

Eritema multiforme

Erythema multiforme

DANIEL ASZ-SIGALL,* LIRIO LÓPEZ-GARCÍA,* PRISCILA ROJAS-GARCÍA,**

MA. ELISA VEGA-MEMIJE,*** ROBERTO ARENAS ***

*Residente de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González **Estudiante de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México,

*** Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

RESUMEN

EL ERITEMA MULTIFORME (EM) ES UNA REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD DESENCADENADA POR AGENTES INFECCIOSOS (VIRUS DEL HERPES SIMPLE) Y MEDICAMENTOS. CLÍNICAMENTE SE CARACTERIZA POR PÁPULAS, PÚSTULAS, VESÍCULAS, PLACAS URTICARIANAS Y LESIONES EN BLANCO DE TIRO O “DIANA” QUE PREDOMINAN EN CODOS, RODILLAS, PALMAS Y PLANTAS. SE PUEDE CLASIFICAR EN EM MENOR CUANDO EL CUADRO ES LEVE, AUTOLIMITADO Y CON UN MÍNIMO DAÑO A MUCOSAS Y EM MAYOR CUANDO ES GRAVE, CON NECROSIS MUCOCUTÁNEA EXTENSA Y TENDENCIA A PROGRESAR AL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON (SSJ). LA SEPARACIÓN ENTRE LAS FORMAS MAYOR Y MENOR CONTINÚA SIENDO CONTROVERTIDA YA QUE ALGUNOS AUTORES CONSIDERAN A LA VARIANTE MAYOR COMO SINÓNIMO DEL SSJ MIENTRAS QUE OTROS LOS DESCRIBEN COMO DOS ENTIDADES DISTINTAS.

PALABRAS CLAVE: ERITEMA MULTIFORME, LESIONES EN BLANCO DE TIRO, VIRUS DEL HERPES SIMPLE, FÁRMACOS

ABSTRACT

ERYTHEMA MULTIFORME (EM) IS A HYPERSENSIBILITY REACTION TRIGGERED BY INFECTIOUS AGENTS (HERPES SIMPLEX VIRUS) AND DRUGS. IT IS CHARACTERIZED BY PAPULES, PUSTULES, VESICLES, URTICARIFORM PATCHES AND IRIS-LIKE ERYTHEMA TERMED TARGET LESIONS LOCATED IN ELBOWS, KNEES, PALMS AND SOLES. IT CAN BE CLASSIFY IN EM MINOR WHEN THE COURSE IS BENIGN, SELF LIMITED, WITH MINIMAL DAMAGE, AND MAJOR WHEN IS SEVERE WITH MUCOCUTANEOUS NECROSIS AND TENDENCY TO PROGRESS TO THE STEVENS-JOHNSON SYNDROME (SJS). THE SEPARATION OF MINOR AND MAJOR EM IN TWO DIFFERENT CONDITIONS IS STILL CONTROVERSIAL BECAUSE SOME AUTHORS CONSIDER EM MAJOR AS A SYNONYM OF THE STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND OTHERS AS TWO DIFFERENT ENTITIES.

KEY WORDS: ERYTHEMA MULTIFORME, TARGET LESIONS, HERPES SIMPLEX VIRUS, DRUGS

Introducción

El eritema multiforme (EM) es una reacción de hipersensibilidad principalmente asociada a agentes infecciosos como el virus del herpes simple (VHS) y medicamentos. Se describe como un padecimiento mucocutáneo agudo recurrente que abarca desde una variante autolimitada, leve, cutánea, exantemática y con un mínimo daño a la mucosa oral (EM menor), hasta una variante progresiva, fulminante y grave, con necrosis mucocutánea extensa (EM mayor).^{1, 2, 3, 4, 5} Se presenta como lesiones cutáneas acrales, centrípetas, simé-

tricas y polimorfas, constituidas por eritema, pápulas, vesículas, ampollas, placas urticarianas y lesiones en blanco de tiro o en “diana” que generalmente resuelven en dos a cuatro semanas o que puede progresar hasta otras entidades como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET).^{2, 3, 6-10}

Historia

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.¹¹⁻¹³ En 1866,

CORRESPONDENCIA:

Departamento de Dermatología, Hospital General
Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800,
Col. Toriello Guerra, CP 14000, Tlalpan, México, DF

Ferdinand von Hebra describe por primera vez un padecimiento de curso benigno con lesiones en iris o blanco de tiro y sin afección a mucosas, al que denominó *eritema exudativo multiforme*. En 1875 Kaposi le da el nombre de eritema polimorfo.^{7, 14-18}

Steven y Johnson en 1922 describieron el síndrome que lleva su nombre, al reportar el caso de dos niños que presentaban fiebre, conjuntivitis, estomatitis y exantema generalizado con máculas purpúricas y centro necrótico distintos a los observados en el EM. Dicho padecimiento fue descrito anteriormente por Fiessinger en 1817 como ectodermosis erosiva pluriorificial.^{3, 19}

En 1950, Bernard Thomas dividió al eritema multiforme en mayor y menor. Este autor consideró a la variante menor como la enfermedad ya descrita por von Hebra, mientras que la forma mayor se caracterizaba por presentar necrosis grave de mucosas con lesiones cutáneas similares y una evolución progresiva.²⁰ Seis años después, Lyell reportó una serie de casos con reacción mucocutánea de progresión rápida y morbi-mortalidad elevada. Se caracterizaban por presentar eritema, ampollas y necrosis extensa, dando el aspecto del síndrome epidérmico de piel escaldada. Esta condición actualmente se conoce como NET. En 1968 Kennett describió por primera vez al EM limitado a la mucosa oral; considerada actualmente como una variedad atípica del EM³ (Cuadro 1).

