



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Eritema multiforme fotodistribuido

L. Rodríguez-Pazos*, S. Gómez-Bernal, M.T. Rodríguez-Granados y J. Toribio

Departamento de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario, Facultad de Medicina, Santiago de Compostela, España

Recibido el 20 de septiembre de 2011; aceptado el 7 de enero de 2012

Disponible en Internet el 2 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Eritema multiforme;
Fotosensibilidad;
Virus herpes simple;
Fármacos;
Reacción adversa
a fármacos

KEYWORDS

Erythema
multiforme;
Photosensitivity;
Herpes simplex virus;
Drugs;
Adverse drug reaction

Resumen A pesar de que la fotodistribución del eritema multiforme se conoce desde hace muchos años, pocos casos de eritema multiforme fotodistribuido (EMF) han sido descritos hasta la fecha. El EMF es una dermatosis infrecuente, y probablemente infradiagnosticada, que puede afectar a sujetos de ambos sexos y de todas las edades. Se ha relacionado con fármacos, reactivaciones del virus herpes simple y erupción polimorfa lumínica. Su diagnóstico se basa en la anamnesis, la exploración física, la histopatología y el estudio fotobiológico. Su curso es benigno y autolimitado, pero pueden aparecer brotes durante varios años si no se suprime el agente causal. Se trata de forma sintomática, evitando los desencadenantes y adoptando medidas de fotoprotección.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Photodistributed Erythema Multiforme

Abstract Although the existence of photodistributed erythema multiforme has been recognized for years, few cases have been described to date. It is an uncommon, and probably underdiagnosed, skin disorder that can affect individuals of both sexes and all ages. It has been associated with drugs, reactivation of herpes simplex virus infection, and polymorphous light eruption. A diagnosis is made on the basis of history, physical examination, histology, and phototesting. The condition runs a benign, self-limiting course but patients may experience outbreaks for several years if the causative agent is not eliminated. It is treated symptomatically and patients are advised to avoid triggers and excessive sun exposure.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El eritema multiforme (EM) es un síndrome mucocutáneo agudo, autolimitado y habitualmente leve. Se considera

una reacción de hipersensibilidad ante distintos estímulos antigénicos, siendo el más frecuente el virus herpes simple (VHS)¹⁻⁵. Se presenta clínicamente como una erupción polimorfa, con lesiones eritematosas maculosas y papulosas que aparecen en brotes y suelen adoptar una disposición simétrica y preferentemente acral. Las lesiones más características son las pápulas eritemato-edematosas, redondeadas, con variaciones concéntricas de color, que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ladrizos@hotmail.com (L. Rodríguez-Pazos).

se conocen como lesiones en diana o en iris. De forma simultánea coexisten en un mismo paciente lesiones en distintas fases evolutivas, de ahí el término «multiforme»⁶.

El EM se clasifica dentro de las enfermedades fotoagradadas o fotoacentuadas^{6,7}. Estas entidades difieren de las demás fotodermatosis en que pueden ocurrir también en ausencia de exposición a la radiación ultravioleta (RUV) o a la luz visible, y solo una parte de los individuos que las padecen experimentarán exacerbaciones inducidas por la luz solar^{8,9}. En algunos casos, la localización de las lesiones se limita a las zonas fotoexpuestas, con una delimitación neta con las zonas cubiertas. Por ello, se justifica emplear el término EM fotodistribuido o fotosensible (EMF)^{10,11}. En la literatura revisada hemos encontrado 18 casos de EMF, que se han relacionado con reactivaciones del VHS¹²⁻¹⁴, con determinados fármacos^{11,15-22} o con brotes de erupción polimorfa lumínica (EPL)^{23,24}. A continuación revisaremos los aspectos epidemiológicos, clínicos, etiológicos, diagnósticos y terapéuticos del EMF.

Epidemiología

La prevalencia del EM y del EMF es desconocida. El EM es un proceso bastante común. A pesar de que la fotodistribución y fotosensibilidad del EM se conocen desde hace muchos años^{10,14}, pocos casos de EMF han sido descritos, lo cual podría deberse a la baja frecuencia de este trastorno o a que muchos casos no sean diagnosticados.

El EMF afecta a pacientes de ambos sexos y de todas las edades. En los casos descritos en la literatura la edad media en el momento del diagnóstico fue de 41,7 años con un rango entre 9 y 75 años. Los casos asociados a VHS afectaron a sujetos más jóvenes, de entre 9 y 25 años (media 15 años), mientras que los asociados a fármacos se vieron en personas de mayor edad, de entre 36 y 75 años (media 53,9 años). El EMF secundario a EPL y los casos idiopáticos ocurrieron en individuos de edades intermedias. En conjunto, existe un ligero predominio masculino (relación sexo masculino-femenino de 10:8). El EMF es recurrente en aproximadamente el 39% de los casos, especialmente cuando se asocia a infección por VHS o en los casos idiopáticos.

