

Eritema multiforme bucal, un padecimiento a considerar en el diagnóstico diferencial de enfermedades vesiculoampollares crónicas y recurrentes.

A propósito de un caso

Aleja Mancheno-Valencia^{1*}, María Elisa Vega-Memije², Sonia Toussaint-Caire², Eduwiges Martínez-Luna², Marisol Díaz-Lozano², Iris Galván-Martínez², Gylari Calderón-Pacheco² y Adalberto Mosqueda-Taylor³

¹División de Dermatología y de ²Dermatopatología, Hospital General «Dr. Manuel Gea González» SSA, México D.F., México; ³Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, México, D.F., México

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 23 años de edad que fue referida con un cuadro de úlceras orales de aproximadamente 18 meses de evolución, diagnosticado finalmente como eritema multiforme (EM). Durante este lapso recibió múltiples diagnósticos y tratamientos, sin obtener la resolución del cuadro clínico. La paciente presentaba el antecedente de infecciones frecuentes por virus de herpes simple (VHS) en boca, y aparentemente los medicamentos recibidos contribuyeron a perpetuar los signos y síntomas de EM. La paciente presentó una rápida mejoría al suspender los medicamentos, y se prescribió un tratamiento antiviral para los episodios de infección por VHS.

PALABRAS CLAVE: Eritema multiforme. Infección por virus de herpes simple. Reacciones adversas a medicamentos.

Abstract

We present the case of a 23-year-old woman who was referred with an 18-month history, of oral ulcers finally diagnosed as erythema multiforme (EM). During this time she received multiple diagnoses and treatments, without resolution of the symptoms. The patient had a history of frequent infections by herpes simplex virus (HSV) in mouth, and apparently the drugs used to control it extended the signs and symptoms of EM. The patient showed rapid improvement after discontinuation of the drugs, and treatment for episodes of HSV infection was prescribed.

KEY WORDS: Erythema multiforme. Herpes simplex virus infection. Adverse drugs effects.

Introducción

Las lesiones ulcerativas de la mucosa bucal representan una de las principales causas de consulta en estomatología, sólo superadas por las enfermedades de los dientes y sus estructuras de soporte y los trastornos de la oclusión.

Existen numerosas enfermedades, tanto de naturaleza local como sistémica, que pueden manifestarse

como ulceración de la mucosa bucal, entre las que se pueden citar las úlceras de etiología traumática, estomatitis aftosa recurrente, infecciones diversas (herpes simple, citomegalovirus (CMV), micobacteriosis, micosis profundas, etc.), enfermedades mucocutáneas diversas (liquen plano, pénfigo vulgar, penfigoide de membrana mucosa, etc.), reacciones medicamentosas y diversos tipos de neoplasias malignas (carcinoma escamocelular, linfomas, etc.). El pronóstico es distinto para cada caso, por lo que el diagnóstico constituye la piedra angular para normar la conducta específica y lograr la curación o el control adecuado de la enfermedad sin detrimento de la calidad de vida, costo económico y demás alteraciones consecuentes a un

Correspondencia:

*Aleja Mancheno-Valencia
División de Dermatología
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Calzada de Tlalpan, 4800
Col. Sección XVI, C.P. 14030, México, D.F.
E-mail: aleja_mv@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 22-04-2012

Fecha de aceptación: 10-05-2012



Figura 1. Úlceras y erosiones en (A) borde bermellón superior e inferior, (B, C y D) mucosa oral móvil.

manejo inadecuado que conduce a mayor tiempo de evolución de dichas enfermedades.