Epidemiología

El eritema multiforme no tiene predominio por región geográfica o raza alguna. Se presenta en individuos de todas las edades, principalmente adolescentes y adultos jóvenes: 75% de los pacientes son menores de 40 años de edad con un ligero predominio en varones.^{3, 5, 6, 8, 18, 21-24}

En México se ha reportado una frecuencia menor a 1% y constituye 5% de las dermatosis medicamentosas.^{2, 7} De acuerdo con las estadísticas reportadas por Ruiz-Maldonado y cols. 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 (SSJ-NET).^{1, 23, 24}

Etiología (Cuadros 2 y 3)

El EM es un síndrome de hipersensibilidad multifactorial: infecciones virales (herpes simple, Epstein Barr, citomegalovirus, virus Orf y vacuna), bacterianas (estafilococo, tuberculosis, como manifestación en reacción leprosa), micóticas

CUADRO 1

Descripción de nomenclatura y sinonimia

ENTIDAD	AUTOR
Ectodermosis erosiva pluriorificial	Fiessinger 1817
Eritema exudativo multiforme	Hebra 1866
Eritema polimorfo	Kaposi 1875
Síndrome de Stevens-Johnson	Stevens y Johnson 1922
Eritema multiforme mayor	Thomas 1950
Necrólisis epidérmica tóxica	Lyell 1956
Eritema multiforme oral	Kennett 1968

Modificado de Ayangco et al. *Oral manifestations of erythema multiforme*. *Dermatologic Clinics* 2003; 21:195-205.³

CUADRO 2

Infecciones asociadas a eritema multiforme

■ Virales	■ Protozoarios
• VIH	• <i>Plasmodium</i>
• Adenovirus	• <i>Trichomona</i>
• Coxsackie	■ Bacterianas
• Epstein-Barr	• <i>Streptococos</i>
• Hepatitis A, B y C	• <i>Micobacterias</i>
• Herpes simple 1 y 2	• <i>Mycoplasma</i>
• Herpes zoster	• <i>Salmonela</i>
• Influenza tipo A	■ Micóticas
• Varicela	• <i>Coccidioidomicosis</i>
• Sarampión	• <i>Dermatofitos</i>
	• <i>Histoplasmosis</i>

CUADRO 3

Fármacos asociados a eritema multiforme

FRECUENTE	OCASIONAL
Alopurinol	Cefalosporinas
Barbitúricos	Clindamicina
Carbamacepina	Codeína
AINES	Etambutol
Penicilina	Furosemide
Fenitoína	Sales de oro
Sulfonamidas	Minoxidil
	Estrógenos y progesterona
	Fenotiazidas
	Rifampicina
	Tetraciclinas
	Tolbutamida
	Vancomicina
	Verapamilo

CUADRO 4

Etiología del eritema multiforme

Autor	Etiología
Assier 1995 ⁴⁰	Reacción a fármacos 52%, infecciones virales (VHS) 24% y otras 24%
Roujeau 1997 ⁴¹	Infecciones virales (VHS)
Léauté-Labreze 2000 ⁸	Infecciones virales (VHS) 63% y reacción a fármacos 4,5%
Forman 2002 ⁷	Reacción a fármacos 43% (penicilina y sulfas) e infecciones virales 30% (VHS)
Ayangco 2003 ³	Infecciones virales (VHS) 50% y en casos recurrentes 80%
Volcheck 2004 ²²	Reacción a fármacos 50% e infecciones virales 50%
Prukschatkunakorn 2005 ⁴²	Infecciones virales (VHS) 55%

(histoplasmosis, coccidioidomicosis, dermatofitosis), parasitarias, collagenopatías, síndrome de Rowell (asociación entre lupus eritematoso y EM), vasculitis, neoplasias (linfomas), factores físicos, alteraciones endocrinas, dermatitis por contacto o reacciones medicamentosas (sulfonamidas, penicilina, tiazidas, fenitoína, carbamacepina, pirazonas). En algunos casos es idiopático.^{2, 13, 18, 21}

Desde su descripción original hasta la fecha, ha existido gran controversia en relación con la frecuencia de los agentes etiológicos del EM, sin embargo, de acuerdo con la bibliografía consultada, existe actualmente cierta tendencia que señala como principales agentes etiológicos a las infecciones virales; dentro de las que destaca el virus del herpes simple (Roujeau,⁴¹ Léauté-Labreze,⁸ Prukschatkunakorn,⁴² Ayangco,³) y el EM asociado a fármacos (Assier⁴⁰, Forman⁷) (Cuadro 4).

En los pacientes en quienes el factor desencadenante es el VHS, se ha observado un herpes labial previo en aproximadamente 50% de los casos. Este herpes labial también puede ocurrir simultáneamente a las lesiones cutáneas o hacerse evidente después de que hayan aparecido. Lo más frecuente es que la infección herpética anteceda a las lesiones de EM en 3 a 14 días. Se cree que la mayoría de los casos en niños y adultos jóvenes se deben a VHS tipo I, mientras que en los ancianos predominan las reacciones secundarias a medicamentos y neoplasias.^{2, 3, 7, 10, 25-39}

Existe cierta predisposición genética, con asociaciones a HLA-B15, HLA-B35, HLA-A33, HLA-DQ3 y HLA-DQB1*0301, siendo este último el más relacionado con EM recurrente.^{5, 9, 21, 43, 44}

Fisiopatología

El eritema multiforme es una reacción inmunológica tipo II (citotóxica) contra determinados antígenos que se encuen-

tran expresados en los queratinocitos. Aproximadamente en 30 a 75% de las lesiones cutáneas del EM se ha encontrado DNA viral (VHS) dentro de las células epiteliales. Mediante técnicas de PCR e inmunohistoquímica se ha encontrado que las células mononucleares infectadas por VHS con o sin la presencia de EM son positivas para IFN α , una citocina proinflamatoria asociada a daño tisular.^{5, 29-32, 45}

Cuando el EM se debe al uso de ciertos fármacos, se ha demostrado que

las células T no producen IFN α , sino que se liberan TNF $\cdot$ que promueve la quimiotaxis de neutrófilos más que de linfocitos. Gran parte del daño tisular en el EM inducido por fármacos es por apoptosis, la cual se encuentra mediada por la activación del sistema Fas/Fas-L y la expresión alterada de Bclx/Bax.⁴⁶⁻⁴⁹