Etiología

El EMF se ha relacionado con fármacos, infección por el VHS y otros cuadros como la EPL (tablas 1 y 2). De los casos descritos hasta la fecha el 55,5% fueron desencadenados por fármacos, el 22,2% fueron secundarios a reactivaciones de VHS y el 5,5% estuvieron precipitados por brotes de EPL. Los demás casos se consideraron idiopáticos, al no ser posible identificar ningún agente etiológico.

Por fármacos

Los fármacos son la causa más común de EMF. De los 18 casos publicados 10 fueron inducidos por medicamentos de uso tópico o sistémico (tabla 1). Los fármacos responsables fueron la fenilbutazona¹¹, el triclocarban¹⁵, la afloqualona¹⁶, el bufexamaco¹⁷, el paclitaxel^{18,19}, la simvastatina²⁰, la pravastatina²⁰, la paroxetina²¹ y el naproxeno²².

El EMF inducido por fármacos cursa habitualmente con un único brote de lesiones. Sin embargo, si no se realiza un diagnóstico correcto y persiste su administración la enfermedad puede adoptar un curso crónico, produciéndose episodios recurrentes de lesiones en relación con la exposición solar que pueden prolongarse durante años²⁰. El tiempo que transcurre desde el comienzo del tratamiento hasta la aparición de las lesiones es variable. En la literatura revisada variaba entre 15 días^{11,17} y 4 años²⁰. El paciente no suele referir historia personal ni familiar de fotodermatosis ni de infecciones recurrentes por VHS. Aunque pueden existir antecedentes de herpes labial, no habrá relación entre los episodios de VHS y los brotes de EMF²¹.

Las características clínicas son idénticas a las del EMF secundario a otras etiologías. Las lesiones se localizan en zonas fotoexpuestas, y pueden presentar síntomas sistémicos¹¹ y afectación de mucosas¹⁵. Los casos secundarios al uso tópico de fármacos asocian lesiones en la zona de aplicación de los mismos. El paciente descrito por Leroy et al.¹⁵ desarrolló una dermatitis de contacto de tipo EM a nivel genital, en la zona donde había aplicado un jabón que contenía triclocarban, y 48 horas más tarde las lesiones se extendieron a las zonas que habían estado expuestas al sol. El caso descrito por Kurumaji et al.¹⁷ fue similar. El paciente presentó una dermatitis de contacto de tipo eczematoso a nivel inguinal tras aplicar bufexamaco tópico en esa localización. Posteriormente aparecieron lesiones de tipo EM alrededor del área afectada y en las zonas del cuerpo que había expuesto al sol.

Virus herpes simple

Las infecciones recurrentes por VHS son la segunda causa de EMF. Cuatro de los 18 casos de EMF descritos en la literatura fueron desencadenados por el VHS¹²⁻¹⁴. La asociación predominante es con herpes labial más que con herpes genital o de otras localizaciones. Suele afectar a varones jóvenes que no refieren ingesta de fármacos ni historia personal o familiar de fotodermatosis. Normalmente cursa en forma de brotes recurrentes que ocurren una o varias veces al año, habitualmente en los meses más soleados y coincidiendo con la exposición solar^{12,13}. Las lesiones de herpes preceden la erupción cutánea en aproximadamente 7-10 días. El cuadro afecta a las zonas expuestas y no suele haber síntomas sistémicos ni afectación de mucosas. En uno de los pacientes las lesiones se restringían a las zonas afectadas por una quemadura solar previa¹⁴.

Erupción polimorfa lumínica

Se han descrito tres casos de EM y EMF secundarios a EPL^{23,24}. Se trata de un hombre y dos mujeres de entre 28 y 38 años que sufrían brotes de EPL desde hacía años y que más recientemente desarrollaban una segunda erupción, clínicamente compatible con el EM, que ocurría una o 2 semanas tras el comienzo de la EPL. En 2 de los casos las lesiones eran recurrentes y afectaban áreas expuestas y no expuestas²³. La otra paciente presentó un único episodio de EPL que se siguió de 2 brotes distintos de EM, el primero localizado en zonas fotoexpuestas y el segundo, una semana más tarde y

