo e destacamento epidérmico limitado a menos de 10% da superfície corporal¹⁷.

EM Maior X SSJ

Enquanto o EM compreende os casos recorrentes, pós-infecciosos (especialmente relacionados ao herpes simples e ao micoplasma), ou eventualmente relacionados com exposição a fármacos, com baixa morbidade e sem letalidade, a SSJ constitui uma reação adversa grave a droga, com alta morbidade e prognóstico reservado em muitos casos¹⁷.

Necrólise epidérmica tóxica (NET)

Descrita por Lyell (1956) como uma condição caracterizada por uma "queimadura" extensa da epiderme, a síndrome de Lyell ou necrólise epidérmica tóxica (NET) constitui uma variante gravíssima e, muitas vezes, fatal do EM, é considerada severa e apresenta um envolvimento mucocutâneo muito extenso progredindo para a morbidade^{1,3,12}.

A NET caracteriza-se por múltiplas vesículas ou bolhas grandes aglutinadas e flácidas, com separação entre a epiderme e derme e posterior desprendimento de toda a pele e membranas mucosas afetadas, descamação, semelhante à queimadura de segundo grau, freqüentemente associada ao uso de medicamentos e quadro complicado por infecção secundária.¹ A NET mostra um envolvimento difuso, com necrose e acomete mais que 10% da superfície corpórea⁶.

Etiologia

O EM inicia-se como uma reação primária a antígenos¹². Estes antígenos podem ser induzido por drogas [drug-induced erythema multiforme (DIEM)]¹⁸ ou por variados tipos de infecções inclusive virais, bacteriana, fúngicas¹, e parasitária^{1,3}. Quando o EM está associado a episódios recorrente do vírus herpes simplex (HSV) dá-se o nome de HAEM (HSV- associated erythema multiforme)^{3,8}. Clinicamente não podemos distinguir HAEM e DIEM^{8,19}.

Em geral, parece existir uma associação

entre o agente etiológico e a severidade da doença. Então, agentes virais tendem a desencadear EM minor e major enquanto que reação a drogas parece estar mais envolvida com a síndrome de Stevens-Johnson e NET⁶.

As causas infecciosas geralmente estão implicadas com o EM na sua forma minor e acomete as crianças com mais freqüência⁽¹⁵⁾. Dentre as causas infecciosas, relacionam-se ao EM com maior freqüência, as infecções virais, especialmente, a infecção recidivante pelo vírus do herpes simples, que pode atingir uma freqüência de até 60% dos casos¹⁵.

Outro agente indutor de EM é o uso de certos medicamentos o seu uso está mais relacionados à causa do EM major e à ocorrência em adultos⁸.

Existem outras causas desencadeante do EM documentadas na literatura como teste tuberculínico¹⁹, vacinas para difteria e tétano²⁰, radioterapia craniana²¹, infecção por rubéola²², contato com a planta hidrogen cyanamide (Dormex[®])²³, radioterapia em usuários de fenitoína²⁴, uso de paraphenylenediamina (PPD)⁹, uso de cocaína¹ e radiação ultravioleta (UV)²¹.

Manifestações Clínicas

Quase sempre se distribuem de maneira simétrica, principalmente nas mãos, braços, pernas, pés, face e pescoço, possuindo tamanho variável e aspecto de anéis concêntricos. Tais alterações podem ocorrer em qualquer região da pele, e também na mucosa bucal, conjuntiva e mucosa genital¹.

Possuem aspecto de placas de coloração eritemo-purpúrica, apresentando na superfície, na maioria das vezes bolhas de conteúdo seroso, que ocupam o centro da lesão, dispostas em círculos concêntricos (lesões em "alvo", "íris", "olho de boi" ou "Herpes Iris de Bateman") e tamanho variado (de alguns milímetros a vários centímetros) outras vezes, comprometimento cutâneo extenso caracterizado por lesões maculares eritemato-violáceas de tamanhos e formas variadas. Várias unidades de lesões, geralmente simétricas, podem apresentar prurido², e podem envolver com discreta descamação e pigmentação residual¹⁶.

