Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia
© 2024 ASBAI



# Eritema multiforme: diagnóstico e tratamento

*Erythema multiforme: diagnosis and treatment*

**Sónia Pereira Garcia[1], Cristina Valente[1], Joana Barradas Lopes[1], Cátia Santa[1], Inês Lopes[1], Isabel Rosmaninho[1]**

**RESUMO**

O reconhecimento e tratamento adequado do Eritema Multiforme (EM) é um desafio. Nesta revisão, sumarizam-se os principais aspectos da etiologia, diagnóstico e tratamento do EM. O EM é uma doença imunomediada aguda e autolimitada, caracterizada por lesões cutâneas eritematosas tipicamente em forma de alvo, podendo as mucosas estar também afetadas. O EM acomete maioritariamente adultos jovens, do gênero feminino. A sua etiologia é variada, sendo o principal agente causal o Vírus Herpes Simplex (VHS). O diagnóstico de EM é clínico, baseado numa história clínica e exame objetivo cutâneo pormenorizado. A biópsia cutânea poderá ser realizada em caso de dúvidas no diagnóstico e o estudo analítico poderá apresentar alterações inespecíficas. A urticária surge como diagnóstico diferencial mais comum no EM. Nesta revisão abordam-se dois casos clínicos enviados pelos cuidados primários à consulta de Imunoalergologia. Quando perante um episódio agudo de EM, o tratamento consiste na remoção ou tratamento do fator causal. A maioria dos episódios resolve-se espontaneamente em poucas semanas. Todavia, em alguns casos, poderá ser necessário tratamento de alívio sintomático, nomeadamente, anti-histamínicos orais e corticoides tópicos ou sistêmicos nos casos mais graves. Quando o VHS é identificado como fator causal das várias recorrências de EM está indicada a profilaxia antiviral.

**Descritores:** Eritema multiforme, herpes simples, diagnóstico, diagnóstico diferencial.

**ABSTRACT**

The recognition and adequate treatment of erythema multiforme (EM) are challenging. In this review, we summarize the main aspects of the etiology, diagnosis, and treatment of EM. EM is an acute self-limited immune-mediated disease characterized by typically erythematous target lesions on the skin, although the mucous membranes may also be affected. It occurs predominantly in young female adults. The etiology varies, but the main causative agent is herpes simplex virus (HSV). Diagnosis is clinical, based on medical history and thorough skin examination. A skin biopsy may be performed in cases of doubtful diagnosis, and an analytical study may show nonspecific changes. Urticaria appears as a differential diagnosis in EM. This review addresses two clinical cases referred from primary care to the immunoallergology department. In acute episodes of EM, management is based on removal or treatment of the causative factor. Most episodes resolve spontaneously within a few weeks. However, in some cases, treatment for symptom relief may be necessary using oral antihistamines or topical and systemic corticosteroids in more severe cases. When HSV is identified as the causative factor in multiple EM recurrences, antiviral prophylaxis is indicated.

**Keywords:** Erythema multiforme, herpes simplex, diagnosis, differential diagnosis.

## Introdução

Neste artigo pretende-se fazer uma revisão da etiologia, diagnóstico e tratamento do Eritema Multiforme (EM), focando e discutindo dois casos clínicos referenciados pelos cuidados de saúde primários à consulta de Imunoalergologia.

O EM é uma doença imunomediada aguda e autolimitada, caracterizada por lesões cutâneas eritematosas tipicamente em forma de alvo, que atingem menos de 10% da superfície corporal[1]. A sua distribuição é centrípeta e simétrica, atingindo inicialmente os mem-

1. Unidade Local de Saude de Gaia e Espinho, Departamento de Imunoalergologia - Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal.

Submetido em: 15/05/2024, aceito em: 23/05/2024.

*Arq Asma Alerg Imunol. 2024;8(3):263-8.*

http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20240040

bros e depois o tronco. As lesões desenvolvem-se ao longo de alguns dias e, geralmente, resolvem ao fim de 3 a 5 semanas[2].

Em alguns casos as mucosas poderão estar acometidas por úlceras e bolhas, e sintomas sistêmicos, como febre e artralgias, poderão estar presentes, classificando-se estes casos de EM major. Nos casos sem acometimento das mucosas ou sintomas sistêmicos, classifica-se como EM minor[3].