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico inicia de forma súbita (24 a 72 hrs), con o sin pródromos como fiebre, odinofagia, tos y malestar general. Las lesiones cutáneas son simétricas, acrales y centrípetas; predominan en cara, tronco, codos, rodillas, palmas, plantas y dorso de manos; también se puede presentar en zonas fotoexpuestas. Hay eritema, pápulas, vesículas, ampollas y lesiones urticarianas, que se agrupan en placas de diferentes tamaños y formas. El paciente puede referir sensación de prurito o ardor.^{1, 2, 4, 5, 8, 16-18, 21, 29-32, 50-52} El fenómeno de Köebner puede ser positivo^{21, 53, 54} (Fotos 1 y 2).

La lesión clásica es el "herpes iris de Bateman" o "lesión en diana". Esta comienza como una mancha eritematosa circular, que evoluciona con rapidez a pápula, transformándose en una ampolla central que finalmente se deprime en el centro con una zona de necrosis; a veces se encuentran pápulas elevadas y edematosas (*erythema papulatum*)^{1, 2, 21, 50, 52} (Fotos 2 y 3).

El calificativo de *multiforme* o *polimorfo* se refiere a los cambios que cada lesión individual manifiesta a lo largo de su evolución.¹

En 25 a 60% de los pacientes se afectan las mucosas; principalmente la oral, conjuntival y genital. Se caracteriza por edema, eritema, ampollas, ulceraciones y formación de pseudomembranas^{2, 3, 21, 29, 30, 52-57} (Foto 4 y Cuadro 5).

En la mayoría de los casos de EM, el episodio dura dos semanas y cura sin dejar secuelas, aunque las recurrencias

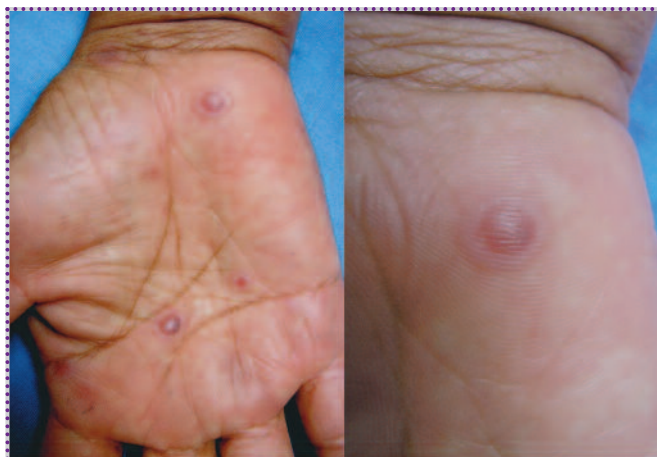


Foto 1. a) Eritema multiforme: afección de palmas y plantas. b) Detalle de lesión típica en blanco de tiro o "diana".

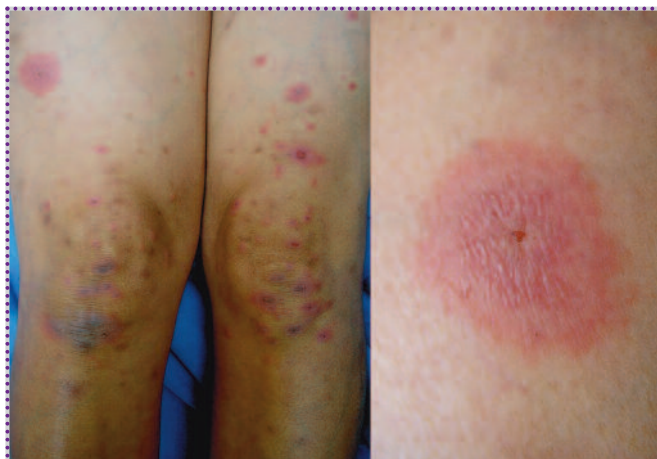


Foto 2. a) Topografía típica del EM. b) Detalle de lesión en blanco de tiro.

son la regla. Los pacientes que reciben fármacos inmunosupresores presentan episodios más frecuentes y prolongados. En estos casos, se puede llegar a cinco o seis episodios al año o incluso a una enfermedad casi continua en la cual una crisis no se resuelve completamente antes de que se produzca la siguiente.^{21, 32, 33, 55, 58-60} Se han identificado una forma de EM recurrente y otra persistente; esta última asociada principalmente a infecciones virales y neoplasias malignas.²

Clasificación

Desde su descripción hasta la fecha, la clasificación del eritema multiforme es un tema controvertido, ya que a partir de su división (menor y mayor) y considerando al mayor como



Foto 3. Afección de mucosas. a) Eritema multiforme menor. b) Eritema multiforme mayor.

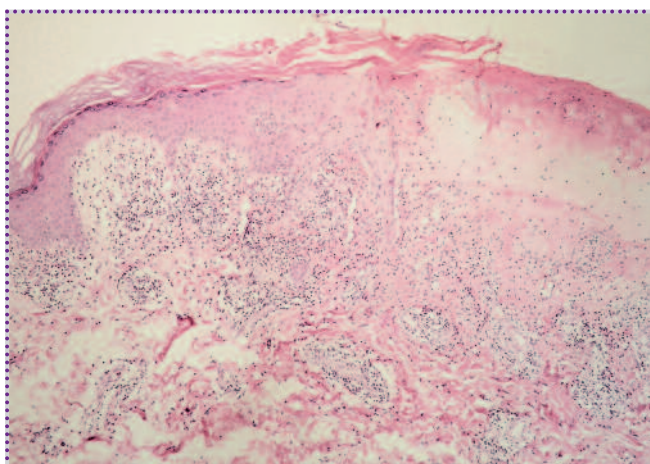


Foto 4. Estudio histopatológico del eritema multiforme (EM). Se observa epidermis con necrosis extensa y queratinocitos necróticos. Dermis papilar con edema, extravasación de eritrocitos e infiltrado inflamatorio superficial y medio por linfocitos. HE 10x

