

## ERITEMA MULTIFORME, COLITE ULCEROSA E SALAZOPIRINA

O eritema multiforme é um síndrome cutâneo-mucoso cuja caracterização é essencialmente clínica e histológica. A sua expressão clínica é algo variável, mormente no que respeita à comparticipação das mucosas, intensidade das lesões e repercussão sobre o estado geral. A par de formas ligeiras, com nula ou escassa expressão mucosa, cursando sem febre ou com temperaturas subfebris, existem síndromas graves com lesões cutâneas frequentemente bolhosas e extensas lesões mucosas pluri-orificiais (síndrome de Stevens-Johnson) ou descolamentos epidérmicos confluentes simulando queimadura por líquidos em ebulição e com idênticas alterações mucosas (síndrome de Lyell). Febre alta, complicações oculares, respiratórias ou outras, acompanham estas formas *major* que podem evoluir ocasionalmente para a morte.<sup>1</sup>

O eritema multiforme pode ocorrer como manifestação aguda da reacção do enxerto contra o hospedeiro e a exocitose linfocitária com necrose de células epidérmicas, os depósitos perivascularares de IgM e C3 e os C3 na junção dermo-epidérmica sugerem provável intervenção de mecanismos imunológicos na sua patogenia, ainda mal esclarecida.<sup>1, 2</sup>

Muitos casos são idiopáticos mas numerosos microorganismos, medicamentos, produtos químicos, radiações e doenças várias, entre as quais a colite ulcerosa, têm sido apontados como possíveis factores etiológicos.<sup>1, 2</sup>

Sloan et al., em 1950,<sup>3</sup> parecem haver sido os primeiros a referir o eritema multiforme como complicação cutânea da colite ulcerosa. Isto foi posteriormente confirmado por Hightower et al.,<sup>4</sup> por Rankin et al.<sup>5</sup> e por Edwards e Truelove.<sup>6</sup> Contudo nenhum destes trabalhos contém informações clínicas que permitam ajuizar da actividade e extensão da doença intestinal ou da possível intervenção de medicamentos capazes de desencadear a erupção cutânea, bem como da existência concomitante de afecções com análogas potencialidades.

Em 1962 Kelley<sup>7</sup> descreveu com algum pormenor três doentes com colite ulcerosa em que se verificaram cinco surtos de eritema multiforme. Em todos houve um episódio precedido pela administração de sulfonamidas, mas houve igualmente dois surtos em que tal não ocorreu. Simultaneamente com as sulfonamidas havia administração doutros medicamentos, que do mesmo modo podiam explicar a erupção cutânea.

Em 1966 Cameron et al.<sup>8</sup> relataram quatro doentes com colite ulcerosa em quem ocorreram seis episódios de eritema multiforme. Um dos surtos precedeu de dois anos a sintomatologia intestinal e é duvidoso que tenha relação com esta. Quatro episódios foram precedidos pela administração de diversos fármacos, entre os quais sulfonamidas, mas também barbitúricos, antibióticos e outros. Um destes casos foi de novo mencionado por Johnson e Wilson,<sup>9</sup> que adicionaram ainda outra doente com colite ulcerosa de longa data e que sofria de toxémia gravídica no momento da erupção. Não há referência pormenorizada a esta paciente, nomeadamente no que respeita a medicações efectuadas.

Em 1977 Chapman et al.<sup>10</sup> relataram um caso em que a erupção acompanhou as manifestações iniciais da doença intestinal. Porém, tanto clínica como histologicamente parece tratar-se de síndrome de Sweet e não de eritema multiforme, facto de algum modo reconhecido pelos autores.

Dos dois casos que tivemos ocasião de observar directamente, um sofreu de necrólise epidérmica tóxica e havia sido medicado anteriormente com salazopirina, outro preparado sulfamídico, penicilina e complexo vitamínico. A segunda doente sofreu cinco ou seis episódios de eritema multiforme entre 1978 e 1982, dos quais apenas dois precedidos por sulfamidoterapia.

Na literatura há ainda registo de dois casos de eritema multiforme com complicações intestinais.<sup>11, 12</sup> No primeiro<sup>11</sup> as alterações inflamatórias, ulcerosas e pseudopolipóides da mucosa cólica, que persistiram para além da cura do quadro dermatológico, autorizam a hipótese alternativa de colite ulcerosa em fase activa inicial complicada por eritema multiforme. Só dados relativos à evolução ulterior deste caso permitiriam esclarecer a situação. Esta hipótese alternativa tem a sua razão de ser na quase inexistência de manifestações intestinais do eritema multiforme, à excepção deste e dum outro caso mais recente com desfecho mortal.<sup>12</sup>

