

Tradus de:

**Elena Simona Boldeanu, Ana-Maria-Antoaneta Cristea, Mihaela Manole, Andreea-Florentina Mitra, Adriana Maria Ștefan, Elvira Gabriela Tucu**  
*Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology (RSACI)*

Typesetting:

**Sabina Loredana Corcea, Ileana Maria Ghiordănescu, Raluca Silvia Luțuc, Andreea-Florentina Mitra**

*Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology (RSACI)*  
*European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*



**DOCUMENT DE POZIȚIE**

# Document EAACI – Clasificarea manifestărilor cutanate în reacțiile de hipersensibilitate la medicamente

**Knut Brockow<sup>1</sup> | Michael R. Ardern-Jones<sup>2,3</sup> | Maja Mockenhaupt<sup>4</sup> | Werner Aberer<sup>5</sup> | Annick Barbaud<sup>6</sup> | Jean-Christoph Caubet<sup>7</sup> | Radoslaw Spiewak<sup>8</sup> | María José Torres<sup>9</sup> | Charlotte G. Mortz<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>Department of Dermatology und Allergology Biederstein, Technical University of Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Southampton General Hospital, University Hospitals Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

<sup>3</sup>Department of Dermatoimmunology, Sir Henry Wellcome Laboratories, Clinical, Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

<sup>4</sup>„Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen“ (dZh), Department of Dermatology, Medical Center and Medical Faculty, University of Freiburg, Freiburg, Germany

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

<sup>6</sup>Department of Dermatology and Allergology, Tenon Hospital (AP-HP), Sorbonne Universities, Pierre et Marie Curie University, Paris 6, France

<sup>7</sup>Pediatric Allergology Unit, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

<sup>8</sup>Department of Experimental Dermatology and Cosmetology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

<sup>9</sup>Allergy Unit, IBIMA- Regional University Hospital of Malaga-UMA, Aradyal, Malaga, Spain

<sup>10</sup>Department of Dermatology and Allergy Center, Odense Research Center for Anaphylaxis (ORCA), Odense University Hospital, Odense, Denmark

**Correspondență:** Knut Brockow, Department of Dermatology and Allergology Biederstein, Technical University of Munich, Biedersteiner Str. 29, 80802 München, Germany (knut.brockow@tum.de).

**Abstract**

Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente (RHM) sunt comune, iar pielea este organul cel mai frecvent implicat într-un spectru larg de reacții. Diagnosticul de RHM cutanată (RHMC) poate fi uneori dificil de stabilit din cauza multiplelor diagnostice diferențiale. Este important să avem o clasificare corectă pentru a putea diagnostica și trata aceste reacții. Cu ajutorul acestor ghiduri, ne propunem să stabilim definiții concrete și să oferim sprijinul necesar pentru ca medicii să poată clasifica corect RHM.

**1 | INTRODUCERE**

Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente (RHM) afectează mai mult de 7% din populație și sunt un motiv de preocupare, atât pentru medici, cât și pentru pacienți.<sup>1,2</sup> Pielea este, de departe, organul cel mai frecvent implicat,<sup>1,3</sup> având o varietate mare de manifestări cu morfologie, cronologie și mecanisme diferite.<sup>4</sup> Există unele tipuri de

reacții de hipersensibilitate ce nu au doar evoluție clinică particulară, ci necesită și metode de diagnostic și de management specifice. În acest document sunt descrise tipuri particulare de reacții de hipersensibilitate la medicamente, pentru care există o diferențiere clară, atât din punct de vedere clinic, cât și din punct de vedere al prognosticului, de exemplu: EFM (eritem fix medicamentos), sindrom DRESS (reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și afectare

**Abrevieri:** AINS - antiinflamatoare nesteroidiene; CMV - citomegalovirus; DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) - reacție indusă medicamentos cu eozinofilie și afectare sistemică; EBV (Epstein-Barr virus) - virus Epstein-Barr; EFGBM - erupție fixă generalizată buloasă indusă medicamentos; EFM - eritem fix medicamentos; EGFR (epidermal growth factor receptor) - receptorul factorului de creștere epidermal; EMP - exantem maculo-papulos; EPM - EP (eritem polimorf major) cu afectarea mucoaselor; NE - necroliză epidermică/epitelială; NET - necroliză epidermică toxică; PCR (polymerase chain reaction) - reacție de polimerizare în lanț; PEGA - pustuloză exantematică generalizată acută; RHM - reacție de hipersensibilitate la medicamente; RHMC - reacție de hipersensibilitate la medicamente cu afectare cutanată; SCAR (severe cutaneous adverse reactions) - reacții cutanate adverse severe; SDRIFE (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema) - exantem flexural și intertriginos, simetric, indus medicamentos; SSJ - sindrom Stevens-Johnson; TNF (tumour necrosis factor) - factor de necroză tumorală.

Primit:  
18.08.2020  
Acceptat:  
03.09.2020

sistemică), SSJ/NET (sindrom Stevens-Johnson / necroliză epidermică toxică) și anafilaxie. Pentru exantemele benigne, s-a încercat o subclasificare a acestora (ex. morbiliform, lichenoid sau maculo-papulos), dar acești termeni sunt pur descriptivi deoarece nu există dovezi ale implicațiilor patologice sau prognostice în distingerea acestor fenotipuri benigne. Prin urmare, toate erupțiile de tip exantem benign sunt catalogate ca fiind exanteme maculo-papuloase (EMP). O clasificare greșită poate duce la diagnosticul și managementul eronat al reacției. Acest ghid se axează pe manifestările clinice ale reacțiilor de hipersensibilitate în vederea stabilirii unei clasificări diagnostice corecte. Recomandarea dată de Consensul Internațional privind RHM este de a utiliza termenul de reacție de hipersensibilitate la medicamente în cazul reacțiilor care produc simptome și/sau semne reproductibile obiectiv, inițiate de expunerea la un anumit medicament, la o doză tolerată de subiecții normali și care se aseamănă clinic cu o reacție alergică. Sunt vizate, în special, reacțiile de hipersensibilitate la medicamente cu afectare cutanată (RHMC).<sup>1</sup> Alți termeni utilizați pentru denumirea RHMC sunt explicați în Tabelul S1.\* Acest ghid își propune să vină în ajutorul medicilor în ceea ce privește managementul unei RHM, prin oferirea unei abordări corecte care să permită clasificarea RHMC. Au fost stabilite definiții clare ale RHMC, în speranța că acestea vor deveni instrumente standard de referință. Acest ghid include: criteriile de diagnostic pentru RHMC; prezentarea generală și clasificarea RHMC; descrierea detaliată a morfologiei pielii; diferențele dintre erupțiile cutanate de tip urticarian și exanteme; diagnosticul diferențial; modalitățile de diferențiere între diferitele forme de RHMC; semnalele de alarmă și considerentele importante privind diagnosticul și managementul.

Un alt rol important al acestui ghid este acela de a ajuta pacientul în descrierea leziunilor cutanate, dar și de a stabili anumite informații cheie ce vor fi oferite de către medic pacienților. La final, vor fi incluse recomandări pentru evaluare periodică și monitorizare (audit).

## 2 | MATERIALE ȘI METODE

Acest ghid a fost solicitat de către Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică (European Academy of Allergy and Clinical Immunology - EAACI) și realizat de către Grupul de Lucru responsabil de clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente cu afectare cutanată. Este bazat pe dovezi și opinia experților. Documentarea s-a realizat folosind baza de date MEDLINE și cuvintele cheie enumerate în Tabelul S1. Am limitat conținutul acestui articol la RHMC apărute după administrarea pe cale sistemică a medicamentului. Pe parcursul realizării acestui ghid au avut loc întâlniri pentru consultare în München - noiembrie 2016, Zürich - aprilie 2017 și Helsinki - iunie 2017. Comentariile și sugestiile au fost evaluate și aprobate de către întregul Grup de Lucru.

## 3 | DESCRIEREA RHM CUTANATE

### 3.1 | Cum se clasifică RHM cutanate

Clasificarea corectă a RHMC în entități bine definite, se face printr-un examen clinic detaliat și prin descrierea corectă a morfologiei leziunilor cutanate. Leziunile cutanate sunt considerate esențiale în

stabilirea diagnosticului și sunt explicate și sintetizate în Figura S1 și Tabelul S2.\*

Termenii utilizați în descrierea aspectului morfologic al leziunilor cutanate pot fi găsiți în Tabelul S3.\*

Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente au fost, de asemenea, clasificate în funcție de cronologie ca fiind: RHM imediate (acute), reprezentate de urticarie, angioedem și/sau anafilaxie, care apar aproape întotdeauna în prima oră și RHM non-imediate (tardive) sub formă de exanteme ce apar după 6 ore, cel mai frecvent în primele 24 ore după administrarea medicamentului. Deși morfologia leziunilor și manifestările clinice rămân cele mai importante, uneori cronologia evenimentelor oferă indicii suplimentare pentru diagnosticarea/excluderea unei RHMC sau diferențierea între diverse tipuri de RHMC. De exemplu, cronologia este foarte utilă în a distinge erupția urticariană de debutul unui EMP (Tabelul 1). Este important de subliniat faptul că detaliile oferite și cronologia evenimentelor după momentul acut pot fi inexacte, deoarece depind de informațiile subiective furnizate de către pacient. Aspectul leziunilor este de preferat să fie obiectivat în faza acută a erupției, de către medici experimentați, deoarece sunt necesare o descriere și o clasificare corectă a acestora. Gradul de extensie al erupției poate fi clasificat în: erupție generalizată (întinsă, cu afectarea întregului corp), diseminată (afectarea câtorva regiuni cutanate) sau localizată (limitată la o anumită zonă a corpului).