As lesões mucosas são bastante comuns, incluindo as da boca. Qualquer área da boca pode ser atingida, sendo a localização preferencial os lábios, seguidos da língua e mucosa jugal. No entanto,

nenhuma estrutura bucal pode ser considerada resistente. Estas lesões muitas vezes aparecem antes das lesões da pele².

O aparecimento das lesões 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 fibrinopurulento ou pseudomembrana, (escamocrostas pseudomembranosas ou hemorrágicas) comumente se assemelham a úlceras aftosas².

Outros sintomas e complicações que podem estar associados à enfermidade são alterações da visão, incluindo diminuição do lacrimejamento, dor, ardor, prurido e secreção ocular podendo ocasionar defeitos permanentes e até perda da visão³.

Etiopatogenia

O dano cutâneo possivelmente origina-se de uma reação imuno-mediada por linfócitos T citotóxicos e por células mononucleares que induzem a apoptose dos ceratinócitos, os quais apresentam antígenos não-próprios em suas superfícies, conseqüentemente há uma vesiculação sub-epitelial ou intra-epitelial e o aparecimento de bolhas e ulcerações³.

As lesões do tipo máculo-papular não apresentam degeneração das células epidérmicas, mas exibe um infiltrado inflamatório inespecífico de células T interposto por cadeias de eosinófilos¹⁰.

Estudos recentes, indicam que a reação imuno-mediada difere em relação ao agente desencadeante, ou seja, HAEM e DIEM apresentam patogenias distintas^{7,25}.

No eritema multiforme associada a herpes ou HAEM, a lesão é livre de vírus, porém apresenta fragmentos de DNA viral. Imafuku²⁶ já afirmava que provavelmente fragmentos de DNA-HSV na pele ou mucosa precipitasse a doença. Atualmente, sabe-se que células CD34+ (que são precursoras das células de Langerhans) transportam estes fragmentos de DNA-HSV para o epitélio²⁷. Estes fragmentos são depositados nas áreas lesionais da pele o que juntamente com a expressão do pol protéico de HSV provoca o acúmulo de células T CD4+ caracterizadas pela resposta T helper (Th1) e conseqüentemente inflamação não-específica que associada com a produção de INFγ e TGF-β um conhecido mediador de

inflamação da pele, leva à destruição dos queratinócitos^{7,15,27-30}. Além disso o próprio pol gênico induz também um aumento da inflamação⁷.

Sabe-se que nas erupções mediada por medicamentos, a população de células T circulante encontra-se anormal e células T reativas na periferia migram para a pele e induz dermatite como conseqüência da resposta imunológica e inflamatória.³¹ O alteração das células T periféricas depende de cada tipo de droga³².

As lesões na necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens- Johnson parece estar envolvidos com destruição do epitélio secundariamente, via expressão de sinal de apoptose Fas/FasL, sistema CD40/CD40L, perforinas, granzima B e TNF-α secretando linfócitos CD8+ e TCD4+¹⁴.

Histopatologia

Sob o ponto de vista histopatológico, o EM revela uma vesiculação subepitelial ou intraepitelial normalmente vista em associação com ceratinócitos basais necróticos^{8,16,33}. Algumas vezes, alterações vasculares variando desde infiltrado inflamatório misto de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos perivascular^{8,16} até paredes vasculares espessadas e invadidas por células inflamatórias com ocasional extravasamento de hemácias e necrose fibrinóide¹⁶. A derme superior pode estar edematosa e com extravasamento de eritrócitos dentro da derme papilar^{16,33}.

Pode haver deposição perivascular de IgM, C3 e fibrina. Porém estes achados também podem indicar outras desordens além do EM o que o torna não específico^{1,3}.

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, na distribuição simétrica típica, especialmente, se há uma história de fatores de risco a enfermidades associadas, no estudo anatomopatológico compatível e, principalmente, exclusão de outros casos^{7,8}. Características histológicas e o sinal de Nikolski também contribuem na elucidação do caso, mas não são consideradas específicas²⁵.

Devido ao potencial de gravidade do eritema multiforme, a detecção precoce e a imediata suspensão do agente causal são

fundamental para a redução da morbidade associada a esta afecção¹⁰.