Tabla 1 Casos de eritema multiforme fotodistribuido inducido por fármacos

Trabajo	Sexo	Edad (años)	Fármaco	Tiempo con fármaco	Localización	Síntomas sistémicos/mucosas	Curso	Estudio fotobiológico	Fotoparcho
Leroy et al. ¹¹ , 1985	H	56	Fenilbutazona	15 días	Áreas fotoexpuestas	Sí/no	Episodio único	Diagnóstico clínico y por exclusión (no se realizó estudio fotobiológico con el fármaco responsable. Estudio fotobiológico con los otros fármacos que tomaba el paciente sin alteraciones)	-
Leroy et al. ¹⁵ , 1987	M	62	Triclocarban (tópico)	NP	Zona de aplicación y áreas fotoexpuestas	No/mucosa oral	Episodio único	Fototest con fármaco normal pero reproducción de lesiones en zona irradiada con UVB	+ UVB
Shiohara et al. ¹⁶ , 1990	H	36	Afloqualone	1 mes	Áreas fotoexpuestas	No/no	Episodio único	Fototest con fármaco no realizado. Fotoprovocación tras dosis única de fármaco mostró disminución de la DEM-UVB y reproducción de las lesiones tras exposición al sol	-
Kurumaji ¹⁷ , 1998	H	52	Bufexamaco (tópico)	15 días	Zona de aplicación y áreas fotoexpuestas	No/no	Episodio único	Fototest con fármaco normal pero reproducción de lesiones en zona irradiada con UVB	+ UVA/UVB
Cohen et al. ¹⁸ , 2005	M	40	Paclitaxel (iv)	1 mes	Áreas fotoexpuestas. Onicolisis	No/no	Episodio único	Diagnóstico clínico (no se realizó estudio fotobiológico)	NR
Cohen ¹⁹ , 2009	M	56	Paclitaxel (iv)	2 meses	Áreas fotoexpuestas. Onicolisis	No/no	Episodio único	Diagnóstico clínico (no se realizó estudio fotobiológico)	NR
Rodríguez-Pazos et al. ²⁰ , 2010	M	75	Simvastatina	15 años	Áreas fotoexpuestas	No/no	Brotos recurrentes 12 años	Fototest con el fármaco mostró una disminución de la DEM-UVB y una respuesta anormal a UVA. Tras suspender el fármaco la DEM-UVB y la respuesta a UVA se normalizaron tras 2 y 9 meses respectivamente	-
Rodríguez-Pazos et al. ²⁰ , 2010	H	54	Pravastatina	4 años	Áreas fotoexpuestas	No/no	Episodio único	Fototest con el fármaco mostró una disminución de la DEM-UVB que se normalizó a los 3 meses de suspenderlo	-
Rodríguez-Pazos et al. ²¹ , 2011	M	43	Paroxetina	1 año	Áreas fotoexpuestas	No/no	Episodio único	Fototest con el fármaco mostró una disminución de la DEM-UVB que se normalizó a las 6 semanas de suspenderlo	+ UVB
Gutiérrez-González et al. ²² , 2011	M	65	Naproxeno	15 días	Áreas fotoexpuestas	No/no	Episodio único	Fototest con fármaco no realizado. Fotoprovocación tras dos dosis de fármaco negativa	+ UVA

DEM-UVB: dosis eritematosa mínima de ultravioleta B; H: hombre; iv: intravenoso; M: mujer; NP: no precisado; NR: no realizado; UVA: ultravioleta A; -: negativo; +: positivo.

Tabla 2 Casos de eritema multiforme fotodistribuido no relacionados con fármacos descritos en la literatura

Trabajo	Etiología	Sexo	Edad (años)	Localización	Síntomas sistémicos/mucosas	Curso
Huff y Weston ¹⁴ , 1980	VHS	H	25	Áreas fotoexpuestas (sobre quemadura previa)	No/no	Episodio único
Wolf et al. ¹² , 1994	VHS	H	12	Áreas fotoexpuestas	No/no	Brotos recurrentes 7 años
Wolf et al. ¹² , 1994	VHS	H	9	Áreas fotoexpuestas	No/no	Brotos recurrentes 2 años
Pérez-Carmona et al. ¹³ , 2009	VHS	H	14	Áreas fotoexpuestas	No/no	Brotos recurrentes 5 años
Borges da Costa et al. ²⁴ , 2008	Secundario a EPL	M	35	Dos brotes consecutivos, uno en zonas fotoexpuestas, el otro en zonas cubiertas por el bañador	No/no	Episodio único
Fitzpatrick et al. ¹⁰ , 1983	Idiopático	H	31	Áreas fotoexpuestas. Lesiones ocasionales en zonas cubiertas (palmas y escroto)	No/no	Brotos recurrentes 5 años
Calzavara Pintón et al. ²⁵ , 2003	Idiopático	H	39	Áreas fotoexpuestas. Lesiones aisladas en palmas y zonas cubiertas	No/sí	Brotos recurrentes 10 años
Tamagawa-Mineoka et al. ²⁶ , 2008	Idiopático	M	48	Áreas fotoexpuestas	No/no	Brotos recurrentes 1 año

EPL: erupción polimorfa lumínica; H: hombre; M: mujer; VHS: virus herpes simple.

sin una nueva exposición solar, afectando al área que había estado cubierta por el bañador²⁴.

