

Eritema Multiforme: Definición, terminología, clasificación y espectro

Mario A. Marini*, Mariano G. Marini**

* Profesor Titular de Dermatología, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Británico de Buenos Aires

** Médico del último año de la Carrera de Médico Especialista en Dermatología, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Sede Hospital Británico

Correspondencia: Dr. Mario Marini

Perdriel 74, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400 (int. 6598)

mmarini@fibertel.com.ar

Introducción

Hebra¹ en 1860 describió al eritema multiforme menor (EM menor) bajo la denominación de "eritema exudativo multiforme". Fue Bazin² en 1862 el que le agregó la sintomatología sistémica y el compromiso mucoso, constituyéndose así el eritema multiforme mayor (EM mayor). Feissinger y Rendu³ en 1917 y Stevens y Johnson⁴ en 1922 reconocieron un síndrome con predominio óculo-mucoso, que hoy lleva el nombre de estos dos últimos autores (SSJ).

Thomas⁵ en 1950 reunió a estas enfermedades en dos grupos: el EM menor por un lado y el EM mayor (con el SSJ como variedad) por el otro; al que en 1956, se le agregó la "necrolisis epidérmica tóxica" (NET), descrita por Lyell⁶.

Con fines didácticos se podría resumir que hasta avanzado el siglo XX, el EM estaba integrado por una variedad clínica cutánea leve, autorresolutiva, con tendencia a recaer y de muy buen pronóstico: el EM menor; y otra variedad cutáneo-mucosa severa, con compromiso general: el EM mayor; dentro del cual se incluían dos formas clínicas serias: el SSJ y la NET, interpretadas como grados de severidad de una misma enfermedad.

Durante esa época, parte de la confusión radicó en considerar al EM mayor y al SSJ como sinónimos, error que aún persiste en algunas escuelas.

A partir de 1993, con el advenimiento de estudios cooperativos⁷ y con el avance de los conocimientos etiopatogénicos, este capítulo comenzó a sufrir importantes cambios conceptuales. Se reordenaron, desde el punto de vista nosológico las dermatosis existentes; se crearon nuevas entidades como consecuencia de la observación de formas de su-

perposición y pasaje entre las variedades clásicas; se las denominaron con otros términos de acuerdo con la nueva ubicación nosológica y se propuso eliminar a una de las variedades clínicas clásicas.

Pero el hecho destacado fue el progreso que experimentó la terapéutica de las formas graves, gracias al advenimiento de nuevos conocimientos en el campo de la patogenia y al mejoramiento de los cuidados generales de estos pacientes.

El médico debe estar al tanto de estos cambios, ya que cada una de las ocho formas clínicas de EM tienen sus tratamientos específicos y que las variedades severas son causa de emergencia médica. El profesional debe actuar de manera rápida y con certeza para evitar serias complicaciones y aún la muerte del paciente, con un lógico enfoque médico multidisciplinario.

Definición

El **eritema multiforme (EM)** es un síndrome que abarca a un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias agudas de la piel y las mucosas, con o sin compromiso sistémico. Puede ser desencadenado por múltiples causas (infecciosas, farmacológicas) y obedece a mecanismos inmunes.

Compromete a todas las razas y a ambos sexos, con ligero predominio por el masculino. Puede observarse en todas las etapas de la vida, con mayor incidencia entre los adultos y está relacionada con determinados HLA: B12 - B15 - B35 - B62 - A33 - DR53 - DQ31 - DQ3.

Este síndrome involucra a cuatro formas clínicas

clásicas: EM menor, EM mayor, **síndrome de Stevens-Johnson** y **necrolisis epidérmica tóxica**, a las que en los últimos años se le han agregado nuevas variedades: **inclasificado** y **de superposición**.

Es autorresolutivo, con tendencia a recurrir y de acuerdo con las características de las recaídas, se lo puede llegar a clasificar en **EM recurrente** o **EM persistente**. El pronóstico es variable según la forma clínica de presentación.

Terminología, clasificación y ubicación nosológica

En los principales textos dermatológicos de la actualidad^{8,9,10,11}, existe la tendencia a reunir a las cuatro dermatosis clásicas que integran este capítulo en dos grupos separados debido a las características etiopatogénicas; clínicas; patológicas; evolutivas; de pronóstico y tratamiento particulares.

Desde el polo leve al severo, por un lado se agrupan al EM menor y al EM mayor y por el otro al SSJ y a la NET (Figura 1).

