

Eritema multiforme: una posibilidad diagnóstica a considerar ante lesiones agudas de la mucosa oral



Villar García, Elena

Licenciada en Odontología UCM.

Casado de la Cruz, Laura

Licenciada en Odontología Máster en Ciencias Odontológicas UCM.

Cerero Lapiedra, Rocío

Profesor Titular de Patología Médica Bucal Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial UCM.

Indexada en / Indexed in:

- IME.
- IBECES.
- LATINDEX.
- GOOGLE ACADÉMICO.

Correspondencia:

C/ Alfredo Marquerie nº 49 7ºI, 28034 Madrid
mevillarg@hotmail.com

VILLAR, E., CASADO, L., CERERO, R. Eritema multiforme: una posibilidad diagnóstica a considerar ante lesiones agudas de la mucosa oral. Cient Dent 2010;7;1:69-77.

RESUMEN

Introducción: El Eritema Multiforme es una enfermedad aguda de la piel y las mucosas (especialmente de la mucosa oral), de carácter autoinmune, que se manifiesta con lesiones eritematosas y de tipo vesículo - ampollar. Su etiología es desconocida, apareciendo en muchos casos vinculada a la ingesta de fármacos y a factores predisponentes como infecciones por virus, siendo el más frecuente el herpes simple (VHS).

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, clínicos, terapéuticos y pronósticos del eritema multiforme. Se hace especial hincapié en la importancia del conocimiento de las características clínicas para la realización de un correcto diagnóstico y la instauración de la terapéutica adecuada, tanto para el médico general como para el odontólogo. Material y método: Se presenta una revisión actualizada de la literatura.

Resultados y discusión: El eritema multiforme puede presentar diversas manifestaciones clínicas, entre las que se encuentra una forma menor o recurrente, que es la que se produce con mayor frecuencia. La diversidad de las lesiones producidas en piel y mucosas dificulta, en algunos casos, el diagnóstico diferencial. Por ello, el conocimiento de los detalles clínicos, epidemiológicos e histopatológicos es de vital importancia a la hora de instaurar el tratamiento adecuado.

PALABRAS CLAVE

Eritema Multiforme, EM; Eritema multiforme asociado a herpes, EMAH; Mucosa oral; Eritema multiforme menor.

Erythema multiforme: a diagnostic possibility to be considered with acute damages of the oral mucous

ABSTRACT

Introduction: The Erythema Multiforme is an autoimmune-nature acute disease of the skin and the mucous membranes (in particular the oral mucous), which appears along with erythematous damages and vesicular-bullous damages. Its etiology is still unknown, appearing in many cases linked to the intake of drugs and due to predisposing factors such as infections due to virus, being the herpes simplex (VHS) the most frequent one.

Purpose: The purpose of this document is to perform a literature review of the epidemiological, aetiopathogenic, clinical, therapeutic aspects and prognosis of the erythema multiforme. We specially underline the importance of the knowledge regarding the clinical characteristics for the performing of a correct diagnosis and the definition of the most appropriate treatment, for the general physician and for the dental practitioner.

Materials and method: We present next an updated literature review on the subject.



Results and discussion: The erythema multiforme may present several clinical signs among which we identify a minor or regular form, which is the most likely to appear. The diversity of the damages produced on the skin and mucous makes it harder, in some cases, to perform differential diagnosis (DD). Thus, the knowledge of the clinical, epidemiological and histopathological details is

of the outmost importance when establishing the appropriate treatment.

KEY WORDS

Erythema Multiforme; EM; Herpes-associated erythema multiforme; EMAH; Oral Mucous; Minor erythema multiforme..

INTRODUCCIÓN

El Eritema Multiforme es una enfermedad aguda de la piel y las mucosas (especialmente de la mucosa oral), que se manifiesta con lesiones eritematosas y de tipo vesículo - ampollar. Su etiología es desconocida, apareciendo en muchos casos vinculada a la ingesta de fármacos y a factores predisponentes como infecciones por virus, siendo el más frecuente el herpes simple (VHS).

