

Eritema multiforme oral de origen medicamentoso

Ceballos Salobreña, G. *
Rodríguez Archilla, A. **

* Jefe de Sección. Servicio de Estomatología. Hospital Universitario.
Universidad de Granada.

** Profesor Asociado de Medicina Bucal. Facultad de Odontología.
Universidad de Granada.

RESUMEN: Los autores aportan un caso de un paciente de 28 años de edad con un eritema multiforme mayor oral que apareció tras la ingesta de un fármaco ("Optalidón®").

PALABRAS CLAVE: Eritema multiforme. Fármacos. Manifestaciones orales.

SUMMARY: The authors put forward a case of 28 - year - old man with oral erythema multiforme which appeared after the ingestion of a drug ("Optalidón®").

KEY WORDS: Drugs. Erythema multiforme. Oral manifestations.

INTRODUCCIÓN

El Eritema Multiforme (EM) es un cuadro inflamatorio mucocutáneo de carácter crónico y recidivante. A pesar de ser un proceso poco frecuente (supone el 1% de todos los procesos dermatológicos)⁽¹⁾, debe tenerse muy en cuenta ya que afecta en gran medida la calidad de vida del paciente dejando en ocasiones secuelas irreversibles, e incluso, en algunas formas graves, puede llevar a la muerte del sujeto.

Su mayor incidencia de esta entidad se sitúa entre la segunda y tercera década de la

vida⁽²⁾, aunque se puede observar en niños⁽³⁾. No tiene predilección por algún sexo aunque algunos autores describen una ligera predilección por el sexo masculino⁽⁴⁾. Tiene cierto carácter estacional, manifestándose los brotes clínicos del proceso con mayor frecuencia en otoño y primavera⁽⁵⁾.

Su etiología es desconocida. No obstante, en un gran número de casos, es posible hallar antecedentes de algún factor desencadenante. Grinspan⁽⁶⁾ divide éstos en:

- Drogas.
- Afecciones sistémicas (difteria, tífus, tuberculosis, sífilis, procesos malignos,

etc.).

- Focos sépticos (amigdalinos y dentarios).

- Deficiencias nutricionales (déficit del complejo B).

- Otros factores: menstruación, alcoholismo, desórdenes emocionales, exposición al frío y al sol, etc.

- Virus.

Dentro de las drogas, numerosos estudios han referido la aparición de un EM tras la administración de un amplio espectro de fármacos tales como:

- sulfamidas⁽⁷⁾, penicilinas^(8,9), tetraciclinas^(10, 11, 12), etc.

- analgésicos - antiinflamatorios no esteroideos^(13, 14).

- anticonvulsiantes.

- quimioterápicos^(15, 16).

- antimicóticos^(17, 18).

- antipalúdicos^(19, 20, 21).

- antihistamínicos⁽²²⁾.

- beta - bloqueantes^(23, 24).

- bloqueantes de los canales lentos del calcio^(25, 26).

Dentro de los agentes infecciosos, se han propuesto las infecciones víricas por *virus del Herpes Simple (HSV)*^(27, 28, 29) o *virus Epstein - Barr (EBV)*⁽³⁰⁾ y bacterianas (*Mycoplasma pneumoniae*)^(31, 32).

Otros factores propuestos son: los agentes físicos^(33, 34), las enfermedades del tejido conjuntivo⁽³⁵⁾, la alergia a ciertos alimentos, cambios ambientales, etc.

Algunos autores⁽³⁶⁾ afirman que la enfermedad posee una base inmunológica basándose en posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, celular o hipersensibilidad retardada que la originarían.

En la actualidad, se acepta la existencia de dos formas clínicas del eritema multiforme (EM):

- una forma leve o "minor" -denominada por los autores franceses "tipo Saint - Louis" - en la que las manifestaciones son casi exclusivamente cutáneas, con lesiones de distribución bilateral y simétrica, localizadas

principalmente en los planos de extensión de las extremidades. El proceso suele durar entre 7 - 21 días tras los cuales el brote involuciona. En algunas ocasiones en esta forma minor hay afectación de la mucosa bucal aunque suele ser de escasa importancia, limitándose a pequeñas ulceraciones en los labios.

