

Revisiones Bibliográficas:

**ERITEMA MULTIFORME - CONDUCTA ODONTOLÓGICA**

*Recibido para Arbitraje: 15/01/2007*

*Aceptado para publicación: 06/10/2008*

**Yuni J. Salinas M\* Ronald E. Millán I \***

\*Odontólogo Especialista en Periodoncia, Egresado de Universidad del Zulia Venezuela, Miembro de la Sociedad Venezolana de Periodoncia Capitulo Zuliano.

Queremos mostrar nuestra gratitud a la Dra. Ligia Pérez Castro, participe y responsable de todos los conocimientos y por todo su apoyo.

**Resumen**

La incidencia excesivamente elevada de problemas periodontales entre la población, dificulta que un número reducido de especialistas los pueda enfrentar. Se funda como premisa que el cuidado periodontal es, en esencia, labor del odontólogo general y que éste no puede pasar por alto la responsabilidad de proveer atención a todo paciente. Las lesiones vesiculo-ampollares-erosivas a nivel bucal y de piel pueden ser causadas por un amplio grupo de patologías. La etiología de éstas mismas también es muy variable, desde causa traumática-química-por contacto, hasta una causa autoinmune. Ocasionalmente es difícil hacer un diagnóstico diferencial para discernir la etiología de las lesiones, es importante conocer los detalles clínicos y aspectos epidemiológicos e histopatológicos de cada ente. El eritema multiforme es una enfermedad eruptiva inflamatoria mucocutánea, aguda polimorfa y autolimitante, que puede aparecer en: mucosa bucal sólo, varias mucosas, piel sola, o ambas. Puede no ser una entidad etiológica, sino un complejo de síntomas o un patrón de reacción que representa muchos factores posibles, como el estrés, medicamentos o enfermedad sistémica. Representa una urgencia en Odontología. Es importante que el odontólogo, las identifique, así como las consecuencias que ocasiona si no se previenen o tratan a tiempo, así como las complicaciones. El propósito del reporte es describir las diferentes presentaciones clínicas, etiopatogenia, epidemiología, diagnóstico, diferenciales, tratamiento, pronóstico, complicaciones y cuidados postoperatorios. Para ello se realizó basado en los lineamientos de la investigación descriptiva documental, una revisión de la literatura nacional e internacional.

**Palabras Claves:** eritema multiforme, eritema multiforme mayor, eritema multiforme menor, Síndrome Stevens-Johnson, mucosa bucal.

**Abstract**

The excessively high incidence on periodontal problems in the population makes it difficult for a reduced number of specialists deal with them. The principal premise is that periodontal care is in essence, the general dentist work and he can not ignore the responsibility to provide adequate attention to every patient. The vesicular-ampulla-erosive lesions in the mouth and skin may be caused by a wide number of pathologies. The ethiology of theses is very variable too, from trauma-chemical contact to an immune cause. Occasionally, it is difficult to make a differential diagnose to know the origin of the injury, it's important to know all the clinical, epidemiological and histopathological of each entity. The multiforme erithema is an eruptive inflammatory mucocutaneous disease, acute polimorfe and and self-limited that may appear in the mouth mucose only, various mucoses, skin or both. It may not be an ethiological entity, but a group of symptoms or reaction pattern that represents many possible factors, like stress, medicines or systemic disease. It represents an emergency in dentistry. It is important that the dentist identify them as well as their consequences and complications, if they are not treated in time. The purpose of this report is to describe the different clinic presentation, etiology and pathogenesis, epidemiology diagnose, differentials, treatment, prognosis, complications and post surgery care. That's why a revision of the national and international literature was made based upon on documentary descriptive research techniques.

**Key Words:** erythema multiforme, erythema multiforme major, erythema multiforme minor, Stevens-Johnson Syndrome, Oral Mucosa

### Sinonimias(1-4)

- Eritema Multiforme Exudativo,
- Eritema Polimorfo, Tipo Stevens Johnson,
- Mucocutáneo Febril, Tipo Stevens Johnson,
- Síndrome de Dermatoestomatitis, Tipo Stevens Johnson,
- Eritema Multiforme Bulloso,
- Ectodermosis Erosiva Pluriorifical,
- Herpes del Iris, Tipo Stevens Jonson,
- Eritema multiforme mayor,
- Necrólisis epidérmica tóxica,
- Eritema multiforme oral

### Introducción

El Eritema multiforme históricamente se ha confundido esta enfermedad por muchos clínicos por dos razones:

- El diagnóstico de "eritema multiforme" ha sido atribuido por muchos estadios de enfermedades asociados con lesiones bucales por lo que no es un nombre de diagnóstico específico.
- Un espectro de signos y síntomas clínicos puede ser visto; esto se relaciona con la gran variabilidad en las enfermedades severas.

Por lo tanto, el diagnóstico de un verdadero eritema multiforme tiene que cumplir criterios específicos, y una división en eritema multiforme menor y mayor es lo más apropiado. (5,6) Esta entidad se encuentra en la clasificación de las enfermedades periodontales y sus condiciones, dentro de los desórdenes mucocutáneos de las manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas. (7) Es una enfermedad eruptiva inflamatoria mucocutánea, aguda polimorfa y autolimitante, (8) que puede aparecer en la mucosa bucal sólo (9), en varias mucosas, (10) en piel sola, o en piel y mucosas. (11) Puede comportarse como crónica recurrente. (12-17) Su aspecto clínico varía y habitualmente se clasifica con el grado de afección de la piel o número de membranas mucosas afectadas. (18) Aunque el exantema es muy variable, en cada paciente suele ser uniforme. (19) Posee un amplio espectro de severidad y de manifestaciones clínicas. (20-22) El concepto actual, es que existen dos grupos de enfermedades que se superponen, uno de los cuales, es benigno y causado primariamente por agentes infecciosos e incluye al eritema multiforme menor y mayor. (23-27) El segundo grupo, que es de mayor severidad y que con mayor frecuencia es confundido por el inducido por drogas, corresponde al Síndrome Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica o síndrome de Lyell. (28-30)

### Epidemiología

Es un proceso de inicio y desarrollo agudo muy común, que afecta con mayor frecuencia a niños, sobre todo a principios de la infancia, y jóvenes sobre todo entre la segunda y tercera décadas de la vida. (12,13,31,32) La incidencia del eritema multiforme mayor según Nanda y colaboradores (32) de 0,8-6,0 por millón y año. Es mas frecuente en los hombres que en las mujeres. (12,26,29,33,34) con una proporción que oscila entre 3:2 a 2:115 y no parece existir predilección étnica. (2,35) Algunas

instituciones en el 2004, declararon que la prevalencia del síndrome de Stevens Johnson se estima en 1/1000000, siendo más frecuente en niños y jóvenes. (36) El eritema multiforme no tiene predominio por región geográfica o etnia alguna. En México se ha reportado una frecuencia menor a 1% y constituye 5% de las dermatosis medicamentosas. (6) De acuerdo con las estadísticas reportadas por Ruiz-Maldonado y colaboradores del servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de México, la frecuencia del eritema multiforme es por lo menos diez veces mayor que la del complejo Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica. (37)

### Antecedentes

Al parecer fue Celso quien primero reconoció la enfermedad (25 aC a 50 dC). A lo largo del siglo XIX y principio del XX se describieron varios cuadros clínicos que compartían lesiones eritematosas y pápulo-vesiculosas de evolución aguda, con afección mucocutánea. Entre 1814 y 1835 destacan las descripciones del herpes iris por Bateman y la del eritema papuloso o eritema iris por Rayer. (37,38) El eritema multiforme fue descrito por primera vez por Ferdinand von Hebra en 1866 como un cuadro clínico donde aparecían lesiones cutáneas con cambios concéntricos de color (en diana o escarapela), simétricamente distribuidas al que denominó eritema exudativo multiforme. En 1875 Kaposi le da el nombre de eritema polimorfo (39) En 1922 Stevens y Johnson publicaron dos casos de niños con exantema generalizado con lesiones cutáneas distintas a las descritas por von Hebra y afectación de mucosas bucal (estomatitis) y oftálmica (conjuntivitis) así como fiebre. Dicho padecimiento fue descrito anteriormente por Fiessinger en 1817 como ectodermosis erosiva pluriorificial. (4) En 1950 Bernard Thomas sugirió que el eritema multiforme y el Síndrome de Stevens y Johnson eran variantes del mismo proceso patológico, y propuso llamar eritema multiforme menor a la forma cutánea menos agresiva descrita por Hebra y eritema multiforme mayor a las formas cutáneo-mucosas más agresivas descritas por Stevens y Johnson. En 1956, Lyell publicó una serie de pacientes con una reacción cutáneomucosa grave que incluía un extenso eritema que evolucionaba rápidamente a necrosis, grandes ampollas con despegamiento dermo-epidérmico y que tenía un grave pronóstico. Es un cuadro que se conoce como necrólisis epidérmica tóxica. (13)

Actualmente existe controversia en cuanto a la clasificación clínica de la enfermedad. Gran parte de autores (12,16,17,25-27) siguen clasificando al eritema, al Síndrome de Stevens y Johnson y necrólisis epidérmica tóxica como expresiones distintas de una misma entidad clínico-patológica, diferenciando, como ya se expuso, entre formas menores y mayores, que varían en cuanto a extensión, gravedad, y posible factor desencadenante (virus vs fármacos). Otros autores sin embargo consideran que el eritema multiforme es una entidad diferente del Síndrome de Stevens y Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estas diferencias incluyen aspectos clínicos, etiológicos e histopatológicos. (4,28,30)

En cuanto a la afectación de la mucosa bucal en el eritema multiforme también existen discrepancias. Así, aunque la entidad descrita por von Hebra no incluía afectación bucal, la mayoría de los autores aceptan que pueden existir ocasionalmente lesiones eritematosas o erosivas a nivel bucal formando parte del eritema multiforme, (4,26) y varios autores describen lesiones bucales típicas de eritema multiforme como única o como manifestación principal del cuadro clínico de eritema multiforme. (4) Otros autores sin embargo opinan que no está justificado el diagnóstico de eritema multiforme si no hay lesiones en piel, siendo las lesiones cutáneas típicas condición sine qua non para el diagnóstico de eritema multiforme. (4)

Ayangco y Rogers, 2001 (13) realizaron una clasificación clínica del eritema multiforme teniendo en cuenta las clasificaciones anteriores y las manifestaciones a nivel bucal. Distinguen: eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor, Síndrome de Stevens y Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y Eritema Multiforme bucal, con características clínicas, de evolución y de pronóstico diferentes pero que comparten dos características comunes: lesiones cutáneas en diana típicas o atípicas (los cuatro primeros) y necrosis epitelial de extensión variable. Aunque no es una clasificación aceptada por todos los autores, nos servirá de guía para describir las características clínicas de las lesiones cutáneas y mucosas.