### 3.2 | Tipuri clinice de RHM generalizată sau diseminată

#### 3.2.1 | Urticarie, angioedem și anafilaxie

Urticaria este caracterizată prin apariția bruscă a leziunilor caracteristice (zone bine delimitate, eritemato-edematoase, cu localizare în dermul superficial) în număr și cu dimensiuni variabile, însoțite sau nu de angioedem (Figurile 1 și 2).<sup>5</sup> Aceste leziuni pot fi localizate oriunde la nivelul corpului. Au caracter fugace, cu persistența leziunilor mai puțin de 24 ore,<sup>5</sup> cu revenirea pielii la aspectul anterior, fiind caracteristice reparația de leziuni noi și dispariția acestora.<sup>6</sup> Atunci când edemul este mai important și implică dermul profund ± țesutul subcutanat, afecțiunea poartă denumirea de angioedem. Angioedemul vizează, adesea, fața (obrajii, pleoapele, buzele sau urechile) și organele genitale, dar poate include și mucoasa bucală, limba, laringele și faringele. Este frecvent însoțit de durere și căldură locală și mai puțin de prurit. Remisiunea este mai lentă decât în cazul leziunilor urticariene și poate dura câteva zile.<sup>7</sup> Urticaria și angioedemul se asociază în aproximativ jumătate din cazuri. Urticaria și angioedemul pot fi însoțite de afectare sistemică (mai frecvent sunt afectate aparatul cardiovascular și respirator), situație care a fost definită ca anafilaxie<sup>8</sup>, ce poate duce la colaps respirator, șoc și deces.<sup>9</sup> Anafilaxia este însoțită, cel mai frecvent, de erupție urticariană sau flush, rareori însă poate să apară și în absența acestora. Erupția urticariană, angioedemul sau anafilaxia de cauză medicamentoasă debutează, de obicei, în mai puțin de 1 oră de la administrarea medicamentului. Cu toate acestea, angioedemul (fără urticarie) indus de inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotensinei (IECA) poate debuta după luni sau chiar ani de la inițierea

\* Tabelele și figurile menționate cu S în text pot fi descărcate de la linkul: [all13562-sup-0001-Supinfo.docx](http://all13562-sup-0001-Supinfo.docx)

**TABEL 1** Intervale de timp tipice între administrarea medicamentului și apariția simptomelor

Reacția de hipersensibilitate	Intervalul de timp de la expunere până la reacție	Cei mai comuni factori declanșatori	Proporția cazurilor cu trigger medicamentos
Urticarie/angioedem <sup>a</sup> , Anafilaxie	De obicei, în mai puțin de 1 h <sup>a</sup>	Penicilină Cefalosporine AINS	Adesea produse spontan, fără trigger medicamentos
SSJ/NET	4-28 zile de la inițierea tratamentului	Alopurinol, anumite antiepileptice Antibiotice din clasa sulfonamidelor Nevirapină Oxicami - AINS	Cel mai frecvent induse medicamentos
PEGA	1-12 zile de la inițierea tratamentului	Antibiotice beta-lactaminice Macrolide Diltiazem Terbinafină (Hidroxi-)clorochină	Majoritatea induse medicamentos
Vasculită	7-21 zile după inițierea tratamentului	Antibiotice beta-lactaminice AINS Antibiotice din clasa sulfonamidelor	Rareori induse de medicamente
DRESS	2-8 săptămâni de la inițierea tratamentului	Anumite antiepileptice Alopurinol Dapsonă Antibiotice din clasa sulfonamidelor	Majoritatea induse de medicamente
SDRIFE <sup>d</sup>	Până la 7 zile	Antibiotice beta-lactaminice	Majoritatea induse de medicamente
EMP	4-14 zile după inițierea tratamentului	Antibiotice Antiepileptice Alopurinol AINS	Adesea exanteme în context infecțios, boli exantematoase
EFM	30 min-8 h după readministrare	Antibiotice din clasa sulfonamidelor AINS Barbiturice Tetraciline Carbamazepine Metamizol	Majoritatea induse de medicamente
Reacții sisteme fotoalergice	Zile-ani	AINS Prometazină Clorpromazină	Mai ales induse de medicamente

AINS - antiinflamatoare nesteroidiene; DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) - reacție indusă medicamentos cu afectare sistemică și eozinofilie; EFM - eritem fix medicamentos; EMP - exantem maculo-papulos; NET - necroliză epidermică toxică; PEGA - pustuloză exantematică generalizată acută; SDRIFE (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema) - exantem intertriginos și flexural, simetric, indus medicamentos; SSJ - Sindrom Stevens-Johnson.

<sup>a</sup>Inhibitorii ECA (enzima de conversie a angiotensinei) induc un tip de angioedem ce nu este asociat cu urticaria și care poate începe chiar după luni sau ani de la inițierea tratamentului.

<sup>b</sup>Uneori durata de timp este mai mare la alopurinol.

<sup>c</sup>În cea mai mare parte apare la 1-2 zile după antibiotice și 7-12 zile după alte medicamente.

<sup>d</sup>Afectare sistemică în DAC.

<sup>e</sup>Intervalul de timp în cazul reacțiilor repetate este, de obicei, mai scurt comparativ cu prima reacție. În reacțiile maculo-papuloase la medicamente, reacția apare, de obicei, după 1-4 zile; intervalul de timp specific în cazul reacțiilor repetate nu a fost investigat în PEGA, SSJ, NET și DRESS.

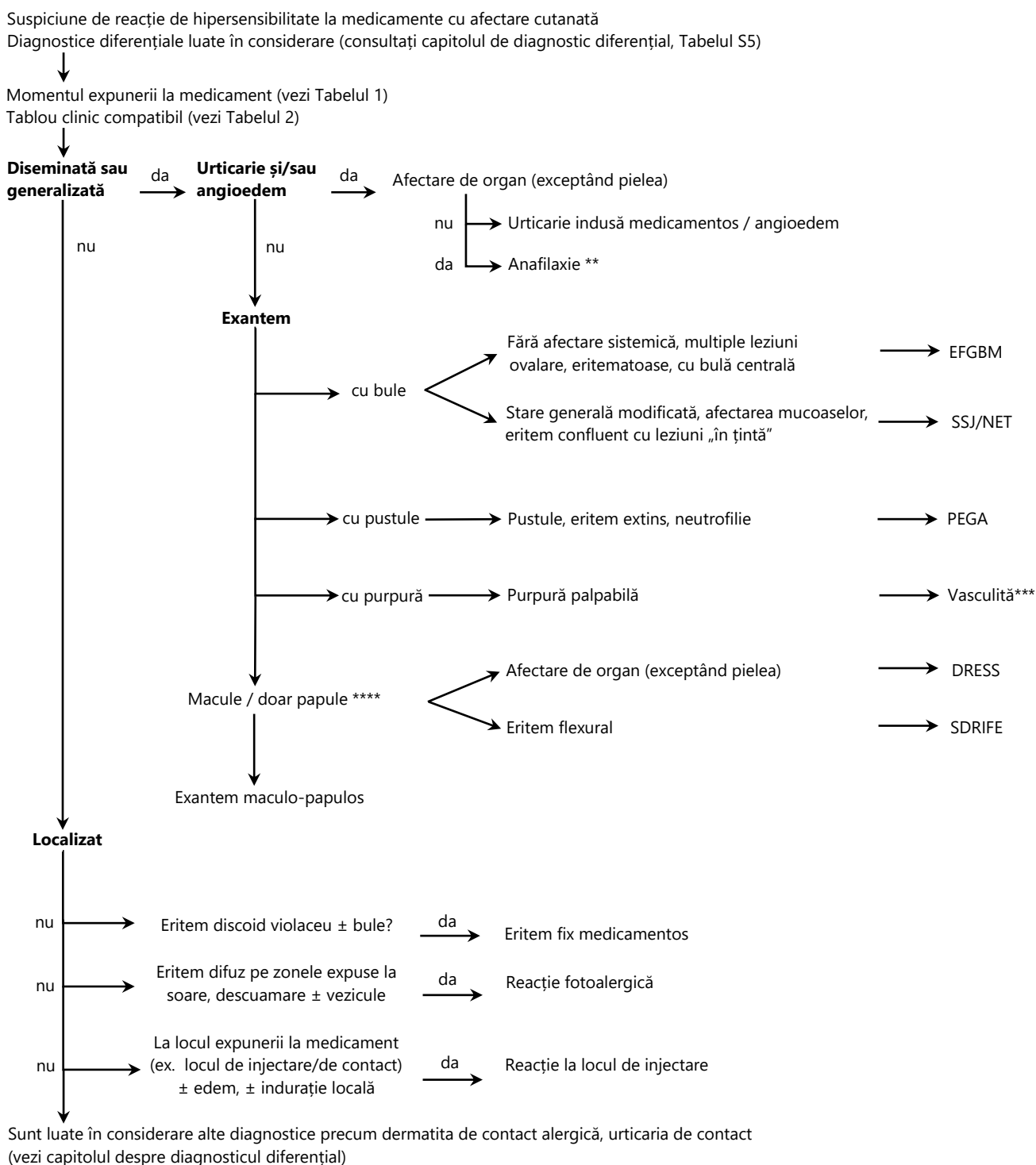
Sursă: adaptare după Brockow et al.<sup>48</sup>

tratamentului, dar acest tip de reacție nu este cu adevărat o reacție de „hipersensibilitate”.