- una forma grave o "major" -llamada por los franceses "tipo Claude Bernard" - que presenta una afectación sistémica importante (fiebre de 39 - 40°C, astenia, mialgias, etc.) y unas lesiones cutáneas y mucosas. Las mucosas m afectadas suelen ser la bucal, ocular y genital aunque todas las mucosas pueden encontrarse afectadas en mayor o menor grado. Las lesiones cutáneas presentan la misma topografía que la forma "minor" aunque están más extendidas, participando las palmas de las manos y plantas de los pies. La mucosa bucal se encuentra ampliamente comprometida, encontrándose lesiones ulcerosas o, en principio, ampollosas que rápidamente se ulceran, localizadas en labios, mucosa yugal y lengua principalmente y, en ocasiones, éstas se extienden hasta las amígdalas. El paciente tiene disfagia y cualquier movimiento resulta muy doloroso. El brote suele tener mayor duración y su resolución deja cicatrices residuales. Dentro de esta forma grave se incluye el Síndrome de Stevens - Johnson (SJS) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN).

Las lesiones en la mucosa oral son un signo presente en el 50% de los casos de EM⁽³⁷⁾, cursan como úlceras o placas eritematosas sangrantes. Inicialmente las lesiones son formaciones ampollosas, que suelen durar muy poco tiempo, apareciendo una lesión cubierta por una pseudomembrana. Pueden observarse en cualquier zona de la mucosa oral aunque se localizan con mayor frecuencia en los labios, la mucosa yugal y la lengua. El examen microscópico muestra un patrón histológico de amplia base ampollar, donde podemos observar alteraciones entre la lámina basal epitelial y la lámina propia; edema inter e intracelular, infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo compuesto principalmen-

te por linfocitos y otras células⁽³⁸⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente varón, de 28 años de edad que refiere brote ulcerativo, de 3 días de evolución, en mucosa oral y genital así como lesiones eritemato - escamosas concéntricas en extremidades superiores acompañado de una gran afectación general (malestar, fiebre de 39°C, adenopatías submandibulares dolorosas al tacto, etc.).

En el interrogatorio el paciente describe que es el segundo episodio que padece consecuente a la ingesta del fármaco ("Optalidón®") por automedicación para el tratamiento de una odontalgia. En la exploración clínica encontramos: en la mucosa bucal, lesiones ulcerosas enrojecidas y sangrantes localizadas en mucosa yugal y labial (Fig. 1). Debido a la macroglosia hay indentaciones en los bordes laterales de la lengua, presentándose la misma como una lengua saburral y edematosa con zonas de escoriación y lesiones ulcerosas en el dorso lingual (Fig. 2). A la exploración de la piel, el enfermo presenta lesiones "en forma de diana" en la palma de las manos (Fig. 3). En la mucosa genital encontramos lesiones ulcerosas eritematosas con fondo blanco - amarillento y fenómenos descamativos en glande (Fig. 4).



Fig. 2



Fig. 3

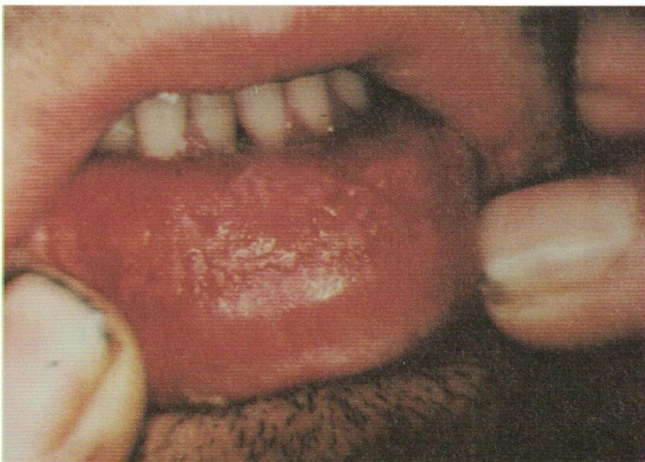


Fig. 1



Fig. 4

Se realizó una biopsia de la mucosa yugal afectada así como de la mucosa labial inferior. La histología muestra un patrón ampollar subepitelial. El epitelio se han producido fenómenos de acantolisis y espongiosis, observándose queratinocitos necróticos. En el corión se observa un infiltrado inflamatorio perivascular de linfocitos y macrófagos. Este patrón histológico es perfectamente compatible con el diagnóstico de Eritema Multiforme (EM).

El estudio de laboratorio también fue inespecífico no mostrando ningún dato relevante.

Basado en la clínica y la histología el diagnóstico definitivo fue Eritema Multiforme Mayor.

Su espectro de uso se restringe casi exclusivamente como analgésico. Además de este efecto, desarrolla cierta acción estimulante central. Entre sus efectos adversos destacan: la hipersensibilidad cutánea y la agranulocitosis. No debe administrarse a enfermos renales y hepáticos crónicos ni en pacientes con discrasias sanguíneas, porfirias o déficit de la glucosa - 6 - fosfatodeshidrogenasa.