Entre sus formas clínicas, la más habitual es el Eritema menor o recurrente. La diversidad de las lesiones producidas en piel y mucosas dificulta, en algunos casos, el diagnóstico diferencial. Por ello, el conocimiento por parte del odontólogo de los detalles clínicos, epidemiológicos e histopatológicos es de vital importancia para su correcto diagnóstico así como a la hora de instaurar el tratamiento adecuado.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo, es realizar una revisión bibliográfica de los aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y pronósticos del Eritema Multiforme (EM). Se hace especial hincapié en la importancia del conocimiento de las características clínicas para la realización de un correcto diagnóstico y la instauración de la terapéutica adecuada, tanto por el médico general como por el odontólogo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se presenta una revisión actualizada de la literatura. Se han utilizado las siguientes palabras clave: Eritema Multiforme, mucosa oral, Eritema Multiforme menor, EM, Eritema Mul-

tiforme asociado a herpes (EMAH), manifestaciones orales del EM., tanto en español como en inglés.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

El Eritema Multiforme (EM), que también ha sido denominado eritema exudativo multiforme o exantema medicamentoso fijo, se define como una enfermedad aguda de la piel y las mucosas de etiopatogenia incierta, probablemente de carácter autoinmune.

Se caracteriza por presentar lesiones cutáneas en forma de pápulas simétricas que evolucionan a lesiones en "iris" o en "diana", con una zona central necrótica rodeada de edema y una zona periférica eritematosa. También pueden aparecer clínicamente como vesículas y/o ampollas. Las lesiones aparecen normalmente de forma bilateral en las superficies dorsales de manos y pies. Asimismo, pueden verse afectadas las mucosas de la cavidad oral, nariz, ojos y genitales. Las lesiones orales más características se presentan como erosiones y ulceraciones intraorales, afectándose también la mucosa y semimucosa labial y el borde bermellón, donde acaban formando costras.¹ Es una enfermedad autolimitada, aunque puede presentarse en ciertos casos como brotes recurrentes.²

Por norma general, el EM aparentemente afecta a adultos sanos y jóvenes, siendo muchos los estudios que sugieren que la prevalencia es mayor en hombres que en mujeres. El pico de incidencia se encuentra entre los 20 y los



40 años, aunque el 20% de los casos se presentan en la infancia.^{3,7,11} No parece existir predilección geográfica ni racial.^{4,5}

Von Hebra, en 1866 fue el primer autor que describió el eritema multiforme como una enfermedad benigna caracterizada por lesiones cutáneas redondeadas por cambios de color concéntricos en su interior y con tendencia a la recurrencia. La entidad descrita por Hebra no mencionaba implicación de la mucosa, pero la mayoría de los autores aceptaban lesiones orales ocasionales, erosivas y eritematosas, como parte del EM.² En 1922, Stevens y Johnson describieron dos casos de niños que presentaban fiebre, conjuntivitis, estomatitis y exantema generalizado con lesiones cutáneas violáceas y necróticas distintas del EM. En 1955, Thomas sugirió que el EM y este síndrome descrito por Stevens y Johnson (SSJ) eran variantes de un mismo proceso patológico. Asimismo propuso que las formas leves de Hebra fueran llamadas EM menor y las variantes mucocutáneas más severas fueran llamadas EM mayor. Lyell, en 1956 describió una forma de afectación aún más severa a la que pasó a denominarse necrosis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell.²

Históricamente, como se ha citado, el EM ha comprendido un espectro de enfermedades que han sido clasificadas según la creciente severidad, abarcando desde la forma más leve o EM menor a una forma más severa o mayor, el SSJ. El complejo de enfermedades lo completa la forma más severa, la NET o síndrome de Lyell. Los criterios clínicos que unificaron este conjunto de patologías bajo el nombre de eritema multiforme fueron la forma de la lesión en iris, la afectación de la mucosa y la presencia de necrosis. Asimismo, la patogenia común basada en una reacción inmune contra antígenos exógenos unificó aún más estas entidades.⁵

Actualmente existen evidencias de que el EM (tanto menor como mayor) y el SSJ y la NET no pertenecen a un mismo desorden inmunológico. El SSJ y la NET probablemente son la misma enfermedad distinguiéndose en el área de afectación y la severidad de la afección sistémica. El EM y el SSJ/NET difieren en causa, presentación clínica, patología y terapéutica.^{5,6}

ETIOLOGÍA

La etiología del EM es aún desconocida, aunque numerosos autores han citado la posibilidad de la existencia de una compleja interacción de diversos factores que pueden desencadenar la aparición de los signos y síntomas. Entre estos se incluyen infecciones (sobre todo por virus), tumores, ali-

mentos, medicamentos, alcohol, enfermedades sistémicas y factores inmunológicos. Los factores precipitantes mejor documentados son las infecciones virales por virus del herpes simple (VHS), las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* (MP), que se producen sobre todo en niños y las reacciones a fármacos.^{1,8,11}