## Etiopatogenia

Se ha relacionado con los antígenos de histocompatibilidad HLA-B15, DQW-3 y DQB1, aunque la verdadera etiología permanece desconocida. Los factores precipitantes más importantes son los fármacos, determinadas infecciones bacterianas (Streptococcus Betahemolíticos, Brucelosis, Difteria, Micobacteria, Micoplasma pneumoniae, Tularemia y Fiebre tifoidea), virales (VIH, Adenovirus, Coxsackie, Epstein-Barr, Hepatitis A B C, Herpes Simple 1 y 2, Herpes Zóster, Influenza tipo A, linfogranuloma inguinal y venéreo, Parotiditis, poiliomelitis, Psitacosis, Rickettsia, Vaccinia y Viruela) fungicas (Coccidioidomycosis, Dermatofitosis e Histoplasmosis) por protozoos (Malaria y Tricomoniiasis) y del colágeno, en la mayoría de los pacientes constituye una reacción cutánea de causas múltiples: alergia a medicamentos como: arsénico, carbamacepina, cefalosporina, cotrimazol, clorpropamida, ciclofosfamida, diclofenaco, digitálicos, etambutanol, fluoquinolona, sales de oro, hidantoínas, ibuprofenos, yoduros, ketoprofeno, mercuriales, naproxeno, mostaza nitrogenada, piroxicam, fenobarbital, fenilbutazona, fenitoína, rifampicina, salicilatos, barbitúricos, sulfonamidas, bromuros, penicilina, sulfas, vancomycna. Asociado a Inmunizaciones. Cáncer visceral. Embarazo. (5,12,13,15,25,27,29,40,41) Recientemente, se sospechó del papel del virus del herpes simple latente en los queratinocitos pero también por hepatitis o mononucleosis infecciosa. (16) Se ha demostrado por métodos de reacciones de polimerasa en cadena la presencia de ADN del virus herpes simple (VHS) en las lesiones de la piel y también se ha hallado el ADN viral en las células epiteliales por métodos de hibridación in situ. (5) Puede no ser una entidad etiológica, sino un complejo de síntomas o un patrón de reacción que representa muchos factores posibles, como el estrés emocional, medicamentos o la enfermedad sistémica. (2) Las recurrencias son frecuentes (5,6) la mayor parte de los casos se presenta en adultos jóvenes entre 20-40 años de edad, pero los niños y adolescentes también pueden verse afectados. (6)

El herpes es el principal factor de riesgo del eritema multiforme menor (forma recurrente) y se estima que entre el 15-63% de los casos de eritema multiforme son secundarios al VHS y que la mayoría de casos considerados hasta ahora como idiopáticos estarían relacionados con infecciones subclínicas por VHS. (13) por lo que algunos autores plantean que pueda tratarse de una entidad clínica diferente del Eritema Multiforme denominándola Eritema Multiforme asociado a VHS (EMAH). (10) Los fármacos se asocian sobre todo con las formas mayores (síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell) (29,40) aunque también el eritema multiforme menor puede estar desencadenado por fármacos. (26) No hay evidencia objetiva de que la dosis del medicamento influya en el grado de intensidad del eritema multiforme (16,42) El número de fármacos que pueden provocar el cuadro es muy amplio y continuamente se describen nuevos casos de EM relacionados con los mismos, por lo que es un listado siempre abierto a nuevas aportaciones.

Casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson con el uso de Bupropion (Zyntabac®), utilizado como antidepresivo y para dejar de fumar. (26) Rodríguez Vázquez y colaboradores (15) reportan el caso de un eritema multiforme menor en una mujer de 39 años inducido por tetracepam (Myolastan®) y dicen que también puede producir, al igual que otras benzodiazepinas, un síndrome de Stevens-Johnson. Nanda y colaboradores (32) informan de un caso de eritema multiforme bulloso en una niña de nueve días tras la ingesta dos días antes de un tratamiento homeopático para un resfriado común. Han sido publicados algunos casos en los que la asociación de un fármaco anticonvulsivante (fenitoína) y radioterapia craneal ha desencadenado un brote de eritema multiforme. (42)

También con terapias antirretrovirales para el tratamiento de pacientes VIH+, como Zidovudina (AZT), Didanosina (DDI), Zalcitabina (DDC) o Abacavir (ABC), se han publicado casos de eritema multiforme con elevado porcentaje de afectación bucal para algunos de ellos. (43) Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) con ofloxacino, ciprofloxacino y trovafloxacino (antibióticos quinolónicos). (44) Para este autor los fármacos implicados en la NET, en orden decreciente de riesgo relativo, son: Sulfonamidas, clormezanona, antiinflamatorios no esteroideos, antifúngicos imidazólicos, cefalosporinas, anticonvulsivantes y alopurinol. Otras posibles causas implicadas en la NET y eritema multiforme son: inmunizaciones, infecciones víricas, enfermedad injerto contra hospedero, enfermedades malignas hematológicas, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nudosa, tumores cerebrales, e infecciones del

tracto respiratorio superior. (16,44) También se han publicado casos en los que la progesterona endógena actúa como antígeno, lo que provoca brotes de eritema multiforme con cada ciclo menstrual (45) y casos de reacciones a píldoras anticonceptivas. (13) Por otra parte, la fotodistribución de las lesiones, o aumento en la densidad y confluencia de las mismas, en zonas de la piel expuestas al sol es un fenómeno descrito en relación al eritema multiforme. También se han publicado casos en los que una infección por virus del herpes simple o la ingestión de fármacos previa a la exposición solar, han desencadenado un brote de eritema multiforme, incluso se han descrito dos casos en los que la radiación solar por sí sola ha provocado un cuadro de eritema multiforme, afectando también zonas de la piel no expuestas. (46)

Como se ha comentado antes pueden aparecer casos coincidentes de eritema multiforme y lupus eritematoso sistémico. Si además el paciente presenta un patrón moteado de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide positivo y anticuerpos precipitantes al extracto salino de tejido humano, nos encontramos ante un síndrome de Rowell. Es un síndrome raro descrito por Rowell y colaboradores, en 1963. (47)

Patogénicamente, aunque se acepta que las lesiones del eritema multiforme son debidas a una reacción de hipersensibilidad a un antígeno (principalmente agentes microbianos o fármacos), para algunos autores (5,6,48,49) se trata de una reacción tipo III mediada por inmunocomplejos que provocarían una vasculitis y secundariamente una necrosis isquémica del epitelio, mientras que para otros (16,26,41,42) se trata de una reacción tipo IV mediada por células (linfocitos T), que producen la necrosis en mayor o menor grado de las células epidérmicas. La epidermis sufre una reacción citotóxica en la que el fármaco que ocasiona la reacción o alguno de sus metabolitos se une a las proteínas de membrana de los queratinocitos, convirtiéndolos en blanco del ataque celular. (30) La apoptosis parece ser el mecanismo por el que las células citotóxicas inducen la muerte celular epidérmica. (30) También se ha descrito una mayor susceptibilidad para el Eritema Multiforme en las personas que presentan el HLA-DQB. (4,13,42) En ocasiones se han implicado factores metabólicos. (30)

La fisiopatología que se ha propuesto en la aparición del cuadro secundario al uso de fármacos, sugiere que los metabolitos activos de estos medicamentos se comportan como haptenos unidos a proteínas en las membranas de las células epidérmicas e inducen una toxicidad directa, mediada por linfocitos T (citotóxicos) y macrófagos con liberación de citoquinas. Esto genera así una necrosis celular directa o induce la expresión de proteínas promotoras de la apoptosis de los queratinocitos (21,50)

## Histopatología

Desde el punto de vista histológico, se encuentra edema intra e intercelular el eritema multiforme se caracteriza por una hendidura subepitelial, acumulación de células mononucleares dentro de las paredes de los vasos sanguíneos en la dermis superior y necrosis de los queratinocitos. Se identifican ortoqueratosis, vacuolización de la capa de células basales e infiltrado perivascular sin vasculitis linfoide escaso. (18) Estos signos pueden ser confusos en las lesiones ulceradas; desde el punto de vista inmunitario, se identifican depósitos de IgM de C3 y fibrinógenos en las paredes de vasos sanguíneos superficiales en las lesiones. Junto con éstos se presentan complejos inmunitarios en los sueros de hasta 50-70 de los casos. (5,18,51,52) En otros términos, hay degeneración por licuefacción focal del epitelio superior y la producción de vesículas intraepiteliales, pero sin la acantólisis registrada en el pénfigo. Los cambios degenerativos también ocurren en la membrana basal. La inmunofluorescencia tanto directa como indirecta es negativa y sirve sobre todo para descartar otros procesos. (6,12,13,16,17,25,27,31,53) El examen histológico revela intensa necrosis epidérmica eosinofílica que es discreta en el Síndrome de Stevens-Johnson. Hay casos en los cuales es imposible el diagnóstico diferencial. Por esta razón fue propuesta la denominación genérica de Necrosis epidérmica diseminada aguda, con tres tipos: el tipo I sería el aspecto característico del Síndrome de Stevens Johnson y el tipo III la necrólisis epidérmica tóxica. El tipo II constituiría las formas intermedias.