Este nuevo caso de eritema multiforme consecuente a la ingesta de un fármaco viene a engrosar la extensa lista de casos publicados en la bibliografía existente de aparición de un cuadro de EM tras la administración de fármacos.

COMENTARIO

El eritema multiforme (EM) no puede ser únicamente catalogado como una enfermedad de carácter cíclico y autolimitado. Las manifestaciones multifocales son variables, al igual que las características clínicas del cuadro en las que encontramos eritema, ulceración con o sin pseudomembrana e hiperqueratosis. Por consiguiente, el diagnóstico clínico es difícil y la biopsia es importante para el diagnóstico definitivo.

Aunque la etiología del EM permanece oscura, podíamos atribuirle a una disfunción del sistema inmune⁽³⁶⁾, por fenómenos de hipersensibilidad retardada. Viene a apoyar esta concepción de desequilibrio inmunológico, el estudio de pacientes con complejo relacionado con el SIDA (ARC) y con SIDA establecido, en los que hay evidentes alteraciones inmunológicas, donde la hipersensibilidad y las manifestaciones del EM son comunes^(39, 40). No obstante, en la historia del paciente de nuestro caso no se reflejan desórdenes inmunológicos previos.

El "Optalidón[®]", es un preparado comercial muy usado, cuyos principios activos son la propifenazona y la cafeína anhidra.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) LUBET, C., GASSIA, V., BONAFE, J.L. (1991). Erytheme polymorphe. Etiologie, diagnostic. *Rev Prat.* 41. 2227 - 32.
- (2) CHAN, H.L., STERN, R.S., ARNOT, K.A., et al. (1990). The incidence of Erythema Multiforme, Stevens Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. A population based study with particular reference reactions caused by drugs among outpatients. *J Pediatr Surg.* 22. 994 - 6.
- (3) BRICE, S.L., HUFF, J.C., WESTON, W.L. (1991). Erythema multiforme minor in children. *Pediatrician.* 18. 188 - 94.
- (4) SCHOPF, E., STUMMER, A., RZANY, B., et al. (1991). Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol.* 123. 839 - 42.
- (5) RAVIGLIONE, M.C., MENDEZ, P.A., BATTAN, R. (1990). Clinical features and management of severe dermatological reactions to drugs. *Drug Saf.* 5. 39 - 64.
- (6) GRINSPAN, D. (1977). Enfermedades de la boca. Tomo II. 2ª Ed. Buenos Aires: *Mundi.*
- (7) SCHOPF, E. (1987). Skin reactions to cotrimoxazole. *Infection.* 5. 254 - 8.
- (8) STARETZ, L.R., DEBOOM, G.W. (1990). Multiple oral and skin lesions occurring after treatment with penicillin. *J Am Dent Assoc.* 121. 436 - 8.
- (9) AGUILA, J.E., TERAN, L.A., ESCALANTE, R.A. (1989). Lymphocyte transformation in allergy to penicillin. *Rev Allerg Mex.* 36. 117 - 23.
- (10) SHOJI, A., SOMEDA, Y., HAMADA, T. (1987). Stevens Johnson syndrome due to minocycline therapy. *Arch Dermatol.* 123. 18 - 20.
- (11) CURLEY, R.K., VERBOV, J.L. (1987). Stevens Johnson due to tetracyclines a case report (doxyxyxline) and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 12. 124 - 7.
- (12) RONBECK, B.A., LIND, P.O., THRANE, P.S. (1990). Desquamative gingivitis: preliminary observations with tetracycline treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 69. 694 - 7.
- (13) GIAM, J.C., THAM, S.N., TAN, T., et al. (1986). Drugs eruptions from phenylbutazone in Jamu. *Ann Acad Mad Singapore.* 121. 118 - 21.
- (14) HENRY, D.A. (1988). Side effects of non - steroidal anti - inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol.* 2. 425 - 54.
- (15) GIALLONE, G., RISIO, M., BONARDI, G., et al. (1986). Stevens Johnson syndrome, respiratory distress and acute renal failure due to synergic bleomycin - cisplatin toxicity. *J Clin Pharmacol.* 29. 821 - 25.
- (16) GUSSENHOVEN, M.J., MAAK, A., PEEREBOOM, J.O., et al. (1991). Stevens Johnson syndrome after fluconazole. *LANCET.* 338. 120 - 1.
- (17) GARTY, B.Z. (1991). Stevens Johnson syndrome associated with nystatin treatment. *Arch Dermatol.* 127. 741 - 3.
- (18) JAEGER, A., SANDER, P., KOPFERSCHMITT, J., et al. (1987). Features and management of poisoning due to antimallarial drugs. *Med Toxicol Adverse Drugs Exp.* 2. 242 - 73.
- (19) BOXER, M.B., DYKEWICZ, M.S., PATTERSON, R. (1988). The management of patients with sulfadoxine allergy. *N Engl Reg Allergy Proc.* 9. 219 - 23.
- (20) ORTER, B., SIVAYATHORN, A., HONIGSMANN, H. (1989). An unusual reaction due to antimalarial therapy. *Dermatological.* 178. 39 - 42.
- (21) TALVARO, A., FISCHBEIN, L., ROBINEAU, M. (1987). Stevens Johnson syndrome related to cimetidine. *Prtese Med.* 16. 825 - 6.
- (22) MUKUL, L., VERMA, G. (1989). Propanolol induced Stevens Johnson syndrome. *J Assoc Physicians Indu.* 37. 797 - 8.
- (23) ZUKERVAR, P., VIAL, T., JAY, P. (1990). Syndrome de Stevens Johnson

