



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ERITEMA MULTIFORME, REVISIÓN DE LA LITERATURA
Y PRESENTACIÓN DE 3 CASOS CLÍNICOS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

SANDRA MARCIANO RAMÍREZ

TUTOR: ESP. BERNARDO CRUZ LEGORRETA

MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicada a mis padres Rosa Elva y Gabriel por su amor,
trabajo y sacrificio todos estos años;
y enseñarme a trabajar muy duro para lograr lo que se quiere,
Gracias a ustedes he llegado hasta aquí y
convertirme en lo que soy hoy,
Gracias por ser un ejemplo de vida.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Ricardo Silva Oropeza y Dr. Juan Carlos Romero Alvarado por proporcionarme información y fotos de dos de los casos clínicos descritos en la presente tesina.

Al Dr. Bernardo Cruz Legorreta por el apoyo, orientación que me brido para culminar el ultimo paso de mi carrera profesional Gracias.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la formación profesional que en ella obtuve. Mil Gracias.

A mi familia: Por ser más de lo que les pedí y de lo que en algunas ocasiones merecía. Por dar más de lo que necesité. Les agradezco principalmente por haberme dejado ser, porque estoy orgullosa de quien soy y de quien he sido. Por velar por mí. Junto a ustedes aprendí que soy justo lo que siempre he querido ser.

A mi hermanos Alejandra y Edgar gracias por su apoyo en todo momento, este logo también es suyo, me siento orgullosa de tenerlos como hermanos, gracias por creer en mi y los logros que obtendga serán logros que por ustedes conquiste.

A mis sobrinos Regina y German que son los seres mas maravillosos que la vida me a dado y que han marcado mi camino. Los amo.

A Janett, Guadalupe, Paola, Diego, Zuemy, por que realmentre puedo considerarlos mis amigos y amigas no solo en el aula sino tambien fuera de ellan. Estuvieron ahí en diferentes etapas de mi paso por la universidad y con sus personalidades tan diferentes de cada uno logarron hacer la diferncia. Por todos los momentos juntos, las bromas , las risas, por todo eso y mas los quiero Chicos.

A la Dra. Marisol Olmos y El Dr. Luis Fernando Enriquez por su paciencia, comprensión y disposición , por su entrga para con migo y sobretodo por su amistad , ha sido una experincia garta el tarbajo con ustedes . Siempre estare agradecida.

Por supuesto tambien agardesco a todos aquellos que contribuyeron para que este día llegara.

*Por ultimo pero primero que nada quiero agradesearte a ti **Dios** por protegerme y haberme dado la oportunidad de llegar hasta aquí y darme el privilegio de concer a tanta gente maravillosa , de la que aprendí tanto y por poder estar rodeada hoy de quienes más quiero y contar con ellos y su cariño. Gracias!*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
1. ANTECEDENTES:	3
2. DEFINICIÓN.....	5
3. EPIDEMIOLOGIA.....	6
4. ETIOLOGÍA.....	7
5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	11
5.1 Eritema Multiforme Menor	12
5.2 Eritema Multiforme Mayor	13
5.3 Eritema Multiforme Recurrente.....	14
5.4 Eritema Multiforme Persistente	15
5.5 Síndrome De Stevens Johnson.....	15
5.6 Necrólisis Epidérmica Tóxica	17
6. PATOGENIA.....	19
7. DIAGNÓSTICO.....	25
7.1 Diagnostico Diferencial.....	26
8. TRATAMIENTO	29
9. OBJETIVOS GENERALES	32
10. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	32
11. CASO CLÍNICO I.....	33
12. CASO CLÍNICO II.....	37
13. CASO CLÍNICO III.....	41
14. DISCUSIÓN:.....	43
15. CONCLUSIONES	45
16. BIBLIOGRAFÍA	46

INTRODUCCIÓN

El Eritema Multiforme (EM) fue descrito en 1866 por Ferdinand von Hebra.^{1,2,24} Es una enfermedad eruptiva inflamatoria mucocutánea, aguda polimorfa y autolimitante que puede aparecer en la mucosa bucal, en varias mucosas, en piel o en piel y mucosa.

Se asocia con diversos factores, entre ellos fármacos, virus, bacterias, neoplasias, sustancias químicas, parásitos, agentes físicos y en cambios fisiológicos como el embarazo y la menstruación.

Eritema multiforme se manifiesta con un comienzo agudo y, generalmente, leve o ningún síntoma prodrómico. Fiebre, linfadenopatía, malestar general, dolor de cabeza, tos, dolor de garganta y poliartralgia. Se presenta como una erupción compuesta por máculas, pápulas, ampollas y lesiones diana, distribuidas simétricamente. Las lesiones se ubican preferentemente en la zona distal de las extremidades y en un 70% existe compromiso de mucosas.

El Eritema multiforme se manifiesta en diferentes formas como: eritema multiforme menor (EMm), eritema multiforme mayor (EMM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).³ El SSJ y NET se consideran dos variantes de una misma entidad con mecanismos etiopatogénicos comunes.¹⁰

El síndrome de Steven Johnson (SSJ) fue descrito en 1922^{1, 2, 26} como un eritema multiforme vesiculobuloso de la piel que afecta a genitales, ojos y mucosa; se acompaña de fiebre. El SSJ y la necrolisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell son reacciones mucocutánea agudas, con afección multisistémica, mas frecuentemente desencadenadas por fármacos y, en menor grado, por infecciones.⁴

1. ANTECEDENTES:

La descripción del EM se remonta a la antigüedad (Celso). La lesión en tiro blanco fue descrita inicialmente en 1814 por Bateman y la afección de la mucosa y los síntomas generales fueron reconocidos por primera vez por Bazin en 1862.²⁴

El EM fue descrito por Ferdinand von Hebra en 1866 como una condición relativamente benigna caracterizada por lesiones en la piel (en diana o escarapela), se distribuían simétricamente a lo que denominó con el nombre de eritema exudativo multiforme. Las lesiones de EM se encuentran principalmente en las extremidades. La enfermedad tiende a tener un curso episódico con duración de 1 a 4 semanas. Por lo general, ocurre en individuos jóvenes y sanos. La entidad descrita por Hebra no se menciona afectación mucosa, pero la mayoría de los autores han aceptado lesiones orales como parte del EM; así mismo no se sospechaba su asociación con el herpes simple.

1, 2, 24

Stevens y Johnson en 1922 informaron de dos niños con fiebre, conjuntivitis, estomatitis y un exantema generalizado con lesiones cutáneas de color purpúreo manchas diseminadas y necróticas con centros que eran distintos de EM. En 1950, Bernard Thomas sugiere que EM y Síndrome Stevens Johnson (SSJ) eran variantes del mismo proceso patológico. Propuso llamar EM menor a la forma cutánea menos agresiva descrita por Hebra, y EM mayor a las formas cutáneo-mucosas más agresivas descritas, por Stevens y Johnson^{1, 2, 4, 26}. En 1956, Lyell informaron de una serie de pacientes con reacción cutáneo mucosa grave que incluía un extenso eritema que evoluciona rápidamente a necrosis, grandes ampollas con desprendimiento de la epidermis semejantes a quemaduras, una

condición conocida actualmente como Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).^{1,2,16,24,}

En 1968, Kennett describe un trastorno oral de respuesta inflamatoria con lesiones orales típicas al EM. En 1978, Lozada y Silverman reportaron 50 pacientes con lesiones orales que semejaban el cuadro clínico de EM. Pacientes similares fueron reportados por Bean y Quezada en 1983.^{1,2}

En 1945, Stanyon y Warner informaron la asociación de *M. pneumoniae* y SSJ. Describieron a 17 hombres jóvenes con neumonía atípica primaria y fiebre, conjuntivitis, estomatitis, lesiones del pene y una erupción de la piel irregular. Esta asociación fue llamada síndrome de dificultad respiratoria mucoso y se pensaba que la causa mas probable era viral. Posteriormente, se notificaron brotes similares en la década de 1940. En 1964, Ludlam, Puentes y Benn demostraron altos títulos de anticuerpos contra *M. pneumoniae* en tres pacientes con SSJ. Desde entonces, se han descrito al menos 70 pacientes documentado con infección por *M. pneumoniae* asociado a SSJ.¹⁶

Actualmente existe controversia en cuanto a la clasificación clínica de la enfermedad. Sin embargo algunos autores lo clasifican como: eritema multiforme menor (EMm), eritema multiforme mayor (EMM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).^{1,2,3,9} Muchos autores siguen considerando EM, SSJ, y NET como un grupo de una sola enfermedad con diferentes grados de severidad clínica, pero hay cada vez más pruebas de que SSJ y NET son distinta de EMm/EMM debido a su contraste en las presentaciones clínicas.³

2. DEFINICIÓN.

El eritema multiforme puede ser considerado como una reacción de hipersensibilidad cutánea mediada por células (linfocitos T) en el cual se forman también complejos inmunes circulantes.