El aspecto histológico del eritema multiforme depende en parte sobre el estado de la lesión y el área de la biopsia. (5) (Figuras 1-2) Inicialmente

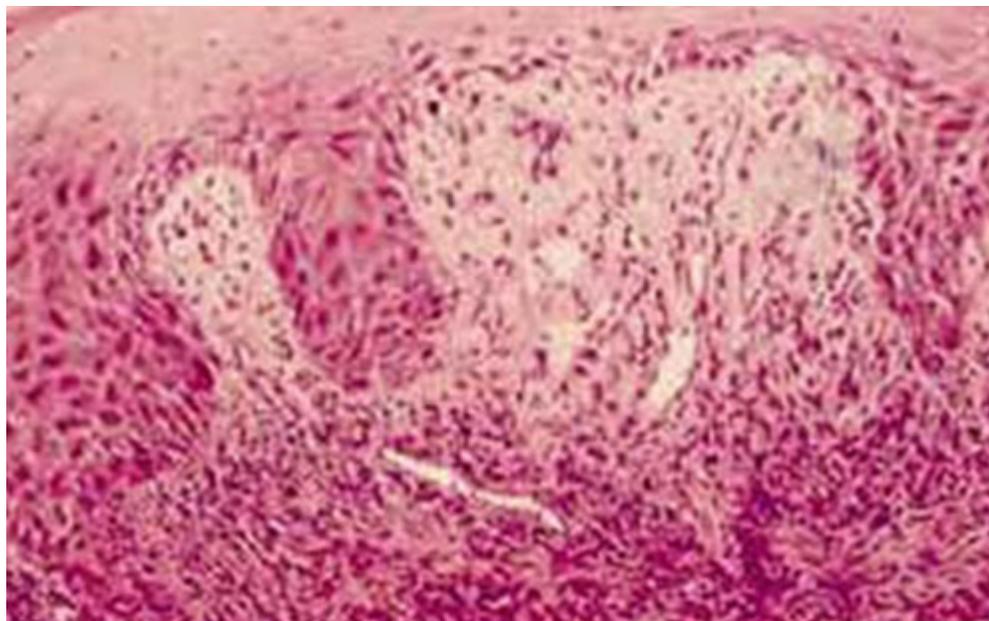


Figura 1

Eritema multiforme con edema, inflamación, y proliferación vascular en tejido conectivo y algún edema inter e intracelular en el área basal del epitelio. (5)

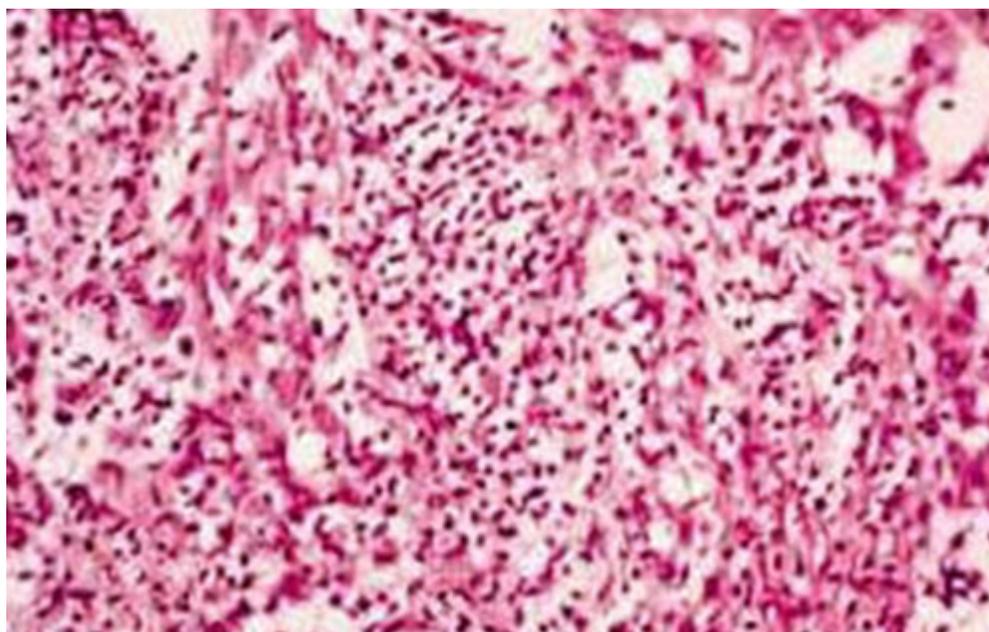


Figura 2

Formación vesicular, observada en la membrana basal, zona acompañada por una respuesta inflamatoria marcada en un caso de eritema multiforme. (5)

Los hallazgos más característicos necrosis epidérmica, espongirosis, edema intracelular, cambios vacuolares en la unión dermo-epidérmica, edema intersticial y extravasación de eritrocitos. (36)

### **Clínica**

**El eritema multiforme menor** es la lesión aguda recurrente o no, forma cutánea, autolimitada, menos grave, es la más frecuente, y por lo general dura menos de 4 semanas sin secuelas. (Figura 3) (6,53,54) Es causado principalmente por infecciones virales herpéticas, Herpes simple, o por *Mycoplasma pneumoniae* y sólo en el 10% por drogas. (6,18)



Figura 3

Eritema multiforme: niña de 12 años, dicho padecimiento no dejó secuela, obsérvese las lesiones en mucosa bucal, lo que impidió alimentarse. (8)

La erupción se desarrolla en 12-24 horas y en la mitad de los casos hay un pródromo similar a una infección de vía respiratoria alta. Las lesiones cutáneas patognomónicas son zonas concéntricas de un eritema azulado con 3 anillos concéntricos, muy variables tipo escarapela típica "objetivo" "iris" o "diana", con una vesícula central o bula rodeada por una zona de urticaria de un tamaño aproximado de 3mm., de diámetro de bordes más definidos. (4,13) (Figura 4-5) Si las lesiones se localizan inicialmente en la cara extensora de las extremidades y dorso de manos (4,12,13,25,29,31) es más probable que la causa sea de origen infeccioso, en cambio si se distribuyen más en el tronco, puede deberse a drogas y con signo de Nikolsky negativo. (4,13) Cura sin secuelas y 1/3 de los casos pueden experimentar recurrencias. (6,51,53) (Figura 6) Existen dos subtipos: la eritemapapulosa cuya lesión fundamental es el eritema iris o lesión "en escarapela" y la vesiculoampollosa, donde las lesiones presentan una ampolla central, lo que constituye el herpes iris de Bateman. (51,52)



Figura 4

Eritema multiforme clásico lesiones de piel que puede, aparecer similar a un objetivo y se observan mayormente en palmas de las manos. (5)



Figura 5

Eritema multiforme menor produce un severo dolor de rápido inicio precoz: niña de 5 años de edad con un desarrollo de 3 lesiones de piel similar a y un dolor moderado en los labios en menos de 18 horas después de aplicarse antibiótico cefaclor. (5)



Figura 6

Principios del eritema multiforme, lesiones de piel que pueden no ser similares a objetivos y que pueden ser prominentemente en tronco y extremidades. (5)

Se inician con un eritema múltiple sobre el que se desarrollan ampollas pápulas, ampollas rojo purpúras que rompen rápidamente, dejando superficies erosivas cubiertas por pseudomembranas que caen en 8-10 días, para curar sin dejar cicatrices; costras serohemáticas sobre la semimucosa labial son comunes y características, así como lengua (mayormente afectada), encía y paladar que curan en 2-3 semanas. Cuando se localiza en los labios, es a nivel del borde bermellón de los labios. Las lesiones bucales son muy dolorosas y provocan una sialorrea abundante. Las lesiones pueden infectarse y complican el curso del proceso. (19,23,24) En un 80% de los casos, esta entidad provoca lesiones bucales. (5-7,9,46) Las lesiones bucales preceden, acompañan o siguen a las manifestaciones cutáneas. Asientan en cualquier sitio de la mucosa. Se puede acompañar de fiebre antecedida por escalofrío, dolor que alteran la masticación y deglución, y disfagia, pero no de afectación sistémica. (5-7,9,46,51)

Según Marx (2003), Las lesiones bucales pueden sobrevenir en sólo 50% de los casos con lesiones de piel y salir concurrentemente. Las lesiones bucales sugeridas de eritema multiforme sin lesiones de piel concomitante probablemente no representen un verdadero eritema multiforme. Muchos casos frecuentemente representan una erupción liquenoide por drogas o una enfermedad inmune no documentada por una biopsia. Las lesiones de piel y las bucales producen dolor moderado, más no debilitante y esta asociado con el eritema multiforme mayor. El dolor puede menguarse durante la primera semana y casi desaparecer lo restante a las 2-4 semanas de duración de la lesión. (5)