### 3.2.2 | Exantem difuz/generalizat

Exantemul nu este o afecțiune *per se*, dar face parte din tabloul clinic al unei boli. Nu există un consens în ceea ce privește definirea exantemului. Dicționarele medicale îl definesc ca fiind o erupție cutanată cu aspect de rash, rash generalizat sau rash rapid eruptiv care poate avea aspect de erupție debutată în context infecțios. În limba Greacă, exantemul (ἐξάνθημα *exanthēma*) se traduce prin

„înflorire” sau „extensie”, evidențiindu-se astfel apariția bruscă a erupției și variabilitatea cromatică a leziunilor pe perioada evoluției bolii. Exantemul este definit ca o erupție extinsă alcătuită din multiple leziuni de tip macule sau papule eritematoase, de dimensiuni mici, rotund-ovalare, cu diferite grade de confluență. Leziunile individuale persistă timp de mai multe zile (spre deosebire de urticarie, unde leziunile dispar mai rapid). Înainte de a se stabili diagnosticul de EMP, trebuie excluse alte tipuri de exantem în care se asociază leziuni buloase, pustule sau care au o distribuție specială (Tabelul 2, Figurile 1 și 2).

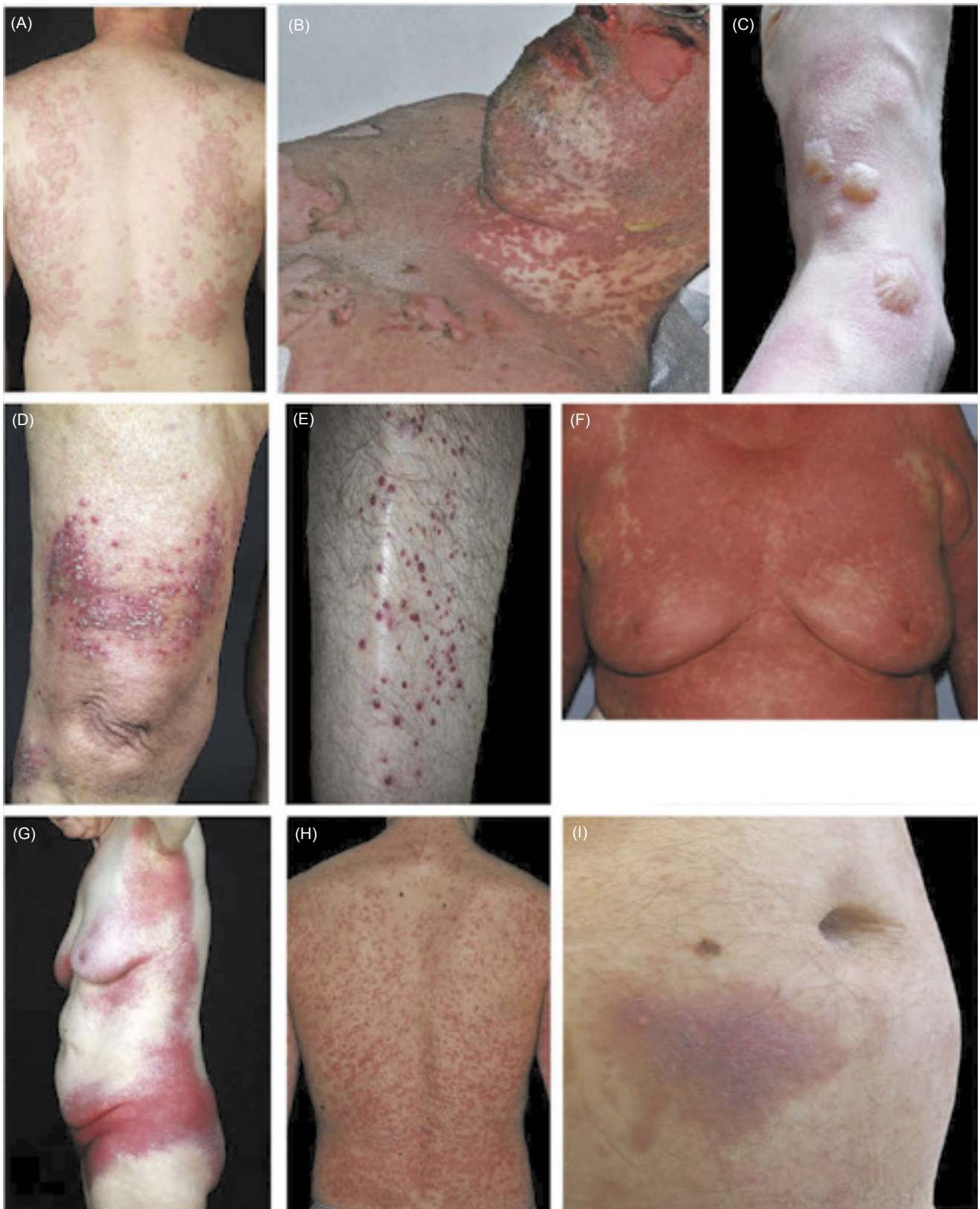


**FIGURA 1** Algoritmul privind reacțiile de hipersensibilitate la medicamente cu afectare cutanată. \*Acesta este un algoritm sugestiv axat pe cele mai importante caracteristici ale reacțiilor sistemice la medicamente și nu o recomandare exhaustivă pentru procedurile diagnostice. \*\*Pentru criteriile de diagnostic ale anafilaxiei consultați Muraro A, et al. *Allergy* 2014; 69: 1026-1045. \*\*\*Eruptia vasculitică pură indusă de medicamente este rară și poate complica alte reacții de hipersensibilitate. \*\*\*\*Eruptia veziculoasă minimă, pustulele, purpura sau eczema pot apărea, în anumite cazuri, în cadrul exantemului maculo-papulos sau în reacția indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și afectare sistemică (DRESS), caz în care nu se respectă clasificarea de mai sus.

### Exantem bulos

Vezicule și pustule de mici dimensiuni pot apărea în orice EMP. Cele mai severe entități sunt SSJ și NET. SSJ și NET sunt considerate același tip de boală, dar de severitate diferită, stabilindu-se de curând denumirea de necroză epidermică/epitelială (NE)<sup>10</sup> și trebuie

diferențiată de eritemul polimorf major (EP cu implicarea mucoaselor; EPM). Pacienții cu EPM prezintă leziuni tipice „în țintă”, unele reliefate, altele plane, unele având minimă detașare epidermică centrală, însă leziunile nu confluează. EPM este adesea limitat la nivelul membrilor, dar poate fi uneori diseminat.



**FIGURA 2** Imagini ale reacțiilor de hipersensibilitate la medicamente. A: urticarie cu leziuni papuloase ce persistă <24 h în același loc, B: Sindromul Stevens-Johnson cu eroziuni și cruste la nivelul mucoaselor și leziuni atipice „în țintă” și macule cu bule ce confluează și eroziuni, C: Erupecie fixă generalizată buloasă indusă medicamentos cu bule centrale pe un fond eritemato-violaceu bine delimitat, D: Pustuloză exantematică generalizată acută cu pustule superficiale pe fond eritematos, E: Vasculită cu purpură palpabilă, F: Reacție indusă medicamentos cu leziuni eritematoase infiltrate și diseminate, cu eozinofilie și afectare sistemică, G: Exantem flexural și intertriginos, simetric, indus medicamentos, H: Exantem maculo-papulos - erupție extinsă alcătuită din macule și papule, I: Reacție la locul injectării subcutanate a unui medicament - placard indurat, violaceu.

**TABEL 2** Manifestări clinice cutanate tipice în reacțiile de hipersensibilitate la medicamente

	<b>Leziunea primară și caracteristici tipice</b>	<b>Distribuție</b>	<b>Alte simptome importante/constatări/complicații</b>	<b>Teste de diagnostic</b>
Urticarie	Papule	Papulă unică sau erupție extinsă	Eventual poate asocia și angioedem, Risc de anafilaxie	Clinic, persistența leziunilor papuloase
Angioedem	Edem profund	De obicei, la nivelul feței (pleoape, buze), mai rar la nivelul extremităților și organelor genitale Adesea asimetric	Poate asocia urticarie, Risc de anafilaxie, Implicarea laringelui, epiglotei → obstrucția căilor respiratorii superioare (stridor)	Clinic
SSJ/NET <sup>a</sup>	Macule roșu-vioacee și leziuni atipice „în țintă” cu bule pe suprafață	Leziuni izolate/cu tendință la confluaire	Febră ca prodrom, simptome date de afectarea căilor respiratorii superioare Afectarea mucoaselor Frecvent apar simptome sistemice	Clinic, Histologie (bule subepidermice, necroză profundă, imunofluorescență negativă)
EFGBM	Plăci și placarde eritematoase bine delimitate, cu bule	Leziuni diseminate cu zone extinse de piele indemnă	Mucoasele pot fi implicate Nu prezintă simptome sistemice	Clinic (adesea mucoasele nu sunt afectate, stare generală bună)
PEGA	Pustule pe fond eritematos, edemațiat	Debutează tipic la nivelul feței sau zonei intertriginose, cu extindere progresivă în câteva ore	Febră, leucocitoză, neutrofilie, uneori insuficiență renală tranzitorie	Clinic, cultură recoltată din pustulă (pustule sterile)
Vasculită	Papule purpurice	Extremitățile inferioare - în principal	Afectare sistemică uneori prezentă, leziuni hemoragice și/sau necrotice	Clinic (purpură), Histologie (leucocitoclazie)
DRESS	Variabilă: macule, papule, mici pustule superficiale sau vezicule, leziuni eczematiforme, leziuni „în țintă”, purpură	Față, parte superioară trunchi, extremități, diseminată	Febră Eozinofilie Limfadenopatie Hepatită, miocardită, pneumonie și nefrită interstițială, tiroidită, artrită	Clinic, hemoleucogramă, insuficiență de organ, limfadenită
SDRIFE	Eritem bine delimitat	Zone flexurale și intertriginose	De obicei fără afectare sistemică	Clinic (afectarea pliurilor)
EMP	Macule, papule	Trunchiul > extremitățile	Poate fi însoțit de febră ușoară, prurit și eozinofilie	Clinic, analize de sânge (lipsește afectarea sistemică)
EFM	Maculă(e), papulă(e) eritematoase	Leziune solitară sau mai multe leziuni	Prin readministrarea medicamentului leziunile apar în același loc	Clinic (medicație inductoare tipică)
Reacții sistemice fotoalergice	Dermatită	Zonele expuse la soare, se poate extinde și la nivelul altor zone	Nu apare imediat după expunerea la soare (întâzieri)	Clinic (zone foto-expuse), Test fotopatch
Reacție la locul de injectare	Plăci eritematoase	Locul de injectare a medicamentului	Fără simptome sistemice În cazuri extreme poate evolua către EMP	Clinic (istoric de tratament injectabil)