Idiopático

Algunos casos de EMF ocurren en ausencia de reactivación herpética, fármacos u otro desencadenante. Los casos idiopáticos suelen cursar de forma recurrente a lo largo de varios años. Las lesiones suelen tener una localización predominante en zonas fotoexpuestas, aunque pueden existir lesiones aisladas en zonas cubiertas y afectación de las palmas de las manos y de las mucosas²⁵.

En la literatura revisada hemos encontrado 3 casos de EMF recurrente aparentemente idiopático^{10,25,26}. En uno de ellos los estudios serológicos, que mostraron títulos elevados de IgG e IgM para VHS, podrían sugerir la existencia de recidivas subclínicas de VHS que actuaran como fuente de antígenos¹⁰. En otro el paciente sufría brotes de lesiones desde que había comenzado a trabajar como perfumista. Por ello, y a pesar de que el fotoparche fue negativo, no se pudo excluir la implicación de un fotoalérgeno tópico. Akarsu et al.²⁷ describieron un paciente que presentó 2 brotes de lesiones en diana en zonas fotoexpuestas, histológicamente compatibles con EM, y lo clasificaron como una EPL de tipo EM basándose en la presencia de prurito, la distribución de las lesiones exclusivamente en las zonas fotoexpuestas y la ausencia de afectación de mucosas. Sin embargo, presentaba lesiones en la cara y en el dorso de las manos y la EPL no suele afectar a las zonas crónicamente expuestas²⁸. Nosotros pensamos que ese caso podría ser clasificado como EMF posiblemente idiopático.

Patogenia

La patogénesis del EM no es del todo conocida, aunque parece que se trata de una reacción de hipersensibilidad de la piel ante una variedad de estímulos. En el EMF la RUV podría contribuir al desarrollo de las lesiones al inducir la liberación de mediadores de la inflamación, como las quininas, las prostaglandinas y la histamina, que aumentarían la permeabilidad vascular y facilitarían el paso de los antígenos cutáneos a la circulación favoreciendo la formación de anticuerpos circulantes en las zonas fotoexpuestas²³. La fuente del estímulo antigénico no es siempre conocida.

En los casos de EM asociado al VHS se ha detectado la expresión de pequeñas secuencias de ADN viral en los queratinocitos que podrían actuar como antígenos e inducir la liberación de interferon γ ^{29,30}.

En el EMF inducido por fármacos, un fotoproducto o el propio fármaco activado por la RUV podrían comportarse como antígenos y desencadenar la respuesta inmunitaria o actuar como agentes fototóxicos, favoreciendo la ruptura de las células y la liberación de antígenos nucleares que pasarían a la circulación ayudados por el aumento de permeabilidad inducido por la radiación solar^{10,20}. También se ha especulado que las alteraciones en el metabolismo de las porfirinas que producen algunos fármacos puedan estar implicadas en el desarrollo de las lesiones^{18,19}. En los casos secundarios a la aplicación tópica de medicamentos se ha especulado que la absorción del fármaco a través de la piel y de las mucosas podría causar un estado de dermatitis de contacto sistémica, y que las lesiones de tipo EM podrían ser una forma de expresión de esta condición. La localización

de las lesiones en las zonas expuestas podría deberse a un fenómeno de foto-kobner, al actuar la luz como un estímulo traumático¹⁷.

Generalmente, tras el tratamiento del episodio agudo y la suspensión del fármaco responsable, el paciente no presenta nuevos brotes. Tan solo en 2 de los pacientes descritos la exposición a otros antígenos y a luz solar produjo la reaparición de lesiones^{16,21}. Rodríguez-Pazos et al.²¹ describieron un paciente que desarrolló dos brotes consecutivos de EMF relacionado con dos antígenos diferentes, la paroxetina y la reactivación del VHS. De forma similar, el paciente descrito por Shiohara et al.¹⁶ sufrió brotes de EMF en relación con la afroqualona y con la exposición a la planta *Rhus verniciflua* (*R. verniciflua*), a la que previamente estaba sensibilizado. Se ha postulado que tras los brotes iniciales de EMF pueden quedar en la piel pequeñas cantidades de sustancias fotoactivas insuficientes para el desarrollo de lesiones. Estímulos antigénicos inespecíficos adicionales, como podría ser la reactivación del VHS o la dermatitis de contacto producida por la *R. verniciflua*, podrían tener un efecto sumatorio y hacer que la fotosensibilidad cutánea se desarrolle¹⁶.