El eritema multiforme mayor es la forma mucocutánea más grave y dura mucho más de un mes, según las complicaciones sistémicas. (5,6) Corresponde al 20% de los eritemas multiformes (55) pueden persistir hasta seis según Lineberry y colaboradores, (26) y Nanda y colaboradores,(32) sin dejar secuelas pero pueden producirse nuevos brotes al cabo de un periodo variable por lo que se considera una enfermedad crónica manifestada por múltiples brotes agudos. (15-19,23)

Suelen aparecer tras días o semanas tras la exposición con el antígeno, brote de herpes recidivante, ingesta de fármacos. (19,32) Las lesiones en piel son similares sólo que más extensas, con signo de Nikolsky negativo. Afecta a niños y adultos jóvenes. El inicio es abrupto con fiebre alta y síntomas prodrómicos intensos. Presenta lesiones cutáneas en el tronco, similares al eritema multiforme menor, pero más extensas y necrosantes. Cuando afecta más de dos mucosas en forma severa. En él son características las erosiones costrosas profundas de los labios. (Figura 6-7) El curso es más prolongado, especialmente con drogas de vida media más prolongadas, extendiéndose de 3-6 semanas lo que deja secuelas, (56) lo que afecta también a la mucosa ocular y genital. Aparece de forma aguda con fiebre, malestar general y fotofobia. En la mucosa bucal aparecen grandes lesiones ampollares que se rompen y dejan áreas cubiertas de exudado que producen disfagia. (6) que pueden ser la manifestación más importante del cuadro clínico. La tasa de mortalidad en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson sin tratamiento puede ser de 5-15%. (18)



Figura 7  
Inicio precoz del eritema multiforme mayor con comienzo de lesiones erosivas en las superficies de los Bermellón. (5)

De 40-60% de los pacientes tienen lesiones bucales que se localizan típicamente en la parte anterior de la cavidad bucal y lengua, en mucosa no queratinizada, siendo infrecuente la afectación gingival (4,13,17) aunque puede ocurrir aproximadamente en el 16% de pacientes con lesiones bucales. (6) Clínicamente las lesiones son variables, encontrando zonas eritematosas, máculas hiperémicas, pápulas o vesiculoampollas y erosiones superficiales cubiertas por una pseudomembrana de fibrina.

Pueden aparecer lesiones en diana en los labios, que además presentan de forma típica erosiones y costras serohemáticas. Las lesiones mucosas pueden preceder, aparecer simultáneamente, o posteriormente a las lesiones en piel y curan sin cicatriz. Marinho y colaboradores, (14) presentan un

caso excepcional en el que tras un brote de eritema multiforme mayor, un niño de ocho años presentó cicatrices en las comisuras labiales que le impedían la correcta apertura bucal. Las lesiones cutáneas pueden dejar tras su curación una zona hiperpigmentada de larga duración. (26) En ocasiones aparecen linfadenopatías cervicales. (4,6,12,13,17,31,40)

El Síndrome Stevens-Johnson son lesiones agudas no autolimitadas, es una enfermedad grave con mal estado general que incluye manifestaciones viscerales además de las de la piel y las mucosas. (12,25,29,31,54) En piel: pequeñas vesículas diseminadas por la piel que evolucionan hacia máculas purpúricas o lesiones en diana atípicas, localizadas sobre todo en el torso más que en las extremidades, con despegamiento epidérmico en algunas zonas que no supera el 10% de la superficie corporal. Signo de Nikolsky positivo. A nivel de Mucosas la afectación de una o más mucosas (bucal, ocular, nasal, genital) con secuelas cicatriciales. Se afectan típicamente la mucosa bucal y el paladar con ampollas y úlceras profundas cubiertas por pseudomembranas, así como el bermellón de los labios con abundantes erosiones y costras serohemáticas. Son lesiones muy dolorosas. En casos muy severos las lesiones pueden afectar a: encías, lengua, faringe, mucosa nasal, laringe, esófago y árbol respiratorio. (4,12,13,25,54) En un 40% de los casos se afectan también las mucosas anogenital, palpebral y conjuntiva. Las lesiones curan con cicatrices, sobre todo a nivel ocular lo que produce, incluso ceguera y en garganta, esófago, bronquios y mucosa anogenital. (4,13,31,54)

La Necrólisis Epidérmica Tóxica son lesiones agudas no autolimitadas, sino progresivas. (57) Afectación de la piel, las mucosas y órganos internos con un curso fulminante. Es una enfermedad extremadamente grave. (12,25,29,54) La Necrólisis Epidérmica Tóxica típica desencadenada por un fármaco ocurre a las 3 semanas tras iniciar la toma del mismo, (44) aunque puede ocurrir pocos días después si el paciente ya había estado en contacto con el fármaco. (48) En piel la afectación similar al Síndrome Stevens-Johnson pero más extensa, con formación de ampollas y desprendimiento epidérmico del 30-100% de la superficie corporal. Signo de Nikolsky positivo. (4,13,44) A nivel de mucosas la afectación similar a la descrita en el Síndrome Stevens-Johnson pero más severa que también cura con cicatrices. (4,12,13,25,29,54)

**El Eritema multiforme mayor** bucal son lesiones agudas recurrentes o no, o crónicas durante periodos de tiempo prolongados (semanas o meses). A nivel de piel son lesiones típicas de eritema multiforme menor pueden hallarse en el 25% de los pacientes. En mucosas: Eritema, ampollas intrabucales y erosiones con o sin pseudomembrana, o placas hiperqueratósicas no específicas entremezcladas con áreas eritematosas. Localizaciones variables, aunque se afectan con frecuencia la encía, y las mucosas labial y bucal y en menos ocasiones el bermellón de los labios. (3,4,13,54,58-62)

Se considera todas las formas de eritema multiforme como parte de una misma entidad, se puede decir que alrededor del 50% de los casos el paciente tiene unos síntomas prodrómicos inespecíficos parecidos a los de un resfriado común, astenia, fiebre, cefalea, artralgias (12) que duran aproximadamente una semana o dos tras la exposición a un fármaco u otros estímulos antigénicos (26) y que dan paso de forma brusca a la aparición de lesiones en la piel y/o la mucosa bucal. Para Fernández-García y colaboradores (16) y Lineberry y colaboradores (26) los síntomas prodrómicos son raros en las formas menores y suelen darse en el Síndrome Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica.

La incidencia de afectación bucal varía considerablemente según distintos autores. Para algunos sólo el 25% de pacientes con afectación en piel tendrían lesiones bucales, otros sin embargo reportan un 65% (40), Farthing y colaboradores, (40) en un estudio sobre 82 pacientes encontraron un 70% de afectación bucal, por tanto de acuerdo con Ayangco y Rogers (4,13), y Bowers y colaboradores, (31) reportan afectación de la mucosa bucal entre el 40-60% de los casos o entre el 35-65% respectivamente. De forma exclusiva puede darse hasta en un 43% de los casos. (12)



Figura 8

En menos de 24 horas, el comienzo de las erosiones se han necrosado completamente la superficie del Bermellón para crear un labio doloroso y hemorrágico. (5)



Figura 9

Las lesiones genitales del eritema multiforme mayor son necrosis en piel del escroto y pene. Un porcentaje de sulfadiazina de plata es utilizado como crema antimicrobiana similar en el

manejo de quemaduras. (5)



Figura 10

Las lesiones oculares del eritema multiforme mayor son en cornea y necrosis a lo largo de la conjuntiva con necrosis en algunas zonas de piel. La pérdida de la visión en menos de 36 horas es debido a la pérdida de la cornea. (5)

#### Diagnóstico.

Se realiza sobre todo por la clínica (13) combinado con la histología, cuyos hallazgos no son patognomónicos. (5) El odontólogo debe estar pendiente de pacientes con lesiones mucosas en ausencia de lesiones cutáneas, además de los signos clínicos, la historia natural y los hallazgos histopatológicos indistinguibles del eritema multiforme. Las encías rara vez se afectan, en un estudio de grandes dimensiones, un 70% de los casos cutáneos presentaban lesiones bucales. (3) El eritema multiforme tiene tendencia a recurrir, y tales recidivas se relacionan a menudo con agentes infecciosos o medicamentos. Las infecciones por herpes simple se citan en hasta 65 % de los casos de eritema multiforme. (13) El eritema multiforme menor por lo general acontece casi 10 días después de infecciones herpéticas recurrentes (Figura 11). (63)

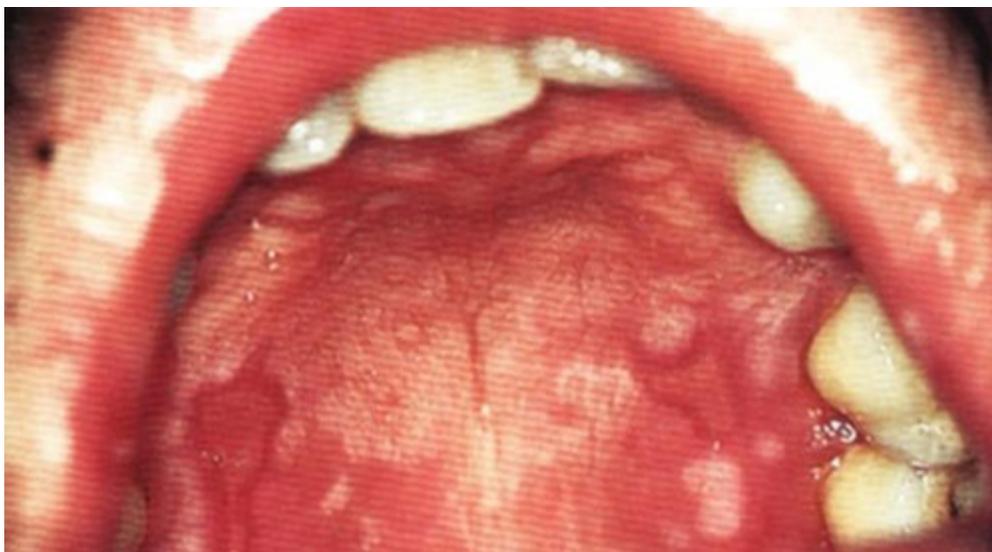




Figura 11

El eritema multiforme se caracteriza por lesiones cutáneas concéntricas y a veces por ulceraciones gingivales. Ayudan al diagnóstico la ulceración y las costras en el borde bermellón del labio. (63)