A vinculação do eritema multiforme à colite ulcerosa depara com algumas dificuldades. A primeira é a sua incidência muito baixa, que permite conferir à associação um carácter fortuito. Depois uma elevada percentagem destes doentes toma salazopirina, e as sulfamidas são o fármaco mais frequentemente incriminado como causa de eritema multiforme. Daí a tentação de atribuir à salazopirina o papel principal, senão mesmo exclusivo, como o fizeram Cameron et al.<sup>8</sup> e outros autores na sua peugada. No entanto a salazopirina é um medicamento de larga e prolongada utilização na colite ulcerosa, pelo que a sua associação com o eritema multiforme pode ser desprovida de significado etiológico. A tê-lo, esperar-se-ia uma distribuição da erupção cutânea pelos períodos activos e quiescentes da doença intestinal, quiçá com predomínio nestes últimos, já que se trata de fármaco utilizado em terapêutica de manutenção. Curiosamente, não só um número apreciável de episódios de eritema multiforme teve lugar independentemente da administração daquele fármaco, como a maioria ocorreu em período de actividade da doença intestinal. A maior parte dos doentes já referidos sofria de formas extensas de colite ulcerosa. Embora o número de casos seja muito pequeno parece provável a existência de relação directa entre eritema multiforme e actividade e extensão da doença intestinal. Isto não exclui que alguns casos sejam de origem medicamentosa. A incriminação dum medicamento como causa de erupção cutânea determinada só pode ser estabelecida pela reprodução do quadro mediante readministração do fármaco, uma vez que todos os métodos laboratoriais tentados até à data se revelaram insatisfatórios. Ora se a provocação deliberada de reacções cutâneas circunscritas ou ligeiras é admissível, não o é a de síndromas graves e potencialmente mortais como os síndromas de Lyell ou de Stevens-Johnson. Resta-nos pois assumir uma posição de certa prudência e reserva na atribuição do eritema multiforme a causas específicas, julgando cada caso individual em função das circunstâncias que o redeiam. Erupções graves, em período de quiescência de doença intestinal e em doente sob sulfamidoterapia é, muito provavelmente, de etiologia medicamentosa e impõe-se procurar uma terapêutica alternativa. Pelo contrário, as erupções ligeiras, exclusiva ou predominantemente cutâneas, surgidas em período activo da colite, não são provavelmente de natureza medicamentosa e não obrigam à suspensão da salazopirina. O bom senso deve suprir, na medida do possível, as limitações actuais do diagnóstico etiológico.

L. Garcia e Silva  
Serviço de Dermatologia.  
Hospital de Santa Maria.  
Lisboa. Portugal.

## BIBLIOGRAFIA

- HUFF, J. C.; WESTON, W. L.; TONNESEN, M. G.: Erythema multiforme: A critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1983; 8: 763-775
- HOWLAND, W. W.; GOLITZ, L. E.; WESTON, W. L.; HUFF, J. C.: Erythema multiforme: Clinical, histopathologic, and immunologic study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1984; 10: 438-446.
- SLOAN, W. P. JR.; BARGEN, J. A.; GAGE, R. P.: Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: A review of 2000 cases. *Gastroenterology*, 1950; 16: 25-38.
- HIGHTOWER, N. C. JR.; BRODERS, C. JR.; HAINES, R. O.; MCKENNEY, J. F.; SOMMER, A. M.: Chronic ulcerative colitis. *Am. J. Dig. Dis.*, 1985; 3: 722, 861-876, 931-941.
- RANKIN, J. G.; GOULSTON, S. J. M.; BODEN, R. W.; MORROW, A. W.: Fulminant ulcerative colitis. *Quart. J. Med.*, 1960; 29: 375-390.
- EDWARDS, F. C.; TRUELOVE, S. C.: The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*, 1964; 5: 1-15.
- KELLEY, M. L. JR.: Skin lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Am. J. Dig. Dis.*, 1962; 7: 225-272.
- CAMERON, A. J.; BARON, J. H.; PRIESTLEY, B. L.: Erythema multiforme, drugs and ulcerative colitis. *Br. Med. J.*, 1966; 2: 1174-1178.
- JOHNSON, M. L.; WILSON, H. T. H.: Skin lesions in ulcerative colitis. *Gut*, 1969; 10: 255-263.
- CHAPMAN, R. S.; FORSYTH, A.; MACQUEEN, A.: Erythema multiforme in association with active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dermatologica*, 1976; 154: 32-38.
- CRAWFORD, G. M.; LUIKART, R. H.: Severe erythema multiforme with intestinal involvement. *JAMA*, 1949; 140: 780-781.
- BECK, M. H.; PORTNOY, B.: Severe erythema multiforme complicated by fatal gastrointestinal involvement following co-trimoxazole therapy. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1979; 4: 201.