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) - reacție indusă medicamentos cu eozinofilie și simptome sistemice; EFGBM - erupție fixă generalizată buloasă indusă medicamentos; EFM - eritem fix medicamentos; EMP - exantem maculo-papulos; NET - necroză epidermică toxică; PEGA - pustuloză exantematică generalizată acută; SDRIFE (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema) - exantem flexural și intertriginos, simetric, indus medicamentos; SSJ - Sindrom Stevens-Johnson.

Vezi textul cu detaliile despre diagnostic.

<sup>a</sup>Decolare/detașare cutanată SSJ <10%, overlap SSJ/NET 10%-30%, NET >30%.

În contrast, erupția în SSJ/NET este alcătuită din macule și leziuni atipice „în țintă”, care confluează și pe care se formează bule ce duc la detașarea pielii în grade variate. Leziunile hemoragice ale mucoaselor și febra apar în ambele tipuri de afecțiuni, motiv pentru care acestea nu pot fi considerate criterii de diferențiere.<sup>11</sup> EPM este, în principal, dacă nu exclusiv, cauzat de infecții (mai ales viroze respiratorii sau infecții cu *Mycoplasma pneumoniae*) și este, adesea,

însoțit chiar de simptome pseudogripale. SSJ/NET sunt, în majoritatea cazurilor, declanșate de medicamente. SSJ/NET debutează, de obicei, cu mici bule care apar pe fondul unor macule violacee și cu leziuni atipice, plate, „în țintă”, care sunt extinse, dar, de obicei, predomină la nivelul trunchiului. Inițial, pacientul poate prezenta disestezie. Leziunile buloase se dezvoltă rapid, adesea în 12 ore, atât pe piele, cât și la nivelul mucoaselor (orală, nazală, conjunctivală, genitală,

anală). Pacienții au stare generală alterată și frecvent dezvoltă febră. Suprafața cu bule confluate ce determină decolarea tegumentului este <10% (procent calculat ca în cazul arsurilor) din totalul suprafeței corporale în SSJ, 10%-30% în overlap SSJ/NET și >30% în NET. Semnul Nikolsky este pozitiv (extensia în lateral a unei bule după aplicarea unei presiuni digitale ușoare). Mortalitatea este mare (9% în SSJ, 29% în overlap SSJ/NET, 48% în NET) și depinde, în general, de vârsta pacientului și extinderea decolării cutanate.<sup>12</sup> Din punct de vedere al prognosticului, este important momentul în care a fost întreruptă administrarea medicamentului.<sup>13</sup> Perioada de latență dintre inițierea tratamentului și debutul erupției pentru SSJ/NET este între 4 zile și 4 săptămâni, dar se poate extinde până la 8 săptămâni pentru medicamentele cu un timp de înjumătățire mai lung. Medicamentele cel mai frecvent implicate în etiologia SSJ/NET sunt alopurinolul, anumite antibiotice din clasa sulfonamidelor - inclusiv sulfasalazina, anumite medicamente antiepileptice (carbamazepina, lamotrigina, fenobarbitalul, fenitoina), nevirapina și oxycamii - antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS).<sup>14</sup>

Uneori poate apărea EFM cu localizare multiplă. Dacă leziunile sunt buloase și extinse la nivelul întregului corp, poartă denumirea de erupție fixă generalizată buloasă indusă medicamentos (EFGBM). Spre deosebire de pacienții cu SSJ/NET, pacienții cu EFGBM nu au simptome sistemice, leziunile sunt bine delimitate și mucoasele sunt rareori sau doar minim implicate. De obicei, medicamentul implicat a mai fost administrat și tolerat anterior (perioadă de sensibilizare) și sunt raportate reacții anterioare, dar de intensitate mai scăzută. Cu toate acestea, recurența reacțiilor poate duce la creșterea severității și la o rată de mortalitate crescută în rândul persoanelor vârstnice (până la 22%).<sup>15</sup>

### **Pustuloză exantematică acută generalizată**

Apariția subită de pustule mici, sterile, nonfoliculare, pe un fond eritematos extins ce confluează, sunt aspecte caracteristice diagnosticului de pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA). Zonele intertriginoase și trunchiul sunt adesea implicate. Pustulele pot conflua producând detașări superficiale ale pielii, fapt ce poate orienta în mod eronat medicul către diagnosticul de SSJ/NET. Pacienții prezintă febră, leucocitoză cu neutrofilie și, uneori, discretă eozinofilie în sângele periferic. Afectarea sistemică este, de obicei, absentă, dar a fost observată în cazul pacienților vârstnici. Vindecarea erupției se face cu descumare reziduală și, uneori, cu denudare extinsă. Mortalitatea a fost calculată ca fiind 4% și vizează în principal pacienții vârstnici. Medicamente cu un risc ridicat pentru PEGA sunt aminopenicilinele, cefalosporinele, macrolidele și alte antibiotice, dar și terbinafina, hidroxiclorochina și diltiazemul. Reacția apare, de obicei, după 1-2 zile de tratament pentru antibioticele administrate pe cale sistemică, dar are nevoie de mai mult timp pentru alte medicamente, de exemplu pentru diltiazem - până la 11 zile.<sup>16</sup>

### **Vasculită**

O erupție vasculitică este frecvent suspectată și rareori confirmată ca fiind reacție la medicamente.<sup>17,18</sup> Vasculita leucocitoclastică, forma cea mai frecvent întâlnită de vasculită, se prezintă ca o purpură palpabilă, cu peteșii și leziuni buloase asociate ce pot evolua spre necroză și este dificil de diferențiat de alte vasculite. Se poate suspecta o reacție de tip boala serului atunci când pacientul prezintă febră, artralgie, hematurie, proteinurie sau limfadenopatii. Reacțiile de tip boala serului au fost descrise la copii după administrarea de Cefaclor.<sup>19</sup>

### **Reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și afectare sistemică**

Reacția indusă medicamentos cu eozinofilie și afectare sistemică reprezintă o afecțiune severă ce debutează frecvent cu EMP și care evoluează cu afectare multiplă de organ. Edemul eritematos centrofacial este o manifestare tipică în cadrul acestei afecțiuni. Febra, starea generală alterată sau limfadenopatia apar în mod frecvent. În circulația periferică se observă frecvent eozinofilie, leucocitoză și limfocite atipice. Uneori se pot observa agranulocitoză și anemie. Semnele de severitate sunt date de afectarea organelor interne, cel mai frecvent întâlnită este hepatita cu creșterea transaminazelor (dublarea valorilor la interval de 2 zile, cel puțin două determinări). Rareori pot fi afectate și alte organe ducând la nefrită, pneumonie, colită, pancreatită sau artrită. Exantemul debutează, de obicei, tardiv, după 2-12 săptămâni de la inițierea tratamentului. Ca și în cazul SSJ/NET și PEGA, DRESS apare la prima administrare continuă a medicamentului incriminat.

A fost raportată o rată a mortalității de 2%, care se datorează cel mai frecvent insuficienței hepatice.<sup>20</sup> Evoluția erupției este îndelungată și poate prezenta exacerbări chiar și după întreruperea administrării medicamentului. În cazul pacienților cu DRESS apar frecvent reactivări ale virusurilor herpetice (virusul herpetic uman tip 6/7, Epstein Barr [EBV] și citomegalovirusul [CMV]), care pot explica uneori prezența exacerbărilor după sistarea expunerii la medicament. Medicamentele cu risc crescut de a declanșa DRESS sunt: antiepilepticele (carbamazepina, lamotrigina, fenobarbitalul, fenitoina), minociclonele, alopurinolul și dapsona. Într-un studiu recent s-a observat că alopurinolul și carbamazepina sunt implicate în 38% dintre cazurile de DRESS.<sup>20</sup>

### **Exantem flexural și intertriginos simetric indus medicamentos**

Reprezintă un tip aparte de EMP cu o distribuție specifică implicând zonele de flexie și intertriginoase, ce poartă denumirea de exantem flexural și intertriginos, simetric, indus medicamentos (SDRIFE). Apare sub formă de eritem bine delimitat, localizat la nivel genital, anal, axilar și alte zone intertriginoase. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile. În anumite cazuri poate apărea o erupție pustuloasă discretă, situație în care se ridică suspiciunea unui sindrom overlap PEGA/SDRIFE. Pacienții cu SDRIFE au o stare generală bună, fără afectare sistemică și prezintă, adesea, descumare reziduală. Aminopenicilinele sunt cel mai des implicate în declanșarea SDRIFE.<sup>6</sup>

### **Exantem maculo-papulos**

Formele de RHM cel mai frecvent întâlnite sunt de tip EMP.<sup>21,22</sup> EMP apare, de obicei, între 4 și 14 zile de la administrarea medicamentului. Cu toate acestea, la o persoană deja sensibilizată, simptomele inițiale pot apărea în mai puțin de câteva ore și pot progresa către un exantem tipic în 1-2 zile. EMP poate debuta și la câteva zile după ce tratamentul a fost întrerupt. Maculele eritematoase și papulele infiltrate sunt primele leziuni care apar. Cel mai des afectate regiuni sunt trunchiul și zonele proximale ale extremităților, iar distribuția lor este simetrică. Cu toate acestea, uneori exantemele se pot generaliza, pot conflua și pot evolua către eritrodermie. Deși în formele inițiale nu apar denudări cutanate, în formele tardive se pot produce descumări. Mucoasele nu sunt afectate, iar pruritul este prezent. Febra și manifestările sistemice pot apărea uneori, dar sunt de intensitate scăzută. Este important de subliniat faptul că exantemele

cu macule și papule pot fi semnele inițiale ale unor RHMC severe (ex. DRESS, SSJ/NET), care frecvent devin evidente în mai puțin de 48 de ore (vezi semnele de alarmă).