Los hallazgos de laboratorio en el eritema multiforme menor son normales. En el eritema multiforme mayor puede haber una tasa de sedimentación globular aumentada, leucocitosis moderada y ligero aumento de transaminasas. En el Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, hay fiebre y los hallazgos de laboratorio dependerán del grado de afectación de los órganos internos. (4,13)

#### Diagnóstico Diferencial.

El diagnóstico del eritema multiforme se establece con base en la historia, los parámetros clínicos e histológicos. (4,13,40) Además de una biopsia para el examen con microscopio de luz es importante otra para inmunofluorescencia, a fin de descartar un diagnóstico de penfigoide benigno, pénfigo vulgar (hay compromiso cutáneo y mucoso), penfigoide ampollar (puede o no haber lesiones mucosas). Ambas enfermedades ocurren en ancianos y tienen evolución crónica y cuadro histológico bien definido. pénfigo paraneoplásico, necrolisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson, reacciones alérgicas, estomatitis aftosa recidivante, gingivoestomatitis herpética primaria, xerostomía liquen plano erosivo, exantemas virales, tiña corporis, síndrome estaphylocócico de piel escaldada y dermatitis herpetiforme, impétigo ampolloso, septicemia, penfigoide, enfermedad vascular colagenosa, meningococcemia, así como Enfermedades ampollosas autoinmunes, Eritemas medicamentosos, Eritema figurado, Lupus eritematoso, Pitiriasis rosada, Urticaria, Urticaria-vasculitis y Exantemas virales. (5,18,19,36,51,64) Desde un punto de vista clínico, no es fácil el diagnóstico diferencial con el síndrome de Reiter y el síndrome de Behçet. (3) Las ampollas son subepiteliales lo que nos permite hacer el diagnóstico diferencial con el pénfigo vulgar. (18,51) Las lesiones producidas por el eritema multiforme son circulares y pueden presentarse como anillos concéntricos (se las conoce como lesiones de tiro al blanco). Estas lesiones también pueden asociarse con otras condiciones médicas tales como infección por herpes, infección estreptocócica, tuberculosis, o como una reacción a sustancias químicas o medicamentos. (5,51) Algunas de las enfermedades o síndromes descritos en este artículo se deben basar en cada uno de los signos, síntomas, analítica alterada, descripción, radiología, tratamiento, imágenes, entre otras. El diagnóstico diferencial con necrolisis epidérmica tóxica puede ser eventualmente imposible. Los siguientes elementos deben ser considerados. En el síndrome de Stevens Johnson la mucosa bucal está siempre comprometida, síntomas prodrómicos de infección preceden en general la aparición del cuadro que se instaló en algunos días de forma gradual. En la necrólisis epidérmica tóxica el compromiso de la

mucosa bucal es menor y surge conjuntamente con la erupción cutánea. La evolución es aguda, el cuadro se desarrolla en horas o días con síntomas prodrómicos discretos.

El examen histológico revela intensa necrosis epidérmica eosinofílica que es discreta en el Síndrome de Stevens-Johnson. Hay casos en los cuales es imposible el diagnóstico diferencial. Por esta razón fue propuesta la denominación genérica de Necrosis epidérmica diseminada aguda, con tres tipos: el tipo I sería el aspecto característico del Síndrome de Stevens Johnson y el tipo III la necrólisis epidérmica tóxica. El tipo II constituiría las formas intermedias.

### **Tratamiento**

Lindhe afirma que el eritema multiforme no tiene un tratamiento específico. La terapéutica parenteral con corticosteroides suprime los síntomas en tanto que la enfermedad corre su curso, pero podría ser cuestionada por la reciente observación de que una recidiva herpética podría actuar como un factor desencadenante. (63)

Ya que el eritema multiforme es un padecimiento autolimitante, la terapéutica es de apoyo y se enfoca hacia la reducción del dolor, la prevención de infección (5,51) y acortar el proceso (12), pero parece ser que la tendencia actual es no utilizarlos (4,13,16) pues no está demostrado que acorte la duración de la enfermedad (27) y pueden estar asociados a un aumento en la frecuencia de los brotes de eritema multiforme y su cronicidad. (40) Cuando se afectan regiones distintas de la cavidad bucal, el tratamiento óptimo consiste en coordinar los esfuerzos del médico, preferiblemente dermatólogo, y del odontólogo. (64-66) Si es por un fármaco agresor es necesario interrumpir la administración. En ambos tipos son apropiados el tratamiento sintomático y la terapéutica con antibióticos para la infección bacteriana secundaria. (4,13,11,18)

El tratamiento de los síntomas leves puede incluir. (4,12,13,16,32,41,64,66)

- Compresas húmedas aplicadas a la lesiones cutáneas
- Medicamentos como los antihistamínicos para controlar la picazón
- Medicamentos de venta libre como el acetaminofén para disminuir la fiebre y el malestar
- Anestésicos y lubricantes tópicos (especialmente para lesiones bucales) para aliviar el malestar que interfiere con las actividades de ingerir líquidos y alimentos. Pueden ser útiles los enjuagues con suero salino templado y los anestésicos locales para las lesiones mucosas dolorosas.

En la cavidad bucal pueden emplearse aplicaciones de antiácidos líquidos, antihistamínicos líquidos y analgésicos a partes iguales 3-4 veces al día. Además deben evitarse los alimentos ácidos, muy condimentados o calientes y es preferible una dieta blanda. El uso de esteroides sistémicos es controversial y generalmente se deja para los casos más severos. (63,65) Para prevenir las infecciones secundarias se recomienda una buena higiene y se puede necesitar aislamiento. El compromiso extenso de la piel puede producir la pérdida de grandes cantidades de líquidos corporales, causando shock y riesgo de infección. Se puede requerir cuidado intensivo con soporte de los sistemas corporales. (66)

Los injertos de piel pueden servir en casos en los que están afectadas grandes áreas del cuerpo. En los casos que sean causados por el virus del herpes, se prescriben medicamentos antivirales diarios para prevenir la recurrencia del eritema multiforme. (13,40,64,66,67) El tratamiento del episodio agudo con aciclovir sólo está indicado cuando se instaura muy precozmente. (41) Las dosis varían algo según distintos autores, Fernández-García y colaboradores, (16) proponen 200-800 mg de aciclovir/día para ir disminuyendo progresivamente hasta encontrar la dosis menor capaz de prevenir las recidivas, Hernanz-Hermosa y colaboradores, (41) dan 200-400 mg/día durante periodos prolongados de cinco o seis meses, Bowers y colaboradores, (31) y Farthing y colaboradores, (40) pautan 400 mg dos veces al día de

aciclovir, sin especificar la duración del tratamiento.

Existe controversia respecto al uso de corticoides sistémicos para el tratamiento del eritema multiforme, sobre todo en cuadros clínicos moderados (13,14,27) y los eritemas multiforme recurrentes debidos al herpes simple.

Las dosis que proponen los distintos autores también varían. Bagán (12) recomienda dosis de 30-50 mg al día de prednisona o metilprednisolona durante varios días disminuyendo la dosis paulatinamente. Lineberry y colaboradores, (26) y León-Ruiz y colaboradores, (27) pautan 1 mg/Kg/día durante una semana y luego disminuyen progresivamente. Rodríguez-Vázquez y colaboradores, (15) tratan el brote con la retirada del fármaco y prednisona 30 mg/día durante dos semanas. Barret y colaboradores (68) pautan 30 mg de prednisolona diaria durante 10 días y la van reduciendo hasta llegar a dosis de 10 mg a días alternos. El tratamiento con corticoides está contraindicado en pacientes con una función inmune comprometida o procesos infecciosos premórbidos en los cuales la inducción de una inmunosupresión por parte de los corticoides podría ser peligrosa. La tuberculosis podría ser un ejemplo de infección problemática. (26)

Otros autores obtienen buenos resultados con 150 mg al día de levamisol durante tres días consecutivos solos o asociados con corticoides. (69,70) Otros fármacos reportados como efectivos en eritema multiforme recurrentes refractarios a otros tipos de tratamiento son la azatioprina (100-150mg/día), la talidomida (31,40), la dapsona, el metotrexate y el micofenolato. (4,13) Un pequeño porcentaje de pacientes han obtenido buena respuesta con fármacos antimaláricos como la hidroxicloroquina. (40,46)

Para el eritema multiforme mayor, se aconseja la hospitalización a fin de tratar las complicaciones graves frecuentes (63) en unidad de cuidados intensivos o unidad de quemados para casos severos. (65) Si bien el tratamiento con corticosteroides sistémicos para controlar la inflamación es frecuente para los casos graves de eritema multiforme mayor, su empleo aumenta el tiempo de hospitalización sin eficacia clara. (63,65) Inmunoglobulinas intravenosas para detener el proceso y Antibióticos para controlar las infecciones cutáneas secundarias. (40)