El Eritema Multiforme menor (EMm) y el mayor (EEM) están frecuentemente asociados con un origen infeccioso. El virus del herpes simple (VHS), tanto VHS-1 como el VHS-2 son conocidos desencadenantes del EM.⁵ El VHS, está implicado en el 70% de los casos recurrentes.³ La mayoría de estos pacientes, presentan una historia precedente de infección por dicho virus. Se ha detectado el ADN del virus entre el 36-81% de los pacientes con EM.^{1,7} En un estudio más reciente mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa), se encontró el VHS-1 en el 66%, el VHS-2 en el 28% y ambos en el 6% de los pacientes.³ Cuando existe esta relación, suele denominarse Eritema multiforme asociado al virus herpes (EMAH).⁷

Además de la infección por VHS, se han documentado un amplio rango de infecciones virales, bacterianas y fúngicas como desencadenantes de la enfermedad. La evidencia sugiere que el EM tanto mayor como menor está más asociado con causas infecciosas mientras que es SSJ y la NET representan un grupo separado de desórdenes que están más relacionados con la reacción a medicamentos. Entre el 80% y el 95% de los casos de NET y más del 50% de los casos de SSJ están producidos por fármacos, habiendo sido identificados más de 120 como factores causales. Sin embargo, ciertos químicos, aditivos alimenticios, y medicamentos también han sido descritos como desencadenantes de EM menor y mayor.^{2,5,9} Otro dato relevante es que la incidencia de SSJ y NET ha aumentado dramáticamente en pacientes con SIDA.^{2,3}

Algunos autores plantean la posibilidad de que el EM asociado a al VHS, sea una entidad clínica distinta al EM secundario a fármacos. Estos autores defienden que se trata de lesiones clínicas diferentes y que se desarrollan tras haber sufrido brotes del VHS.^{1,17} Esta asociación entre VHS y EM (denominada en inglés HAEM, *Herpes simplex-Associated Erythema Multiforme*) se manifiesta como una enfermedad inflamatoria debilitante, incapacitadora y autolimitada, que puede afectar a la piel y a las mucosas. Suele presentar recurrencias y se caracteriza por la aparición brusca y simétrica de lesiones como pápulas y máculas rojizas, que posteriormente pasan a transformarse en vesículas, ampollas, ulceraciones, erosiones y costras (en piel y labios), con predilección de afectación de zonas acras y de mucosa



oral, aunque también otras mucosas como la genital, nasal y conjuntival.¹

En la siguiente tabla se presentan los factores precipitantes descritos para el EM (7,8,10,11,13):

Infecciones		
Virus	Bacterias	Hongos y parásitos
Virus herpes:	Mycoplasma pneumoniae	Coccidioidomycosis
VHS-1	Borreliosis	Dermatophytes
VHS-2	Chlamydia	Histoplasmosis
Epstein-Barr	Corynebacterium diphtheriae	Sporotricosis
Cytomegalovirus	Streptococcus	Trichomonas
Varicella-zoster	Legionella pneumophila	Toxoplasma gondii
Adenovirus	Salmonella	
Enterovirus:	Neisseria meningitidis	
Hepatitis A,B y C	Mycobacterium leprae	
Coxsackie B5	Mycobacterium tuberculosis	
VIH	Mycobacterium avium complex	
Influenza	Proteus	
Paravaccinia	Pseudomonas	
Parvovirus B19	Staphylococcus	
Poliomyelitis	Treponema pallidum	
Vaccinia	Tularemia	
	Streptococcus pneumoniae	
	Tifus	
Fármacos		
Salicilatos	Codeína	Litio
Penicilinas	Sales de oro	Yoduros
Digitálicos	Sulfonamidas	Carbamacepina
Piroxicam	Verapamilo	Estreptomina
Fenitoína	Busulfán	Diltiazem
Antimaláricos	Prednisona	Metotrexato
Barbitúricos	Teofilina	
Enfermedades sistémicas y tumorales		
Enfermedad de Crohn	Sarcoidosis	Lupus eritematoso sistémico
Neoplasias internas	Fibromas	Leiomiomas
Hipogammaglobulinemias	Septicemia meningocócica	Leucemias y linfomas
Otros		
Radioterapia	Alcoholismo	Tras pruebas alérgicas
Alteraciones endocrinas	Dermatitis alérgica	Vacuna tétanos, difteria
Intolerancia a la lactosa	Aditivos alimenticios	
Embarazo	Vacuna de hepatitis B	



PATOGENIA

Si bien la patogenia no está clara aún, se trata probablemente de un proceso mediado inmunológicamente por las células T, que produce un ataque citotóxico en los queratinocitos.⁷ Se han identificado inmunocomplejos circulantes que se depositan sobre los vasos de piel y mucosas produciendo una vasculitis que, en última instancia, acaba produciendo la necrosis epitelial. Estos inmunocomplejos son detectados tras sufrir el paciente algunas infecciones (VHS o micoplasma sobre todo) y tras la ingesta de diferentes fármacos,¹ citados en el apartado anterior.