### Diferențierea între EMP și alte exanteme diseminate și generalizate

Este important de reținut că EMP este, în principiu, un diagnostic de excludere. Deși pacienții cu EMP pot dezvolta febră, simptome sistemice ușoare și rareori vezicule sau pustule, ei nu prezintă particularitățile diagnostice ale afecțiunilor severe descrise anterior. Evoluția EMP trebuie monitorizată periodic la debut pentru a putea exclude semnele inițiale de alarmă ale unor afecțiuni severe precum DRESS, SSJ/NET sau PEGA. Diagnosticul de EMP este sugerat de tabloul clinic și de evoluția benignă a reacției.

Există cazuri în care caracteristicile clinice a două entități diferite se pot suprapune, de exemplu DRESS și SSJ/NET, PEGA și SSJ/NET sau PEGA și SDRIFE sau oricare dintre acestea și EMP. Nu este încurajată utilizarea termenului de „overlap” și se recomandă utilizarea unui singur diagnostic bazat pe caracteristicile clinice care predomină, deși acest lucru poate fi uneori dificil de realizat în practică.

## 3.3 | Reacții localizate

### 3.3.1 | Eritem fix medicamentos

Eritemul fix medicamentos se manifestă sub forma unei plăci caracteristice, eritemato-violacee, uneori edematoasă, care poate forma central o bulă. Această leziune apare întotdeauna în același loc <2 zile după reexpunerea la medicamentul inductor. Tipic, leziunea se remite cu hiperpigmentare reziduală. Eritemul fix medicamentos forma buloasă extinsă poate, de asemenea, să apară (vezi mai sus EFGBM).

### 3.3.2 | Reacții fotoalergice sistemice

Reacțiile de fotosensibilitate și fototoxice la medicamentele administrate sistemic se declanșează după administrarea medicamentului sensibilizant, pe zonele expuse la lumină, care are rolul de a iniția un răspuns imun sau fototoxic. În cazul reacțiilor de fotosensibilitate, manifestarea clinică rezultă din interacțiunea dintre sistemul imun și o foto-haptenă. Reacțiile fototoxice sunt mediate de stresul foto-oxidativ indus medicamentos la nivelul epidermului, și nu printr-un mecanism de hipersensibilitate clasică. Fotosensibilitatea sistemică provoacă dermatită (eczemă) care afectează predominant zonele expuse la soare (se poate extinde și la nivelul regiunilor acoperite ale corpului), în timp ce reacțiile fototoxice induc modificări similare arsurilor (eritem bine delimitat, cu sau fără vezicule și bule și hiperpigmentare reziduală). Debutul reacției variază de la câteva zile până la 3 ani după expunerea zilnică la medicamentul inductor.<sup>23-26</sup> O astfel de variabilitate se poate datora faptului că dezvoltarea fotosensibilității este, de asemenea, dependentă de expunerea imprezvizibilă a indivizilor la lumină. Diferențierea reacțiilor de fotosensibilitate de cele fototoxice poate fi dificilă și necesită, deseori, evaluare de specialitate. În cazul reacțiilor de fotosensibilitate, marginile zonelor afectate sunt, de obicei, slab delimitate, eritemul, edemul și papulele adesea interesând și zonele acoperite ale pielii. Eruptia fotoalergică prezintă, adesea, un pattern de agravare

„crescendo” ce persistă câteva zile după întreruperea expunerii, diferit de reacțiile fototoxice care se estompează, de obicei, imediat după eliminarea factorului declanșator (medicament, lumină).<sup>24</sup> Testarea fotopatch cu medicamentele suspectate este esențială pentru diagnostic.<sup>27</sup>

### 3.3.3 | Reacții la locul de injectare

RHMC la locul de injectare sunt, de obicei, reacții non-imediate, reprezentate de pete sau plăci eritematoase, pruriginoase, indurate, uneori edematoase, care se dezvoltă la câteva ore până la câteva zile de la injectarea intramusculară sau subcutanată a medicamentelor.<sup>28</sup> În cazuri extreme, se poate declanșa un EMP dacă administrarea medicamentului este continuată. Reacțiile mai severe se pot prezenta cu vezicule sau bule, necroză sau ulcerații.

## 3.4 | Tipuri de reacții clinice specifice la chimioterapice și terapii biologice

Chimioterapia și terapiile biologice sunt asociate cu urticarie și anafilaxie (adesea provocate de săruri de platină,<sup>29</sup> taxani<sup>30</sup> și medicamente biologice precum cetuximab, infliximab sau rituximab). În plus, chimioterapicele și tratamentele biologice pot duce la o varietate de RHMC cu o cronologie distinctă și trăsături clinice specifice caracteristice medicamentului implicat. În timp ce reacțiile adverse cutanate severe, cum ar fi SSJ/NET sau DRESS, sunt rare, reacțiile adverse toxice cutanate și la nivelul mucoaselor, cum ar fi alopecia și stomatita, sunt frecvente în cazul multor chimioterapice. Suplimentar, este important de punctat că reacțiile cutanate la medicamente, mediate imunologic, dar fără un mecanism alergic, sunt asociate cu multe tratamente chimioterapice moderne. Deși o revizuire completă a acestor reacții este în afara scopului acestui document, sunt discutate selectiv următoarele: (a) Agenții antiangiogenetici, precum sorafenib, pot provoca sindromul mână-picior, leziuni eczematoase și eritrodisezie palmo-plantară.<sup>31</sup> (b) Sindromul mână-picior este o RHMC specifică ce debutează la 2 zile până la 3 săptămâni după o cură de chimioterapie, cu eritem și senzație de furnicături sau arsură la nivel palmo-plantar, cu evoluție către eritem simetric, bine delimitat, care poate asocia bule dureroase, fisuri și edem. Leziunile se pot extinde și în restul corpului, în special în zonele intertriginoase (de exemplu axile, inghinal). (c) Dermatozele flagelate sunt reprezentate prin leziuni liniare eritemato-pruriginoase, cu sau fără evidențiere prin grataj, cu localizare la nivelul trunchiului sau extremităților,<sup>32</sup> care se vindecă cu hiperpigmentare reziduală și pot apărea la 12 ore până la 6 luni de la inițierea chimioterapiei (de exemplu, bleomicină). (d) Reacțiile de la locul injectării sunt cauzate frecvent de substanțe biologice injectabile, în timp ce exantemele sunt mai rar întâlnite. (e) De obicei, inhibitorii de tip checkpoint induc prurit și vitiligo. Cu toate acestea, RHMC autentice sunt, de asemenea, frecvente, variind de la ușoare (EMP) la severe (de exemplu, erupții medicamentoase buloase). (f) Fototoxicitatea este, de asemenea, o problemă frecventă, în special pentru erlotinib și vemurafenib. De asemenea, vemurafenibul determină adesea foliculită, chisturi, prurit și exanteme.<sup>33,34</sup> (g) Inhibitorii receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) (cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib) pot determina o erupție papulo-pustuloasă (erupție acneiformă), care se dezvoltă după 1-2 săptămâni sau mai târziu. Papulele și pustulele pot



fi pruriginoase sau dureroase.<sup>35</sup> Reacțiile EGFR includ, de obicei, regiunea centrofacială, toracele superior și posterior<sup>36</sup>, iar severitatea se corelează cu răspunsul bolii la terapie. De asemenea, se pot dezvolta dermatite eczematoase, localizate în principal pe față și membre, care uneori predomină în zonele foto-expuse. Xeroza poate fi izolată sau asociată cu eritem și prurit.<sup>35</sup> Fanerile pot fi implicate, cu anomalii ale unghiilor sau ale părului și paronichie dureroasă.

## 4 | PROBLEME DE DIAGNOSTIC, CAPCANE ȘI INDICII

### 4.1 | Identificarea tabloului clinic

Un diagnostic diferențial important, și uneori foarte dificil de realizat, este cel între urticarie și exantem. Ambele manifestări pot fi diferențiate prin aspectul leziunilor cutanate primare care este diferit (Tabelul S2). Leziunea urticariană tipică este întotdeauna temporară și va dispărea în 24 (-36) ore, în timp ce, fiecare leziune dintr-un exantem va persista câteva zile, din cauza infiltratului inflamator de la nivel cutanat. În urticarie, terapia prealabilă cu corticosteroizi sau antihistaminice reduce componenta edematoasă, erupția având doar un aspect maculos. Este recomandată încercuirea cu pixul a uneia sau mai multor leziuni urticariene ale pacientului și verificarea persistenței acestora după 1-2 zile. Evoluția cronologică, monitorizarea evoluției bolii și a duratei persistenței leziunilor ( $\pm$  rar examen histopatologic), pot fi necesare pentru a face diagnosticul diferențial.