Presentación del caso clínico

El propósito de este artículo es presentar el caso de una paciente de sexo femenino de 23 años de edad, quien acudió al servicio de dermatología de un hospital general por presentar múltiples lesiones en mucosa de cavidad oral y piel de extremidades superiores. La paciente presentaba afección del borde bermellón superior e inferior y mucosa oral móvil, caracterizada por úlceras y erosiones de formas y tamaños variados, algunas de ellas confluentes, de bordes irregulares, mal definidos, con fondo cubierto por fibrina. En el

borde bermellón inferior se observó una costra hemática y algunas erosiones (Fig. 1). En el dorso y palma de ambas manos presentaba cuatro lesiones de aspecto papular, hipopigmentadas con respecto a la piel circundante, de aproximadamente 3 mm de diámetro, con bordes bien definidos. La paciente refirió haber iniciado el padecimiento 18 meses antes, con sensación de ardor en la piel y mucosa oral, que 3 días después comenzó a manifestarse de acuerdo con la descripción previa, además de ampollas de manera ocasional en tronco y extremidades, las cuales se rompían fácilmente y se resolvían dejando manchas hipercrómicas. La paciente refirió la presencia de exacerbaciones y remisiones, las cuales no asoció con factores desencadenantes. Acudió con varios médicos

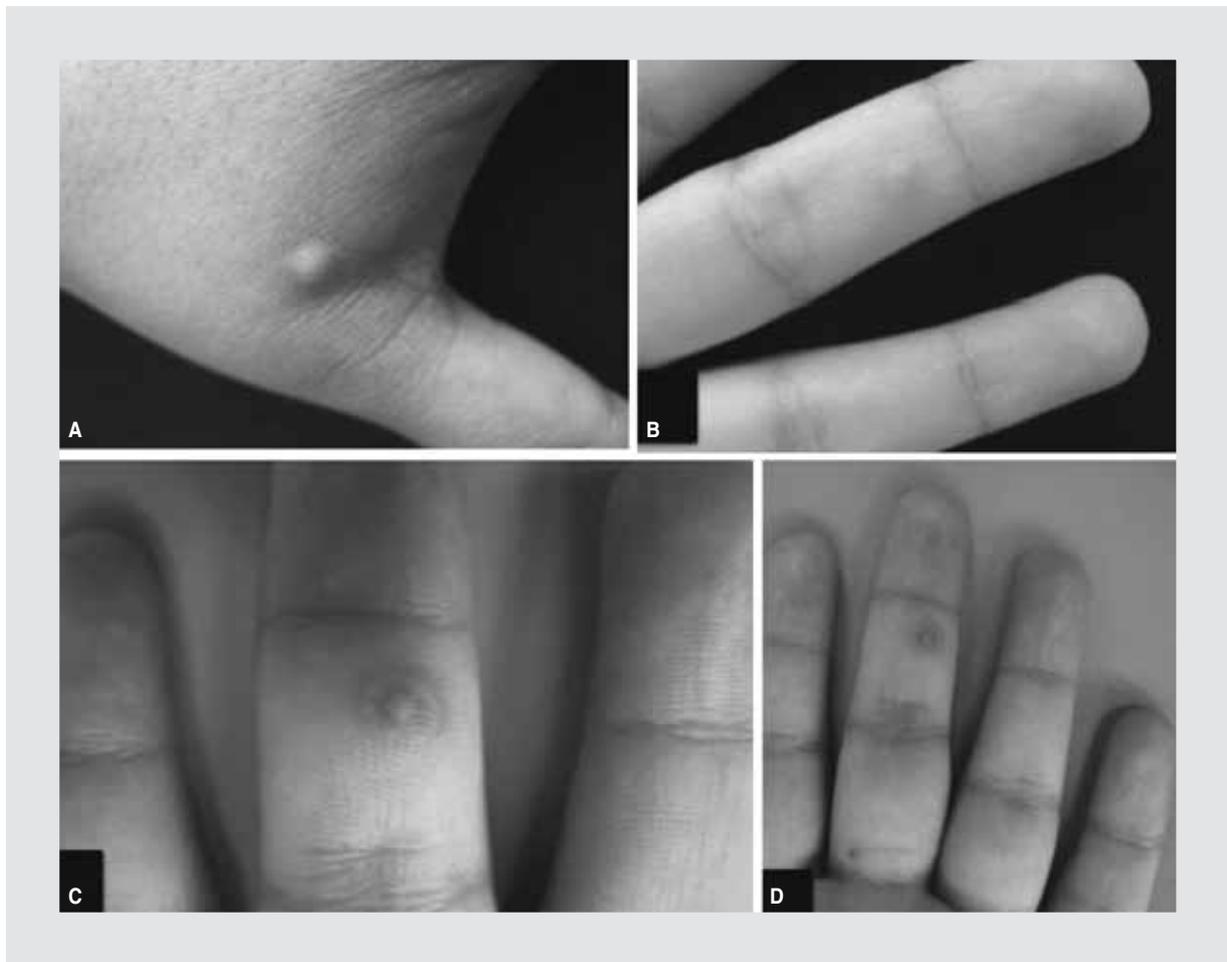


Figura 2. Cambios en los hallazgos cutáneos, pápulas eritematosas (A y B) y lesiones en «diana de tiro» 24 horas después (C y D).

en ese lapso, recibiendo los diagnósticos de infección (viral, bacteriana, micótica) y pénfigo vulgar (sin estudio histopatológico), y, consecuentemente, fue multitratada con gran cantidad de medicamentos, tales como: lincomicina, claritromicina, ibuprofeno, cetirizina, nimesulida, cefalexina, paracetamol, naproxeno