La patogenia exacta del EMm y EMM es desconocida. Es probablemente una reacción mediada inmunológicamente frente a un agente infeccioso o un fármaco. Estudios recientes han comprobado las diferencias existentes entre el EM asociado a VHS (EMAH) y el EM asociado a fármacos. El desarrollo de la enfermedad comienza con la infección de las células epiteliales de la piel y posteriormente de las células mononucleares CD34+ (precursoras de las células de Langerhans). El ADN del VHS es transportado a distintas localizaciones cutáneas, donde el daño epidérmico es provocado por el inicio de la producción de interferon- γ (IFN- γ). A diferencia del EM inducido por el VHS, el EM vinculado a fármacos parece estar relacionado con el ataque de las células T CD8+ y la expresión del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), y la ausencia del ADN del virus en lesión epitelial.⁹

En algunos casos de EM severo se han identificado autoanticuerpos frente a las desmoplaquinas I y II (componentes de los desmosomas) lo cual sugiere, en estos casos, un mecanismo autoinmune, y explicaría la producción de ampollas intraepiteliales.¹⁴

La causa del EMAH se atribuiría entonces a una reacción de hipersensibilidad retardada frente a los antígenos virales, provocada por el interferón γ (IFN- γ), mientras que el EM asociado a fármacos sería una respuesta citotóxica inflamatoria mediada por inmunocomplejos distintos, como el TNF- α . A pesar de ello no existe consenso en considerarlo una entidad independiente.¹

Debe de existir asimismo, una predisposición genética a padecer EM, con varias asociaciones del HLA, pero no están aún bien establecidas.^{3,7} Se ha descrito una mayor susceptibilidad para el EM en las personas que presentan HLA-DQB.⁴

CLÍNICA

La presentación clínica del EM difiere de la del SSJ/NET.⁵ Puede presentarse desde una forma autolimitada, leve, con

presencia de exantema cutáneo e implicación mínima de la mucosa oral, hasta una variante progresiva, severa, fulminante y con presencia de necosis mucocutánea, afectando a distintas zonas del cuerpo.¹¹ En general, como ya ha sido comentado, parece existir una asociación entre el agente etiológico y la severidad de la enfermedad, asociándose los procesos infecciosos con el EM mayor y menor, y la ingesta de determinados fármacos con formas más severas como SSJ y la NET.⁷

Aproximadamente en el 50% de los casos, el paciente tiene unos síntomas prodrómicos inespecíficos como astenia, fiebre, cefalea y artralgias, que duran aproximadamente una semana o dos tras la exposición a un fármaco u otros estímulos antigénicos, y que dan paso de forma brusca a la aparición de lesiones en la piel y/o mucosa oral.⁴

Un episodio de VHS recurrente podría preceder a las lesiones del EM, (entre los 2 y los 17 días anteriores), aunque suelen ser difíciles de distinguir las lesiones iniciales del herpes labial y las lesiones labiales del EM. Además, no todos los episodios de EM están precedidos por un brote clínicamente identificable de infección por VHS.⁵

LESIONES ORALES

La incidencia de afectación oral varía considerablemente según distintos autores. Para Huff sólo el 25% de los pacientes con lesiones en piel, tendría también lesiones orales, pero sin implicación de otras mucosas.¹⁵ Sin embargo, para Leigh, sería el 65% de los pacientes.¹⁶ En estudios más recientes se ha encontrado un 70% de afectación oral.^{5,7,17,18} De forma exclusiva puede darse hasta en un 43% de los casos.^{4,10}

Las lesiones orales tienen predilección por el borde bermellón de los labios y la mucosa yugal.¹⁷ También pueden verse afectados el paladar blando y la lengua¹ (Figs. 1 y 2). Los lugares menos comúnmente afectados son el suelo de boca, el paladar duro y la encía,¹⁸ aunque diversos autores han documentado la existencia de lesiones gingivales, hasta en un 16% de sus casos.¹⁹

Estas lesiones inicialmente se manifiestan con eritema, edema y máculas eritematosas en la mucosa bucal y en los labios, seguidas de la aparición de múltiples vesículas y ampollas que rápidamente se rompen y forman erosiones superficiales cubiertas en ocasiones, por una pseudo-membrana de fibrina. Los labios suelen presentar inflamación, erosiones, y costras serohemáticas^{9,4} (Figs. 3, 4 y 5). En ocasiones, las lesiones son tan dolorosas que impiden al paciente comer o ingerir líquidos provocando cuadros de deshidratación.^{1,18}



Fig. 1 Erosiones cubiertas en borde lateral y cara ventral de la lengua.