Num elevado número de casos verifica-se a existência de vários episódios agudos (mais de 6 episódios por ano), designando-se de EM recorrente. O EM persistente é raro, consiste em episódios contínuos ao longo do ano e as lesões são caracteristicamente pápulas necróticas e bolhosas com envolvimento generalizado[3].

Os dados da prevalência de EM são limitados, embora estes apontem para que acometa < 1% da população, estimando-se que a maioria sejam adultos jovens (entre os 20 e os 40 anos) e havendo ligeira predominância do gênero feminino (1,5:1)[4].

## Etiologia

O EM pode desencadear-se devido a diversos fatores. Em cerca de 90% dos casos o fator etiológico são as infecções virais, bacterianas ou fúngicas. O agente infeccioso mais frequentemente implicado é o Vírus Herpes Simplex (VHS), correspondendo a cerca de 80% dos EM devidos a infecções[4]. O segundo agente infeccioso mais frequente é o *Mycoplasma pneumoniae*, que atinge principalmente crianças[5].

Os fármacos são o segundo fator etiológico mais comum (cerca de 10% dos casos), sendo os anti-inflamatórios não esteroides, as sulfonamidas e os antiepiléticos os fármacos mais frequentemente implicados[4].

Numa minoria dos doentes diagnosticados com EM, este pode também ser desencadeado por doenças autoimunes, neoplasias ou radiação[5].

Os casos em que o fator etiológico não é detectado designam-se de EM idiopático, mas estudos apontam que em cerca de 44% dos doentes diagnosticados com EM idiopático foi detectado ADN de VHS[6].

Segundo alguns estudos, os fenótipos HLA 36 e HLA 35 estão mais predispostos a desenvolver EM[3,4].

## Patogênese

Pensa-se que o mecanismo a partir do qual se desencadeia as manifestações clínicas típicas do EM variam ligeiramente conforme o fator precipitante em causa. A patogênese do EM está melhor estudada no caso específico do fator desencadeante ser o VHS[6].

O desenvolvimento de EM secundário à infecção por VHS parece dever-se à deposição de complexos imunes que leva a lesões cutâneas[4].

Aquando da reativação da infecção por VHS, o vírus é libertado na corrente sanguínea, sendo posteriormente fagocitado por células de Langerhans CD34+ e destas é transferido para os queratinócitos presentes na epiderme. A expressão de VHS nas células epidérmicas leva ao aumento da expressão de E-caderina na membrana das células epidérmicas e ao recrutamento de células Th1 CD4+. Estas iniciam uma cascata inflamatória pela produção de IFN-gama, com lise dos queratinócitos infectados e recrutamento de novas células T. Estes eventos levam a alterações na barreira cutânea que se caracterizam por lesões em alvo visíveis cerca de 7 a 21 dias após a infecção por VHS. De salientar que o EM em indivíduos com história de infecção por VHS não tem que se verificar em todas as recorrências de herpes labial[1,3].

## Manifestações clínicas

O EM caracteriza-se por lesões cutâneas em alvo com uma zona de necrose central, seguido de dois anéis eritematosos separados por uma zona edemaciada mais pálida. Estas lesões geralmente possuem dimensões menores que 3 cm e têm uma distribuição acral e simétrica, atingindo mais as superfícies extensoras dos membros e expandindo-se de forma centrípeta[3]. Muitas destas lesões podem ser acompanhadas de prurido ou sensação de queimor, mas na sua maioria são assintomáticas[4].

As lesões cutâneas surgem durante 3 a 5 dias, tendo uma duração entre 1 e 4 semanas, podendo deixar uma lesão residual hiperpigmentada pós-inflamatória que pode persistir meses[3].

As mucosas podem estar afetadas e as lesões típicas são eritema, erosões e bolhas[4].

Raramente existem sintomas prodrômicos, como febre e mialgias, mas quando existem estes antecedem as lesões cutâneas e/ou mucosas em 7 a 14 dias[3].

## Diagnóstico

O diagnóstico de EM é clínico mediante a história clínica e exame objetivo.