Se ha propuesto que la EPL pudiera ser una respuesta inmune ante antígenos endógenos o fotoinducidos que todavía no se conocen, y que los casos de EM y EMF asociados a EPL pudieran estar desencadenados por el mismo estímulo antigénico. También se ha postulado que la exposición solar desencadenante de la EPL pudiera dar lugar a una reactivación subclínica de VHS y al subsecuente desarrollo de EM²³. Sin embargo, en todos los casos descritos el EMF y el EM solo ocurrían siguiendo a los episodios de EPL. Además, aunque uno de los pacientes tenía historia de herpes labial de repetición, no había presentado ningún brote en el último año que explicara las lesiones de EM²³.

La reactivación subclínica del VHS también se ha implicado en el origen de algunos casos de EMF idiopático¹⁰. Se ha hallado mediante PCR ADN del VHS en el 40% de los EM aparentemente idiopáticos recurrentes³¹. Algunos de estos casos respondían además a tratamiento antiviral profiláctico, y por ello es probable que fueran desencadenados por infecciones asintomáticas por VHS³¹.

Clínica

Las lesiones cutáneas que caracterizan al EMF son las mismas que las del EM. Inicialmente son máculas eritematosas que evolucionan a pápulas eritemato-edematosas. Pueden aumentar de tamaño y desarrollar las lesiones en diana o en iris características de la enfermedad^{1,32}. Las lesiones típicas pueden ser poco numerosas o no ser aparentes hasta varios días después del comienzo de la erupción⁶. Puesto que constituyen un hallazgo fundamental para el diagnóstico, debe realizarse una exploración cutánea completa para encontrarlas.

En el EMF la erupción se limita a las zonas fotoexpuestas. Habitualmente se afectan la cara, el escote y el dorso de brazos y antebrazos, pero pueden aparecer lesiones en cualquier parte del cuerpo que haya estado expuesta a la luz solar (fig. 1). Determinados aspectos de la exploración física nos pueden ayudar a discernir si estamos ante un cuadro fotodistribuido: a) la zonas no fotoexpuestas, como la región submentoniana y retroauricular, el triángulo nasolabial y el

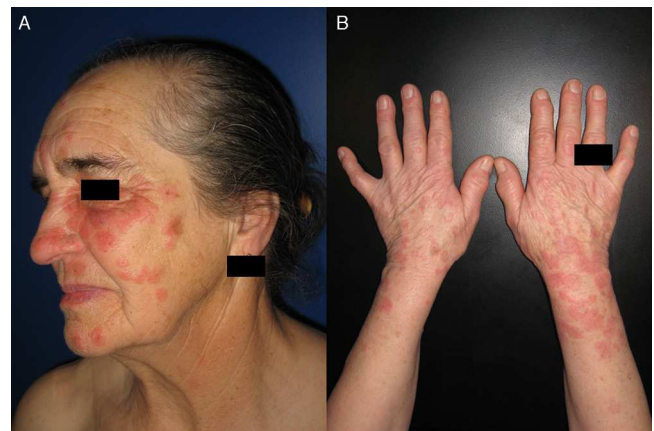


Figura 1 Afectación de áreas fotoexpuestas en una paciente con EMF. Pápulas eritemato-edematosas, algunas con morfología en diana, en área facial (A) y en el dorso de las manos y en los antebrazos (B).



Figura 2 EMF tras episodio de VHS y exposición solar. Se observa un límite neto entre zonas expuestas y no expuestas.

párpado superior estarán respetadas; b) existirá un límite neto entre zonas expuestas con lesiones y zonas no expuestas sin lesiones (fig. 2); y c) las palmas de las manos y las mucosas no suelen estar afectadas. Sin embargo, en las formas idiopáticas de EMF se ha descrito la presencia de lesiones aisladas en zonas cubiertas, como el tronco o el escroto, y en las palmas de las manos^{10,25}. Aunque es infrecuente, algunos pacientes asocian fiebre, artralgias y cefaleas¹¹ o afectación de las mucosa oral y/o genital^{15,23,25}. Se ha descrito la coexistencia de onicolisis en los casos inducidos por paclitaxel^{18,19}. El EMF puede cursar con un brote único o con brotes recurrentes y puede aparecer en cualquier época del año, aunque es más frecuente en los meses más soleados. Habitualmente, el paciente reconoce exposición solar previa o realización de actividades al aire libre.

Diagnóstico

El primer paso consiste en sospechar que estamos ante un EM, el segundo es determinar si estamos ante un cuadro fotodistribuido y el tercero es establecer su causa.