Fig. 2 Erosiones y pseudomembranas en dorso lingual.



Fig. 3 Erosiones en labios.



Fig. 4 Erosiones y costras en labios en un caso de EM asociado a herpes.



Fig. 5 Erosiones y costras en labios.

El Eritema Multiforme es un proceso autolimitado, que se resuelve espontáneamente en unas tres o cinco semanas sin secuelas,¹¹ pero puede recurrir produciendo un número variable de episodios agudos al año. Aproximadamente un 20% de los pacientes experimentan episodios recurrentes en primavera y otoño.¹

Un amplio estudio en pacientes con EM recurrente mostró que el 90% de los mismos presentaron, en el primer episodio, lesiones en una sola mucosa. Esta proporción disminuyó a un 61% en los brotes siguientes, presentándose afectación de diversas mucosas: oral, ocular, genital, laríngea o esofágica. Esto parece indicar que los pacientes que inicialmente presentaron un aparente cuadro de EM menor, presentarán una afectación más severa (forma mayor) en los siguientes brotes de la enfermedad.³

En pacientes en los que se encuentra un antecedente de infección por el VHS, se ha observado que los primeros episodios suelen durar unas dos semanas y que en los años siguientes la frecuencia de los brotes puede aumentar, hasta el punto de hacerse continua.¹



DIAGNÓSTICO

La revisión de la literatura reciente revela la presencia de controversias tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de esta enfermedad. Gran parte del problema ha sido atribuido a las diferencias existentes en cuanto a terminología y clasificación de la misma.¹⁷ Las manifestaciones clínicas del eritema multiforme son asimismo, muy variables, por lo que el diagnóstico es tardío en la mayoría de las ocasiones.²⁰

El diagnóstico del EM es fundamentalmente clínico, basado en el examen detallado de las lesiones y en la historia clínica.^{1,10} No suele ser difícil si existen lesiones cutáneas, pero si aparecen lesiones orales aisladas puede confundirse con otras entidades.^{1,18}

¿Cuándo sospechar un EEM ?

- Aparición espontánea y brusca del cuadro.
- Asentamiento rápido.
- Implicación del labio.
- Lesiones típicas en la piel.
- Periodos previos de Herpes de repetición.
- Recurrencias.

No existen test específicos para el diagnóstico, por lo que habitualmente se basa en la biopsia de los tejidos perilesionales y en la exclusión de otras causas.⁷ Entre los hallazgos histológicos se suele encontrar edema intra e intercelular, queratinocitos necróticos con licuefacción focal en las capas inferiores de la epidermis, infiltrado inflamatorio mixto, alteración vacuolar de la capa basal y fisuras en la unión

dermoepidérmica con formación de ampollas subepiteliales y en ocasiones intraepiteliales.⁴ Suele existir una infiltración linfocitaria elevada (más linfocitos T CD4+ que CD8+) en la membrana basal y zona perivascular, con depósitos de IgM, C3 y fibrina.^{3,7} Sin embargo, la inmunofluorescencia, tanto directa como indirecta, no es específica para este cuadro y solamente es útil para realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades vesiculoampollosas.^{1,4,7}

El diagnóstico diferencial del EM incluye enfermedades ulcerativas mucocutáneas como la gingivoestomatitis herpética primaria (que suele afectar mayoritariamente a la encía y al paladar duro) el pénfigo, el pénfigo paraneoplásico, el penfigoide, la varicela zoster, el liquen plano erosivo y la estomatitis aftosa.²² Otros diagnósticos diferenciales incluyen la urticaria, el síndrome de Kawasaki,²³ el lupus eritematoso, la enfermedad de mano, pie, boca,²⁵ la vasculitis y la pitiriasis rosada.¹¹

En la Tabla 1 se describen las principales entidades que pueden plantear duda a la hora de hacer el diagnóstico diferencial con el Eritema Multiforme.¹⁰

En los casos severos, se requiere un hemograma completo, ya que pueden presentarse variaciones en el mismo que incluyen una ligera elevación de las transaminasas, leucocitosis moderada, tasa de sedimentación globular y proteínas de fase aguda también elevadas, microalbuminuria, hipoproteinuria y anemia.^{2,5} En el SSJ y la NET suele existir fiebre y los hallazgos de laboratorio dependerán del grado de afectación de los órganos internos. En el EM menor suelen ser normales.⁴

En el caso de EMAH, los datos diagnósticos para sospechar su presencia son los siguientes:¹

TABLA 1.