Exantemele pot fi împărțite, din punct de vedere morfologic, în funcție de 1) leziunile cutanate primare predominante, 2) forma sau 3) asemănarea cu alte afecțiuni, în: exantem maculo-papulos, exantem lichenoid (asemănător cu lichenul plan), exantem urticarian (asemănător cu urticaria, dar cu leziuni persistente pentru mai mult timp), exantem morbiliform (similar cu rujeola), exantem veziculos (cu vezicule), exantem pustulos (cu pustule), exantem acneiform (asemănător cu acneea vulgară) (Tabelul S4). Încadrăm toate aceste forme în diagnosticul de EMP pentru a evita confuzia legată de nomenclatură și pentru că tabloul clinic se poate schimba în evoluție, de obicei nu este stabil și uniform la nivelul tuturor zonelor pielii.

### 4.2 | SEMNE DE ALARMĂ

Este important de reținut că EMP și SSJ/NET sau DRESS sunt entități diferite și că, în general, se consideră că un EMP persistent nu poate evolua către o RHMC severă. Cu toate acestea, o RHMC la debut (primele 2 zile) se poate asemăna cu EMP, iar criteriile de identificare (semnele de alarmă) ale unei RHMC severă trebuie evaluate periodic. Semnele de alarmă precoce specifice, care indică un posibil SSJ/NET, sunt prezența de mici vezicule sau cruste, gri-vioace sau închise la culoare, senzația de durere sau arsură resimțită la nivel cutanat sau la nivelul mucoaselor, însoțite de febră și stare generală alterată. Când sunt prezente și eroziuni hemoragice ale mucoaselor și decolarea tegumentelor, gradul de severitate este, în mod evident, mai mare, iar diagnosticul diferențial al SSJ/NET cu alte boli buloase trebuie luat în considerare. În cazurile de DRESS, leziunile cutanate pot fi asemănătoare unui EMP la debut, dar extinderea leziunilor pe mai mult de 50% din suprafața corpului ar trebui să determine recurgerea la alte metode de diagnostic, cum ar fi evaluare paraclinică în

dinamică (hemogramă completă, funcție hepatică și renală). Edemul facial și inflamația edematoasă la nivel cutanat pot indica o reacție mai severă. Edemul facial poate fi prezent atât în DRESS, cât și în PEGA, iar efectuarea unei hemograme poate facilita diagnosticul diferențial între cele două, evidențiind eozinofilie în DRESS și neutrofilie în PEGA. Dintre RHMC severe, PEGA la debut, în general, nu se poate confunda cu EMP, pentru că eritemul extins e distribuit caracteristic. Numeroase pustule nonfoliculare apar, de obicei, în decursul a 1-2 zile după apariția eritemului. Febra acută ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) este tipică în PEGA, DRESS și SSJ/NET, dar rareori poate să apară și în EMP.

În PEGA și SSJ/NET putem observa creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice și a parametrilor renali, dar aceste creșteri nu prezintă valoare diagnostică. Cu toate acestea, anomalii biochimice sunt caracteristice DRESS, în care succesiunea evenimentelor este variabilă. Majoritatea reacțiilor debutează cu o erupție cutanată, urmată în câteva zile de apariția eozinofiliei (de obicei mai mult de o săptămână) și de afectare hepatică după încă o săptămână. Astfel, repetarea testelor de laborator este necesară pentru a confirma sau a exclude DRESS, mai ales când o erupție cutanată extinsă se asociază cu simptome constituționale.<sup>37,38</sup>

### 4.3 | DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Există o multitudine de diagnostice diferențiale pentru RHMC. Cel mai important diagnostic diferențial al unui exantem indus medicamentos este reprezentat de exantemele de cauză infecțioasă.<sup>39,40</sup>

La nivel populațional, în special în cazul copiilor, cea mai frecventă cauză de exantem este, de obicei, o infecție virală.<sup>41</sup> Au fost descrise șase tipuri de exanteme infecțioase clasice, respectiv: rujeola (infecția cu virusul rujeolic), scarlatina (infecția cu *Streptococul* de grup A), rubeola (infecția cu virusul rubeolic), eritemul infecțios (cunoscut și sub numele de „boala obrazilor palmuiți”/„boala a cincea”; infecția cu parvovirus B19) și exantemul subit (cunoscut și sub numele de „Roseola infantum”; infecția cu HHV-6). Boala Duke, sau „a patra boală”, nu mai este considerată o entitate *per se*. Aceste exanteme prezintă trăsături patognomonice (Tabelul S5). Exantemele „atipice”,<sup>42</sup> cauzate de o varietate de virusuri sau bacterii, precum *Streptococcus* spp., sunt și mai frecvente și cu atât mai dificil de diferențiat de un exantem medicamentos, cu cât într-o infecție virală și/sau bacteriană, medicamentele sunt frecvent prescrise. S-a demonstrat că majoritatea exantemelor care apar în timpul tratamentelor antibiotice se datorează, de fapt, unei infecții virale.<sup>39,40</sup> Diferențierea, în timpul fazei acute, între cauza infecțioasă și cea medicamentoasă, este dificilă. Cronologia evoluției exantemelor raportată la timpul de expunere la medicament, poate oferi indicii importante (Tabelul 1). Uneori, examenul histopatologic poate fi util pentru orientare, deși rareori prezintă valoare diagnostică. Serologia virală sau reacția de polimerizare în lanț (PCR) pot fi de ajutor în diagnostic, deși prezența unei infecții acute concomitente nu exclude complet o reacție de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu: EBV și hipersensibilitatea la amoxicilină).<sup>39,43</sup> În cazurile în care o RHMC nu poate fi exclusă pe baza prezentării clinice, evitarea triggerului medicamentos este obligatorie după rezoluția episodului acut până în momentul în care testarea alergologică poate fi efectuată, dacă aceasta este indicată.<sup>1</sup>

**TABEL 3** Chestionar de hipersensibilitate la medicamente (scurtat de la 47)

<b>HIPERSENSIBILITATE LA MEDICAMENTE</b>		Nr. Protocol: .....
<b>MEDIC INVESTIGATOR:</b>		Dată protocol: .....
Nume: .....	Centru: .....	
Adresă: .....	Tel./Fax/E-mail: .....	
<b>PACIENT:</b>		
Nume: .....	Data nașterii: .....	Vârsta: ..... ani Greutate: ..... kg Înălțime: ..... cm
Profesie: .....	Origine: .....	Sex: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Grupuri de risc <input type="checkbox"/> Personal medical <input type="checkbox"/> Industrie farmaceutică <input type="checkbox"/> Fermier	<input type="checkbox"/> Altele (precizați): .....	
<b>ACUZE/SIMPTOME CURENTE:</b> .....		
<b>REAȚIA LA MEDICAMENTE:</b>		
(Pot fi bifate variante multiple; se subliniază varianta, dacă este necesar; cronologia poate fi caracterizată prin numerotare)		
<p>■ <b>MANIFESTĂRI CUTANATE</b></p> <p><input type="checkbox"/> Exantem maculo-papulos</p> <p><input type="checkbox"/> Exantem maculos</p> <p><input type="checkbox"/> Exantem urticarian</p> <p><input type="checkbox"/> PEGA (Pustuloză exantematoasă generalizată acută)</p> <p><input type="checkbox"/> Exantem eczematos</p> <p><input type="checkbox"/> Eritem polimorf exudativ</p> <p><input type="checkbox"/> Exantem bulos</p> <p><input type="checkbox"/> Sdr. Stevens Johnson /TEN (M. Lyell)</p> <p><input type="checkbox"/> Eritem fix medicamentos</p> <p><input type="checkbox"/> Purpură → Nr. trombocite: .....</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> palpabilă <input type="checkbox"/> necrotico-hemoragică</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> afectare viscerală concomitentă: .....</p> <p><input type="checkbox"/> Dermatită de contact <input type="checkbox"/> Cauză locală <input type="checkbox"/> Cauză hematogenă <input type="checkbox"/> .....</p> <p><input type="checkbox"/> Urticarie vasculitică</p> <p><input type="checkbox"/> <b>DOAR</b> prurit</p> <p><input type="checkbox"/> Angioedem/localizare: .....</p> <p><input type="checkbox"/> Conjunctivită</p> <p><input type="checkbox"/> Altele (precizați): .....</p> <p><input type="checkbox"/> Morfologie/localizare: .....</p> <p>■ <b>DETALIERE:</b> Distribuție / Dinamică (↑/↓)</p>	<p>■ <b>DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL</b></p> <p><input type="checkbox"/> .....</p> <p><input type="checkbox"/> .....</p> <p><input type="checkbox"/> .....</p> <p><input type="checkbox"/> .....</p> <p>■ <b>COFACTORI</b></p> <p><input type="checkbox"/> Infecții virale: <input type="checkbox"/> Sindrom pseudogripal <input type="checkbox"/> Altele .....</p> <p><input type="checkbox"/> Febră</p> <p><input type="checkbox"/> Suspicione de fotosensibilitate: <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut</p> <p><input type="checkbox"/> Stres</p> <p><input type="checkbox"/> Efort fizic</p> <p><input type="checkbox"/> Altele (precizați): .....</p> <p>■ <b>EVOLUȚIE</b></p> <p><i>Intensitate</i></p> <p style="text-align: right;"><i>Ore/zile</i></p>	
		<input type="checkbox"/> generalizat
<p>■ <b>MANIFESTĂRI GASTROINTESTINALE ȘI RESPIRATORII</b></p> <p><input type="checkbox"/> Greață / Vărsături</p> <p><input type="checkbox"/> Diaree</p> <p><input type="checkbox"/> Crampe abdominale</p> <p><input type="checkbox"/> Tuse</p> <p><input type="checkbox"/> Disfonie</p> <p><input type="checkbox"/> Dispnee PEFR sau FEV1: .....</p> <p><input type="checkbox"/> Wheezing / Bronhospasm</p> <p><input type="checkbox"/> Rinită</p> <p><input type="checkbox"/> Rinoree</p> <p><input type="checkbox"/> Strănut</p> <p><input type="checkbox"/> Obstrucție nazală</p> <p><input type="checkbox"/> Altele (precizați): .....</p> <p>■ <b>SIMPTOME PSIHICE</b></p> <p><input type="checkbox"/> Frică/Atac de panică <input type="checkbox"/> Vertij</p> <p><input type="checkbox"/> Lipotimie</p> <p><input type="checkbox"/> Parestezii/Hiperventilație</p>	<p>■ <b>SIMPTOME ASOCIATE</b></p> <p><input type="checkbox"/> Afectare concomitentă: <input type="checkbox"/> Hepatică <input type="checkbox"/> Renală <input type="checkbox"/> Altele (precizați): .....</p> <p><input type="checkbox"/> Febră: ....°C</p> <p><input type="checkbox"/> Stare generală alterată</p> <p><input type="checkbox"/> Durere/Senzație de arsură <input type="checkbox"/> Localizare: .....</p> <p><input type="checkbox"/> Edem <input type="checkbox"/> Localizare: .....</p> <p><input type="checkbox"/> Artralгии/Mialgii <input type="checkbox"/> Localizare: .....</p> <p><input type="checkbox"/> Limfadenopatie</p> <p><input type="checkbox"/> Altele (precizați): .....</p> <p>■ <b>SIMPTOME CARDIOVASCULARE</b></p> <p><input type="checkbox"/> Tahicardie AV: ..... /min</p> <p><input type="checkbox"/> Hipotensiune TA: ..... mmHg</p> <p><input type="checkbox"/> Colaps/Sincopă</p> <p><input type="checkbox"/> Aritmie</p> <p><input type="checkbox"/> Altele (precizați): .....</p> <p>■ <b>APECTARE CONCOMITENTĂ A ALTOR ORGANE:</b> (ex. neuropatie periferică, afectare pulmonară, citopenie etc.)</p> <p><input type="checkbox"/> .....</p>	