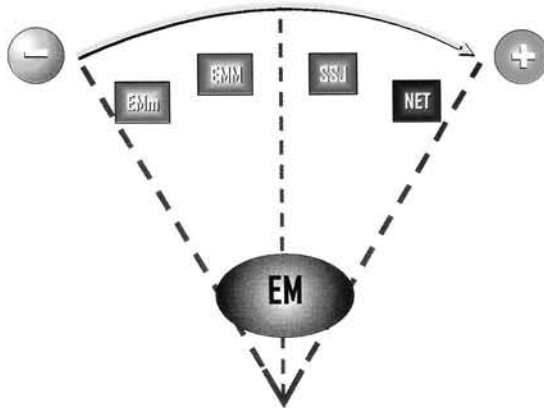


Figura 1.

El EM menor y el EM mayor corresponderían a distintos grados de severidad de una misma enfermedad, desencadenada por infecciones (virus del herpes simple), con una clínica donde predominan las lesiones en escarpela y la histopatología está representada por un patrón inflamatorio liquenoi-de con exocitosis y mínima necrosis de células basales (vía CD8 +). Poseen tendencia a recidivar y el pronóstico es favorable.

El SSJ y la NET, formas clínicas cutáneo-mucosas graves, que para la mayoría de los autores también serían grados de severidad de una misma enfermedad. Son desencadenadas por fármacos, con patrones clínicos de tipo eritemato-purpúricos y ampollares extendidos, con tendencia de la epidermis a

desprenderse y dejar áreas desnudas, debido a una apoptosis masiva de los queratinocitos (vía Fas - Fas ligando, calprotectina, TNF- α - TNF R). En cambio para unos pocos autores¹², el SSJ y la NET corresponderían a entidades separadas con rasgos propios que les permitirían mantener cierta individualidad.

Hasta aquí, la división en dos grupos separados parecería lógica; sin embargo, la frecuente observación de pacientes con formas de transición entre algunas de estas variedades clínicas (10 - 20 % de los adultos y en mayor porcentaje en los niños)¹¹, hace que aún persista el criterio de incluir a las cuatro variedades clásicas dentro del abanico del EM, a la que se le agregaron nuevas entidades. A la forma que cabalga entre el EM mayor y el SSJ se la denominó EM **inclasificado** y a la forma de pasaje entre el SSJ y la NET como **síndrome de superposición** 13 (Figura 2).

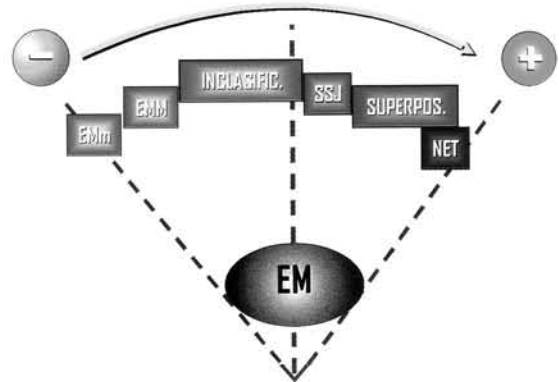


Figura 2.

Por lo tanto, las variedades que integran actualmente el espectro continuo del EM, que se extiende desde un extremo leve (benigno), al otro severo (en ocasiones mortal) y sus interrelaciones, son graficadas en la Figura 3.

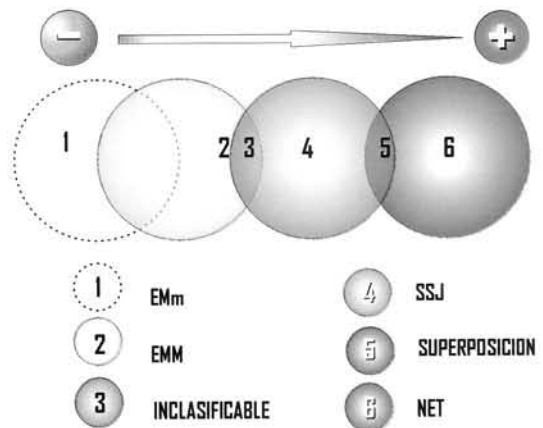


Figura 3.

Algunos autores reúnen dentro del término EM solamente a las variedades menor y mayor, es decir, cuando se hable de EM se estará mencionando únicamente al EM menor y al EM mayor; prefiriendo denominar a las tres variedades severas (SSJ, SSJ/NET y NET) bajo el título común de "necrosis epidérmica diseminada aguda", para diferenciarlo del anterior 14 (terminología que no prosperó). De esta manera se está separando en forma terminante a ambos grupos por sus características etiopatogénicas y clínico-patológicas, desconociendo a la forma que cabalga entre el EM mayor y el SSJ (EM inclasificado), siendo ésta una variedad frecuente de observar en la actualidad.