CUADRO 5

Manifestaciones clínicas en mucosas del eritema multiforme y SSJ-NET

Variante	Mucosas	Autor
EM menor	• Generalmente sin involucro • Raro eritema y erosiones superficiales en mucosa y labios	Huff, ⁵³ Roujeau ⁴¹
EM mayor	• Afección 40-60% • Localización: mucosa oral • Máculas eritematosas, pápulo-vesículas, erosiones, pseudomembranas • Labios: lesiones en diana y costras hemáticas • Linfadenopatía cervical	Huff, ⁵³ Roujeau ⁴¹
SSJ y NET	• Involucro frecuente • Localización: paladar, mucosa y borde bermellón • Edema, eritema, ampollas, erosiones dolorosas, pseudomembranas, costras hemáticas • Otras mucosas 40% (anogenital, palpebral)	Ayangco, ³ Arenas, ² Ruíz-Maldonado ¹
EM atípico (oral)	• Episodios cíclicos, recurrentes • Áreas difusas de eritema, ampollas, erosiones y úlceras, pseudomembranas ocasional	Huff, ⁵³ Ayangco, ³ Assier, ⁴⁰ Ruíz-Maldonado ¹

sinónimo de SSJ (Bernard Thomas) han surgido nuevas clasificaciones.²⁰

Revuz,⁶¹ Ayangco³ y Farthing,⁵ entre otros autores, clasifican al EM en una forma menor y otra mayor, considerando a esta última como una entidad separada de SSJ. Según estos autores, las diferencias entre las formas menor y mayor se basan principalmente en el involucro a mucosas, duración y pronóstico de la enfermedad (Cuadro 6).

El EM menor se considera una reacción aguda autolimitada, que puede ser episódica o recurrente. Las lesiones en la piel consisten en lesiones en blanco de tiro típicas individuales, generalmente mayores a 3 cm de diámetro y de forma circular con 3 zonas bien definidas (eritema, área edematosa y ampolla central con o sin necrosis) (Foto 3). Curan en 1-3 semanas sin dejar cicatriz. Se presenta con o sin afección de mucosas, así como nulo involucro sistémico. Por otro lado, el EM mayor es una reac-

CUADRO 6

Eritema multiforme vs. síndrome de Stevens-Johnson

	Etiología	Curso	Involucro Cutáneo	Involucro en mucosas	Duración	Pronóstico
EM menor	Infecciones virales (VHS)	Agudo, autolimitado	Lesiones típicas o atípicas en blanco de tiro. Localización acral. Ampollas < 10% SC. Nikolskiy (-)	Ausente o limitado	1-3 semanas	Remisión completa
EM mayor	Infecciones virales (VHS) y reacción a fármacos	Agudo, autolimitado o episódico	Lesiones típicas o atípicas en blanco de tiro. Distribución acral. Ampollas < 10% SC. Nikolskiy (-)	Involucro limitado	1-6 semanas	Morbilidad elevada
SSJ	Reacción a fármacos	Agudo y progresivo a enfermedad sistémica	Ampollas, purpúricas, lesiones en blanco de tiro. Predomina en tronco. Involucro < 10% de la SC. Nikolskiy (+)	Involucro extenso, sinequias	2-6 semanas	5-10% mortalidad

Abreviaturas: SC, superficie corporal.
Moificado de Ayangco L, Rogers R. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatologic Clinics* 2003; 21: 195-205.³

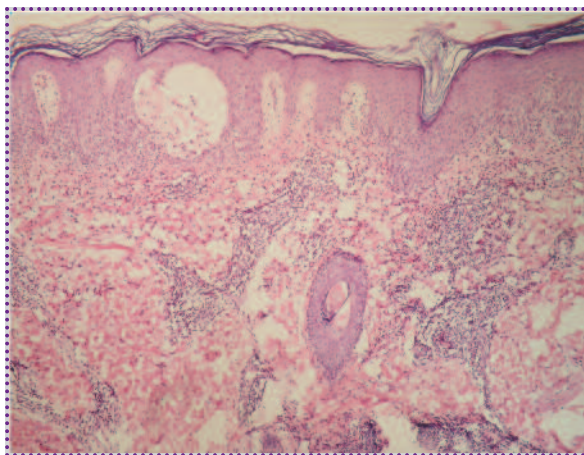
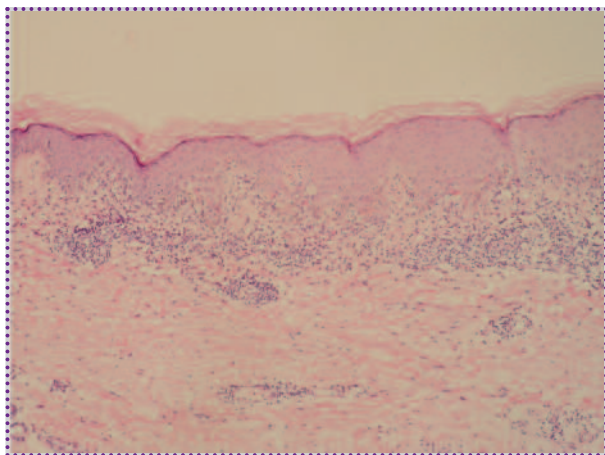


Foto 5. Fases del EM. a) Fase temprana: epidermis con vacuolización de la capa basal, presencia de queratinocitos necróticos e infiltrado inflamatorio por linfocitos. HE 10x. b) Fase tardía: epidermis con espongiosis y formación de vesículas, queratinocitos necróticos. En dermis infiltrado inflamatorio denso por linfocitos y eosinófilos con predisposición perivascular e intersticial. HE 10x