EM es un patrón de reacción de la piel y las membranas mucosas. Este patrón se produce como resultado de una respuesta alérgica a un antígeno. Muchos pacientes reaccionan a enfermedades infecciosas, la más común de las cuales es infección por virus de herpes simple. Otros pacientes con enfermedad mucocutánea grave reaccionan a agentes farmacológicos, antibióticos y en particular medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) , son reacciones mucocutáneas agudas de intolerancia estrechamente relacionadas, episódicas y graves, mas frecuentemente desencadenadas por fármacos y, en menor grado, por infecciones. Ambas se caracterizan por la presencia de erupciones mucosas que se extienden rápidamente y afecciones de mas de una mucosa (bucal, conjuntivas, anogenital).²⁴

3. EPIDEMIOLOGIA

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 entre la segunda y tercera décadas de vida.

La incidencia del EM mayor es de 0.8-6.0 por millón al año. Predomina ligeramente en el sexo masculino con una proporción que oscila entre 3:2 a 2:1.15 y no parece existir predilección racial.²

El SSJ se presenta anualmente con una frecuencia de 4.3 a 10 casos por millón de personas; 20% se trata de adolescentes, con una frecuencia mayor en mujeres que en hombres en proporción de 2:1. La mayor parte de las erupciones producidas por los medicamentos son leves, pero el problema radica en que éstas pueden ser el inicio de reacciones severas. Se estima que uno de cada 1,000 pacientes hospitalizados sufre una reacción cutánea grave a los medicamentos. Pese a su baja frecuencia, la importancia de estas reacciones se debe a que pueden causar secuelas serias o llevar incluso a la muerte. Su mortalidad estimada está entre 5 y 40%.³¹

En México se ha reportado una frecuencia menor a 1% y constituye 5% de las dermatosis medicamentosas. De acuerdo con las estadísticas por Ruiz - Maldonado y colaboradores del servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de México, la frecuencia de eritema multiforme es por lo menos diez veces mayor que la del complejo Stevens- Johnson – Necrólisis epidérmica tóxica.³

4. ETIOLOGÍA

El eritema multiforme probablemente deba ser considerado como un patrón de reacción inmunológica, que es la vía final común de una variedad de ataques antigénicos. Se ha asociado con diversos factores, entre ellos fármacos, virus, bacterias, neoplasias, sustancias químicas, parásitos, agentes físicos y aun cambios fisiológicos como el embarazo y la menstruación.^{1, 2, 7, 9, 20, 24,}

El eritema multiforme menor y mayor son a menudo recurrentes. La causa tanto de EM menor y mayor generalmente está relacionada con un agente infeccioso. La infección por el virus del herpes simple (HSV) estas infecciones están implicadas en el 50% de los pacientes con EM. Tanto las infecciones por el HSV-1 y HSV-2 pueden desencadenar EM.^{1,2,9,14,24,26} La mitad de los episodios agudos de EM y aproximadamente el 80% de los episodios recurrentes se han asociado con infecciones por HSV.¹ Otras infecciones pueden desencadenar la reacción EM (Tabla 1).

Los factores que predisponen de HSV relacionados con Eritema multiforme menor (EMm) Eritema multiforme mayor (EMM) no están claros. El HLA-DQ3 esta frecuntemente asociado con EMm/EMM y han sido propuesto como marcador de diagnóstico para distinguir EMm/EMM de otras enfermedades. Puede haber una predisposición genética a EM, con asociaciones con HLA-B15 (B62), HLA-B35, HLA-A33, HLA-DR53 y HLA-DQB1*0301. HLA-DQ3 ha demostrado ser especialmente relacionado con EM recurrente, lo que sugiere un elemento significativo en la inmunogenética de EMm/ EMM.^{3,23}

viral	Bacteriano	Fúngicas	Parásitos
SIDA	Estreptococo betahemolítico	Coccidioidomicosis	Malaria
Adenovirus	Brucelosis	Dermatofitosis	Tricomoniasis
Virus Coxsackie	Difteria	Histoplasmosis	
Virus de Epstein-Barr	Micobacteria		
Hepatitis A, B, y C	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
Herpes simple 1 y 2	Tularemia		
Herpes Zoster	Fiebre tifoidea		
Influenza, tipo A	Neumococo		
Linfogranuloma inguinal	Tuberculosis		
Linfogranuloma venéreo	Proteus		
Parotiditis	Pseudomonas		
Poliomielitis	Salmonella typhii		
Psitacosis	Sífilis		
Rickettsia	Yersinias		
Vaccinia			

Tabla 1. Agentes infecciosos asociados a EMm y EMM. ^{1, 2, 3, 9, 20, 24, 25, 26, 27}

Informes publicados sugieren que la progesterona y otras infecciones virales distintas a HSV podrían producir EM. La progesterona podría desencadenar EM recurrente que responde al tratamiento de tamoxifeno. Es difícil, sin embargo, establecer si estas erupciones son en realidad EM.^{24.}

El SSJ puede afectar a sujetos de todas las edades, es más frecuente en niños y adultos jóvenes, seguidos de ancianos, así como pacientes oncológicos ⁴. El porcentaje de superficie cutánea afectada es

de gran importancia pronóstica y permite subdividir el SSJ/NET en tres grupos: a) SSJ, cuando afecta a menos del 10 % de la superficie corporal; b) superposición SSJ/NET, afecta el 10-30 % de superficie cutánea; c) NET, despegamiento cutáneo superior al 30%.^{8, 21, 22, 24, 25,28} El SSJ y NET son considerados dos variantes de la misma entidad como un mecanismo etiopatogénico comunes, causadas casi exclusivamente por medicamentos.¹⁰ En la mayoría de los casos se produce como un evento único.¹ Las recidivas son excepcionales excepto si se readministra el fármaco responsable del episodio inicial u otro emparentado capaz de ocasionar una reacción cruzada.¹⁰

Se considera que la gran mayoría de casos de NET cerca de 80% y de SSJ 50-80% se relacionan con fármaco.¹⁰ 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 nuevos fármacos. (Tabla 2)^{1, 2, 24,25 26}. En pocos pacientes las condiciones han sido vinculados a un agente infeccioso. Los casos bien documentados han sido aquellas desencadenadas por *Mycoplasma pneumoniae*. La incidencia de SSJ y NET aumenta considerablemente en pacientes con el SIDA.

Los agentes infecciosos desempeñan un papel mucho menos importante como factores desencadenantes de SSJ-NET. Los casos menos comprobados se ha relacionado con histoplasmosis, infecciones por adenovirus, hepatitis A, mononucleosis infecciosa, virus coxsackie B5, septicemia por bacterias Gram (-) . La asociación con otros agentes infecciosos es más débil.²⁴

Así mismo, el SSJ-NET puede ocurrir predominantemente en pacientes con varias enfermedades, las afecciones acompañantes a menudo son aquellas con actividad inmunitaria, como las enfermedades de colágeno, neoplasias y linfomas, incluso la vacunación.

Alopurinol	Carbamazepina	Fenbufen	Ketoprofeno	Fenolftaleína	Sulfadoxina
Amino penicilinas	Cefalosporinas	Fluquinolon	Mercuriales	Fenilbutazona	Sulfasalacina
Antipirina	Co-trimazol	Furadantoína	Naproxeno	Fenitoína	Tenoxicam
Arsénico	Clorpropamida	Sales de oro	Mostaza nitrogenada	Rifampicina	Tiabendazol
Barbitúricos	Ciclofosfamida	Hidralacina	Oxicam	Salicilatos	Trimetadiona
Bromuro	Diclofenaco	Hidantoínas	Penicilina	Sulindac	Tolbutamida
Busulfán	Digitálicos	Ibuprofeno	Piroxicam	Sulfadiacina	Vancomycina
	Etambutol	Yoduros	Fenobarbital		

Tabla (2) Causas farmacológicas de Eritema multiforme. ^{1,2,3,4,10, 24, 26,28}

Entre todos los anteriores, las asociaciones más consistentes han sido las encontradas entre el eritema multiforme y las infecciones producidas por herpes simple y *Mycoplasma pneumoniae*.

El eritema multiforme puede ser considerado como una reacción de hipersensibilidad cutánea mediada por células (linfocito T), en la cual se forman también complejos inmunes circulantes. ⁹

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Eritema multiforme se asocia con un comienzo agudo y, generalmente, leve o ningún síntoma prodrómico. Fiebre, linfadenopatía, malestar general, dolor de cabeza, tos, dolor de garganta y poliartralgia puede notarse como una semana antes de la aparición de lesiones superficiales de eritema. Eritema multiforme (EM), una enfermedad inflamatoria con un patrón de periodicidad variable, puede afectar piel y mucosas independientemente.¹¹ EMM las lesiones orales son más grandes que el de EMm y en más del 50% de los casos se presenta ulceración de todas superficies mucosas.¹² Múltiples pápulas y vesículas están precedidas por máculas eritematosas. Las vesículas tienden a romperse dejar múltiples áreas de superficial irregular erosiones que generalmente están cubiertos por una capa pseudomembranosa fibrosa de color amarillo. Finalmente, múltiples, grandes y poco profundas, irregulares, dolorosas úlceras rodeadas por un halo eritematoso y cubierto por placas blanquecinas.¹² Además, formación de costras y ampollas a veces se producen en el centro de las lesiones de la piel, resultando en anillos concéntrico que se asemeja a una "Diana" (lesión). Por lo general afectan la lengua, mucosa bucal, o la mucosa labial y con menor frecuencias el suelo de la boca, el paladar y la encía. Por otro lado, las lesiones orales son usualmente eritematosas en labios y mucosa bucal, seguida de necrosis epitelial, vesículas y úlceras con un esquema irregular y un fuerte halo inflamatorio.