Na anamnese é importante questionar acerca do início das lesões, características, localização e sua evolução (agudo, autolimitado ou episódico). Importante saber o impacto nas atividades de vida diárias e existência ou não de fatores desencadeantes, nomeadamente história recente de VHS, sintomas respiratórios sugestivos de infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, ou administração recente de fármacos. É também importante questionar sobre a presença de lesões nas mucosas[3].

Após anamnese cuidada e exame físico cutâneo completo e detalhado é essencial para caracterizar as lesões e a sua distribuição, importante não se esquecer de avaliar todas as mucosas (oral, ocular e genital)[7].

No caso de dúvida diagnóstica, a biópsia cutânea poderá ser útil. Os achados histológicos incluem destruição das células basais, necrose dos queratinócitos e infiltrado linfocitário em volta dos vasos sanguíneos e na junção dermo-epidérmica. O edema papilar e extravasamento de glóbulos vermelhos também poderão ser visíveis numa fase inicial das lesões. A histologia da biópsia das lesões mucosas é semelhante às das lesões cutâneas. Os achados na microscopia de imunofluorescência são geralmente inespecíficos[4].

Laboratorialmente, nos casos mais graves, poderemos ter aumento da velocidade de sedimentação, leucocitose e disfunção hepática, no entanto, na grande maioria dos casos não se verificam alterações analíticas[3].

A pesquisa de anticorpos de VHS no sangue poderá ser útil no caso do doente não ser imune, uma vez que exclui o diagnóstico de EM secundário a infecção por VHS, no caso de se verificar imunidade para o VHS, este indica possibilidade, mas não confirmação do VHS como fator causal das lesões cutâneas[6].

## Diagnósticos diferenciais

As lesões cutâneas em alvo características do EM estão também presentes noutras patologias com atingimento cutâneo. Dentre estas, as mais comuns estão relacionados a seguir.

– *Urticária:* não raras vezes se acompanha de lesões em alvo semelhantes ao EM, mas em que a zona central da lesão geralmente se encontra sem alterações ou ligeiramente eritematosa, ao contrário do EM, em que a porção central se encontra necrosada; por outro lado as lesões de urticária são transitórias, com duração inferior a 24 horas e acompanhadas de prurido intenso, que não se verifica no EM[8,9];
– *Síndrome de Steven-Johnson* (SSJ): anteriormente abordado como um espectro mais grave do EM, recentemente é abordado como uma patologia distinta. A SSJ poderá mostrar uma necrose epidérmica mais extensa, sendo essencial o seu rápido diagnóstico pela possibilidade de complicações com risco de vida. Em relação às lesões cutâneas em alvo estas são máculas ao invés das pápulas, mais características do EM, além disso, a distribuição destas lesões na SSJ é centrífuga, tipicamente mais proeminente no tronco, com expansão para os membros[10];
– *Eritema fixo:* apresenta-se com lesões muito semelhantes ao EM, no entanto estas lesões são em menor número e são tipicamente precedidas pelo uso de fármacos, para além disso, histologicamente verifica-se uma extensão mais profunda do infiltrado inflamatório com menos neutrófilos[3];
– *Penfigoide bolhoso:* é uma patologia autoimune que para além de se acompanhar de lesões semelhantes à urticária também se acompanha de bolhas; histologicamente é visível um infiltrado eosinofílico espongiótico. Na investigação mais profunda verifica-se depósitos de IgG e C3 na membrana basal e também a presença de anticorpos BP180 e BP230[3];
– *Erupção polimorfa à luz:* é caracterizada por lesões cutâneas semelhantes ao EM, no entanto, estas ocorrem após a exposição à radiação ultravioleta e em zonas expostas, poupando a face e o dorso das mãos na grande maioria dos casos[3].

## Tratamento

Quando estamos perante um episódio agudo de EM o tratamento consiste na remoção ou tratamento do fator causal[1,3]. No entanto, no caso da infecção por VHS, o tratamento antiviral não altera o desenvolvimento e progressão do EM[3].