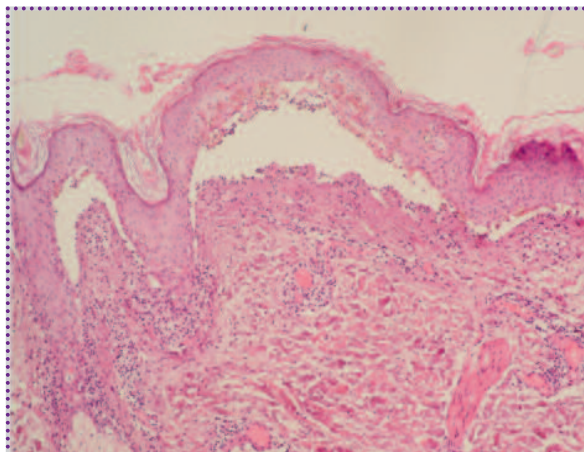
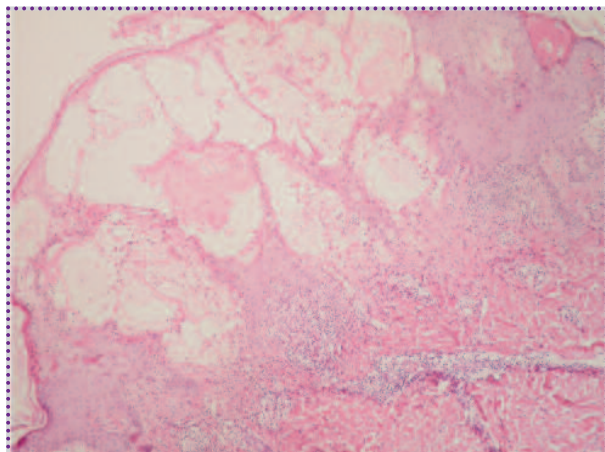


Foto 6. EM en fase tardía. a) Ampolla intraepidérmica con áreas de necrosis e infiltrado inflamatorio de linfocitos. HE 10x. b) Ampolla subepidérmica: queratinocitos necróticos, infiltrado inflamatorio por linfocitos y vasos sanguíneos dilatados y congestivos. HE 10x.

ción aguda generalmente autolimitada que puede progresar al complejo SSJ-NET. Afecta al menos una mucosa, generalmente la oral (Foto 4). Las lesiones en la piel son similares a las de EM menor pero generalmente son más extensas. Puede haber hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, ataque al estado general y daño a otros órganos.^{3-7, 61}

Las formas clínicas que no se adaptan a esta clasificación, ya sea por su aspecto clínico o topografía, han sido agrupadas como formas atípicas (EM limitado a mucosa oral).³

Otros autores como Ruiz-Maldonado¹ recomiendan suprimir el empleo de los calificativos menor y mayor, y sugieren emplear el término de *eritema multiforme* como una entidad única distinta del complejo SSJ-NET.

Histopatología

Anteriormente se consideraban dos patrones histológicos del eritema multiforme: epidérmico y dérmico. Hoy en día se sabe que la variante dérmica pertenece a otro tipo de enfermedades ampollasas.⁶²

De acuerdo con el tiempo de evolución de las lesiones, podemos dividir histológicamente al EM en dos fases:

Fase temprana: se observa un infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial por linfocitos, vacuolización de la unión dermoepidérmica, queratinocitos necróticos en las capas inferiores de la epidermis y puede haber balonización y espongiosis (Foto 5 y 6).

Fase avanzada: edema importante en dermis papilar,

ampolla subepidérmica secundaria al daño de interfaz, necrosis extensa de la epidermis, melanófagos y siderófagos y en ocasiones pueden observarse vesículas intraepidérmicas secundarias a la balonización.^{3, 4, 6, 18, 32, 45, 49, 58, 62-64}

Los hallazgos de la inmunofluorescencia son inespecíficos.²¹ Se ha descrito la presencia de depósitos granulares de IgM y C3 alrededor de los vasos sanguíneos superficiales y focalmente en la unión dermoepidérmica. Se han detectado antígenos específicos del VHS dentro de los queratinocitos.^{29, 50, 53, 65, 66}

El principal valor del estudio histológico de las lesiones de EM es la exclusión de otras afecciones, como el lupus eritematoso o vasculitis.²⁸

Datos de laboratorio

Por la gravedad del cuadro en el EM mayor en necesario solicitar una biometría hemática completa, urea, electrolitos, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática y cultivos en sangre, esputo y áreas erosionadas.⁵

Puede encontrarse aumento de la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis, proteínas de fase aguda y transaminasas hepáticas ligeramente elevadas.^{2, 3}

Diagnóstico diferencial (Cuadro 7)

Existen múltiples afecciones que pueden evolucionar produciendo lesiones que simulan un EM. Los principales diagnósticos diferenciales incluyen:

Síndrome de Stevens-Johnson: se asocia principalmente a medicamentos y generalmente no presenta recurrencias. Predomina en cara y tórax. Se caracteriza por presentar lesiones de forma irregular, que no hacen relieve sobre la piel sino hasta formar vesículas o ampollas, son de color marrón oscuro, tienen tendencia a coalescer con signo de Nikolskiy positivo. El daño de mucosas es constante e intenso, afectando principalmente la oral, ocular y genitourinaria. Se acompaña de síntomas generales con involucro sistémico y alteración en las pruebas de laboratorio. Presenta un mayor porcentaje de morbi-mortalidad.¹