Los pacientes afectados pueden tener trismus, disfonía, y disfagia.

5. 1 Eritema Multiforme Menor

El eritema multiforme menor es clínicamente caracterizado por una enfermedad cutánea autolimitada, aguda, la reacción puede ser episódica o recurrente. Las primeras lesiones de la EM suelen ser redondas, eritematosa, pápulas edematosas rodeadas por áreas de escaldado; son lesión individuales de menos de 3 cm de diámetro con una forma redonda regular; definiendo frontera, es decir, dos anillos concéntricos alrededor de un disco central, un anillo que consiste en edema pálido palpable en el centro disco .^{1,3, 14} Las lesiones cutáneas siguen un objetivo distribución simétrica con una predilección por la superficies de las extremidades; con menos frecuencia, puede haber afectación de la piel de la cara o tronco.³ Las lesiones cutáneas de la EM menor implican menos de 10% de la superficie corporal. Signo de Nikolsky es negativo.^{1, 2, 14}

Las lesiones orales inicialmente se manifiestan con edema, eritema, y máculas eritematosas de los labios y mucosas bucales, seguido por el desarrollo de múltiples vesículas y ampollas que rápidamente se rompen.^{3,2} Las lesiones en diana se pueden observar en la piel pero rara vez en la mucosa intraoral.³

Los asientos de predilección son los labios, el paladar y las encías. En los labios puede formarse lesiones en diana identificables, aparte de esto, se observan vesículas, erosiones y costras. A veces hay afecciones importantes y dolorosas de las mucosas con pocas e incluso ninguna lesión cutánea.²⁴

5. 2 Eritema Multiforme Mayor

El eritema multiforme mayor es agudo autolimitado, la reacción puede ser episódica o recurrente, tiene un patrón mucocutáneo. La afectación de la piel es similar a la EM menor pero puede ser más extensa. El compromiso de una o más membranas mucosa se limita casi exclusivamente a la cavidad oral.^{1, 3, 18}

Por lo general, afecta a la lengua, y / o mucosa labial, y con menos frecuencia el piso boca, paladar; los pacientes afectados pueden presentar; trismus, disfonía, o disfagia³. (Fig. 1. A y B)

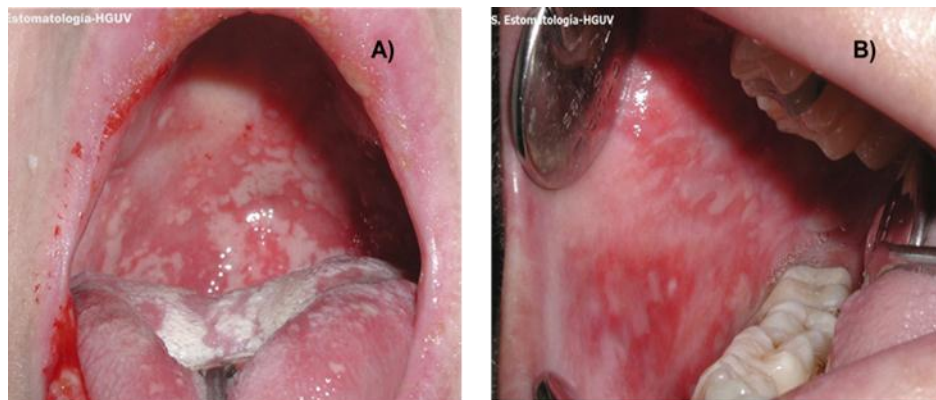


Fig. 1. A), B) Lesiones Erosivas Intraorales del Eritema multiforme. Scully Crispian, Bagan Jose⁶

Las lesiones orales se observa típicamente en la parte anterior de la boca, en mucosa no queratinizada y con menor frecuencia en la encía. Aparecen clínicamente como máculas eritematosas que evolucionan en numerosas papulovesículas pequeñas agrupadas que se rompen, dejando erosiones superficiales cubiertas por un pseudomembrana fibrinosa. Las lesiones diana se puede formar sobre los labios, de lo contrario, puede presentar costras precedidas por máculas eritematosas. Las vesículas

tienden a la ruptura de dejar múltiples áreas de irregularidad superficial erosiones que generalmente están cubiertos por una capa pseudomembranosa fibrosa de color amarillo. Las lesiones orales del EMM por lo general se curan sin cicatrices, y en algunos casos puede ser mezcladas con placas de hiperqueratosis eritematosa.³

Otras superficies mucosas como faringe, nasal, ocular, laríngeo, y anogenital puede estar involucradas. Secuelas de lesiones oculares con cicatrización y participación faríngea causan morbilidad. La mayoría de los pacientes tienen lesiones orales crónicas o recurrentes, pero un tercio tienen lesiones orales en labio y una cuarta parte tiene lesiones de la piel. Esta variante es un patrón de reacción similar a EMm y EMM.¹²

5.3 Eritema Multiforme Recurrente

La frecuente aparición de EM en un período de varios años se conoce como eritema multiforme recurrente. En pacientes cuya condición encaja en este subgrupo, estudios han demostrado un promedio de seis episodios de EM al año y un promedio de duración de la enfermedad de 6 a 10 años. El EM recurrente ha sido relacionado con múltiples factores. Estudios previos han informado que un estimado 61– 100% de casos recurrentes de la EM son causados por infección de HSV.¹⁴

5.4 Eritema Multiforme Persistente

Una rara variante de EM se caracteriza por la continua aparición de lesiones típicas y atípicas sin interrupción se denomina eritema multiforme persistente. Las lesiones de esta entidad son típicamente papulonecroticas o ampollar y tienen una amplia participación. La participación mucosa no es necesaria para el diagnóstico de EM. Persistente

Casos de EM persistente son raros en la literatura médica. Se han reportado asociaciones con infecciones virales, como el HSV, virus Epstein–Barr, virus de la hepatitis C, virus de la gripe y citomegalovirus. Además, las asociaciones con la enfermedad inflamatoria intestinal y diversas neoplasias.¹⁴

5.5 Síndrome De Stevens Johnson

El síndrome de Stevens-Johnson es más grave que la EM mayor, y causa lesiones generalizadas que afectan a la piel, hay lesiones en la boca, los ojos, faringe, laringe, esófago, y genitales.¹⁸ Se caracteriza clínicamente por la aparición fiebre elevada, dolor ocular, artralgias, odinofagia, y malestar general. Las características fundamentalmente del cuadro son las lesiones cutáneas, máculas de color purpura de bordes mal definidos sobre la piel eritematosa o lesiones en diana atípicas, dolorosas, ampollas o necróticas y eritema perilesional. Las lesiones deben diferenciarse de las lesiones del eritema multiforme, las cuales se caracterizan por presentar tres anillos concéntricos y pueden ser papulares.^{4, 24}

La diferencia principal entre EMM y SSJ se basa en la tipología y localización de las lesiones y la presencia o ausencia de síntomas, sistémicos.

Las lesiones orales a veces preceden a la afectación cutánea por varios días. La mucosa bucal, paladar y borde bermellón son los sitios más comúnmente afectados. Ampollas mucosas de forma rápida y ruptura dejan extensas erosiones hemorrágicas irregulares o úlceras superficiales de tipo aftosas con costras hemorrágicas.(Fig. 2) Las lesiones orales del SSJ son extremadamente dolorosas, causando disfagia, dificultades respiratorias, y sialorrea.³



Fig. 2. Síndrome de Stevens Johnson. Erosiones y Costras en labio con úlceras difusas en lengua. Ferrándiz-Pulido C, Garcíá-Fernández D., Domínguez-Sampedro P, Garcíá-Patos V.²⁸

Las lesiones cutáneas con hiperpigmentación o hipopigmentación transitorias. En general no se forman cicatrices, excepto en casos extensos con infecciones secundaria, en lo que puede desarrollar contracturas, alopecia y anoniquia.

5.6 Necrólisis Epidérmica Tóxica

La NET se incluye dentro de las erupciones ampollares severas. Se caracterizan por la presencia de erosiones mucosas y necrosis epidérmica. Típicamente comienzan 1-3 semanas luego del inicio del tratamiento y ocurren más rápidamente en caso de reexposición al medicamento involucrado. Las lesiones mucosas o cutáneas generalmente están presentes en más de dos sitios y con frecuencia son precedidas en 1 a 3 días por fiebre, odinofagia, tos e irritación ocular no explicables por una enfermedad infecciosa.