Contudo, freqüentemente são empregados estudos de laboratório com o objetivo de averiguar a presença de doenças sistêmicas associadas, o poder alérgico de substâncias suspeitas, bem como para eliminar a suspeita de doenças com aspecto clínico semelhante³⁴. Grande parte dos eritemas multiformes fica sem diagnóstico etiológico. É importante coletar a sorologia para lues, especialmente frente à exposição de risco, para afastar lues secundária³³.

Testes sorológicos indicam elevação nas gamaglobulinas e velocidade de sedimentação eritrocitária, leucocitose e eosinofilia. Exames radiográficos também podem ser realizados na presença de sintomas respiratórios, especialmente se há suspeita de infecção pulmonar⁸.

O diagnóstico diferencial do EM é feito com o herpes simples, a estomatite aftosa recorrente, *Mycoplasma pneumoniae*, HSV, síndrome de Beçet¹⁵, a pitíriase rosa, a urticária simples, o pênfigo vulgar, a sífilis secundária, a dermatite herpetiforme, a erupção polimórfica da gravidez, o líquen plano e com as manifestações clínicas da leucemia^{8,33}.

O aspecto clínico do EM dificulta a sua diferenciação de outras desordens como pênfigo e penfigóide. Os fatores mais sugestivos de EM são: início agudo (ou natureza recorrente); Lesões orais tipicamente erosivas e localizadas na região anterior e lesões pleomórficas na pele³.

Tratamento

O tratamento é controverso, em relação ao EMm alguns autores recomendam aciclovir em casos onde infecção pelo HSV é suspeito^{15,27} e tetraciclina no EM causado por *Mycoplasma pneumoniae*³. Para Yeung, Goldman¹³ o tratamento preconizado no EMm é o alívio dos sintomas.

Na maioria dos casos, o EM menor regride espontaneamente em aproximadamente três semanas. Já o EM maior pode requerer até seis semanas para se resolver. Por se tratar de uma doença autolimitada, cujas lesões curam-se espontaneamente, o prognóstico do EM é bom, entretanto, pode recidivar (taxa de recorrência próxima a 40%). Tal recidiva é mais comum de ocorrer nos casos de EM menor. As cicatrizes têm ocorrência rara e, quando aparecem, estão relacionadas à síndrome de Stevens-Johnson, a qual afeta

mais a mucosa bucal. Casos de hipopigmentação ou hiperpigmentação também podem aparecer^{7,8}.

Corticosteróides são freqüentemente utilizados⁸. Porém em alguns casos não se observa resposta satisfatória. De acordo com Criado et al.¹⁷ os corticosteróides só deverão ser ministrados nas primeiras 48 horas do início do quadro, não se mostrando benéficos após esse período, por retardar a epitelização e, aumentar o catabolismo protéico, além de aumentar o risco de infecções.

CONCLUSÃO

O Eritema multiforme é uma rara reação de hipersensibilidade a uma variedade de antígenos que acomete a pele e/ou membranas mucosas, principalmente a mucosa oral, de diagnóstico e características clínicas não específicas e que deve sempre ser considerada como hipótese diagnóstica uma vez que apresenta variações clínicas graves, e algumas vezes fatais. Tendo em vista a relativa manifestação dessa doença na cavidade oral, por vezes, de forma exclusiva, a participação do cirurgião-dentista se mostra imprescindível para a detecção precoce desta condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gontijo B, Bittencourt FV, Lourenço LFS. Manifestações cutâneas decorrentes do uso de drogas. *An Bras Dermatol* 2006; 81: 307-17.
2. Roux Serratrice C. et al. Stevens-Johnson syndrome followed by Gougerot-Sjogren syndrome. *Presse Med* 2001; 30:531-2.
3. Scully C, Baganb J. Oral mucosal diseases Erythema multiforme. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 2008; 46: 90-95.
4. Al-Johani KA, Fedele S, Porter SLF. Erythema multiforme and related disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007; 103: 642-54.
5. Von Hebra F. On diseases of the skin including the exanthemata. London; New Sydenham Society; 1866.
6. 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.
7. Gober MD, Laing JM, Burnett JW, Aurelian L. The Herpes Simplex Virus Gene Pol Expressed in Herpes-Associated Erythema Multiforme Lesions Upregulates/Activates SP1 and Inflammatory Cytokines *Dermatol* 2007; 215: 97-106.
8. Gomes DQS et al. Eritema Multifome – Atualizações. (on line). Disponível em URL: <http://www.patologiaoral.com.br/texto42.asp> (2008 abr 10)
9. Balato A, Patruno C, Balato N, Gallo L, Ayala F. Erythema multiforme-like eruption because of para-