A maioria dos episódios resolve espontaneamente em poucas semanas. No caso das lesões de EM provocarem sintomas com impacto negativo na qualidade de vida, é necessário tratamento de alívio sintomático. Nomeadamente, poderá ser administrado anti-histamínico para alívio de prurido, corticoides tópicos cutâneos, gel bucal para diminuir a inflamação

e acelerar o processo de cicatrização das lesões, elixires bucais com mistura de lidocaína e difenidramina que funcionam como antissépticos para dificultar a penetração de agentes patogênicos nas lesões mucosas e, por outro lado, diminuir a dor[4].

Nos casos graves em que o tratamento tópico se verifica insuficiente, poderá ser administrado corticoide oral (prednisolona 40-60 mg/dia), durante 2 a 4 semanas. Se houver envolvimento ocular é imperativo referenciar à especialidade de Oftalmologia com brevidade para avaliação de complicações em longo prazo, nomeadamente cicatrizes conjuntivais ou alterações da visão[3].

Quando em presença de episódios recorrentes de EM é essencial a remoção do fator causal e o alívio sintomático nos episódios agudos. Nos casos em que se confirma o VHS como fator causal das várias recorrências de EM está indicada a profilaxia antiviral durante 6 meses até 1 a 2 anos, conforme resposta. O antiviral utilizado pode ser o aciclovir 400 mg, 2 vezes ao dia (nas crianças a dose é 20 mg/kg/dia), valaciclovir 500 mg, 2 vezes ao dia ou amciclovir 250 mg, 2 vezes ao dia. No caso da não resposta, estas doses poderão ser duplicadas. Se ainda assim não se obtiver resposta clínica e os sintomas tenham elevado impacto na qualidade de vida, poderão ser administrados outros fármacos como o micofenolato de mofetil, 1000-1500 mg, 2 vezes por dia; dapsona, 100-200 mg por dia; e azatriopina, 100-150 mg por dia[3].

Todos os casos poderão ser abordados em ambulatório, estando o internamento de doentes com EM reservado àqueles com incapacidade para se alimentarem devido às lesões extensas da mucosa oral. No caso de lesões nas mucosas que possam ser abordadas em ambulatório, é importante a sua reavaliação em duas semanas[7].

## Casos clínicos

### *Caso clínico 1*

Mulher, 38 anos, referenciada à consulta do serviço de Imunoalergologia por "urticária recorrente com lesões na face, joelhos, mãos e pés". Na consulta a doente referiu episódios recorrentes, com início na adolescência, de lesões cutâneas maculopapulares em alvo dispersas, mais concentradas na face e membros, associadas a algum prurido. A doente não identificava fator desencadeante e referia que cada episódio durava cerca de 3 semanas, tendo cerca de 3 episódios por ano e sendo medicada com anti-histamínico e corticoide oral com ligeira melhoria sintomática. Sem referência a antecedentes patológicos relevantes ou medicação habitual. Ao exame objetivo apresentava lesões cutâneas maculopapulares em alvo, com centro descamativo dispersas pelos membros, face e pescoço. As mucosas estavam poupadas (Figuras 1 e 2). Mais tarde, quando questionada, referiu episódios de herpes labial cerca de duas semanas antes do aparecimento das lesões cutâneas, apresentando serologia do HSV tipo 1 IgG positiva; estabeleceu-se, assim, o diagnóstico de EM desencadeado por infecção de VHS e iniciou-se tratamento com valaciclovir 500 mg, 2 vezes por dia. Desde então sem novos episódios de herpes labial nem lesões cutâneas de EM, tendo completado um ano de antiviral.