La erupción cutánea comienza como máculas eritematosas poco definidas con un centro purpúrico oscuro que tienden a confluir. Estas lesiones no tienen las tres zonas típicas de las lesiones en diana; generalmente son de forma irregular y varían en tamaño. Al inicio tienen una distribución simétrica en la cara y la parte superior del tronco, áreas que suelen ser las más gravemente afectadas. Sobre las máculas, antes de la confluencia, pueden aparecer vesículas que luego conforman grandes ampollas, con contenido claro o hemorrágico e irregular, que se rompen produciendo extensas áreas denudadas. El dolor está presente y puede ser leve o severo, en piel o mucosas donde hay lesiones hay dolor.¹⁹

El proceso lesional alcanza su mayor gravedad próximo al cuarto día, aunque a veces ocurre en pocas horas, mostrando zonas extensas de epidermis necrótica. Cuando el cuadro clínico está presente en su máxima expresión es similar un quemado. Las lesiones mucosas incluyen erosiones y costras dolorosas en cualquier superficie. Pueden comprometerse el tubo digestivo, la tráquea, los bronquios, el tracto urinario y las conjuntivas. Como ocurre en los quemados, también se ven consecuencias sistémicas del daño extenso de la piel.^{19,3}

EMm	<p>Enfermedad cutánea; lesiones aguda, autolimitada. En ocasiones recurrente simétrica típica / planteado objetivos atípico distribuidos. Cuando está presente, está afectada sólo un sitio, comúnmente las lesiones orales de boca; de leve a grave eritema, erosiones y úlceras EMm que sólo afecta a la mucosa oral puede surgir ocasionalmente.</p> <p>Recuperación de 1 a 3 semanas; probablemente menos del 10% de la superficie corporal a menudo distribución simétrica, con predilección por las superficies extensoras de la participación mucosa de extremidades poco común.</p>
EMM	<p>Las lesiones cutáneas de EMM, grandes lesiones simétricas; típica aguda, autolimitada o episódica; además de al menos 2 sitios diferentes de mucosa (mucosa oral típicamente afectada). Afecta probablemente menos de 10% de la superficie pero más grave que EMm simétricamente distribuido objetivos cutáneas típicas lesiones o atípicos y lesiones orales generalmente extensos y graves.</p> <p>Participación limitada casi exclusivamente a la cavidad oral; puede ser el elemento más destacado de la enfermedad. 1 – 6 semanas que puede ocurrir la mortalidad; puede ser episódica</p>
SSJ	<p>Enfermedad sistémica aguda, progresiva.</p> <p>La principal diferencia con EMM en base a la tipología y la localización de las lesiones y la presencia de síntomas sistémicos</p> <p>Drogas probable gatillo</p> <p>Pequeñas ampollas generalizadas, máculas púrpuras o lesiones planas objetivo atípico predominantemente ocurriendo en el torso.</p> <p>Signo de Nikolsky (+) desprendimiento epidérmico <10% .</p> <p>La participación de una o mas membrana mucosas con posibilidad de marcar con una cicatriz; afectación de la mucosa extensa es característico. 2 a 6 semanas de la mortalidad 10%.</p> <p>Prodrómicos síntomas sistémicos similares a la gripe.</p>
NET	<p>Una enfermedad sistémica aguda, seguida de inflamación mucosa.</p> <p>Pequeñas ampollas generalizadas, máculas púrpuras o destino atípico plana lesiones predominantemente que ocurren en el torso.</p> <p>La participación de uno o más membrana mucosa con posibilidad de cicatrización; participación de mucosa extensa.</p> <p>2 a 6 semanas de la mortalidad 30%</p> <p>Desprendimiento epidérmico 30% de la superficie del cuerpo.</p>

Tabla (3) Clasificación y características clínicas de EM y trastornos relacionados ^{1,3,17}

6. PATOGENIA.

En la actualidad en EM es considerado una reacción inmunitaria mediada por células cuyo objetivo es la destrucción de queratinocitos que expresan antígenos de HSV. Sin embargo, muchos aspectos de los mecanismos patogénicos subyacentes se desconocen.²⁴

La infección por HSV es la característica más común en el desarrollo de eritema multiforme menor.¹³ El eritema multiforme asociado al herpes (HAEM) puede encontrarse varios días o semanas después de un episodio de HSV, ya que el virus está presente en la sangre.^{13,14} HAEM lo más probable es que fragmentos de ADN, del HSV, en la piel o mucosa puedan precipitar la enfermedad. Se han detectado fragmentos de ADN-HSV y en particular de ADN polimerasa (POL) en las capas de células basales y suprabasales de la epidermis en las lesiones, así como en lesiones cuya resolución fue de hasta 3 meses atrás, y las células T acumuladas en lesiones activas son CD4+ células (Vb2 +) que responder a los antígenos de HSV in vitro. Además hay una buena correlación entre la expresión POL en las lesiones, CD4 + (Vb2 +) la acumulación de células T y la duración de los síntomas clínicos.²³

El virus es entonces fagocitado por células mononucleares de sangre periférica, como macrófagos CD34 + (células progenitoras de Langerhans), que presentan el antígeno a linfocitos cutáneos. El desarrollo de la enfermedad comienza con la fragmentación del ADN viral y el transporte de fragmentos de ADN a sitios distantes de la piel por las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs). Se expresan genes HSV dentro de fragmentos de ADN que se deposita sobre la piel; es transportado a la epidermis, donde el ADN viral fragmentado es transferido a los queratinocitos, conduce al

reclutamiento de células CD34+ Th1 específicas a HSV que responden a antígenos víricos con producción de interferón γ (IFN γ).^{14, 15} La cascada inflamatoria es iniciada por interferón- γ , que es lanzado de las células CD4 + en respuesta a antígenos virales, y el daño epidérmico inmunomediado posteriormente comienza.¹³ La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha sido empleado para detectar la presencia de ADN de VHS en lesiones de HAEM en tejidos. También se pueden identificar genes con transcriptasa inversa, PCR o inmunohistoquímica con anticuerpos virales y genes específicos. La tinción con anticuerpos contra el IFN γ y TNF α , son criterios importantes para el diagnóstico de las erupciones de la piel en lesiones de HAEM.^{13, 15}

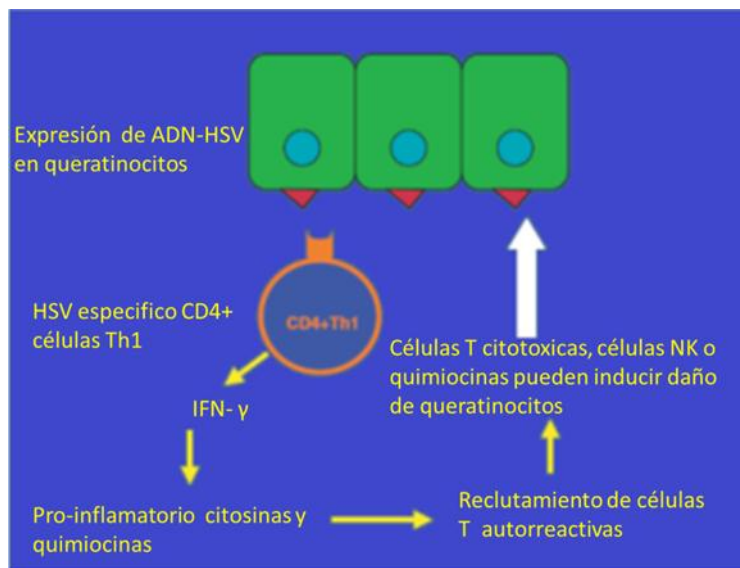


Fig. 1 IFN- γ es producido por las células CD4 + y T helper 1 (Th1) linfocitos, células características de una reacción de hipersensibilidad. IFN- γ es proinflamatorio e induce la expresión de moléculas de adhesión en los queratinocitos y células endoteliales, así como estimular la producción de quimiocinas y citosinas apartir de un número de tipos de células. Así, parece probable que los fragmentos de ADN de HSV en piel o mucosa iniciar una reacción específica de células T. Respuesta resultante en la presencia de células T específicas de HSV, que generan IFN- γ . Esta citoquina amplifica la respuesta inmune y estimula la producción de citocinas y quimiocinas adicionales, que ayuda al reclutamiento de otras células T reactivas a la zona. Estas células T citotóxicas, células NK o quimiocinas pueden inducir daño epitelial. Farthing P, Bagn J-V, Scully C.²³

El ataque inmunológico contra los queratinocitos epidérmicos que expresa HSV es mediado por células efectoras citotóxicas (linfocitos T CD8+), que predominan en el infiltrado inflamatorio bastante denso dentro de la epidermis. Estas células inducen la apoptosis de queratinocitos individuales aislados, lo que ocasiona el fenómeno de necrosis por células satélite en las lesiones incipiente o necrosis más extendida en las más antiguas. La exostosis de estas células hacia la epidermis evidentemente está facilitada por la intensa expresión de la molécula de adhesión intercelular en la capa basal y en foco de la capa espinosa, que podría deberse al interferón proveniente de los linfocitos T CD4+ dérmica y al factor de necrosis tumoral proveniente de los queratinocitos. Las células epidérmicas vecinas son positivas para HLA-DR. La necrosis epidérmica es mucho menos llamativa en el EM que en el subgrupo SSJ-NET.^{24,25}

Los mecanismos de daño tisular en EM parecen diferir entre inducida viralmente e inducida por fármacos y también difieren de los de SSJ y NET, particularmente aquellos que se caracterizan por daño epitelial generalizada pero con un escaso infiltrado inflamatorio.²³ El EM se caracteriza por un infiltrado inflamatorio dérmico denso compuesto principalmente por linfocitos T CD4+ y monocitos que evidentemente es responsable del aspecto clínico similar a lesiones en Diana.²⁴ El Síndrome de Stevens-Johnson y NET se caracterizan por necrosis y apoptosis de queratinocitos en la epidermis^{3, 8}; con separación de la epidermis de la dermis subyacente, resultado vesículas.