CUADRO 7					
Diagnóstico diferencial del eritema multiforme					
	Eritema mutiforme (EM)	Eritema pigmentado fijo	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	Síndrome de Lyell (NET)	Urticaria angular gigante
Causa principal	•Viral •Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos
Clínica	•Recurrente •Polimorfo •Lesiones en blanco de tiro •Distribución acral con o sin afección de mucosas	•Recurrente •Máculas rojo-violáceas, ampollas •Afecta mucosas	•Rara vez recurrente •Máculas purpúricas y ampollas hemorrágicas •Tronco y cara •Afección de más de una mucosa •Fiebre y síntomas constitucionales •Involucro cutáneo <10%	•Desprendimiento epidérmico masivo •Afección severa de mucosas •Fiebre y síntomas constitucionales •Involucro cutáneo >30%	•Ronchas en círculos y semicírculos •Zona central de piel respetada •Lesiones transitorias <24 horas •Angioedema •Edema de manos y pies •Resolución espontánea
Histopatología	•Infiltrado linfocitario de la unión D-E •Necrosis de queratinocitos •Daño de interfaz	•Necrosis de queratinocitos •Espongiosis •Infiltrado inflamatorio moderado	•Necrosis epidérmica •Desprendimiento dermo-epidérmico •Infiltrado inflamatorio mínimo/moderado	•Necrosis epidérmica importante •Desprendimiento dermo-epidérmico •Sin infiltrado inflamatorio	•Infiltrado inflamatorio perivascular escaso •Edema
Tratamiento	•Sintomático y/o preventivo	•Sintomático	Hospitalización medidas de soporte	•UCI/ medidas de soporte •Inmunoglobulina IV	•Sintomático
Curso	•Benigno	•Benigno	•Mortalidad baja (5%)	•Mortalidad alta (30%)	•Benigno

Necrólisis epidérmica tóxica: la etiología principal es por medicamentos (80% de los casos) y se caracteriza por presentar manchas purpúricas y ampollas hemorrágicas que evolucionan de forma súbita a un desprendimiento epidérmico masivo mayor al 30% de la superficie corporal. Predomina en tronco con signo de Nikolskiy positivo. Existe involucro extenso en más de una mucosa con importante afección sistémica. La mortalidad es de 30% aproximadamente.^{1, 2}

Eritema pigmentado p fijo: dermatosis medicamentosa localizada o diseminada que ocasionalmente afecta mucosas. Se caracteriza por manchas eritematosas que pueden presentar vesículas y ampollas; muestran involución espontánea y dejan una hiperpigmentación residual azul grisácea. En la mayoría de los casos las recidivas aparecen en el sitio inicial.^{1, 2}

Urticaria gigante: se caracteriza por presentar lesiones urticarianas con centro de piel normal o eritematoso, sin daño epidérmico y que duran menos de 24 horas. La administración de epinefrina subcutánea eliminará las lesiones en 20 minutos. El edema de manos y pies es característico en estos pacientes.^{21, 32, 66, 67}

Otros: lupus eritematoso cutáneo subagudo, micosis fungoides, granuloma anular, eritema anular centrífugo, vasculitis, pénfigo, penfigoide, dermatitis herpetiforme, aftas recurrentes, liquen plano erosivo, enfermedad de Behcet y síndrome estafilocócico de la piel escaldada.^{2, 4, 5, 18, 53}

Tratamiento

El tratamiento depende de la gravedad del caso. En la mayoría de los pacientes el eritema multiforme causa escasas molestias y cura por sí mismo en una a dos semanas. Por lo general, es suficiente el tratamiento sintomático con analgésicos y antihistamínicos. Las lesiones orales dolorosas pueden requerir antiácidos (como protectores de mucosa), anestésicos y corticosteroides tópicos.^{1, 3, 4}

El uso de corticosteroides sistémicos ha ido en aumento ya que al parecer disminuye los síntomas y evita la progresión; sin embargo, no induce la remisión del cuadro y llega a producir efectos adversos y complicaciones tales como infecciones graves, que aumentan la morbi-mortalidad y ponen en riesgo la vida del paciente; por lo que su uso continúa siendo debatido y su empleo se debe considerar dependiendo del cuadro clínico y evolución del paciente.^{4, 68, 69}

En caso de que se demuestre una asociación entre virus del herpes simple y eritema multiforme, se podrá utilizar

tratamiento preventivo con aciclovir a dosis de 400 mg dos veces al día durante 5 días desde el inicio del cuadro. En los pacientes en los que no es posible determinar con claridad la relación causa-efecto entre estas dos entidades, podrá administrarse aciclovir a dosis de 400 mg dos veces al día durante seis meses.^{33-36, 43, 48, 49, 67, 70-72}

En caso de no obtener una respuesta favorable al aciclovir, se pueden utilizar otras opciones terapéuticas como: dapsona 100 a 200 mg/día, azatioprina 100 a 150 mg/día, talidomida 100 a 200 mg/día y tetraciclinas en caso de corroborarse *M. pneumoniae*.⁷³⁻⁷⁵ Ya que pueden considerarse como agentes desencadenantes del EM, el uso de estos medicamentos debe manejarse con precaución valorando el riesgo beneficio.

Curso y pronóstico

La mayoría de los pacientes presentan un curso benigno con evolución favorable. Se han reportado algunos casos donde el EM mayor progresa al complejo SSJ-NET presentando una elevada morbi-mortalidad.

Conclusiones

El EM es una reacción de hipersensibilidad mediada por células. Puede presentarse como una reacción autolimitada con mínimo involucro de mucosas (EM menor) o como una forma grave con involucro mucocutáneo más extenso (EM mayor) que puede autolimitarse o progresar al complejo SSJ-NET. 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 SSJ cuyo principal factor etiológico son los medicamentos, en este trabajo se encontró a las infecciones virales como el factor etiológico más importante asociado a EM, destacando la participación del virus del herpes simple.⁷⁶

Para fines prácticos y didácticos, el EM se puede dividir en una forma menor y una mayor y debe considerarse como una entidad distinta del SSJ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres V, Camacho F, Mihm M et al. *Dermatología práctica Ibero-Latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica*. México Imprelibros 2005: 469-473
2. Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. México Interamericana McGraw Hill 2004: 336-351
3. Ayangco L, Rogers R. *Oral manifestations of erythema multiforme*. *Dermatologic Clinics* 2003; 21: 195-205