sódico, diclofenaco, limeciclina, trimetoprima con sulfametoxazol, ranitidina, butilioscina y complementos alimenticios, entre otros, sin presentar mejoría. Se programó para realizar una biopsia, y a las 24 h se observaron cambios en las lesiones de aspecto papular presentes en manos, las cuales se encontraban ligeramente aplanadas, con un halo hipopigmentado sobre una base eritematosa, con aspecto «en blanco de tiro» (Fig. 2). Al interrogatorio dirigido refirió cuadros frecuentes de herpes labial asociados ocasionalmente a exacerbaciones de la dermatosis descrita. Se realizó la biopsia de una lesión característica en la mano y se solicitaron pruebas de inmunofluorescencia directa. Se prescribieron medidas generales y se suspendieron todos los medicamentos. Al cabo de 5 días se obtuvieron los resultados del

estudio histopatológico y de inmunofluorescencia, los cuales mostraron la presencia de una dermatitis de interfaz vacuolar con necrosis epidérmica, sin evidencia de daño citopático viral (Fig. 3) y ausencia de depósitos de inmunoglobulinas en piel. La paciente presentó una mejoría notoria en los días subsiguientes y se corroboró el diagnóstico de EM (Fig. 4). En el caso de la paciente se indicó terapia con valaciclovir por vía oral, en el supuesto de presentar pródromos de un nuevo episodio de herpes labial. La dosificación prescrita fue de 2 g cada 12 h por 1 día. Se realizaron controles periódicos por 1 año, durante el cual la paciente requirió recibir el tratamiento mencionado en dos ocasiones, sin llegar a presentar en ninguno de estos episodios un nuevo cuadro de herpes labial o de EM (Fig. 5).

Comentario

Tanto en la piel como en la mucosa bucal se pueden presentar lesiones que reflejan una cantidad innumerable de procesos fisiopatológicos complejos que pueden