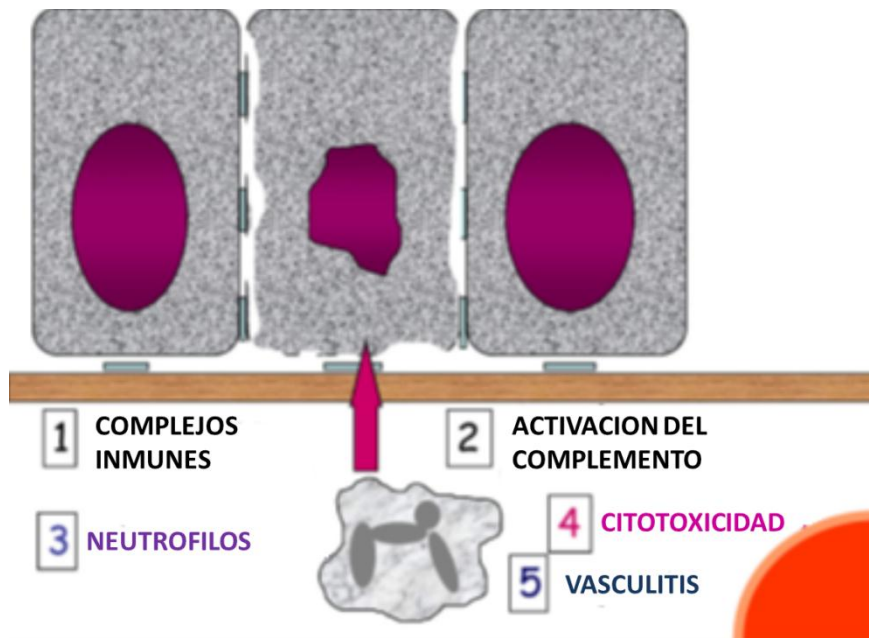


Fig. 2. Patogénesis del Eritema Multiforme. Parece resultar de una reacción inmune de células T mediada por el agente de precipitación, lo que conduce a un ataque citotóxico inmunológico en los queratinocitos que expresan antígenos, con posterior vesiculación sub-epitelial e intra-epitelial, esto conduce a la formación de ampollas y erosiones generalizadas. Scully Crispian, Bagan Jose⁶

En las lesiones inducidas por drogas, sino más bien la lesiones se caracterizan por el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) presente en los queratinocitos y producido también por macrófagos y monocitos. Gran parte del daño en el tejido que inducen las drogas parece ser debido a la apoptosis y a la deficiencia de la reacción inflamatoria.²³ Para comprender la patogenia de la SSJ Y NET, hay que tener en cuenta que, en condiciones normales, los queratinocitos expresan receptores de muerte celular denominados Fas y Fas ligando (Fas L) en escasa cantidad. En la NET, aumenta Fas L, que se une a Fas y provoca una apoptosis masiva de queratinocitos o muerte celular.²²

Sigue siendo controvertido si el proceso de apoptosis es mediado por mediadores solubles como TNF- α el óxido nítrico, o las

células inmunes como células T citotóxicas que varios mecanismos patogénicos han sugerido para explicar la necrosis tisular extensa de SSJ y NET incluyendo metabolismo de medicamentos alterados o reacciones de hipersensibilidad al fármaco. Puede ser que las enzimas hepáticas haya dependiente del citocromo P450 juegan un papel crítico en la formación de un antígeno relacionado con las drogas, que luego es reconocida como extraña por el antígeno de células T específicas que pueden ciertamente tener una base mediada inmunológicamente como la enfermedad debido a el hecho de que sulfonamida se ha asociado a HLA-A29, B12, y DR7, mientras que oxiam relacionada con NET se asocia con A2 y ampollas B12 dentro de la epidermis necrótica de la NET contienen grandes cantidades de linfocitos, que son predominantemente activadas T y NK citotóxicos, los linfocitos T presentes en las lesiones de la NET exhibición, sin restimulación, una citotoxicidad a drogas específicas contra células autólogas .³

Las lesiones de EM son similares tanto histopatológicamente en la mucosa oral y la piel. Se caracterizan por un infiltrado liquenoide en la zona de la membrana basal de la epidermis o epitelio. Linfocitos T y células mononucleares están presentes en la dermis y la lámina propia que se extienden en el epitelio o epidermis oscureciendo la zona de la membrana basal. El grado de infiltración de células mononucleares es variable y tiende a estar menos en aquellas lesiones semejantes a las NET. El epitelio o epidermis puede aparecer edematosa, con espongiosis y hay necrosis basal y supra-basal de las células epiteliales, lo que resulta en formación de ampollas intra y sub-epitelial. No es raro que las ampollas contengan células mononucleares. En la inmunofluorescencia presenta tinción granular para C3 en la membrana basal zona y en ocasiones dentro de los vasos o apoptosis de queratinocitos. En estos casos se asemeja a las NET no es prominente

daños epidérmico, pero con infiltrado inflamatorio poco ya sea dentro de la epidermis o en la dermis.²³

Aunque el objetivo de cualquier ataque mediado inmunológicamente es probablemente los queratinocitos epiteliales, puede ser que los vasos sanguíneos también se ven afectados.

7. DIAGNÓSTICO

No existen pruebas específicas para el diagnóstico de EM y los diagnóstico es fundamentalmente clínico apoyado si es necesario, histología, cuyos hallazgos no son patognomónicos.^{2, 23}

El examen histológico e inmunotinción amenudo muestran edema intraepitelial y espongirosis desde el principio, con necrosis de las células satélite (queratinocitos eosinófilos necróticos rodeados por linfocitos), degeneración vacuolar de la membrana basal y edema papilar; sub-epitelial o intra-epitelial, infiltrado inflamatorio mixto con predominio de linfocitos T a lo largo de la unión dermoepidérmica y depósitos inmunes de fibrina.^{2,18, 23} Puede haber infiltración linfocitario perivascular (CD4 + más Los linfocitos T CD8 +) con neutrófilos y pocos eosinófilos ocasionales y depósitos fibrina; desde el punto de vista inmunitario; se identifican depósitos de IgM, C3, y fibrinógeno en las paredes de vasos sanguíneos superficiales en las lesiones.^{6,14, 23} Sin embargo, los signos pueden ser variables y no es específico para la EM.
6,14

El examen histológico revela intensa necrosis epidérmica eosinofílica que es descrita en el Síndrome de Stevens-Johnson.

Un conteo sanguíneo completo, medición de urea y electrolitos, velocidad de sedimentación globular (VSG) y pruebas de función hepática; junto con HSV y serología micoplasma; los cultivos de microorganismos de la sangre, esputo, y áreas erosivas deben ser tomadas en casos severos. En pacientes con tos, fiebre y síntomas constitucionales, realizar una radiografía de tórax y estudios serológicos

(por ejemplo, IgM e IgG) para la infección por *Mycoplasma pneumoniae*.
6,18,23

Un análisis de sangre completo no suele ser útil, aunque en la EM graves, SSJ y NET suele haber un aumento velocidad de sedimentación de los eritrocitos. La liberación in vitro de (IFN- γ) y macrófagos factor de inhibición de la migración de linfocitos periféricos de sangre puede indicar un respuesta específica inmune y posiblemente ayudar en el diagnóstico. La detección de HSV-ADN intralesional mediante la reacción en cadena de polimerasa, así como inmunohistoquímica para (IFN- γ) y TNF- α , pueden ser pruebas útiles para diferenciar el herpes asociado al EMm/ EMM y el asociado a drogas EMm / EMM y SSJ. La infección por *M. pneumoniae* puede ser confirmada por un título de anticuerpos en aumento entre las fases aguda y de convalecencia de EMM / SSJ.³

7.1 Diagnostico Diferencial.

La historia clínica del paciente y presentación deben proporcionar la información más pertinente para hacer un diagnóstico de EM. Además de una biopsia para examen histológico.^{7,14}

El diagnostico de SSJ–NET por lo general es sencillo. En etapas previas a la confluencia de las lesiones y a la formación de vesículas, el SSJ-NET puede confundirse con otra erupción multiforme por drogas, el signo de Nikolsky positivo y dolor cutáneo de las lesiones maculosas incipientes son claves diagnósticas importantes. Una vez aclarado el estadio máximo, solo unas pocas afecciones pueden considerarse razonables en el diagnóstico diferencial.²⁴