	Eritema Multiforme	Pénfigo Vulgar	Penfigoide de las mucosas	Primoinfección herpética
Incidencia	Hombres. 20-40 años	Mujeres. 40-60 años.	Mujeres. A partir de 5ª década	No predilección. 1-5 años. También en adolescentes.
Comienzo	Eritema, edema y máculas eritematosas.	Ampollas intraepiteliales.	Ampolla subepitelial.	Pródromos (Fiebre, malestar general y faringoamigdalitis). Enantema gingival. Vesículas.
Localización en cavidad oral	Labios, mucosa yugal, lengua y encía.	Encía, mucosas yugales y paladar blando.	Encía y paladar duro.	Eritema, vesículas y úlceras en encía, labios, lengua, mucosas yugales, paladar y faringe.
Otra patología asociada	Piel (lesiones en iris o en diana) faringe, esófago, laringe y genitales.	Faringe, esófago, laringe y genitales. También en piel.	Lesiones oculares (25% de casos). También en otras mucosas.	Odinofagia en la mayoría de los casos.
Evolución	Aguda	Crónica	Crónica	Aguda
Diagnóstico	Clínico. No existen pruebas específicas.	Clínico, biopsia, IFD,IFI, test ELISA.	Clínico, biopsia, IFD.	Clínico, determinación de Ac anti VHS-1.



– Antecedente de infección por VHS en días previos o lesiones de EM recurrentes.

– Aislamiento de inmunocomplejos como el IFN γ , TGF β y p21waf, mediante inmunohistoquímica. El desarrollo de la lesión está relacionado con la expresión del antígeno Pol del VHS.

– Aislamiento por PCR de ADN viral del VHS en las lesiones clínicas sospechosas de EMAH.²¹

En los casos recurrentes, un diagnóstico subestimado suele ser el *Mycoplasma Pneumoniae*. Cuando el EM cursa con infección respiratoria, la búsqueda de MP como factor etiológico debe ser considerada.²⁴

Es importante resaltar que la realización de un correcto diagnóstico es vital, ya que va a condicionar la instauración de una terapéutica adecuada.¹⁷

MANEJO Y TRATAMIENTO

El tratamiento del EM comenzará por determinar la causa o factor desencadenante cuando sea posible, para evitarlo. En el caso de que se sospeche de un fármaco hay que eliminarlo y tratar de sustituirlo por otro.¹

En las formas menores o leves de EM, al tratarse de un proceso autolimitado que suele resolverse en unas 2 ó 6 semanas, se debe realizar un tratamiento paliativo y sintomático,²⁵ instaurando una dieta blanda o líquida, evitando el consumo de comidas ácidas y picantes y aumentando la ingesta de líquidos.^{2,4} Asimismo deben realizarse enjuagues bucales con lidocaína al 2% para disminuir el dolor y permitir una ingesta alimenticia adecuada.^{1,2}

En ocasiones las lesiones orales pueden ser manejadas adecuadamente con antihistamínicos⁹ y corticoides tópicos en enjuagues o cremas con acetónido de triamcinolona al 0,1-3 % o fluocinolona al 0,05-0,1 %.¹ La terapéutica antibiótica puede ser requerida si se hace evidente una infección secundaria.²⁵ Así, el empleo de tetraciclina (250mg/ 2 veces al día durante por lo menos una semana) puede estar indicado en la EM relacionado con *Mycoplasma pneumoniae*.^{7,23}

En los casos de EM moderados o más graves debe recurrirse, si no está contraindicada, a la administración de corticoides sistémicos, sobre todo en los estadios precoces de la enfermedad. Se administrarán 1mg/kg de peso/día de prednisona durante varios días, disminuyendo la dosis paulatinamente. Algunos autores han obtenido buenos resultados utilizando 150mg/d de levamisol^{1,19} durante 3 días consecutivos, solo o asociado a corticoides, aunque no hay que olvidar los efectos indeseables como rash cutáneo, debilidad, mialgia, alteraciones del gusto e insomnio, que puede producir este fármaco.¹

En los casos de SSJ y de Lyell se requiere un tratamiento hospitalario, con un riguroso control del equilibrio hidroelectrolítico y tratamiento sistémico con corticoides, aunque el uso de este último provoca controversia entre distintos autores.^{4,6}