Preferimos reservar el término EM únicamente para el menor, el mayor y el inclasificado, utilizando simplemente la denominación SSJ y NET para estas dos entidades, sin anteponer EM ("EM tipo SSJ-NET" o "EM variedad SSJ-NET") y llamar síndrome de superposición a la variedad que cabalga entre el SSJ y la NET.

En 2002, una propuesta de clasificación realizada por el Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR) Study Group¹³, excluye del capítulo al EM menor como una entidad individual con rasgos propios, a la que luego se le sumaron otros autores^{12,15}. Sin embargo consideramos que existen pacientes, que por las características generales de su enfermedad, se los puede diagnosticar, sin lugar a dudas, como EM menor y ser tratados como tal. Por lo tanto proponemos mantener las seis variedades dentro del espectro continuo del EM, estando el EM menor en íntima relación con el EM mayor.

A esta enfermedad inflamatoria aguda, también se la puede clasificar desde el punto de vista clínico evolutivo, de acuerdo con las características de las recaídas en EM recurrente y en EM persistente (o continuo). El EM recurrente se caracteriza por brotes que duran en promedio 14 días (generalmente con aspecto clínico-patológico de tipo EM menor o EM mayor), intercalados por periodos de latencia. Se observa en adultos jóvenes (igual en hombres que en mujeres) y se lo relaciona con HLA DQ W3 B35 - B62 - DR53. Presentan un promedio de 6 brotes anuales y una evolución crónica (de alrededor de 10 años), especialmente si reciben fármacos inmunosupresores. El virus del herpes simple (HSV), confirmado en las lesiones cutáneas en más del 90% de los casos, tendría un importante papel protagónico en el desarrollo de las recurrencias de la enfermedad^{16,17,18,19,20}. (Figura 4)

La forma persistente o continua, es una rara varie-

dad que se caracteriza por brotes subintrantes de lesiones asimilables a las formas clásicas de EM inclasificables o SSJ, acompañada de neutropenia, hipocomplementemia y complejos inmunes circulantes. La etiología más frecuente es el Epstein Barr virus (EBV) y se deben investigar neoplasias (gástrica-renal), aunque no siempre se puede detectar causa desencadenante^{19,21}. (Figura 4)

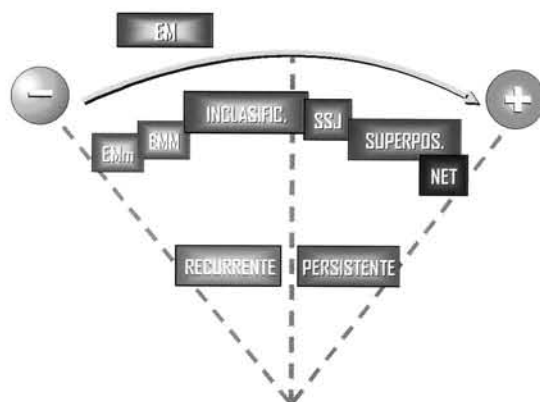


Figura 4.

Espectro del EM

Dentro del espectro continuo del EM, se distinguen diferentes variedades clínicas (Figura 4). A las cuatro formas clásicas, desde el polo de menor compromiso al más severo: EM menor, EM mayor, SSJ y NET, se les agregaron dos nuevas formas: EM inclasificado (EM mayor / SSJ) y de superposición (SSJ / NET); quedando el abanico del EM constituido en base a los conceptos actuales, de la siguiente manera: EM menor, EM mayor, EM inclasificado, SSJ, síndrome de superposición y NET. Además, existen dos subtipos evolutivos de EM de acuerdo con las características de las recaídas: EM recurrente y EM persistente.

Es importante aclarar que el EM menor se incorpora en parte al EM mayor, como expresiones de una misma enfermedad.

Se debe reconocer la existencia de la variedad inclasificada de EM, por la frecuente observación de pacientes con características generales que cabalgan entre el EM mayor y el SSJ.

Si bien el EM inclasificado comparte rasgos de ambas entidades, por lo general tiende a inclinarse más hacia el lado del EM mayor que hacia el SSJ, por presentar más puntos de coincidencia con el primero que con el segundo¹³. Lo destacado del EM inclasificado, es la posibilidad que tiene de reunir distintos aspectos etiopatogénicos y clínico-pa-

tológicos de ambos lados del espectro (que serían difíciles de interpretar de otra manera), convirtiéndose de esta manera en el "eslabón perdido" del capítulo y que sin su existencia, el mismo ya se hubiese fragmentado en dos partes. Del lado severo del abanico, se agrupan tres síndromes, que son interpretados como variantes de severidad de una misma enfermedad: SSJ, síndrome de superposición y NET. No es infrecuente observar formas de pasaje entre ellos, evolucionando siempre hacia el extremo de mayor severidad (SSJ→NET).