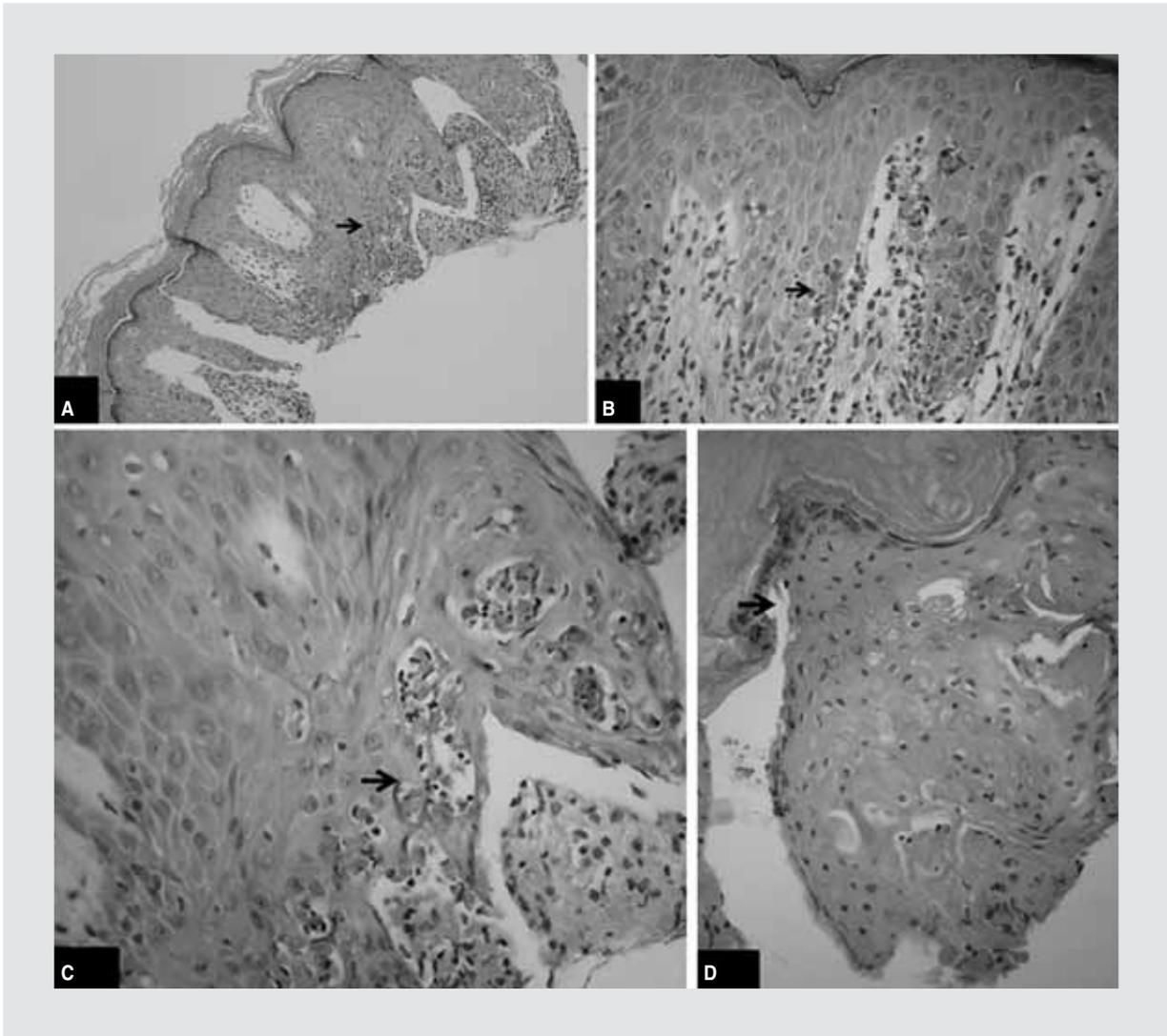


Figura 3. Dermatitis de interfaz vacuolar con necrosis epidérmica (flechas) A: H & E. B-D: 40x. 10x.



Figura 4. Mejoría al séptimo día de la suspensión de medicamentos.



Figura 5. La paciente 3 meses después del diagnóstico de eritema multiforme.

simular diversos estados patológicos. Frecuentemente, olvidamos que la exploración conjunta de piel y mucosas aporta datos valiosos para apoyar o desechar impresiones diagnósticas, guiando decisiones y generando nuevas hipótesis.

El EM se describe como un síndrome mucocutáneo agudo, autolimitado, recidivante, de curso benigno, cuya incidencia se ha estimado entre 0.1-1%¹. Afecta de manera predominante a individuos jóvenes, con ligero predominio en el sexo masculino², aunque hay reportes que informan un mayor número de casos en mujeres^{3,4}. Se han reportado recurrencias hasta en 30% de los casos⁴.