El EMAH, además de ser un dilema clínico, también plantea gran controversia en cuanto a su tratamiento, no existiendo un protocolo claro. Se recomienda, en estos casos, un tratamiento profiláctico extremando las medidas de higiene oral, el uso de colutorios de clorhexidina al 2% como antiséptico y si es necesario, corticoides tópicos y lidocaína al 2%. El empleo profiláctico de aciclovir sistémico durante varios meses seguidos parece prevenir las recurrencias, según numerosos autores.^{1,27} Dosis de aciclovir de 400mg/ 2 veces al día durante 6 meses parecen tener buenos resultados terapéuticos.^{3,7} Asimismo, dosis de 200mg/5 veces al día parecen ser eficaces siempre que se instaure el tratamiento cuando comienzan las lesiones por VHS.^{1,7} El empleo de valaciclovir (500mg/ 2 veces al día)⁷ y famciclovir (125 mg/2 veces al día)⁵ debe ser probado en pacientes que no respondan al aciclovir.^{9,11}

En caso de fracaso debe considerarse el empleo de corticoides sistémicos. El uso de prednisona en dosis de 10-30 mg diarios de forma discontinua ha demostrado ser eficaz y si es necesario puede combinarse con un tratamiento hospitalario.¹ Sin embargo, su empleo en estos casos también es controvertido. Su uso parece disminuir la resistencia del paciente al VHS, aumentando la frecuencia de los brotes de EM y su cronicidad.^{4,11,18} Asimismo, el empleo de corticoides parece no acelerar el proceso de curación y puede inducir serias complicaciones como infección, leucopenia, sangrado gastrointestinal y retención de líquidos.²⁰

En alérgicos al aciclovir o en los casos en los que este fármaco o los corticoides no hayan resultado eficaces, puede plantearse el uso de azatioprina, sola o combinada con la prednisona, para disminuir los efectos adversos de los corticoides.^{1,18} En estos casos, también se han probado antimetabólicos (hidroxicloroquina y mepacrine)^{11,18} ciclosporinas, talidomida,^{1,23} ciclofosfamida,³ levamisol,³ dapsona, interferón α ⁷ y micofenolato mofetil²⁶ que aunque han resultado beneficiosos en algunos pacientes, no existe evidencia suficiente que garantice su efectividad, por lo que su uso es aún muy limitado.¹¹

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Como ya ha sido mencionado, el EM es un proceso autolimitado, que cursa con una clínica moderada o leve, pero cuyas recurrencias son altas. En la mayoría de los casos no se producen complicaciones y suele revertir el proceso sin


secuelas.^{4,9} Sin embargo, se ha descrito algún caso de adhesión labial secundario a eritema multiforme, producidas por la ulceración oral dolorosa, que asociada a la deshidratación, limita el movimiento y permite su formación.²⁰

El SSJ y la NET son procesos severos, que conllevan hospitalización en la mayoría de los casos y en las que pueden surgir complicaciones como estenosis esofágica, disfagia, malnutrición y problemas oculares como simbléfaron, queratoconjuntivitis y opacificación corneal.⁹ La tasa de mortalidad para el SSJ se sitúa en torno al 10%, y para la NET se sitúa entre el 25-75% según distintos autores.⁴

CONCLUSIONES

- El Eritema Multiforme (EM) se define como una enfermedad aguda de piel y mucosas que se manifiesta con lesiones multiformes.
- Actualmente existen evidencias de que el EM (tanto menor como mayor) y el SSJ y la NET no pertenecen a un mismo desorden inmunológico.
- La etiología es aún desconocida y se han descrito diver-

sos desencadenantes de la enfermedad. El EM se encuentra frecuentemente asociado con un origen infeccioso, estando implicado el virus del herpes simple (VHS) en el 70% de los casos recurrentes (EMAH).

- El diagnóstico es fundamentalmente clínico y suele ser tardío en la mayoría de las ocasiones. El conocimiento de esta patología y de sus características, es de vital importancia para el correcto control de la enfermedad.
- En aquellos casos en los que únicamente existen lesiones orales, el papel del odontólogo en el diagnóstico es fundamental ya que otros especialistas no suelen identificar fácilmente la patología dentro de la cavidad oral.
- El tratamiento consistirá, si es posible, en eliminar la causa. En las formas menores o leves es sintomático y en los casos más graves debe recurrirse a la administración de corticoides tópicos/sistémicos. En el EMAH, se recomienda además el empleo de aciclovir sistémico durante varios meses seguidos para prevenir las recurrencias. Dosis de aciclovir de 400mg/ 2 veces al día durante 6 meses parecen tener buenos resultados terapéuticos. 