→Lo importante de conocer todo esto y poder encuadrar al paciente dentro de una de las ocho formas clínicas, es que cada una de ellas tiene su tratamiento particular.

Otro tópico interesante es reconocer el predominio de las causas desencadenantes de este grupo de enfermedades, para evitar pérdida de tiempo y estudios innecesarios¹³. (Ver Tabla 1).

Tabla 1

Varietades de EM y sus causas desencadenantes					
EM menor	EM mayor	EM Inclasificado	SSJ	Síndrome de Superposición	NET
Virus de Herpes Simple-(I) Mycoplasma pneumoniae			Farmacos		
EM recurrente			EM persistente		
Virus de Herpes Simple-(I)			Epstein Barr Virus, Neoplasias		

Este grupo de dermatosis aún no encontró el adecuado equilibrio nosológico final; la exacta interrelación entre ellas es controversial, como así también su patogénesis que está incompletamente entendida y el tratamiento de las formas más severas que no siempre responden de la manera esperada. Si bien todavía existen puntos poco claros, los progresos que experimentó este capítulo en los últimos años fueron muy grandes.

Bibliografía

- 1- von Hebra F. Acute exantheme und hautkrankheiten. Handbuch der Speciellen Pathologie und Therapie. Erlangen: Verlag von Ferdinand von Enke, 1860:198-200.
- 2- Bazin E: Leçons Theoriques sur les Affections Genériques de la Peau. Paris, Delahaye, 1862.
- 3- Feinssinger N, Rendu R. Sur un syndrome caractérisé par l'inflammation simultanée de toutes les muqueuses externes coexistent avec une éruption vésiculeuse des quatre membres, non douloureuse et non récidivante. Paris Méd

- 1917; 25:54-58.
- 4- Stevens AH, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Am J Dis Child 1922; 24: 526-7.
- 5- Thomas BA. The so-called Stevens - Johnson syndrome. BMJ. 1950; 1:1393-7.
- 6- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. Br J Dermatol. 1956; 68:355-61.
- 7- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS *et al*. Clinical Classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129:92-6.
- 8- Fritsch PO, Maldonado RR. Erythema Multiforme en Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th edition. Volumen 1. Ed. McGraw-Hill. London. 1999; pag. 636.
- 9- Tesici A, Roujeau. Eritema polimorfo (erythema multiforme) en Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Dermatología. Volumen 1. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier. Paris. 2002; E-98-265-A-10.
- 10- Tidman MJ, Garzon MC. Vesicubullous Disease en Pediatric Dermatology. 3rd. Ed. Mosby. London 2003; pag 710.

- 11- Breathnach SM. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis en Rook's Textbook of Dermatology. Seventh Edition. Ed. Blackwell. Oxford. UK 2004. pag 44.1
- 12- Revuz JE, Roujeau JC. Toxic Epidermal Necrolysis en Cutaneous Medicine and Surgery, en Arndt K *et al.* Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. USA. 1996. pag 704.
- 13- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L *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.
- 14- Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2 and 3: study of 60 cases. J Am Acad Dermatol. 1985;13:623-635
- 15- Weston W. Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson en Dermatología, en Bologna J, Jorizzo J Rapini RP. Ed Elsevier. Madrid. España. 2004. pag 313
- 16- Huff JC, Weston WL. Recurrent Erythema Multiforme. Medicine. 1989;68:133-140.
- 17- Denguezli M, Täieb A. Érythème Polymorphe Récurrent et infection à Herpès virus simplex. Ann Dermatol Venereol. 1992;119:312-314.
- 18- Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. Br J Dermatol. 1993;128:542-545.
- 19- Marini MA, Remorino L. Nuevo foco en eritema multiforme: tratamiento en base a la nueva clasificación y conocimientos etiopatogénicos. Act Terap Dermatol 2003; 26:356-362.
- 20- Brice SL, Leahy MA, Ong L *et al.* Examination of non-involved skin, previously involved skin and peripheral blood for herpes simplex virus DNA in erythema multiforme. J Cutan Pathol. 1994;21:408-412.
- 21- Leigh IM, Mowbray JF, Levene GM *et al.* Recurrent and continuous erythema multiforme a clinical and immunological study. Clin Experiment Dermatol. 1985;10:58-67.