Usualmente se describe en asociación a infección viral recurrente (por virus de herpes simple en 60% de los casos)¹, con presencia de lesiones cutáneas características «en blanco de tiro», las cuales muestran tres zonas concéntricas: un halo eritematoso externo, una zona media pálida, y un disco central eritematovioláceo o con formación de ampolla. Comúnmente, éstas tienen una distribución acral, y el involucro de mucosas diferencia al EM mayor del menor⁵. Entre los agentes infecciosos, el *Mycoplasma pneumoniae* constituye la segunda causa más frecuente de EM, y es la principal en los casos pediátricos. En estos casos la presentación suele ser menos típica y más severa.

En aproximadamente 20% de los casos de EM se puede responsabilizar a algún medicamento como

factor desencadenante⁴. Las enfermedades infecciosas podrían aumentar el riesgo de efectos adversos por medicamentos. Esto podría deberse, en algunos casos, al afectar las vías de eliminación de fármacos⁶.

Es interesante mencionar que, aunque la presentación intrabucal del EM generalmente se asocia a la presencia de lesiones cutáneas, con menor frecuencia se puede presentar de manera única en la mucosa bucal y en ocasiones preceder a la enfermedad cutánea. Se estima que las lesiones bucales se presentan en 85-92% de los casos⁷. Las principales formas de presentación en esta región anatómica son como lesiones ulceradas en mucosa yugal, costras serohemáticas en labios que sangran fácilmente y ulceraciones irregulares en el dorso de la lengua^{8,9}. La condición puede afectar también a otras mucosas, ocasionando dificultad para la alimentación, fotofobia y disuria.

En los casos en que se sospecha de reacciones no inmediatas a medicamentos, se apoya la teoría de que en las entidades ampollosas menos severas (como es el caso del EM) hay una mayor probabilidad de que éstas hayan sido inducidas por un virus¹⁰, a diferencia de otros cuadros tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Al parecer, la interacción entre las enfermedades virales y el sistema inmune cumple un papel determinante en algunas de las entidades inducidas por fármacos. Los virus pueden interactuar con el sistema inmune a varios niveles: durante el metabolismo de fármacos, durante la presentación de un fármaco a linfocitos por células dendríticas, y durante la generación de citocinas y quimiocinas en la respuesta efectora^{11,12}. Los productos microbianos conservados pueden interactuar con receptores *toll-like* e inducir la maduración de células dendríticas, y esto podría ser relevante para incrementar el riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad asociadas a virus de Epstein-Barr (VEB), virus de herpes humano (VHH) y VIH^{8,13,14}.

Los medicamentos que con mayor frecuencia se han implicado en reacciones de tipo EM son carbamacepina, barbitúricos, hidantoína, medios de contraste yodados, fenobarbital, inhibidores de la transcriptasa reversa, salicilatos, penicilina, sulfonamidas y tetraciclinas¹⁵⁻¹⁷.

La histopatología de las lesiones iniciales de EM en piel revela un infiltrado inflamatorio perivascular superficial leve por linfocitos e histiocitos con edema intersticial y extravasación de eritrocitos en dermis papilar. Hay necrosis individual de queratinocitos basales y suprabasales, disqueratosis, alteración vacuolar importante y presencia de linfocitos en la unión dermoepidérmica. Característicamente, la capa córnea conserva su

patrón en red de canasta. En las lesiones tardías la necrosis epidérmica es más marcada y confluyente, así como el daño de interfaz vacuolar, por lo que se llega a formar una hendidura subepidérmica y eventualmente una ampolla. El infiltrado inflamatorio es más intenso y hay mayor extravasación de eritrocitos^{11,12,17}. En los casos de EM relacionado con fármacos se observan más queratinocitos necróticos en el acrosiringio y la presencia de eosinófilos en el infiltrado dérmico^{15,18}. A nivel de la mucosa bucal no existen hallazgos que permitan establecer el diagnóstico de esta entidad, por lo que las biopsias de esta región son útiles para descartar otras posibilidades diagnósticas como pénfigo vulgar, penfigoide de membranas mucosas, aftas y procesos infecciosos diversos.