4. Rappersberger K, Foedinger D. *Treatment of erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. *Dermatology Therapy* 2002; 15: 397-408
5. Farthing P, Bagan J-V, Scully. *Erythema multiforme*. *Oral Diseases* 2005; 11: 261-267
6. Johnston GA, Ghura HS, Carter E et al. *Neonatal erythema multiforme major*. *Clinical Dermatology* 2002; 27: 661-664
7. Forman R, Koren G, Shear N. *Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children*. *Drug Safety* 2002; 25 (13): 965-972
8. Léauté-labrèze C, Laminreau T, Chawki D et al. *Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson Syndrome*. *Archives of Disease in Childhood* 2000; 83: 347-352
9. Malo A, Kämpgen E, Wank R. *Recurrent Herpes Simplex Virus-Induced Erythema Multiforme: Different HLA-DQB1 Alleles Associate with Severe Mucous Membrana Versus Skin Attacks*. *Scandinavian Journal of Immunology* 1998; 47: 408-411
10. Kokuba H, Imafuku S, Huang S et al. *Erythema multiforme lesions are associated with expression of a herpes simplex virus (HSV) gene and qualitative alterations in the HSV-specific T-cell response*. *British Journal of Dermatology* 1998; 138: 952-964
11. Bateman T. *A practical synopsis of cutaneous diseases*. London: Longman, Hurst, Reese and Brown, 1814
12. Rayer PF. *Traité des maladies de la peau*. Paris, 1835 (Cit. en 1)
13. Saúl A. *Lecciones de Dermatología*. México Méndez Editores 2001: 455
14. Von Hebra F, Kaposi M. *On diseases of the skin including exantemas*. Vol 1. London: New Sydenham Society, 1866; 449-494 (Cit. en 1)
15. Hebra F, Kaposi M. *On diseases of the skin including the exantemas*. London: New Sydenham Society, 1875; 1-274 (Cit. en 1)
16. Von Hebra F. *Acute exantema und hautkrankheiten*. *Handbuch der Speziellen Pathologie und Therapie*. Erlangen: Verlag von Ferdinand von Enke, 1860: 198-200 (Cit. en 28)
17. Von Hebra F. *On diseases of the skin, including the exantemas*. Fagge CH, ed London: The New Sydenham Society, 1866: 285 (Cit. en 28)
18. Urmán F, Weinberg J. *Scary eruptions but usually a mild disease: Erythema Multiforme*. www.dermatlas.com
19. Stevens AM, Johnson FC. *A new eruptive fever associated with stomatitis and opthalmia*. *Am J Dis Child* 1992; 24: 526-533
20. Thomas BA. *The so-called Stevens Johnson Syndrome*. *BMJ*. 1950; 1: 1393-1397
21. Brice SL, Huff JC, Weston WL. *Erythema multiforme*. *Curr Probl Dermatol* 1990; 11: 3-26
22. Volcheck GW. *Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity*. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 357-371
23. Rzan B, Mokhenhaupt, Baur S et al. *Epidemiology of Erythema exudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and Toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): Structure and results of a population based registry*. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 749-773
24. Mockenhaupt M, Schopf E. *Epidemiology of drug induced severe skin reactions*. *Sem Cutan Med Surg* 1996; 15: 236-243
25. Stingeni L, Caraffini S, Assalve D et al. *Erythema multiforme-like contact dermatitis from budesonide*. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 154-155
26. Gattomo M, Picco P, Gambini C et al. *Erythema multiforme-like manifestation and arthritis in 3 year old child with leukocytoclastic vasculitis*. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 329-332
27. Muñoz D, Del Pozo MD, Audicana M et al. *Erythema multiforme-like eruption from antibiotics of 3 different groups*. *Contact dermatitis* 1996; 34: 227-228
28. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R et al. *Dermatology*. Elsevier 2004: 313-216
29. Weston WL, Brice SL, Jester JD et al. *Herpes simplex virus in childhood erythema multiforme*. *Pediatrics* 1992; 89: 32-34
30. Weston WL, Morelli JG. *Herpes simplex virus-associated erythema multiforme in prepubertal children*. *Arch Dermatol Res* 1993; 128: 542-545
31. Brice SL, Stockert SS, Bunker LD et al. *The herpes-specific immune response of individuals with herpes-associated erythema multiforme compared with that of individuals with recurrent herpes labiales*. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 193-196
32. Schofield JK, Tanall FM, Leigh IM. *Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients*. *Br J Dermatol* 1993; 128: 542-545
33. Schoenfield JK, Tanall FM, Leigh IM. *Recurrent erythema multiforme: Clinical features and treatment on a large series of patients*. *Br J Dermatol* 1993; 542-545
34. Weston EL, Brice SL, Jester JD. *Herpes simplex virus in a childhood erythema multiforme*. *Pediatrics* 1992; 89: 32-34
35. Di Lerina V, Lo-Scocco G, Bisignini G. *Erythema multiforme following hepatitis B vaccine*. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 363-364
36. Drago F, Parodi A, Rebora A. *Persistent erythema multiforme: Report of two new cases and a review of the literature*. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 366-369
37. Larcher C, Gasser A, Hattmannstorfer R et al. *Interaction of HSV-1 Infected Peripheral Blood Mononuclear Cells with Cultured Dermal Microvascular Endothelial Cells: a Potential Model for the Pathogenesis of HSV-1 induced Erythema Multiforme*. *The Journal of Investigative Dermatology* 2001; 116 (1): 150-156
38. Ng P, Jiang Y, Hee H et al. *Detection of Herpes simplex Virus Genomic DNA in Various Subsets of Erythema multiforme by Polymerase Chain Reaction*. *Dermatology* 2003; 207: 349-353
39. Seishima M, Oyama Z, Yamamura M. *Erythema multiforme Associated with Citomegalovirus Infection in Nonimmunosuppressed Patients*. *Dermatology* 2001; 203: 299-302
40. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J et al. *Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes*. *Arch Dermatol* 1995; 131 (5): 539-543
41. Roujeau JC. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severe variants of the same disease which differs from erythema multiforme*. *J Dermatol* 1997; 24 (11): 726-729
42. Pruksachatkunakorn C. *Erythema multiforme*. *Emedicine* 2005
43. Scofield JK, Tanall FM, Brown J et al. *Recurrent erythema multiforme: Tissue typing in a large series of patients*. *Br J Dermatol* 1994; 131: 532-535
44. Rasmussen J. *Erythema Multiforme: a Practical Approach to Recent Advances*. *Pediatric Dermatology* 2002; 19 (1): 82-84
45. Kaur S, Thami G, Kanwar A et al. *Kikuchi Disease with Facial Rash and Erythema Multiforme*. *Pediatric Dermatology* 2001; 18 (5): 403-405
46. Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. *Herpes Simplex Virus Associated Erythema Multiforme (HAEM) is Mechanistically Distinct from Drug-Induced Erythema Multiforme: Interferon - γ is expressed in HAEM Lesions and Tumor Necrosis Factor in Drug-Induced Erythema Multiforme Lesions*. *The Journal of Investigative Dermatology* 1999; 113 (5): 808-815
47. Chrysomali E, Lozada-Nur F, Dekker N et al. *Apoptosis in oral erythema*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 1997; 83 (2): 272-280
48. Brice SL, Stockert SS, Bunker JD et al. *The herpes-specific immune response of individuals with herpes-associated erythema multiforme compared with that of individuals with recurrent herpes labialis*. *Arch Dermat Res* 1993; 285: 193-196
49. Paquet P, Pierard GE. *Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: A comparative study*. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 127-132
50. Darragh TM, Egbert BM, Berger TG et al. *Identification of herpes simplex virus DNA in lesions of erythema multiforme by the polymerase chain reaction*. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 23-26
51. Weston WL. *What is erythema multiforme?* *Pediatr Ann* 1996; 25: 106-109
52. Dikland WJ, Oranje AP, Stolz E et al. *Erythema multiforme in childhood and early infancy*. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 135-139
53. Huff JC, Weston WL. *Recurrent erythema multiforme in childhood and early infancy*. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 135-139