(Continuare)

**TABEL 3** Continuare

- Transpirații .....  
 Altele (precizați): .....  
 .....

■ **EVOLUȚIE CLINICĂ** .....

- Notați toate medicamentele administrate înaintea debutului reacției, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală, remedii naturale și aditivi alimentari: .....

■ **MEDICAMENTE SUSPECTATE:**

Denumirea generică a medicamentului ± aditivi / Indicații:	Doza zilnică / Călea de administrare / Durata tratamentului:	Intervalul dintre momentul administrării și apariția reacției	Tratament anterior cu același medicament:
1.	..... mg/zi; .....; ..... zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → <input type="checkbox"/> Simptome
2.	..... mg/zi; .....; ..... zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → Simptome
3.	..... mg/zi; .....; ..... zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → Simptome
4.	..... mg/zi; .....; ..... zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → Simptome
5.	..... mg/zi; .....; ..... zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → Simptome
6.	..... mg/zi; .....; ..... zile		<input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Necunoscut <input type="checkbox"/> Da → Simptome

- TRATAMENT ACTUAL: .....  
 Antihistaminice .....  
 Beta-blocante .....

MANAGEMENTUL FARMACOTERAPEUTIC AL REACȚIEI:

- Fără tratament

- Oprirea medicamentului suspect Nr. # .....  
 Antihistaminice  local  sistemic  
 Corticosteroizi  local  sistemic  
 Bronhodilatatoare  local  sistemic  
 Măsuri de resuscitare volemică  Epinefrină (Adrenalină)  Soluții coloidale  .....  
 Înlocuire cu un substituent:  
 Tip/Num: .....  
 Toleranță: .....  
 Alte/Conform specificației: .....  
 Ajustarea dozei (medicamentul .....)  
 Altele (precizați): .....

**ANTECEDENTE PERSONALE:**

- 1) AU FOST OBSERVATE SIMPTOME SIMILARE ÎN ABSENȚA ADMINISTRĂRII MEDICAMENTELOR SUSPECTATE?  Da  Nu  Nu știu

2) ISTORIC MEDICAL:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Astm                             | <input type="checkbox"/> Boli autoimune (Sindrom Sjögren, Lupus, etc.)     | <input type="checkbox"/> Urticarie pigmentosa / Mastocitoză sistemică |
| <input type="checkbox"/> Rinosinuzită cronică polipoasă   | <input type="checkbox"/> Boli limfoproliferative (LLA, LLC, Hodgkin, etc.) | <input type="checkbox"/> Urticarie cronică                            |
| <input type="checkbox"/> Fibroză chistică (Mucoviscidoză) | <input type="checkbox"/> Intervenție chirurgicală disc intervertebral      | <input type="checkbox"/> HIV pozitiv                                  |
| <input type="checkbox"/> Diabet zaharat                   | <input type="checkbox"/> Hepatice: .....                                   | <input type="checkbox"/> Renale: .....                                |
| <input type="checkbox"/> Altele (precizați): .....        |  |   |

3) AFECȚIUNI ALERGICE:

(ex.: polinoză, dermatită atopică, alergii alimentare, alergie la veninul de himenoptere, alergie la latex, etc.)

4) REACȚII LA MEDICAMENTE ÎN TIMPUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE ANTERIOARE:

- Dentist  Anestezie locală  Anestezie generală (Nr. ....)

5) REACȚII POST-VACCINARE:

- Poliomielită  Tetanos  Rubeolă  Rujeolă  Hepatită B  
 Difterie  Altele: .....  Necunoscut

**ANTECEDENTE FAMILIALE (Alergii / Alergii medicamentoase):**

**OBSERVAȚII:**

Alte afecțiuni dermatologice pot mima o RHMC și de aceea trebuie recunoscute. Cel mai important diagnostic diferențial al urticariei induse medicamentos se face cu urticaria acută spontană. Urticaria, angioedemul și anafilaxia sunt frecvent declanșate și de alți triggeri în afara medicamentelor și pot avea apariție spontană (forme idiopatice). Cronologia reacțiilor este importantă atunci când suspectăm medicamentele ca factor declanșator (Tabelul 1). Urticaria acută poate fi primul semn al unei anafilaxii în evoluție. Totuși, dacă urticaria este în desfășurare de mai mult timp, fără să asocieze, în primele ore de la debut, afectarea unui alt organ, evoluția către o anafilaxie este improbabilă.

Diagnosticul diferențial al exantemelor include: psoriazisul, lichenul plan, eczema și pitiriazisul rozat. Leziunile caracteristice de psoriazis se prezintă tipic ca plăci eritematoase, bine delimitate, cu scuame albe, argintii, numulare sau gutate, cu distribuție tipică la nivelul scalpului, zonelor de extensie ale coatelor și genunchilor. Varianta de psoriazis pustulos poate pune probleme de diagnostic diferențial cu PEGA. Unele medicamente pot declanșa sau exacerba psoriazisul (de exemplu: beta-blocantele sau chiar blocanții factorului de necroză tumorală [TNF] alfa) printr-un mecanism non-imunologic.<sup>44-46</sup> La o persoană cu predispoziție genetică de a dezvolta psoriazis, un exantem indus medicamentos poate declanșa psoriazisul. Lichenul plan este caracterizat de prezența de papule plane, violacee, netede și cu localizare preferențială la nivelul articulației pumnului, antebrațelor, interesând frecvent mucoasa bucală. Sunt descrise mai multe variante clinice. Diferențierea unui EMP indus medicamentos cu aspect lichenoid de un lichen plan poate reprezenta o provocare.

În eczemă, prezentarea clinică a leziunilor este mai neclară, cu descumare primară ce indică inflamația epidermului (în comparație cu leziunile mai mici, diseminate și fără descumare, observate în primele zile în EMP). Eritrodermia (Tabelul S3) poate fi, de asemenea, indusă de medicamente, dar, de cele mai multe ori, este cauzată de dermatita atopică, psoriazis, pitiriazis rubra pilar sau limfomul cutanat. Pitiriazisul rozat este o afecțiune discret pruriginoasă, auto-limitată și apare, de obicei, la adolescenți și adulți tineri. Această afecțiune prezintă, la debut, o placă bine delimitată, localizată la nivelul toracelui, care este ulterior urmată de o erupție alcătuită din numeroase plăci acoperite central de scuame fine, dispuse sub formă de „pom de Crăciun”. Alte afecțiuni dermatologice care pot mima un exantem indus medicamentos sunt: lupusul eritematos sistemic (LES) și dermatomiozita, iar în cazul afecțiunilor buloase: afecțiunile autoimune buloase, cum ar fi pemfigoidul bulos sau dermatoza cu depozite liniare de IgA. Boala Kawasaki, exantemul laterotoracic unilateral și purpura Henoch-Schönlein sunt diagnostice diferențiale ale RHMC la copii.