**Figura 1**
Lesões maculopapulares em alvo, com centro descamativo na face

**Figura 2**
Lesões maculopapulares em alvo, com centro descamativo no dorso das mãos

### *Caso clínico 2*

Adolescente do gênero masculino, referenciado à consulta de Imunoalergologia por "episódios recorrentes de urticária" com 3 anos de evolução e com cerca de 6 episódios por ano. Na consulta o doente referiu episódios recorrentes de lesões maculopapulares em alvo, pruriginosas com atingimento da face e membros superiores, referia o calor como possível fator desencadeante/agravante. Medicado por várias vezes com anti-histamínico e corticoide oral, ao início com resposta, mas nos últimos episódios sem resposta. Referia elevado impacto na qualidade de vida com absentismo escolar nos períodos de surto que duravam cerca de 1 semana, mas que só resolviam completamente ao fim de 3 semanas. Sem referência a antecedentes patológicos relevantes ou medicação habitual. Ao exame objetivo, apresentava lesões cutâneas em alvo, algumas com centro encrostado, outras com centro violáceo muito exuberantes na face e membros superiores, também presentes nos membros inferiores, mas em menor quantidade, apresentava lesões eritematosas e erosões na mucosa labial. Não havia atingimento de outras mucosas. Posteriormente, quando questionado referiu episódios de herpes labial cerca de 2 semanas antes do aparecimento das lesões cutâneas, apresentando serologia do HSV tipo 1 IgG positiva; estabeleceu-se, assim, o diagnóstico de EM desencadeado por infecção de VHS, tendo iniciado tratamento com valaciclovir 500 mg, 2 vezes por dia, para além do anti-histamínico e corticoide oral, sem novos episódios aos 3 meses.

## Discussão

Os casos clínicos descritos foram encaminhados para a consulta específica de Imunoalergologia com o diagnóstico de urticária. De facto, a urticária é uma doença cutânea que também pode cursar com lesões maculopapulares em alvo, no entanto estas lesões são transitórias e migratórias, geralmente respondem bem à terapêutica com anti-histamínico e corticoide, contrariamente ao EM.

Como acima descrito o principal fator etiológico é o VHS, sendo os episódios, na maioria destas situações, recorrentes. No entanto, a associação entre a infecção herpética e o EM nem sempre é fácil, considerando que a infecção por herpes labial é uma doença relativamente comum, não sendo valorizada pelos doentes, que nem todas as recorrências de infecção do VHS desencadeiam EM, e que o intervalo de tempo entre a infecção herpética e o aparecimento das lesões de EM é em média de duas semanas.

O tratamento efetuado foi inicialmente sintomático, mas após esclarecimento do fator etiológico e, tendo os doentes várias recorrências, realizou-se tratamento dirigido com antiviral com melhoria e desaparecimento das lesões, sem recidiva até à data.

## Conclusão

O EM é uma doença autolimitada caracterizada por lesões cutâneas em alvo. Em 90% dos casos o fator etiológico é infeccioso, e destes o agente mais comumente implicado é o VHS. A sua patogênese, embora ainda não totalmente esclarecida, deve-se à deposição de imunocomplexos na barreira cutânea. O diagnóstico é clínico e raramente se recorre à biópsia cutânea.

O tratamento é a remoção do fator causal ou seu controle (VHS), podendo este ser acompanhado de corticoide e anti-histamínico para alívio sintomático. Nos casos mais graves pode ser necessário tratamento imunossupressor, mas sempre atentar para os vários diagnósticos diferenciais.

## Referências

1. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54:177-84.
2. Zoghaib S, Kechichian E, Souaid K, Soutou B, Helou J, Tomb R. Triggers, clinical manifestations, and management of pediatric erythema multiforme: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2019;81:813-22.
3. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. Int J Dermatol. 2012;51:889-902.
4. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. Dent Clin North Am. 2013;57:583-96.
5. Kechichian E, Ingen-Housz-Oro S, Sbidian E, Hemery F, Bernier C, Fite C, et al. A large epidemiological study of erythema multiforme in France, with emphasis on treatment choices. Br J Dermatol. 2018 Oct;179(4):1009-11.
6. Du Y, Wang F, Liu T, Jin X, Zhao H, Chen Q, et al. Recurrent oral erythema multiforme: a case series report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020 Apr;129(4):e224-e229.
7. Kempton J, Wright JM, Kerins C, Hale D. Misdiagnosis of erythema multiforme: a literature review and case report. Pediatr Dent. 2012;34:337-42.

8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014 Jul;69(7):868-87. doi: 10.1111/all.12313.
9. Alcântara CT, Raeder DFT, Campinhos FL, Brandão LS, Campos RA, Franca AT, et al. Guia Pratico de urticária aguda. Arq Asma Alerg Imunol.2022;6(2):214-24.
10. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. Adv Wound Care (New Rochelle). 2020;9:426-39.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência
Sónia Pereira Garcia
E-mail: eugeniagarcia.med@gmail.com