54. Huff JC, Eston WL. *Isomorphic phenomenon in erythema multiforme*. Clin Exp Dermatol 1983; 8: 409-413
55. Farthing PM, Maragou P, Coates M et al. *Characteristics of the oral lesions in patients with cutaneous recurrent erythema multiforme*. J Oral Pathol Med 1995; 24: 9-11
56. Weston WL, Brice SL. *Atypical forms of herpes simplex associated erythema multiforme*. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 124-126
57. Lozada-Nur F, Gorsky M, Silverman S Jr. *Oral erythema multiforme: clinical observations and treatment of 95 patients*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998; 67: 36-40
58. Howland WW, Golitz LE, Huff JC et al. *Erythema multiforme: clinical, histopathologic and immunologic study*. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 438-446
59. 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: 267-270
60. Wolf P, Soyer HP, Fink-Puches R et al. *Recurrent post-herpetic erythema multiforme mimicking polymorphic light and juvenile spring eruption: report of two cases in young boys*. Br J Dermatol 1994; 131: 364-367
61. Revuz J. *New advances in severe adverse drug reactions*. Dermatologic Clinics 2001; 19 (4)
62. Ackerman B. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*. Williams & Wilkins 1997: 352-654
63. Ono F, Sharma B, Smith C et al. *CD34+ Cells in the Peripheral Blood Transport Herpes Simplex Virus DNA Fragments to the Skin of Patients with Erythema Multiforme (HAEM)*. The Journal of Investigative Dermatology 2005; 124: 1215-1224
64. Paquet P, Piérard GE. *Erythema Multiforme and Toxic Epidermal Necrolysis: a comparative study*. The American Journal of Dermatopathology 1997; 19 (2): 127-132
65. Brice SL, Leahy MA, Ong L et al. *Examination of the non-involved skin, previously involved skin and peripheral blood for herpes simplex virus DNA in patients with recurrent herpes associated erythema multiforme*. J Cutan Pathol 1994; 21: 408-412
66. Weston JA, Weston WL. *The overdiagnosis of erythema multiforme*. Pediatrics 1992; 89: 802
67. Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Madonado R, Laterza AM et al. *Acute annular urticaria in infants and children*. Pediatr Dermatol 1997; 14: 231-234
68. Marinho L, Haj M, Pereira L et al. *Lip adhesion: An unusual complication of erythema multiforme*. Oral Medicine 1999
69. Martínez A, Atherton D. *High-Dose Systemic Corticosteroids Can Arrest Recurrences of Severe Mucocutaneous Erythema Multiforme*. Pediatric Dermatology 2000; 17 (2): 87-90
70. Orozco-Covarrubias ML, Laterza AM, Tamayo-Sánchez L et al. *Edema agudo hemorrágico del lactante (púrpura en escarapela)*. Med Cutan Ibero Lat Am 1990; 18: 392-396
71. Tanall FM, Schoield JK, Leigh IM. *A double blind placebo controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme*. Br J Dermatol 1995; 132: 267-270
72. Spurance SL, Tyring SK, De Gregorio B et al. *A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of perioral valacyclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis*. Arch Intern Med 1996; 156: 1729-1735
73. Duhra P, Paul CJ. *Continuous erythema multiform clearing on dapsone*. Br J Dermatol 1988; 118: 731
74. Russell JR. *Azathioprine therapy in the management of persistent erythema multiforme*. Br J Dermatol 1989; 105: 456-458
75. Cherovati K, Souteyrand P et al. *Treatment par thalidomide de l'erythème polymorphe chronique forme récidivant et subintraite. Etude rétrospective de 26 malades*. Ann Dermatol Veneorol 1996; 123: 375-377
76. Bysterin JC. *Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson Syndrome are clinically different disorders*. Arch Dermatol 1996; 711: 12