El diagnóstico del EM se basa en la historia clínica y en la exploración física. La presencia de lesiones en diana típicas permite hacer fácilmente el diagnóstico. Los test de laboratorio no suelen presentar alteraciones. Los hallazgos histopatológicos son característicos, pero no específicos, y son especialmente útiles para excluir otros diagnósticos diferenciales. Dependen del tipo y la zona de la lesión que se biopsie, así como del tiempo de evolución de la misma. En lesiones eritematosas maculosas o papulosas incipientes, así como en el borde periférico de las lesiones en diana, encontraremos un infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear^{6,33}. En las lesiones más evolucionadas y en la zona central de las lesiones en diana encontraremos degeneración hidrópica de la capa basal y necrosis de queratinocitos. Puede haber ampollas subepidérmicas con necrosis de queratinocitos en la zona adyacente^{6,33}. La presencia de infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico o de vasculitis leucocitoclástica va en contra del diagnóstico⁶.

Una vez que se confirma que estamos ante un cuadro de EM debemos fijarnos en la distribución de las lesiones para discernir si estamos ante un caso de EMF³⁴. La historia clínica, la exploración física y las pruebas de laboratorio son útiles para excluir otras fotodermatosis. Debe preguntarse la edad de comienzo del cuadro, la posible exposición a agentes fotosensibilizantes, la exposición a fuentes de luz, el intervalo entre la exposición al sol y el desarrollo de lesiones, la duración de las mismas y la historia familiar y personal de fotodermatosis. El estudio analítico debe incluir los títulos de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-SSA (Ro), anti-SSB (La) y la determinación de porfirinas en plasma.

El último paso es identificar si existe algún factor desencadenante del cuadro.

El diagnóstico de EMF inducido por fármacos debe ser confirmado mediante el estudio fotobiológico. El fototest tiene que ser realizado al menos en dos ocasiones. Idealmente la primera determinación debe hacerse en la primera consulta, cuando el paciente está tomando el fármaco sospechoso, y la segunda tras la suspensión del mismo³⁵. El diagnóstico se confirma cuando la respuesta a la RUV está alterada mientras que el paciente toma el fármaco y se normaliza tras la interrupción del tratamiento. Cuando el paciente toma un único fármaco de reciente introducción es fácil sospechar de él. Sin embargo, cuando el paciente toma varios fármacos que fueron introducidos simultáneamente puede no existir un fármaco sospechoso claro. En estos casos se deben estudiar secuencialmente todos ellos hasta identificar el responsable. La longitud de onda implicada varía según el fármaco, por ello debe investigarse tanto la respuesta a UVB como a UVA. Los fototest se realizan en una zona no expuesta, como los glúteos o la parte baja de la espalda. Si el paciente presenta un brote de lesiones no es necesario esperar a que remitan para realizar el estudio fotobiológico. El tiempo que tarda en normalizarse el fototest es variable. Con algunos fármacos la fotosensibilidad puede mantenerse hasta un año después de ser retirados⁸. Por ello, deben realizarse fototest repetidos hasta que la respuesta a la RUV se normaliza por completo y se confirma, por tanto, una reacción de fotosensibilidad sistémica y simultáneamente se descarta una reacción persistente a la luz o dermatitis actínica crónica^{8,36}.

El fotoparche con la batería estándar de fotobiología y el fármaco sospechoso nos permite excluir otros diagnósticos e identificar si el cuadro está mediado por un mecanismo inmunológico. El fotoparche debe realizarse de 6 semanas a 6 meses tras la resolución del cuadro cutáneo, y al menos un mes tras interrumpir el tratamiento con corticoides sistémicos o antihistamínicos orales. Es necesario esperar a que se normalice el fototest para evitar la aparición de eritema en la zona irradiada con la longitud de onda implicada. El fotoparche puede realizarse con el fármaco comercializado o con la sustancia pura. Como norma general, si se usa el fármaco comercializado este puede aplicarse tal cual o incorporado al 30% en vaselina o en agua. Si se usan las sustancias puras deben diluirse al 10% en vaselina y si es posible también al 10% en agua o alcohol^{37,38}. Cada fármaco debe de parchearse por triplicado. Cuarenta y ocho horas tras su aplicación, los parches se retiran y se irradia un grupo con 5 J/cm² de UVA, otro con UVB a una dosis sub-DEM (dosis previa a la que presenta eritema, equivalente al 80% de la dosis eritematosa mínima [DEM]) y el otro sirve como control. Es importante realizar también el fotoparche con el fármaco en sujetos control, pues la negatividad de los mismos da más valor al resultado³⁸.