- phenylenediamine. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 65–66.
10. Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 67–76.
 11. Schopick E, Cavanaugh K. Cases from the Osler medical service at Johns Hopkins University. *Am J Med* 2004; 116: 349.
 12. Ayangco L, Rogers RS. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 2003; 21: 195–205.
 13. Yeung AK, Goldman RD. Use of steroids for erythema multiforme in children. *Canadian Family Physician* 2005; 51: 1481–83.
 14. 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 Dermatol* 2006; 155: 722–728.
 15. Gomes DQS et al. Eritema Multifome – Atualizações. (on line). Disponível em URL: <http://www.patologiaoral.com.br/texto42.asp> (2008 abr 10)
 16. Wanke NCF, Fernandes L, Rodrigues L, Maceira JMP. Eritema polimorfo; revisão de 47 casos. *An Bras Dermatol* 1991; 66: 29–31.
 17. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I -anafilaxia e reações anafilatóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). *An bras Dermatol* 2004; 79: 471–488.
 18. Dalle S, Skowron F, Ronger-Savle S, Balme B, Thomas L. Erythema multiforme induced by fluconazole. *Dermatology* 2005; 211: 169.
 19. Leaute-Labreze C et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 83:347.
 20. Frederiksen MS. Erythema multiforme minor following vaccination with paediatric vaccines. *Scan J Infect Dis* 2004; 36: 154.
 21. Wohrl S, Loewe R, Pickl WF, Stingl G, Wagner SN. EMPACT syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 39–43.
 22. Bernadini ML. Erythema multiforme following live attenuated trivalent measles-mumps-rubella vaccine. *Acta Derm Venereol* 2006; 86:359
 23. Inamadara AC, Palit A. Cutaneous reactions simulating erythema multiforme and Stevens Johnson syndrome due to occupational exposure to a plant-growth regulator. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2007; 73: 330–32.
 24. Yoshitake et al. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome following radiotherapy. *Radiat Med* 2007; 25: 27–30.
 25. Lo Russo et al. Diagnostic pathways e clinical significance of desquamative gingivitis. *J Periodontol* 2008; 79: 4–24.
 26. Imafuku S, Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Expression of herpes simplex virus DNA fragments located in epidermal keratinocytes and germinative cells is associated with the development of erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1997; 109:550–556.
 27. Ono F, Sharma BK, Smith CC, Burnett JW, Aurelian L. CD34+ cells in the peripheral blood transport herpes simplex virus DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme (HAEM). *J Invest Dermatol* 2005; 124: 1215–24.
 28. Aurelian L, Ono F, Burnett J. Herpes simplex vírus (hsv)- associated erythema multiforme (haem): a viral disease with an autoimmune component. *Dermatol on line J* 2003; 9:1.
 29. Malmstrom M et al. Herpes simplex virus antigens and multiforme responding to interferon alfa. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S18–21.
 30. Li AG, Lu SL, Han G, Hoot KE, Wang XJ. Role of TGF beta in skin inflammation and carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2006; 45: 389–396.
 31. Nassif A. et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 850–855.
 32. Nishio D, Izu K, Kabashima K, Tokura Y. T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. *Journal of Dermatological Science* 2007; 48: 25–33.
 33. Nery JAC, Garcia CC, Wanzeller SHO. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais da hanseníase em pacientes submetidos à polimioterapia(PQT). *An bras Dermatol* 1999; 74:27–33.
 34. Regezi JA, Sciubba JJ. Patologia bucal: correlações clinico-patológicas. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2000.