En general, se puede hablar de dos patrones histológicos a nivel cutáneo: a) predominio del patrón inflamatorio con infiltrado liquenoide y necrosis epidérmica de predominio en capa basal, y b) patrón necrótico en el cual la necrosis epidérmica es mayor, con mínimo infiltrado inflamatorio. El patrón inicial se relaciona con EM mayor, mientras que el segundo se relaciona con síndrome de Stevens-Johnson y secundario a medicamentos¹⁹.

La reacción en cadena de la polimerasa revela el ADN-VHS en piel lesional de la mayoría de pacientes con EM, y las lesiones de piel son positivas para interferón γ ²⁰.

La terapia de primera línea se basa en la prevención de la recurrencia de infecciones causadas por VHS²¹. Debido a la patogénesis de esta enfermedad, se deduce que la intervención temprana resulta de beneficio²². Valaciclovir administrado ante los primeros síntomas de herpes labial reduce la duración del episodio, así como el dolor y disconfort. El régimen oral de valaciclovir de 1 día (2 g/12 h) ha demostrado ser una opción de tratamiento segura y efectiva, y ofrece la ventaja adicional de tener un esquema de administración simple y conveniente²³.

En conclusión, la presencia de úlceras crónicas de la mucosa oral con frecuencia lleva inicialmente a considerar como su causa a enfermedades vesiculares autoinmunitarias. Es importante notar los detalles que permiten orientar la sospecha diagnóstica, por lo que es fundamental obtener una adecuada historia clínica, con particular atención en los antecedentes de uso de medicamentos y de infecciones virales. El EM es un diagnóstico que se debe mantener presente en estos casos, ya que este proceso patológico puede actuar como «un gran imitador». El tomar una biopsia de la

lesión permitirá obtener datos valiosos, y probablemente sea la herramienta auxiliar más útil para descartar los principales diagnósticos diferenciales.

Bibliografía

- Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:763-75.
- Wetter DA, Davis MDP. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:45-53.
- Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol.* 1993;128:542-5.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002;138(8):1019-24.
- Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J.* 2008;84:60-5.
- Carducci M, Latini A, Acierno F, Amantea A, Capitano B, Santucci B. Erythema multiforme during cytomegalovirus infection and oral therapy with terbinafine: a virus-drug interaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(2):201-3.
- Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin North Am.* 2005 Jan;49(1):67-76, viii
- Farthing P, Bagan JV, Scully C. Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme. *Oral Dis.* 2005;11:261-7.
- Gonçalves LM, Bezerra Júnior JRS, Cruz MCFN. Clinical evaluation of oral lesions associated with dermatologic diseases. *An Bras Dermatol.* 2009;84(6):585-92.
- Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19:80-90.
- Levy M. The combined effect of virus and drugs in drug-induced diseases. *Med Hypotheses.* 1984;14:293-6;11.
- Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:255-60.
- Descamps V, Mahe E, Houhou N, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol.* 2003;148:1032-4.
- Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1:311-6.
- Martin T, Hui LI. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J.* 2008;121:756-61.
- Crowson AN, Brown TJ, Magro CM. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:407-28.
- Zohdi-Mofid M, Horn TD. Acrosyringial concentration of necrotic keratinocytes in erythema multiforme: a clue to drug etiology. *Clinicopathologic review of 29 cases.* *J Cutan Pathol.* 1997;24:235-40.
- Ramdiyal PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. *J Clin Pathol.* 2009;62:493-504.
- Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol.* 1995;131:1268-72.
- Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol.* 1999;113:808-15.
- Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:561-72.
- Spruance SL, Wenerstrom G. Pathogenesis of recurrent herpes simplex labialis, IV: maturation of lesions within 8 hours after onset and implications for antiviral treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58:667-71.
- Spruance S, Jones T, Blatter M, et al. High-dose, short-duration, early valaciclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(3):1072-80.