Lozada (71) comunicó que si se combinan 50-100 mg de azatioprina con prednisona es posible emplear dosis menores de esta última. Un corticoide, el elixir de dexametasona, utilizado como colutorio bucal puede lograr un alivio sintomático en los casos leves. La tendencia actual es a no utilizarlos pues aumentan las complicaciones infecciosas y retrasan la cicatrización de las lesiones, pero los defensores aconsejan dosis de 40-60 mg diarios durante los tres primeros días para evitar la extensión de las lesiones. (72-75)

Ante un Síndrome de Stevens Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica el paciente precisa hospitalización en una unidad de quemados o de cuidados intensivos con control riguroso del equilibrio hidroelectrolítico y tratamiento sistémico con corticoides (12,13,44) aunque este último también provoca controversia entre distintos autores. (30)

En casos desencadenados por fármacos debe retirarse inmediatamente el fármaco sospechoso. Se sospechará si es un fármaco que se instauró entre 1-3 semanas antes y si es de los que ocasionan Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica con más frecuencia que otros. (31) Ante requerimientos de fármacos esenciales se sustituirán por otros de similares efectos farmacológicos pero de diferente estructura química. (48)

Se realizará un tratamiento sintomático monitorizando la función respiratoria, hemodinámica y de nivel de conciencia. Es necesario controlar diariamente la superficie corporal con desprendimiento epidérmico para valorar la necesidad de fluidos que se repondrán por vía intravenosa. Se extremarán las condiciones de antisepsia al emplear antibióticos sistémicos sólo cuando sea necesario. Se puede hacer un desbridamiento de la piel necrótica y se extremarán los cuidados oculares para evitar secuelas y se utilizarán sprays de clorhexidina en la cavidad bucal. Además de los corticoides sistémicos se han utilizado inmunosupresores, plasmaféresis, agentes anticitocinas e infusión intravenosa de inmunoglobulinas aunque ninguno ha demostrado ser eficaz y existen dudas sobre la seguridad de

muchos de ellos. (30)

Las personas susceptibles a presentar eritema multiforme luego de infecciones recurrentes por herpes simple, reciben una dosis de conservación de aciclovir para evitar las infecciones herpéticas recurrentes. (6) Si se controlan las lesiones herpéticas con el aciclovir, también se domina la producción del eritema multiforme post-herpético. El aciclovir no es eficaz para tratar el eritema multiforme una vez que aparecen las lesiones de tal eritema.

Las formas leves de eritema multiforme generalmente se resuelven sin dificultad en 2-6 semanas y pueden recurrir sin dejar secuela, mientras que las formas más severas como el Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica o síndrome de Lyell pueden ser difíciles de tratar (71) y están asociados con elevadas tasas de mortalidad 10% y 25-75% respectivamente (4,13,66) o terminar con graves secuelas (4,12,13,30,44,48)

El tratamiento incluye medidas generales como la aplicación de compresas húmedas en las lesiones cutáneas, antihistamínicos para disminuir el prurito y anestésicos tópicos para disminuir el dolor. Se debe suspender cualquier medicación sospechosa y tratar, cuando exista, la enfermedad infecciosa bacteriana subyacente con antibióticos por vía intravenosa. Los corticoides sistémicos pueden ser útiles en los casos más severos o que evolucionan con rapidez, aunque se discute su utilidad después de la primera semana. El aciclovir puede ser eficaz si se identifica un herpes como enfermedad desencadenante. (36)

### **Pronóstico**

El eritema multiforme menor es muy limitante, puede durar de 2-4 semanas. Su recurrencia es frecuentemente notada esporádica, en primavera y otoño. El eritema multiforme mayor puede durar de 2-4 semanas; sin embargo, usualmente puede no recurrir y estar asociado con algunas mortalidades debido a la pérdida de fluidos electrolíticos y en algunos casos infecciones de piel sin responder a antibióticos. Adicionalmente, disminución de la visibilidad, impotencia, y formación de cicatriz desfigurante pueden verse y ser el resultado de discapacidad para toda la vida. (5)

En general hay recuperación. Es necesaria la hospitalización y tratamiento adecuado precozmente. En casos muy graves y de tratamiento tardío o mal orientado puede ocurrir la muerte. Pueden quedar secuelas en las mucosas particularmente en el globo ocular.

### **Complicaciones**

Son generalmente daño y cicatrización permanente de la piel, Infección cutánea secundaria (celulitis), infección sistémica, sepsis, pérdida de líquidos corporales, shock, ocasionalmente lesiones en órganos internos que producen: (40)

- neumonitis (inflamación del pulmón)
- miocarditis (inflamación del corazón)
- nefritis (inflamación del riñón)
- hepatitis (inflamación del hígado)

La mortalidad durante la fase aguda es elevada, alrededor del 10% de los casos, especialmente en pacientes con afectación pulmonar. (36)

### **Prevención**

Si alguna vez desarrolla eritema multiforme, será importante entender qué lo desencadenó. Evitar estos medicamentos o infección ayudará a prevenir su recurrencia. Si el virus del herpes simple es el desencadenante, su médico puede prescribir un medicamento antiviral para prevenir esta condición. (40)

### **Discusión**

En el pasado se clasificaba en eritema polimorfo menor (eritema multiforme) y mayor (necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens- Jonson), este último a veces fatal con fiebre, síntomas sistémicos y lesiones bucales severas, lesiones cutáneas en diana típicas o atípicas, sobreelevadas, localizadas en las extremidades y/o cara; relacionado usualmente a fármacos. Actualmente se lo define en cinco cuadros clínicos: (76-81)

- Eritema poliformo ampolloso
  - Eritema poliformo recidivante
    - Virus herpes simple
    - Más susceptibles: HLA B35, B62; B15 y DR53
    - Bacterias
  - Eritema poliformo persistente
    - Enfermedad maligna
    - Virus Epstein Barr
    - Micoplasma
    - Fármacos
    - Virus de herpes simple
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Síndrome de soplamiento Síndrome de Stevens-Jhonson/Necrólisis epidérmica tóxica
- Necrólisis epidérmica tóxica com manchas (lesiones em diana)
- Necrólisis epidérmica tóxica sin manchas

Los patrones de reacción cutánea pueden ser diferentes, siendo los más frecuentes aquellos en forma de erupción maculopapular o erupciones urticariformes. Las reacciones de hipersensibilidad (Eritema Multiforme, Stevens-Jonhson, Necrolisis Epidérmica Tóxica), las erupciones fijas y las vasculitis entre otras, constituyen presentaciones menos frecuentes. (64,67,81,82) Hasta hace poco el síndrome de Stevens Johnson se consideraba una forma grave de eritema multiforme, actualmente se considera una entidad diferente, ligada generalmente a una reacción a fármacos. (28,83-85) El eritema multiforme o polimorfo, si bien puede presentarse como reacción adversa al uso de medicamentos, se presenta con mayor frecuencia como consecuencia a una infección (86) por virus Herpes Simple, mycoplasma, histoplasmosis, adenovirus, mononucleosis, coxsakievirus B5, varicela. Puede aparecer raramente tras la ingesta de fármacos. No se sabe con seguridad la frecuencia y el tipo de fármaco, ya que hasta ahora se incluía el síndrome de Stevens Johnson en el grupo. Este se relaciona con sulfamidas, AINES, anticonvulsivos, salicilatos y penicilinas, sobre todo. También puede aparecer en el embarazo, enfermedades del colágeno y con la administración de vacunas. Es una enfermedad cutánea autolimitada que dura entre 4-6 semanas, en ocasiones recurrente, que se caracteriza por lesiones "en diana" o "en tiro al blanco", (similares a un objetivo: centro rojo, anillo pálido y anillo externo color rojo oscuro) (87-92) que se distribuye principalmente en extremidades y cara, aunque puede comprometer el tronco. Las lesiones típicas son pápulas de menos de 3cm de diámetro, redondeadas, formadas por 3 anillos

concéntricos: un anillo eritematoso central que puede ser purpúrico o vesicular, rodeado de un área más pálida y un halo periférico eritematoso. En un porcentaje elevado puede comprometer una o más mucosas. Clásicamente se ha subdividido en una forma menor y otra mayor, esta última con lesiones más extensas y con mayor compromiso del estado general. (64,67,83-85) Los corticoides no están indicados porque pueden agravar los casos asociados a infección. En el eritema multiforme recurrente de más de 4 episodios al año inducido por VHS el tratamiento con Aciclovir a dosis de 400mgrs/día disminuye el número de recaídas. (28,93) Un factor de riesgo es aquello que incrementa su probabilidad de contraer una enfermedad o condición. La exposición a cualquiera de las causas conocidas de eritema multiforme incrementa el riesgo. La condición ocurre con más frecuencia en: Personas que la han tenido antes, Niños y adultos jóvenes, Más hombres que mujeres, Personas que son VIH positivas. (87)

La incidencia de afectación bucal varía considerablemente según distintos autores. Para algunos sólo el 25% de pacientes con afectación en piel tendrían lesiones bucales, otros sin embargo reportan un 65% (40,94), Farthing y colaboradores (40,94) en un estudio sobre 82 pacientes encontraron un 70% de afectación bucal, por tanto de acuerdo con Ayangco y Rogers, (4,94) y Bowers y colaboradores (31,94) reportan afectación de la mucosa bucal entre el 40%-60% de los casos o entre el 35% y 65% respectivamente. De forma exclusiva puede darse hasta en un 43% de los casos. (12,94)

El uso de corticoides en el eritema multiforme mayor es controvertido. No encontramos ensayos clínicos controlados desde su separación diagnóstica del síndrome de Stevens Johnson en 1997. Aunque parece que mejoran la evolución de las lesiones, pueden presentar complicaciones serias (28,83-85)