A este cuadro siempre debe hacerse diagnóstico diferencial con otras entidades (Tabla 4)

Urticaria	Penfigoide ampollar	Erupción fija generalizada por drogas.
Vasculitis Urtucariana	Exantemas Virales	
Eritema figurado	Erupción por ampicilina	
Dermatosis febril aguda (síndrome de sweet)	Síndrome de piel escaldada estafilocócica	

Tabla 4. **Diagnóstico Diferencial de EM, SSJ-NET** 7, 14, 20, 24

El penfigoide ampolloso es una formación de ampollas crónica, autoinmune enfermedad notable por la aparición de urticaria eritematosa, placas y ampollas tensas que pueden estar asociadas a mucosa a diferencia de EM, histopatológicamente muestran espongirosis, eosinofilia y desprendimiento de la capa basal (ampollas subepidérmicas) con numerosos eosinófilos, y la inmunofluorescencia directa (IDF) es positivo para IgG y C3 deposición en zona de la membrana. Investigaciones adicionales revelar la presencia de anticuerpos BP180 y BP230, que están ausentes en los EM. ¹⁴

Pénfigo paraneoplásico (PNP) se caracteriza por mucositis oral, intratable con ampollas, erupción polimorfa asociada con una enfermedad manifiesta u oculta, particularmente linfoma. El eritema multiforme tiene episodios agudos autolimitantes. Por supuesto, en comparación, PNP es insidiosa en el inicio y crónica. Aunque la dermatitis hay cambios se observan tanto en EM y PNP, histopatológico muestra acantolisis, que no se ve en EM en inmunofluorescencia

directa a la superficie celular, depósitos de IgG se ve en PNP y está ausente en EM.^{8,14}

El síndrome de Sweet es una dermatosis neutrofílica aguda que puede estar asociada con la infección de las vías respiratorias superiores tracto gastrointestinal. Además, puede presentarse como un síndrome paraneoplásico cutáneo con malignidad hematológica asociada no diagnosticada, recidivante o tumores solidos. Las características clínicas del síndrome son similares a los de EM e incluyen placas edematosas, eritematosas, aunque los pacientes con síndrome de Sweet tienden a aparecer más enfermos. En la prueba histopatológica, pacientes con síndrome de Sweet muestran una denso infiltrado de neutrófilos con edema dérmico pronunciado, que no se ve en EM.¹⁴

Erupción polimorfa lumínica (ELP) puede simular lesiones recurrentes de EM con el desarrollo de papulovesículas recurrentes y placas. Los hallazgos histopatológicos en la ELP pueden ser similares a los de EM, pero histopatológico las lesiones primarias de ELP muestra edema dérmico superficial y profundo infiltrado perivascular que consiste principalmente de linfocitos.¹⁴

Síndrome de piel escaldada estafilocócica. Se trata de una enfermedad distinta producida por la presencia en la sangre de la bacterias (estafilococos) y que se caracteriza por acantólosis subcórnea. Se observa casi exclusivamente en niños.^{8,2}

8. TRATAMIENTO

Lindhe afirma que el eritema multiforme no tiene un tratamiento específico. La terapéutica parenteral con corticoides 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 factor desencadenante.²⁹

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 infecciones y cortar el proceso. La suspensión de los medicamentos sospechosos es prioritaria cuando en el curso de una reacción cutánea aparecen vesículas o erosiones. Aunque algunos medicamentos son más frecuentemente responsables que otros, todos los que especialmente fueron introducidos en el mes anterior al inicio de la reacción, deben considerarse como sospechosos. Cuanto más temprano ocurra el retiro del medicamento agresor, mejor será el pronóstico.¹⁹

En la mayoría de los casos, una vez que la enfermedad se ha establecido, EM menor causa molestias mínimas y regresa espontáneamente en 2 a 4 semanas. En general, el tratamiento depende de la gravedad de la lesiones. Si las manifestaciones son leves, los síntomas, tratamiento conservador suele ser suficiente. Esto puede incluir analgésicos sistémicos o tópicos y antibióticos para el tratamiento de las lesiones infectadas secundariamente.¹

El compromiso mucoso en EM puede variar en severidad. Los pacientes con afectación mínima, como erosiones dolorosas.¹⁴ Pueden ser tratados con enjuagues bucales que contiene antiséptico y anestésico local leve compuestos pueden ayudar a aliviar los dolorosos

síntomas orales. Anestésicos tópicos, como la lidocaína gel; dieta líquida, suave, y evitar alimentos picantes y ácidos. Estos tratamientos tienen poco impacto en el curso de la enfermedad, pero pueden reducir los síntomas subjetivos.^{1,2} Desafortunadamente, algunos pacientes tienen amplia participación de la mucosa y dolor debilitante que impide la ingesta oral suficiente. Estos pacientes pueden requerir aplicación sistémica de glucocorticoides (como prednisona 50-60 mg / d con dosis gradualmente durante 2-4 semanas) para disminuir la severidad y duración de la enfermedad, aunque no existen estudios controlados para apoyar esta consulta de recomendación.¹⁴

En pacientes con coexistencia o reciente infección por el VHS, el tratamiento temprano con oral de aciclovir puede disminuir el número y la duración de lesiones cutáneas.

La infección por HSV recurrente seguida de eritema multiforme podrá ser tratada con aciclovir oral continuo (400 mg dos veces al día). Aciclovir oral ha demostrado ser eficaz en la supresión eritema multiforme recurrente. Valaciclovir (Valtrex; 500 a 1.000 mg por día) y famciclovir (Famvir; 125 a 250 mg por día) tienen mayor biodisponibilidad oral y puede ser probado en pacientes que no tienen respuesta a Aciclovir. La dosis del antiviral puede reducirse una vez que el paciente se encuentra libre de recurrencia durante cuatro meses, y, finalmente, el fármaco puede suspenderse.²⁰

Los corticoides han sido el tratamiento clásicamente aceptado durante décadas, y en nuestra serie es el tratamiento utilizado con más frecuencia. En la literatura especializada no existen ensayos clínicos aleatorios, sólo series de pacientes con resultados contradictorios.

Mientras que algunos autores consideran su uso beneficioso, otros lo han asociado con efectos no deseados, otros no han encontrado diferencias respecto a la mortalidad o al aumento de infecciones. De acuerdo con la mayoría de los autores, si los corticoides no han demostrado claros beneficios en las formas precoces, mientras que en las fases avanzadas son eficaces por aumentar el catabolismo proteico, el tiempo de cicatrización, la incidencia de infecciones y de hemorragias digestivas y por enmascarar complicaciones sépticas.²¹

La terapia temprana y agresiva de SSJ Y NET con ciclofosfamida hemodiálisis, plasmaferesis, e inmunoglobulina G intravenosa se han propuesto. El régimen de tratamiento ideal sigue siendo a determinar.

En 1998, un grupo suizo publicó un estudio sosteniendo el uso de inmunoglobulina humana intravenosa para el tratamiento del SSJ y de la NET. Sin embargo, dada la naturaleza abierta y no controlada del estudio, el uso de inmunoglobulina humana intravenosa debería considerarse aún un tratamiento promisorio. La utilidad de esta terapéutica se sostiene en que las inmunoglobulinas bloquearían el receptor Fas localizado en las células de la epidermis. El mismo participaría en el proceso de apoptosis celular una vez que es estimulado por la proteína ligando FasL.¹⁹

La atención de apoyo pulmonar, tal como succión y el drenaje postural, prevención y oftalmológica medidas con lubricantes oculares, barriendo de la conjuntiva fondos de saco, y la eliminación de las adherencias frescas son de gran importancia. Los pacientes con afectación ocular deben ser manejados con un oftalmólogo.¹

9. OBJETIVOS GENERALES

Realizar una recopilación bibliográfica de EM y SSJ obteniendo una actualización de las características clínicas, histológicas, así como las causas y su epidemiología. Dar a conocer tres casos clínicos con sus características y manifestaciones clínicas.

10. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Identificar las manifestaciones de EM y SSJ en pacientes de diferentes edades.
- Identificar las causas de EM y SSJ
- Reconocer las manifestaciones bucales de EM y SSJ
- Establecer el tratamiento adecuado de EM y SSJ

11. CASO CLÍNICO I

Paciente femenina de 39 años de edad. Aparentemente no presenta reacciones alérgicas a medicamentos, niega factor de riesgo para HIV, no HAS, no DM. No fuma. Talla 1.45m, peso, 60.0 kg, temperatura 37.0 °c, tensión arterial: 105.0/60.0 mmHg, frecuencia cardiaca 85 latidos/min. Frecuencia respiratoria 21 resp. /min.

Paciente refiere que inicia hace 10 días, aproximadamente con onicofagia, acudió a medico particular que medico ampicilina presentando edema de labios palpebral y onicofagia importante; no puede inclusive deglutir saliva.