## 5 | CONCLUZII ȘI PERSPECTIVE

Diagnosticul de RHMC poate fi dificil din cauza existenței multor diagnostice diferențiale ce trebuie luate în considerare, cel mai frecvent urticaria acută spontană și exantemele infecțioase, dar și alte afecțiuni dermatologice. O RHMC trebuie suspectată atunci când:

1. Un medicament nou a fost introdus (sau readministrat) cu un interval specific de timp între administrare și apariția simptomelor (Tabelul 1) și

2. Sunt prezente manifestări clinice tipice (Tabelul 2). Caracteristicile diferă semnificativ în funcție de patologia clinică. Pentru a stabili diagnosticul corect pe baza aspectului clinic, este esențial ca leziunile primare și cele secundare să fie corect identificate (Tabel S2) și ca termenii alergologici (Tabelul S1) și cei dermatologici să fie utilizați în mod adecvat (Tabelul S3).

Majoritatea cazurilor sunt induse de medicamente clasice asociate cu RHMC (Tabel 1). Totuși, RHMC ar trebui luate în considerare ca fiind induse de medicamente non-clasice dacă sunt îndeplinite condițiile de la punctele 1 și 2. Anamneza și tabloul clinic sunt importante în managementul fazelor acute ale reacțiilor și pentru planificarea testelor diagnostice care vor fi efectuate ulterior. Ori de câte ori este posibil, pacienții ar trebui evaluați de către specialiști în timpul fazei acute a reacției, o abordare care facilitează excluderea diagnosticelor diferențiale, prin evaluarea tabloului clinic și examen histopatologic, clasificarea manifestărilor clinice, înregistrarea medicației folosite și monitorizarea evoluției reacției. Pentru cei interesați există un chestionar standardizat pentru înregistrarea informațiilor relevante<sup>47</sup> (Tabelul 3), iar utilizarea acestuia este recomandată pentru stocarea informațiilor pertinente necesare managementului pacientului. Traduceri ale acestui chestionar în diferite limbi sunt disponibile la următoarea adresă (link): <http://eaaci.org/organisation/eaaci-interest-groups/ig-on-drug-allergy/resources.html>. Frecvent, informațiile privind reacțiile clinice provin de la pacient sau aparținătorul acestuia, și, uneori, și din documente medicale (ex: bilet de externare, fișe medicale, protocoale anestezice). În aceste cazuri, fotografiile ale erupțiilor preluate de către pacient (de obicei cu telefonul) sunt extrem de utile și ar trebui solicitate pentru a identifica patternul leziunilor și distribuția acestora. Anexa S1 prezintă un chestionar pentru pacient, care să îl ajute la identificarea principalelor informații legate de reacție. Cu toate acestea, este important să se țină cont de faptul că informațiile furnizate de pacient sunt supuse erorii, cu limitări semnificative, în principal din cauza lipsei educației medicale a acestuia. Pentru monitorizarea standardelor interne ale acestor recomandări, se organizează evaluare periodică (Tabelul S6).

## CONFLICTE DE INTERES

Autorul corespondent și coordonatorul acestui document declară că nu au conflicte de interes. Nu există nici un conflict de interes declarat de către co-autorii. Toți autorii au fost implicați în întâlniri de grup, în colectarea de informații referitoare la RHM în diferite țări și în discutarea și aprobarea documentului final.

## ORCID

Knut Brockow  <http://orcid.org/0000-0002-2775-3681>

María José Torres  <http://orcid.org/0000-0001-5228-471X>

Charlotte G. Mortz  <http://orcid.org/0000-0001-8710-0829>

## REFERINȚE

- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420-437.
- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309-316.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001;137:765-770.
- Brockow K. *Drug Allergy: Definitions and Phenotypes*. St. Louis, MO: Elsevier; 2018.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417-1426.
- Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:672-683.
- Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(1 Pt 2):155-161; discussion 161-155.
- Simons FE. 9. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;2(Suppl):S402-S407.
- Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209:123-129.
- Roujeau JC, Mockenhaupt M, Guillaume JC, Revuz J. New evidence supporting cyclosporine efficacy in epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137:2047-2049.
- Paulmann M, Mockenhaupt M. Fever in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in pediatric cases: laboratory work-up and antibiotic therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:513-515.
- Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33:10-16.
- Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol*. 2000;136:323-327.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:35-44.
- Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2013;168:726-732.
- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007;157:989-996.
- Merkel PA. Drugs associated with vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:45-50.
- Antiga E, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, Quintarelli L, Volpi W, et al. Drug-induced cutaneous vasculitides. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150:203-210.
- Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71:149-161.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169:1071-1080.
- Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 2003;149:1018-1022.
- Bircher AJ. Uncomplicated drug-induced disseminated exanthemas. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:79-97.
- Horio T. Photosensitivity reaction to dibucaine. Case report and experimental induction. *Arch Dermatol*. 1979;115:986-987.
- Spiewak R. Systemic photoallergy to terbinafine. *Allergy*. 2010;65:1071-1072.
- Foti C, Cassano N, Vena GA, Angelini G. Photodermatitis caused by oral ketoprofen: two case reports. *Contact Dermatitis*. 2011;64:181-183.
- Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo LA. Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:621-622.
- Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K, Goncalo M, English J, Goossens A, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:679-682.
- Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol*. 2001;137:893-899.
- Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P, et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:726-730.
- Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol*. 2005;96:824-829.
- Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology*. 2009;77:257-271.
- Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:203.e201-203.e212.
- Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *Br J Dermatol*. 2012;167:987-994.
- Luu M, Lai SE, Patel J, Guitart J, Lacouture ME. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:42-45.
- Reguiat Z, Bachet JB, Bachmeyer C, Peuvrel L, Beylot-Barry M, Bezier M, et al. Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm. *Support Care Cancer*. 2012;20:1395-1404.
- Braden RL, Anadkat MJ. EGFR inhibitor-induced skin reactions: differentiating acneiform rash from superimposed bacterial infections. *Support Care Cancer*. 2016;24:3943-3950.
- Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:625-645.
- Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug hypersensitivity reactions: clinical pattern, diagnosis, etiology and therapeutic options. *Curr Pharm Des*. 2016;22:6852-6861.
- Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:218-222.
- Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic Velickovic T, Tmusic V, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children – our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:533-538.
- Goodyear HM, Laidler PW, Price EH, Kenny PA, Harper JI. Acute infectious erythemas in children: a clinico-microbiological study. *Br J Dermatol*. 1991;124:433-438.
- Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood-infectious (direct) exanthems. Part 2: other viral exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7:414-419.

43. Onodi-Nagy K, Kinyo A, Meszes A, Garaczi E, Kemeny L, Bata-Csorgo Z. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:1.
44. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl*. 2009;83:59-61.
45. Park JJ, Choi YD, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH, et al. Psoriasiform drug eruption induced by anti-tuberculosis medication: potential role of plasmacytoid dendritic cells. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:305-306.
46. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:1-14.
47. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*. 1999;54:999-1003.
48. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists

(AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int*. 2015;24:94-105.

**Cum se citează acest articol:** Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy Immunol*. 74:14–27. <https://doi.org/10.1111/all.13562>

## INFORMAȚII UTILE

Informații utile suplimentare pot fi găsite online în secțiunea „Informații utile” de la sfârșitul articolului.

\* Tabelele și figurile menționate cu S în text pot fi descărcate de la linkul: [all13562-sup-0001-Supinfo.docx](http://all13562-sup-0001-Supinfo.docx)



Această traducere v-a fost oferită de către membrii Comitetului de Juniori NAS EAACI (NAS-JM):

Dr. **Elena Simona Boldeanu**<sup>1</sup>  
E-mail [boldeanu.elena@gmail.com](mailto:boldeanu.elena@gmail.com)  
Dr. **Sabina Loredana Corcea**<sup>2</sup>  
E-mail [sabinacorcea@yahoo.com](mailto:sabinacorcea@yahoo.com)  
Dr. **Ana-Maria-Antoaneta Cristea**<sup>1</sup>  
E-mail [ana\\_savoIU@yahoo.com](mailto:ana_savoIU@yahoo.com)  
Dr. **Ileana Maria Ghiordănescu**<sup>3</sup>  
E-mail [ileana.ghiordanescu@gmail.com](mailto:ileana.ghiordanescu@gmail.com)  
Dr. **Raluca Silvia Luțuc**<sup>3</sup>  
E-mail [lutuc\\_raluca@yahoo.com](mailto:lutuc_raluca@yahoo.com)  
Dr. **Mihaela Manole**<sup>4</sup>  
E-mail [zait.m.mihaela@gmail.com](mailto:zait.m.mihaela@gmail.com)  
Dr. **Andreea-Florentina Mitra**<sup>1</sup>  
E-mail [dr.Andreea.Mitra@gmail.com](mailto:dr.Andreea.Mitra@gmail.com)  
Dr. **Adriana Maria Ștefan**<sup>1</sup>  
E-mail [adriana\\_stefan2006@yahoo.com](mailto:adriana_stefan2006@yahoo.com)  
Dr. **Elvira Gabriela Tucu**<sup>5</sup>  
E-mail [tucu.elvira@gmail.com](mailto:tucu.elvira@gmail.com)

### Revizor Senior:

Asist. Universitar Dr. **Selda Ali**<sup>2</sup>  
E-mail [aliselda.ct@gmail.com](mailto:aliselda.ct@gmail.com)  
Conf. Dr. **Roxana Silvia Bumbăcea**<sup>2</sup>  
E-mail [roxana.bumbacea@gmail.com](mailto:roxana.bumbacea@gmail.com)

1. Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa”, București, România.
2. U.M.F. „Carol Davila”, Disciplina „Alergologie și Imunologie clinică” Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”, București, România.
3. Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București, România.
4. Clinica „Medicover”, București, România.
5. Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”, București, România.