BIBLIOGRAFÍA

1. Campo Trapero J, Cancela Rodríguez, P, Caballero Esquivias FJ, García López MP, Esparza Gómez G. *Eritema multiforme asociado al virus herpes (EMAH): ¿Nueva entidad clínica?* Arch Odontotomatol 2002; 18(8): 515-522.
2. Ayango L, Rogers R. *Oral manifestations of erythema multiforme.* Dermatol Clin 2003; 21: 195-205.
3. Farthing P, Bagán JV, Scully C. *Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme.* Oral Dis 2005; 11: 261-267.
4. Gavaldá-Esteve C, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R. *Eritema multiforme. Revisión y puesta al día.* RCOE 2004; 9(3): 415-423.
5. Williams PM, Conklin RJ. *Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis.* Dent Clin North Am 2005; 49: 67-76.
6. Auquier-Dunant A et al. *Correlations between clinical patterns and causes of Erythema Multiforme majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis.* Arch Dermatol 2002; 138: 1019-1024. (www.archdermatol.com).
7. Scully C, J. Bagán JV. *Oral mucosal diseases: Erythema multiforme.* Br J Oral Maxillofac Surg. 2008; 46 : 90-95.
8. Serra-Baldrich E. *Eritema multiforme.* (www.actualidaddermatol.com. Art. 1399.)
9. Al-Johani K, Fedele S, Porter S. *Erythema multiforme and related disorders.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103(5): 642-654.
10. Bagán Sebastián JV. *Lesiones víricas y bacterianas de la mucosa oral. Enfermedades ampollares de la cavidad oral (III): Eritema multiforme, dermatitis herpetiforme y epidermolisis ampollar.* En Bagán Sebastián JV, Ceballos Salobreña A, Bermejo Fenoll A, Aguirre Urizar JM, Peñarocha Diago M. *Medicina Oral.* Barcelona: Masson, 1995: 119 y 234-240.
11. Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT. *Erythema Multiforme.* Am Fam Physician 2006; 74(11): 1883-1888. (www.aafp.org/afp).
12. Hong JA, Bisognano JD. *Metropol succinate therapy associated with erythema multiforme.* Card J 2009; 16(1):82-83. (www.cardiologyjournal.org).
13. Lam J, Ulloa-Gutiérrez R. *Eritema multiforme asociado a la varicela.* An Pediatr 2008; 69(3): 279-291.
14. Cauza K, Hinterhuber G, Mann U, Horvat R, Rappersberger K, Wolff K, Foedinger D. *Internalization via plasmalemmal vesicles: a route for anti-desmoplakin autoantibodies into cultured human keratinocytes.* Exp Dermatol. 2003 ;12:546-54.
15. Huff JC, Weston WL. *Recurrent erythema multiforme.* Medicine(Baltimore) 1989; 68(3): 133-140.
16. Leigh IM, Mowbray JF, Levene GM, Surtherland S. *Recurrent and continuous erythema multiforme- a clinical and immunological study.* Clin Exp Dermatol 1985; 10: 58-67.
17. Kath J, Livneh A, Shemer J, Danon Y, Peretz B. *Herpes simplex-associated erythema multiforme (HAEM): a clinical therapeutic dilemma.* Pediatr Dent 1999; 21(6): 359-367.
18. Farthing PM, Maragou P, Coates M, Tatnall F, Leigh IM, Williams DM. *Characteristics of the oral lesions in patients with cutaneous recurrent erythema multiforme.* J Oral Pathol Med 1995; 24: 9-13.
19. Barret AW, Scully C, Everson JW. *Erythema Multiforme involving gingiva.* J Periodontol 1993; 64(9): 910- 911.
20. Moreira M, Haj M, Malaco P. *Lip adhesion. An unusual complication of erythema multiforme.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 88(2): 167-169.
21. Kimberlin DW, et al. *Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease.* J Infect Dis. 1996 Dec; 174(6):1162-7.
22. Krippaehne JA, Montgomery MT. *Erythema multiforme: a literature review and case report.* Spec Care Dentist 1992 May-Jun; 12(3): 125-130.
23. Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Malleville J, Taïeb A. *Diagnosis, classification and management of Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome.* Arch Dis Child 2002; 83: 347-352.
24. Grosber M et al. *Recurrent erythema multiforme in association with Mycoplasma pneumoniae infections.* J Am Acad Dermatol 2007; 56(5): 118-119.
25. Bsoul SA, Huber MA. *Clinical images in oral medicine. Erythema Multiforme.* Quintessence Int 2005; 36 (4): 314-315.
26. Davis M, Royers R, Pittelkow M. *Recurrent Erythema Multiforme/Stevens-Johnson Syndrome. Response to Mycophenolate mofetil.* Arch Dermatol 2002; 138(2): 1547-1550. (www.archdermatol.com)
27. Woo S, Challacombe S. *Management of recurrent oral herpes simplex infections.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103(suppl 1): s12-s18.