Acude de urgencia a la clínica. A la exploración física, no presenta datos de lesiones facial, normoyente, ojos con edema bipalpebral y abundante secreción amarillenta; no refiere alteración de la visión; labios con lesiones edematosas y costras. Lengua saburral sin cambios estructurales; paladar bando con placa blanquecinas de contorno irregular, no existe abombamiento de paladar baldo ni duro así como tampoco desplazamiento de amígdalas hacia la línea media.

DX 1: posible estomatitis Herpética asociada a efecto indeseable de medicamento vía oral.

Tx. 1.- Iniciar con Aciclovir 200 mg. Cada 4 hr.

2.- Colutorio con solución bicarbonatada, agua mineral, xilocaina.

3.- Continuar con diclofenaco

4.- suspender ampicilina.

Empeora con el tratamiento por lo cual se solicita valoración con cirugía por Estomatitis Herpética



Fig. 5 Lesiones en vesículo-ampollosas en lengua y mucosa yugal. Fuente directa Dr. Juna Carlos Romero Alvarado.

Interconsulta con cirugía maxilofacial quien sugiere retiro de tratamiento antibacteriano, así como Aciclovir y la nistatina, se solicitan laboratorios, se inicia dexametasona y solución filadelfia, Benadril, Aluminio y Magnesio y lidocaína 3 veces al día. Se da cita al día siguiente para observar evolución.

Con posible diagnósticos. Hiperreacción medicamentosa (SSJ), Lupus Eritematoso.

Acude a su cita al siguiente día a la exploración física se observa la mucosa oral con zonas eritematosas, úlceras con bordes irregulares y signo de Nokolski positivo.



Fig. 6 Erosiones con pseudomembrana de fibrina en mucosa yugal. Fuente directa Dr. Juan Carlos Romero Alvarado



Fig. 7 Lesiones Erosivas en mucosa yugal. Fuente directa Dr.. Juan Calos Romero Alvarado

Se presenta a su cita de control a tres días de iniciar tratamiento la paciente ha evolucionado con tendencia a mejorar, actualmente refiere solo dolor bucal esporádico de tipo ardoroso. Continúa con tratamiento establecido por cirujano maxilofacial.



Fig. 8 Lesiones en mucosa yugal. Pacas eritematosas intercaladas con placas hiperqueratósicas. Fuente directa Dr. Juan Carlos Romero Alvarado.

A un mes la paciente reporta mejoría ya sin presentar ulceraciones en tejidos bucales se da de alta.



Fig. 9 Foto de paciente sana después de tratamiento. Fuente directa Dr. Juan Carlos Romero Alvarado

12. CASO CLÍNICO II

Se trata de un paciente masculino que se presenta a la consulta con los siguientes antecedentes: varicela inicia 1 julio siendo tratado por servicio de medicina interna en donde se realiza examen de laboratorio; aparentemente negativo a estudio de HIV.

30 de mayo reporta Quiste renal derecho; ultrasonido reporta imágenes hipoecoicas de lóbulo hepático derecho a descartar cáncer hepático.

Se realiza exploración física de la cavidad oral presenta abundantes lesiones ulcerosas que implican la mucosa bucal bilateral y mucosa labial; costras hemorrágicas en los labios superior e inferior. Ulceras difusas en la lengua. Hay desarrollo de lesiones eritematosas con áreas necróticas. En valoración de miembro torácico en donde se aprecian lesiones maculo eritematosas por lo que dan la impresión de imagen de diana.

Diagnostico probable Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson.

Se medica con colutorio de Pilocarpina, Prednisona 5mg cada 8 Hrs, Loratadina cada 8 Hrs, y Difenidramina de IOMG cada 12 Hrs.



Fig 10. A) Lesiones necróticas en el bermellón de los labios con costras hemorrágicas. B) Lesiones en el bermellón del labio; reacción inflamatoria con erosiones cubiertas por una pseudomembrana. Lesiones vesiculo- ampollosas en lengua. Fuente directa Dr. Ricardo Silva Oropeza



Fig 11. Se observa ulcers, costras, zonas eritematosas que involucran mucosa yugal, gingival y labios. Fuente directa Dr. Ricardo Silva Oropeza



Fig 12 Pápulas y vesículas en extremidades Fuente directa Dr. Ricardo Silva Oropeza.

Se espera evolución del día siguiente para que sea valorado por medicina interna y ver evolución de la cavidad oral y mucosas.

Paciente se presenta cita programada y para valorar evolución las lesiones provocaron amplios desprendimientos con signo de Nikolsky positivo. Se inician Prednisona Tabletado 5mg dos cada 8 Hrs. Difenhidramina IM cada 12 Hrs, Pilocarpina colutorio cada 8 Hrs. Se inicia complejo B. Acetato de Metilprednisona IM 20 mg cada 12Hrs.

Las lesiones en piel Mejora en un 50%. Con diagnóstico de Eritema multiforme Mayor.



Fig. 13 Abundantes erosiones y úlceras en el bermellón de labio superior e inferior.

Fuente directa Dr. Ricardo Silva Oropeza



Fig 14. Lesiones erosivas en lengua. Fuente directa Dr. Ricardo Silva Oropeza

El paciente se presenta en agosto reportando a abandono el tratamiento otorgado hace un mes. A la exploración física se observan lesiones erosivas en los genitales, aisladas en las extremidades inferiores y grandes ampollas en las plantas de los pies, que se denudaron por completo. Extensas erosiones hemorrágicas irregulares con pseudomembranas blancas o úlceras superficiales de tipo aftosa con costras hemorrágicas en boca. Las lesiones orales son extremadamente dolorosas, causando disfagia, dificultades respiratorias, y sialorrea.



Fig. 15 a) y b) Lesiones erosivas en bermellón de los labios y lengua cubiertas por una capa de pseudomembrana fibrosa. Áreas de necrosis, sialorrea. Fuente directa Dr. Ricardo Silva Oropeza

13. CASO CLÍNICO III

Paciente masculino que se presenta a consulta, reporta que esta en tratamiento por diagnóstico de liquen plano. Se presenta con lesiones en extremidades y labios.

Las lesiones en extremidades son aproximadamente de 1 cm de diámetro de forma redonda, bien definidas, con dos anillos concéntricos alrededor de un disco central.

En labio se observan lesiones elevadas vesiculares y eritematosas en labios y úlceras en mucosa labial.

Se envía para tratamiento con dermatólogo donde fue tratado con prednisona 20mg cada 8 horas por 15 días con remisión de las lesiones.



Fig. 16. Lesiones en labio inferior con un halo eritematoso cubierto por una placa blanquecina Fuente directa Esp. Bernardo Cruz Legorreta.



Fig. 17. Ulceras en mucosa labial rodeadas por un halo eritematoso. Fuente directa Esp. Bernardo Cruz Legorreta.



Fig. 18 Lesiones eritematosas en forma de diana en extremidades Fuente directa Esp. Bernardo Cruz Legorreta.

14. DISCUSIÓN:

El cuadro clínico de estos pacientes es Eritema multiforme mayor dos de ellos causados por reacciones medicamentosas y otro por HSV. Varios elementos de la presentación clínica retardaron el diagnóstico clínico de EM en este caso, como la evolución prolongada del cuadro, la distribución generalizada de las lesiones.

El eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) son enfermedades mucocutáneas asociadas con significativa morbilidad y mortalidad, siendo relativamente poco frecuente trastornos en niños. Los factores causantes de estos trastornos que tienen han identificado incluyen agentes infecciosos y medicamentos. El herpes simple y *Mycoplasma pneumoniae* son los agentes infecciosos más comunes y han sido casualmente asociado con EM y SSJ.

En los presentes casos se observó en la cavidad oral abundantes lesiones ampollosas así como en el caso II múltiples lesiones cutáneas eritematosas en tronco y miembros superiores destacando la presencia de vesículas y pápulas en extremidades. Mientras que en la labios extensas erosiones hemorrágicas irregulares con pseudomembranas blancas y úlceras superficiales de tipo aftosa con costras hemorrágicas en boca.

EM se ha clasificado en una serie de variantes, principalmente formas menores y mayores. En EMM lesiones orales son más grandes que el de EMm y en más de 50% de los casos los pacientes tienen ulceración de todo superficies mucosas. Múltiples pápulas y vesículas son precedidas

por máculas eritematosas. Las vesículas tienden a ruptura de dejar múltiples áreas de irregularidad superficial erosiones que generalmente están cubiertos por una pseudomembrana fibrinosa de color amarillo. Con el tiempo, múltiples, grandes, superficial, úlceras irregulares y dolorosas rodeadas por un eritema margen y cubiertas por placas blanquecinas.¹²

El diagnóstico generalmente implica excluir otras enfermedades similares tras una cuidadosa anamnesis, historia clínica y un examen clínico detallado. Características más sugestivas de EM son la inicio agudo (o recurrencia), lesiones orales normalmente situado en el labio y anteriormente en la boca, y lesiones cutáneas pleomórficas (lesiones en diana típicas y atípicas).