### Conclusiones

En el ámbito rural, al médico de Atención Primaria se le presentan casos que pese a ser poco frecuentes resultan muy interesantes. Y más, si se trata de la dermatología, especialidad tan complicada por la similitud de las lesiones. El Eritema Multiforme es una reacción de hipersensibilidad mediada por células. Puede presentarse como una reacción autolimitada con mínimo involucro de mucosas (Eritema Multiforme menor) o como una forma grave con involucro mucocutáneo más extenso (Eritema Multiforme mayor) que puede autolimitarse o progresar al complejo Síndrome Stevens-Johnson- la necrólisis epidérmica tóxica. Algunos autores no consideran práctica esta división (mayor y menor) y sugieren emplear el término de eritema multiforme como entidad única. A diferencia de lo reportado para el Síndrome de Stevens-Johnson cuyo principal factor etiológico son los medicamentos, en este trabajo se encontró a las infecciones virales como el factor etiológico más importante asociado a Eritema Multiforme, destacando la participación del virus del herpes simple. Para fines prácticos y didácticos, el Eritema Multiforme se puede dividir en una forma menor y una mayor y debe considerarse como una entidad distinta del Síndrome Stevens-Johnson. Un diferencial reportado es el ectima contagioso, dermatitis pustulosa contagiosa u Orf humana es una enfermedad cutánea proliferante de ovejas y cabras que se transmite al hombre por contacto directo. El agente causal es un Parapoxvirus. La lesión humana, comúnmente solitaria y situada en manos, brazos o cara, es maculopapulosa o pustulosa y avanza hasta ser un nódulo exudante con umbilicación central. El eritema multiforme puede constituir una complicación, si bien es raro, se origina por una reacción mediada por inmunocomplejos. La variedad menor relacionada con infecciones virales (herpes simple, mononucleosis infecciosa, hepatitis B entre otras), suele ser autolimitada a piel sobre todo de miembros y mucosa bucal principalmente. Existen dos subtipos: la eritemapapulosa cuya lesión fundamental es el eritema iris o lesión "en escarapela" y la vesículoampollosa, donde las lesiones presentan una ampolla central, lo que constituye el herpes iris de Bateman. La variedad mayor o síndrome de Stevens-Johnson se relaciona con infecciones por mycoplasma y con fármacos. Existe quebrantamiento del estado general, las lesiones de predominio troncal o generalizadas presentan un aspecto purpúrico con mayor tendencia a la aparición de lesiones ampollosas con afectación mucosa importante. El tratamiento es fundamentalmente sintomático. En la variedad menor el uso de corticoides tópicos y vía oral induce una mejoría rápida. En los casos de eritema multiforme posherpético recidivante se debe tratar la infección herpética en cuanto aparezcan las lesiones con aciclovir vía oral, con lo cual se evitará o atenuará el eritema multiforme subsiguiente. En la variedad mayor, el paciente debe ser ingresado en el hospital; el uso de los corticoides es discutido. La

tendencia actual es a no utilizarlos pues aumentan las complicaciones infecciosas y retrasan la cicatrización de las lesiones, pero los defensores aconsejan dosis de 40-60 mg diarios durante los tres primeros días para evitar la extensión de las lesiones.

## Referencias

1. Léauté-Labrèze C, Lamireau T: Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens- Johnson syndrome. Arch Dis Child 2000; 83: 347-52.
2. Weston W: Erytema Multiforme, Stevens-Johnson Síndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. En: Textbook of Pediatric Dermatology. Vol 1. Ed. Blackwell Science 2000; 628-36.
3. Zegpi TMS; Castillo AC; Salomone BC: Caso clínico dermatológico. Rev. chil. pediatr. Jul. 2002, vol.73, no.4, 390-391.
4. Ayangco L, Rogers RS: Oral manifestations of erythema multiforme. Dermatologic Clinics 2003, 21: 195-205
5. Marx RE; Stern D: Oral and maxillofacial pathology rationale for diagnosis and treatment. 1st ed. Quintessence Publishing 2003
6. Salinas M; Yuni J: Protocolo Terapéutico de Lesiones Periodontales de Evolución Aguda Facultad de Odontología, Universidad del Zulia. Venezuela. Maracaibo, 2004 151-155.
7. International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions: Annals of Periodontology. 1999. (4) 1, 1-112.
8. Santana Garay JC: Atlas de Patología del complejo bucal. Editorial Científico-Técnica, La Habana.
9. Lozada F; Silverman S Jr: Erythema multiforme. Clinical characteristics and natural history in fifty patients. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 1978 (46) 628-636.
10. Campo Trapero J: Localización: Archivos de odontoestomatología, Vol. 18, N°. 8, 2002, 515-522
11. Bascones A. Periodoncia e Implantodontología clínica. Ediciones Avances. Madrid España 2001.
12. Bagán-Sebastián JV. Enfermedades ampollares de la cavidad oral (III): Eritema multiforme, dermatosis IgA lineal, dermatitis herpetiforme y epidermólisis ampollar. En: Bagán-Sebastián JV, Ceballos-Salobreña A, Bermejo-Fenoll A, Aguirre-Urizar JM, Peñarrocha-Diago M, editores. Medicina Oral. Barcelona: Masson, 1995: 234-240.
13. Ayangco L, Sheridan PJ, Rogers RS. Erythema multiforme secondary to herpes simplex infection: a case report. J Periodontol 2001; 72: 953-957.
14. Marinho LHM, Haj M, Pereira LFM. Lip adhesion. An unusual complication of erythema multiforme. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 88: 167-169.
15. Rodríguez Vázquez M, Ortiz de Frutos J, del Río Reyes R, Iglesias Díez L. Eritema exudativo multiforme inducido por tetracepam. Med Clin 2000; 115: 359.
16. Fernández García JR, Alcaraz Vera M, Ruiz Jiménez MA, Rodríguez Murillo JM, Hens Pérez A.

- Eritema multiforme. Rev Esp Pediatr 2000; 56: 202-205.
17. Holmstrup P. Non-Plaque-Induced Gingival Lesions. Ann Periodontol 1999; 4: 20- 29.
  18. Regezi J. A.; Sciubba J. J.: Patología Bucal. Correlaciones Clinicopatológicas. 3° edic. Editorial McGraw-Hill Interamericana México 2000.
  19. Norman K W, Goaz P W: Diagnóstico diferencial de las lesiones orales y maxilofaciales. 5° edición. Editorial Harcourt Brace. Mosby. México. 1999
  20. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Erythema multiforme. En: Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond K. Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology: Common & serious diseases. 3ª ed. New York: McGraw Hill; 1999: 636-644.
  21. Fritsch P, Ruiz-Maldonado R. Erythema multiforme. En: Freedberg I, Eisen A, Katz SI, Wolff K, Fitzpatrick TB, Goldsmith LA eds. Dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999:636-654
  22. Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT. Erythema multiforme. Am Fam Physician. 2006 Dec 1; 74 (11):1883-1888.
  23. Hari Y, Frutig Schnyder K, Hurni Yawalkar N. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. Clin Exp Allergy 2001; 31(9): 1398-408.
  24. Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. II Current aspects. Clin Dermatol 1993; II: 493-500.
  25. Hernández G, Arriba de la Fuente L, Lucas M. Enfermedades ampollosas de la mucosa bucal. Características diferenciales clínicas, histológicas e inmunológicas. Medicina Oral 1999; 4: 528-551.
  26. Lineberry MTW, Peters CGE, Bostwick JM. Bupropion-Induced Erythema Multiforme. Mayo Clin Proc 2001; 76: 664-666.
  27. León Ruiz L, Morales Laríos E, Díaz Ricomá N, Jiménez Alonso J. Úlceras orales y rash eritematopapuloso en varón de 17 años. Rev Clin Esp 2003; 203: 491-492.
  28. Paquet P, Pierard GE. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. Am J Dermatopathol 1997; 19: 127-132.
  29. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Results of an international prospective study. Arch Dermatol 2002; 138: 1019-1024.
  30. García Doval I, Roujeau JC, Cruces Prado MJ. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. Actas Dermosifiliogr 2000; 91: 541-551.
  31. Bowers KE. Oral Blistering Diseases. Clinics in Dermatology 2000; 18: 513-523.
  32. Nanda S, Pandhi D, Reddy BSN. Erythema multiforme in a 9-day-old neonate. Pediatric

- Dermatology 2003; 20: 454-455.
33. Lamoreux M.R; Sternbach M.R; Hsu W.T: Erythema multiforme. Am.Fam.Physician 74 (11):1883-1888, 2006
  34. Uberos FJ: eritema multiforme. Sociedad Española De Pediatría Extrahospitalaria Y Atención Primaria (SEPEAP) 2007
  35. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. México Interamericana McGraw Hill 2004: 336-351
  36. Avellaneda, A.M. Izquierdo; Síndrome de Stevens Jonson. Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER); European Organization for Rare Disorders (EURORDIS) Enero-2004
  37. Torres V, Camacho F, Mihm M: Dermatología práctica Ibero-Latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. México Imprelibros 2005: 469-473
  38. Saúl A. Lecciones de Dermatología. México Méndez Editores 2001: 455
  39. Forman R, Koren G, Shear N. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children. Drug Safety 2002; 25 (13): 965-972
  40. Farthing PM, Maragou P, Coates M, Tatnall F, Leigh IM, Williams DM. Characteristics of the oral lesions in patients with cutaneous recurrent erythema multiforme. J Oral Pathol Med 1995; 24: 9-13.
  41. Hernanz JM, González-Beato M, Pico M, Pérez S, Marengo S. Eritema exudativo multiforme "minor". Acta Pediátrica Española 2000; 58: 89-90.
  42. Ahmed I, Reichenberg J, Lucas A, Shehan JM. Erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy: A report of three patients and review of the literature. Int J Dermatol 2004; 43: 67-73.
  43. Scully C, Diz Dios P. Orofacial effects of antiretroviral therapies. Oral Diseases 2001; 7: 205-210.
  44. Melde SL. Ofloxacin: A Probable Cause of Toxic Epidermal Necrolysis. Ann Pharmacother 2001; 35: 1388-1390.
  45. Moghadam BKH, Hersini S, Barker BF. Autoimmune progesterone dermatitis and stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 85: 537-541.
  46. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Capezzer R, Zane C, Facchetti F. Photosensitive erythema multiforme and erythema multiformelike polymorphous light eruption. Photodermal Photoimmunol Photomed 2003; 19: 157-159.
  47. Pandhi D, Singal A, Agarwal P. Rowell's syndrome and associated antiphospholipid syndrome. Clinical and Experimental Dermatology 2004; 29: 22-4.
  48. Fernández Redondo V, Rosón López E, Gómez Centeno P. Toxicodermias: etiopatogenia, clínica y tratamiento. Medicine 1999; 135: 6367-6373.