Los test de fotoprovocación también pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico, no solo en los casos inducidos por fármacos, sino también en los idiopáticos. Algunos autores¹², basándose en los datos de algunas publicaciones^{10,17}, han postulado que únicamente es posible reproducir las lesiones durante el brote inicial. Sin embargo, en un caso las lesiones pudieron ser provocadas 4 semanas tras el episodio agudo²⁵. El test de fotoprovocación consiste en la realización del fototest tras la administración del fármaco a dosis terapéuticas durante un periodo de entre 3 y 5 días. También se pueden realizar fototest repetidos una, 3 y 5 horas después de la ingesta de una única dosis del fármaco. El resultado esperado sería una respuesta patológica cualitativa y/o cuantitativa a la RUV. El procedimiento se realiza siempre con el consentimiento informado del paciente.

En la literatura revisada, en 7 de los pacientes con sospecha de EMF inducido por fármacos, el diagnóstico se confirmó mediante el estudio fotobiológico (tabla 1). En 3 de ellos el fototest mostró una disminución de la DEM-UVB y/o una respuesta cualitativamente patológica a UVA, mientras que el paciente tomaba el fármaco y su normalización tras la suspensión del mismo^{20,21}. Otro paciente cuando acudió a la consulta ya había interrumpido el tratamiento. Por ello, el fototest se realizó *a posteriori*, 3 horas tras la ingesta de una única dosis del fármaco sospechoso, objetivándose una disminución de la DEM-UVB¹⁶. El tiempo transcurrido desde la retirada de la medicación hasta la normalización de la respuesta a la RUV fue variable. En uno de los pacientes la DEM-UVB se había normalizado a las 6 semanas²¹, mientras que en otro estuvo alterada hasta transcurridas 12 semanas. En el caso restante, la DEM-UVB era normal a las 8 semanas, pero los fototest repetidos con UVA no se normalizaron hasta pasados 9 meses²⁰. En dos pacientes —aunque la respuesta a UVB y UVA fue normal— el diagnóstico fue posible al reproducirse lesiones de EM en la zona irradiada^{15,17}. El fotoparche con el fármaco sospechoso fue positivo en 4 pacientes, en dos de ellos en la zona irradiada con UVB a una dosis subDEM^{15,21}, en uno en la zona irradiada con UVA²²

y en el otro tanto en la zona irradiada con UVB como con UVA¹⁷.

En el EMF secundario a VHS el diagnóstico se realiza con la historia clínica compatible y tras la exclusión de otras posibles causas de EMF. La erupción cutánea está habitualmente precedida de lesiones de herpes simple y de exposición solar. La analítica no suele mostrar alteraciones, excepto una elevación de la IgG para VHS. En los casos en los que se realizó el estudio fotobiológico este no mostró alteraciones^{12,13}.

En el EMF secundario a EPL el paciente va a referir una historia compatible con EPL generalmente de varios años de evolución. El estudio analítico y el estudio fotobiológico son normales. Solo en uno de los pacientes descritos en la literatura se realizó un estudio fotobiológico a los 2 meses de la erupción cutánea que mostró una respuesta normal a UVA y UVB²⁴.

El diagnóstico de EMF idiopático se realiza tras excluir las demás causas. Mediante el test de fotoprovocación se pueden reproducir las lesiones en algunos casos^{10,26}.

Tratamiento

En el EM el objetivo del tratamiento es disminuir la duración de la erupción, aliviar los síntomas y prevenir las recurrencias. Para ello debe suprimirse el agente causal y realizar un tratamiento sintomático con antihistamínicos y corticoides tópicos y/o sistémicos. En el EMF también es importante la fotoprotección.

En el EMF asociado a fármacos evitar la exposición solar y retirar el fármaco responsable suele ser suficiente para que las lesiones se resuelvan. Se pueden asociar corticoides tópicos o sistémicos. La dapsona y los corticoides orales resultaron efectivos en un paciente¹⁶. Antes de suspender la medicación de forma definitiva debe valorarse la relación beneficio-riesgo, ya que el tratamiento puede mantenerse si se asocian medidas de fotoprotección, como ocurrió en el caso descrito por Cohen et al¹⁹. Habitualmente, tras interrumpir el tratamiento, no se observan nuevos brotes. Tan solo en dos de los pacientes descritos la exposición a otros antígenos y a la luz solar produjo la aparición de nuevas lesiones^{16,21}.

En el EMF secundario a VHS el tratamiento sintomático con corticoides tópicos y antihistamínicos consigue la resolución de las lesiones en días. El tratamiento profiláctico con aciclovir puede prevenir las recidivas de la infección viral y evitar nuevos brotes de EMF¹².