Los corticoides son los fármacos más utilizados en la gestión de la EM, a pesar de la falta de pruebas. EMM pueden responder a los corticosteroides tópicos. Los pacientes con EMM deben ser tratados con corticosteroides sistémicos (prednisolona 0.5-1.0 mg / kg / día durante 7-10 días cónico) o azatioprina, o de ambos o de otras drogas inmunomoduladoras tales como ciclofosfamida, dapsona, ciclosporina, levamisol, talidomida o interferón- α ciclosporina dado intermitente puede controlar EM recurrente.¹²

El uso de pednisona y dexametasona en estos pacientes ha dado resultado en la mejora de las lesiones. En dos de los casos presentes se llevo resolución completa de la enfermedad.

15. CONCLUSIONES

El eritema multiforme menor, EMM, SSJ, y NET representan un espectro de trastornos mediados inmunológicamente que están comúnmente causados por HSV o medicamentos. Los mecanismos patogénicos exactos de cada uno siguen sin estar claros. Un paso importante en el tratamiento del eritema es el reconocimiento de la enfermedad. Los pacientes a veces pueden tener resolución con varios inmunosupresor, estrategias antimicrobianas, y de apoyo.

El complejo SSJ/NET es una verdadera urgencia dermatológica que requiere atención por equipos multidisciplinarios. Cualquier fármaco puede estar potencialmente implicado, siendo los más frecuentes los AINE/analgésicos, β -lactámicos, antirretrovirales y alopurinol. Los principales factores pronósticos son el ingreso temprano en una unidad especializada, el retiro inmediato de los fármacos sospechosos. Los glucocorticoides sistémicos no parecen influir en el pronóstico. Es fundamental la monitorización estrecha para detectar complicaciones y secuelas.

El tratamiento este debe centrarse en la detección precoz y prevención de las complicaciones fatales más frecuentes. Deben evitarse las sulfamidas y los antibióticos potencialmente sensibilizantes (ampicilina, macrolidos, quinolonas).

La mucosa oral es la región más afectada en la mucosa EM, con una predilección por las superficies mucosas labiales y la mucosa yugal, forma erosiva y costras en los labios.

Los pacientes deben ser informados acerca de la condición y la importancia de la prevención de las recurrencias.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. - Ayangco L, Roy S. Rogers III,. **Oral manifestations of erythema multiforme**. Rev. Dermatol Clin 21 (2003) 195–205
- 2.- Gavaldá-Esteve C, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R. **Eritema multiforme. Revisión y puesta al día**. RCOE 2004;9(3):415-423.
- 3.- Khalid A. Al-Johani, Stefano Fedele Stefano, and Porter Stephen R,. **Erythema multiforme and related disorders**. Rev. Oral Medicine Editor: Martin S. Greenberg. Vol. 103 No. 5 May 2007
- 4.- Martínez-Pérez J, **Síndrome de Stevens – Johnson: a propósito de un caso de fiebre y erupción cutánea**. Semergen. 2011. Doi: .10.1016/j.semerg.2011.09.002
- 5.- Sokumbi O, Wetter DA. **Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist**. Internationla J Dermatol . 2012 Aug; 51(8):889-902. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x
- 6.- Scully Crispian, Bagan Jose **Oral mucosal diseases: Erythema multiforme** British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 46 (2008) 90–95. www.sciencedirect.com
- 7.- Arenas Roberto. **Dermatología Atlas, Diagnostico y Tratamiento**. 4°. Ed. Cd. México. Editorial Mc GrawHill Pp. 199-203.
- 8.- Olvera A, Sanches M, Selores M, **O Espectro Clínico Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólisis Epidérmica Tóxica**. Acta Med Port 2011; 24: 995-1002.
- 9- Hernán Vélez A. William Rojas M. Jorge Restiepo M, **Dermatología** 7a.Ed.Cd. México. Editorial. Corporación para la Investigación Colombia (CIB) 2009. Pp. 107-113.
- 10.- Carla Ferrándiz-Pulido Carla, García-Fernández D., Gómez-Morell Pablo, Ricard Palao y García-Patos Vicente. **Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: revisión de la experiencia**

clínica en un Hospital Universitario (1989-2008). Med Clin (Barc). 2011;136(13):583–587

11.- Chrysomali Evanthia, Francina Lozada-Nur Francina, Nusi P. Dekker; Stavros I. and Regezi Joseph A. **Apoptosis in oral erythema multiforme** Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology February 1997 Volume 83, Number 2 Volume 83, Number 2.

12.- Parvinderjit S. Kohli • Jasbir Kaur. **Erythema Multiforme-Oral Variant: Case Report and Review of Literature.** Indian J Otolaryngol Head Neck Surg (July 2011) 63(Suppl 1):S9–S12; DOI 10.1007/s12070-011-0169. Received: 17 January 2008 / Accepted: 26 May 2008 / Published online: 5 April 2011

13.- Lima Verde Osterne R.; Galvão de Matos Brito R.; Alves Pacheco I; Negreiros Nunes Alves A. P; Bitu Sousa, F.- **Management of Erythema Multiforme Associated with Recurrent Herpes Infection: A Case Report.** JCDA • www.cda-adc.ca/jcda • October 2009, Vol. 75, No. 8

14.- Olayemi Sokumbi, and Wetter David. A. **Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist.** International Journal of Dermatology 2012, 51, 889–902 .

15.- Aurelian L, Ono F, and J. Burnett. **Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): A viral disease with an autoimmune component.** Dermatology Online Journal 2003 9 (1): 1

16.- Yong-Kwang Tay, J. Clark Huff, and Wilfiam L. Weston, Denver, Colorado. **Mycoplasma pneumoniae infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (Von Hebra).** Journal of the American Academy of Dermatology November 1996 Volume 35, Number 5, Part I

17.- Kamala. K. A, Ashok. L, Rejeshwari G. Annigeri. **Herpes associated erythema multiforme.** Contemporary Clinical Dentistry. Oct-Dec 2011. Vol. 2. Issue 4.

18.- Wetter David A., and Camilleri Michael J., **Clinical, Etiologic, and Histopathologic Features of Stevens-Johnson Syndrome During an 8-Year Period at Mayo Clinic.** From the Department of Dermatology, Mayo

Clinic, Rochester, MN. February 2010;85(2):131-138 •
doi:10.4065/mcp.2009.0379.

19.- Crosi Alejandro, Borges González Silvina, Estévez Carrizo Francisco. **Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.** Rev Med Uruguay 2004; 20: 172-177 Vol. 20 N° 3 Diciembre 2004.

20.- Lamoreux Michele R., Sternbach Marna R., And W. Hsu Teresa,. **Erythema Multiforme.** American Family Physicia. Volume 74, Number 11 December 1, 2006

21.- Laguna Cecilia, Martín Blanca, Torrijos Arantxa, García-Melgares María L. e Febrer Isabel. **Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica y revisión de la literatura especializada.** Actas Dermosifiliogr 2006; 97(3):177-85.

22.- Yustea M, Sánchez-Estellaa J,. Santosa J. C, Alonsoa M.^a T., Gutiérrezb J. L. y Zamorac T . **Síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica tratado con inmunoglobulinas intravenosas.** Actas Dermosifiliogr 2005;96(9):589-92

23.- Farthing P, Bagan J-V, Scully C. **Mucosal Diseases Series Number IV Erythema multiforme.** Oral Diseases (2005) 11, 261–267

24.- Freedberg Irwin M, Eisen Artur Z, Austen K, **Dermatología en Medicina General.** 5° Ed, Ciudad de México, Editorial. Panamericana. 2001.Tomo I. Capitulo 58, 59. Pp. 672- 689

25.- Magaña García M, Magaña Lozano. **Dermatología** ,Ciudad de México, Editorial Panamericana, 2003 Pp. 165 – 168.

26.- Ayangon, Sheridan, Rogers. **Erythema Multiforme Secondary tu Herpes Simplex Infection: A Case Report.** J. Periodontal. Jaly 2001, Volumen 72. Number 7.

27.- Sanchis J. M., Bagán J. V., Gavaldá C. , J. Murillo J., Diaz J. M. **Erythema multiforme: diagnosis, clinical manifestations and treatment in a retrospective study of 22 patients** J Oral Pathol Med (2010) 39: 747–752

28.- Ferrándiz-Pulido C, Garcíá-Fernández D., Domínguez-Sampedro P, Garcíá-Patos V. **Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal**

necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a University Hospital. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology a 2010 JEADV 2011, 25, 1153–1159

29.- Lindhe J., Karring T., Lang N. P. **Periodontologia clínica e Implantologia Odontologica** 4° edic, Edit Médica Paamericana 2005.

30.- Yuni J. Salinas M, Ronald E. Millán I. **Eritema multiforme - conducta odontológica** Home Ediciones Volumen 47 N° 4 / 2009

31.-Pineda Madora Lucia, Pérez Elizondo Antonia, Mendieta Alcántara Gustavo. **Frecuencia y morbimortalidad del síndrome de Stevens-Johnson en el Hospital para el Niño** Archivo de Investigación Materno Infantil Vol. II, no. 3 • Septiembre-Diciembre 2010 pp 123-127