- sous mapritiline et propranolol. *J Toxicol Clin Exp.* 10. 169 - 72.
- (25) STERN, R., KHALSA, J.H. (1989). Cutaneous adverse reaction associated with calcium channels blockers. *Arch Intern Med.* 149. 829 - 32.
- (26) TAYLOR, J.W., CLEARY, J.D., ATRINSON, R.C. (1991). Stevens Johnson syndrome associated with diltiazem. *Clin Pharm.* 9. 948 - 50.
- (27) MALMSTROM, M., ROUKONEN, H., KONTTINEN, Y.T. et al. (1990). Herpes simplex virus antigens and inflammatory cells in oral lesions in recurrent erythema multiforme. Immunoperoxidase and autoradiographic studies. *Acta Derm Venereol Stockh.* 70. 405 - 10.
- (28) ASLANZADEH, J., HELM, K.F., ESPY, M.J., MULLER, S.A., SMITH, T.F. (1992). Detection of HSV - specific DNA in biopsy tissue of patients with erythema multiforme by polimerase chain reaction. *Br J Dermatol.* 126. 19 - 23.
- (29) WESTON, W.L., BRICE, S.L., JESTER, J.D., LANE, A.I., STOCKERT, S., HUFF, J.C. (1992). Herpes simplex virus in childhood erythema multiforme. *Pediatrics.* 89. 32 - 4.
- (30) DRAGO, F., ROMAGNILI, M., LOI, A., REBORA, A. (1992). Epstein - Barr virus - related persistent erythema multiforme in chronic fatigue syndrome. *Arch Dermatol.* 128. 217 - 22.
- (31) LACHAX, A., DESLOS, B., REBAUD, P. (1991) Syndrome de Stevens Johnson associe a une infection a *Mycoplasma Pneumoniae*. *Paedriatie.* 41. 221 - 6.
- (32) LEVY, M., SHEAR, N.H. (1991). *Mycoplasma Pneumoniae* infection and Stevens Johnson syndrome. Report of eight cases and review of the literature. *Clin Pediatr Phila.* 30. 42 - 9.
- (33) KHE, H.X., DELATTRE, J.Y., POISSON, M. (1990). Stevens Johnson syndrome in a patient receiving cranial irradiation and carbamacepine. *Neurology.* 40. 1144 - 6.
- (34) HOWELL, W.R., KNIGHT, A.L., SCRUGGS, H.J. (1990). Stevens Johnson syndrome after radiotherapy. *South Med J.* 83. 681 - 3.
- (35) SAVIEL, J.S., BARRIE, R., GHOSH, S. (1988). Fatal Stevens Johnson syndrome in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J.* 64. 392 - 4.
- (36) HUFF, J.C. (1989). Immunologic mechanisms of erythema multiforme. *Immunol Ser.* 46. 387 - 402.
- (37) HALK, G.J., GOBETTI, J.P. (1989). Erythema multiforme, potential complicating factor in dental therapy. *J Mich Dent Assoc.* 71. 618 - 21.
- (38) RUOKONEN, H., HIETANEN, J., MALMSTROM, M. (1990). An electron microscopic study of oral lesions in erythema multiforme. *Acta Derm Venereol Stockh.* 70. 199 - 203.
- (39) SALOMON, D., SAURAT, T.H. (1990). Erythema multiforme major in a 2 - month - old child with human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol.* 123. 797 - 800.
- (40) PORTEOUS, D.M., GERGER, T.G. (1991). Severe cutaneous drug reactions (Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolosis) in human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 127. 740 - 2.

Dirección para correspondencia:

ALBERTO RODRÍGUEZ ARCHILLA
 Avda. de América, nº 12 - Ed. Chile" - 5° C
 Telf. (958) 81 19 24
 Fax (958) 24 37 95
 18006 - GRANADA