49. Chrysomali E, Lozada-Nur F, Dekker NP, Papanicolaou SI, Regezi JA. Proliferation, Apoptosis, and Survivin Expression in Keratinocytic Neoplasms and Hyperplasias Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 83: 272-280.
50. Inamdar AC, Palit A. Serious cutaneous adverse drug reactions: Pathomechanisms and their implications to treatment. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2003; 69: 205-208.
51. Damm D.D.; Neville B.W.; Allen C.M; Bouquot J. E.: Oral & Maxillofacial Pathology, 2ª Edic Philadelphia, Saunders. 2002.
52. Litt J. Drug Eruption Reference Manual 2001. Primera edición, the Parthenon Publishing Group, 2001: 419-24.
53. Breathnach S, Drug Reactions. Rook, Wikinson, Ebling. Textbook of dermatology, Blackwell. Science Ltda, 1998 3349-3517.
54. Gavalada-Esteve C., Murillo-Cortes J., Poveda-Roda R.: Eritema multiforme: Revisión y puesta al día. RCOE, jul.-ago. 2004, vol.9, no.4, 415-423.
55. Knowles S, Uetrecht J, Shear N. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite Syndromes. Lancet 2000; 356 1587-1591.
56. Stern R. Improving the outcome of patients with Toxic Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. Arch Dermatol 2000; 136: 410-411
57. Hari Y, Frutig Schnyder K, Hurni Yawalkar N. T cell involment in cutaneo drug eruptions. Clin Exp Allergy 2001; 31(9): 1398-1408.
58. British Association of Dermatologists Erythema multiforme. website. Disponible en: <http://www.bad.org.uk/patients/leaflets/erythema.asp>. Accedido septiembre 20, 2005.
59. DynaMed Erythema multiforme. website. Disponible en: <http://www.dynamicmedical.com/dynamed.nsf?opendatabase>. Accedido septiembre 20, 2005.
60. New Zealand Dermatological Society Erythema multiforme. website. Disponible en: <http://www.dermnetnz.org/reactions/erythema-multiforme.html>. Accedido septiembre 20, 2005.
61. Katta R. Taking aim at erythema multiforme. Postgraduate Medicine Online. Disponible en: [http://www.postgradmed.com/issues/2000/01\\_00/katta.htm](http://www.postgradmed.com/issues/2000/01_00/katta.htm). Accedido septiembre 20, 2005.
62. U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health. Erythema multiforme. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000851.htm>. Accedido septiembre 20, 2005.
63. Lindhe J., Karring T., Lang N.P. Periodontología Clínica e Implantología Odontologica 4º edic. Edit. Médica Panamericana 2005.
64. Léauté-Labréze C, Lamireau T: Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens- Johnson syndrome. Arch Dis Child 2000; 83: 347-52
65. Lehrer Michael: eritema multiforme, lesiones circulares en las manos. Department of Dermatology, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA. Review provided by

VeriMed Healthcare Network. Review Date: 1/17/2004 12:00:00 AM

66. Cantor J.: eritema multiforme. Department of Dermatology, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA. Review provided by VeriMed Healthcare Network. Fecha de revisión: 10/29/2004.
67. Weston W: Erytema Multiforme, Stevens-Johnson Síndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. En: Textbook of Pediatric Dermatology. Vol 1. Ed. Blackwell Science 2000; 628-636.
68. Barrett AW, Scully CM, Eveson JW. Erythema multiforme involving gingiva. J Periodontol 1993; 64: 910-913.
69. Lu SY, Chen WJ, Eng HL. Response to levamisole and low-dose prednisolone in 41 patients with chronic oral ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86: 438-445.
70. Lozada-Nur F, Cram D, Gorsky M. Clinical response to levamisole in thirty nine patients with erythema multiforme. An open prospective study. Oral Surg 1992; 74: 294-298.
71. Lozada F: Prednisone and azathioprine in the treatment of patients with vesiculoerosive oral diseases. Oral Surg. 1981. 52: 257-260.
72. González FM., Caviedes C.: Vázquez G.: Eritema multiforme o síndrome de Stevens Johnson. Sociedad Ecuatoriana de Pediatría, filial Pichincha <http://www.pediatria.org.ec/temp> 14 de September de 2006
73. Harrison. Principios de Medicina Interna. 13ª Edición. 1994. Vol. 1, 928.
74. Fitzpatrick TR.A: Atlas en color y sinopsis de dermatología clínica. McGraw-Hill Interamericana de España. 2001; 136-138.
75. Guillén C., Botella R., Sanmartín O. Manual Janssen de Enfermedades de la Piel. Ed. Masson 1996; 91-93.
76. Weedon: Piel Patología. Ediciones Marbán Libros, Madrid, 2002 41-43
77. Fitzpatrick, T: Dermatología en Medicina General. Quinta Edición Tomo I Editorial Panamericana, Argentina, 2001, 673-680.
78. Conejo-Mir JS: Thalidomide as elective treatment in persistent erythema multiforme; report of two cases. J Drugs Dermatol. 2003 Jan; 2(1): 40-44.
79. Wojas-Pelc A: Cutaneous changes occurring after taking non-steroidal anti-inflammatory drugs-five-years' retrospective studies. Przegl Lek. 2002; 59(12): 968-972
80. Sun Y, Chan RK, Tan SH: Detection and genotyping of human herpes simplex viruses in cutaneous lesions of erythema multiforme by nested PCR. J Med Virol. 2003 Nov; 71(3): 423-428.
81. Romero C.L., Martínez León M.C., García Bermejo P., Díaz F., Hermosilla E. Eritema multiforme menor secundario a un ectima contagioso diagnosticado en un área rural. Revista Valenciana de Medicina de Familia, n. 14: 18-19

82. González FM; Caviedes C; Vázquez G: Eritema multiforme o síndrome de Stevens Johnson? Sociedad Ecuatoriana de Pediatría, filial Pichincha Thursday, 14 de September de 2006 25-27
83. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Erythema multiforme. En: Freedberg I, Eisen A, Katz SI, Wolff K, Goldsmith LA, Fitzpatrick TB, Johnson RA, Suurmond K. *Dermatology in general medicine. Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology: Common & serious diseases*. 5ª ed. New York: McGraw Hill; 1999: 636-644.
84. Tatnall FM, Schofield JK, Leigh IM. A double-blind, placebo-controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol*. 1995; 132: 267-70.
85. Fistera R: Eritema Multiforme Guías Clínicas De Atención Primaria. 2002; 2 (35)
86. Padrones Prieto J., Vicente Ruiz M.Á., Lavandeira Hernández R., Neipp I., Aguilar de Armas: Eritema multiforme menor de origen infeccioso. *Revista Pediatría de Atención Primaria Volumen II. Número 7. Julio/septiembre 2000*: 411-415
87. Griffin Kellicker, P: Eritema Multiforme (Eritema Multiforme Menor, Eritema Multiforme Mayor, Síndrome Stevens-Johnson) Emory Healthcare Atlanta Georgia. Última revisión Noviembre 2005 por Glickman-Simon R 88.
88. Erythema multiforme. British Association of Dermatologists website. Disponible en: <http://www.bad.org.uk/patients/leaflets/erythema.asp>. Accedido septiembre 20, 2005 89. Erythema multiforme. DynaMed website. Disponible en: <http://www.dynamicmedical.com/dynamed.nsf?opendatabase>. Accedido septiembre 20, 2005 90.
89. Erythema multiforme. New Zealand Dermatological Society website. Disponible en: <http://www.dermnetnz.org/reactions/erythema-multiforme> Accedido septiembre 20, 2005 91. Katta R. Taking aim at erythema multiforme. *Postgraduate Medicine Online*. Disponible en: [http://www.postgradmed.com/issues/2000/01\\_00/katta.htm](http://www.postgradmed.com/issues/2000/01_00/katta.htm). Accedido septiembre 20, 2005. 92.
90. U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health. Erythema multiforme. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000851.htm>. Accedido septiembre 20, 2005. 93.
91. Weston WL, Morelli JG. Herpes simplex virus-associated erythema multiforme in prepubertal children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 94.
92. Gavalda-Esteve C, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R. Eritema multiforme. Revisión y puesta al día. *RCOE* 2004; 9 (3): 415-423.