Al igual que los casos anteriores, en el EMF secundario a EPL, evitando la exposición solar y mediante el uso de antihistamínicos y corticoides orales y tópicos se consigue la resolución de las lesiones. Se pueden emplear ciclos cortos de corticoides ante los primeros signos de EPL, con lo que se aborta el episodio en unas horas y se previene el EMF²³. La supresión de la EPL con PUVA profiláctica también evita que el EMF se desarrolle²³.

El manejo de los casos idiopáticos es más complicado, pues el factor que desencadena el cuadro es desconocido. Los pacientes suelen responder a los corticoides orales, pero las recidivas son muy rápidas tras su suspensión. De forma profiláctica se han utilizado con éxito la hidroxiclороquina^{10,25} y los ciclos largos de corticoides orales a dosis bajas en días alternos combinados con

fotoprotectores físicos²⁵. El tratamiento con sulfapiridina y dapsona no obtuvo buenos resultados¹⁰. Tampoco resultaron útiles la profilaxis con UVB-BE²⁵ ni el uso de fotoprotectores tópicos asociados o no a antihistamínicos orales.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del EMF debe hacerse con otras dermatosis fotoagravadas, con algunas fotodermatosis idiopáticas y con dermatosis que presenten lesiones maculopapulosas anulares.

1. EPL de tipo EM. La EPL es una fotodermatosis idiopática frecuente que se caracteriza por la aparición de lesiones pruriginosas a modo de pápulas eritematosas, papulovesículas, vesículas o placas que se desarrollan horas o días tras la exposición solar en zonas habitualmente no fotoexpuestas. El paciente suele referir episodios recurrentes de lesiones, en años sucesivos, tras las primeras exposiciones del verano, produciéndose posteriormente un fenómeno de *hardening*. El diagnóstico es generalmente sencillo y se realiza en función de una historia clínica compatible. En casos dudosos la histopatología puede ser de utilidad. Ya comentamos que el EMF puede ser desencadenado por brotes de EPL. Además, algunos casos de EPL pueden ser difíciles de distinguir del EMF. La EPL tiene muchas variantes morfológicas, alguna de las cuales remeda al EM. Los hallazgos histopatológicos de la EPL de tipo EM pueden ser indistinguibles de los del EM. En estos casos puede ser de utilidad la determinación de ADN viral en la biopsia cutánea, que es positiva en el 32-72% de los casos de EM y es negativa en la EPL³⁹. La ausencia de afectación de las mucosas en la EPL²⁵ también puede servir para diferenciarlos. Además, a diferencia del EMF inducido por fármacos, el fototest en los pacientes con EPL no mostrará alteraciones.
2. Erupción primaveral juvenil (EPJ). Es una forma localizada de EPL que suele afectar a niños de entre 5-12 años. Comienza como pápulas eritematosas localizadas en las orejas que pueden evolucionar a vesículas o ampollas. La presencia de afectación mucosa y el antecedente de reactivación de VHS en el EMF pueden ser útiles para diferenciarlos¹².
3. Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Es un subtipo de lupus eritematoso (LE) con características clínicas, histológicas e inmunológicas distintivas. Entre ellas destaca la fotosensibilidad y la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Las lesiones de LECS pueden ser psoriasiformes o anulares, y suelen aparecer en zonas fotoexpuestas como la «V» del escote, los hombros, la cara externa de los brazos y el dorso de las manos, respetando la cara⁴⁰. Las lesiones anulares de pequeño tamaño pueden remedar las lesiones en escarapela del EM⁴¹. Además, el LECS puede estar desencadenado por fármacos fotosensibilizantes, algunos de los cuales también se han implicado en el EMF^{20,40}.
4. Síndrome de Rowell. En pacientes con LE pueden aparecer lesiones similares a las del EM, y su curso clínico puede ser indistinguible. Se describió inicialmente en pacientes con LE discoide, aunque también ha aparecido en pacientes con LECS y LE sistémico⁴¹⁻⁴³. Algunos

autores consideran que se trata de una variante morfológica del LECS con lesiones en diana, no de una entidad distinta⁴¹⁻⁴³. La presencia de ANA, anti-La (SS-B), anti-Ro (SSA), factor reumatoide y de lesiones pernióticas son características del síndrome de Rowell⁴¹ y pueden ser de ayuda para el diagnóstico diferencial.

Otras enfermedades que pueden cursar con lesiones en diana, y con las que debemos establecer el diagnóstico diferencial, son el edema hemorrágico agudo de la infancia, la dermatitis de contacto de tipo EM, el pénfigo paraneoplásico, el pénfigo IgA, las pápulas y placas pruriginosas del embarazo, la sífilis, el exantema fijo medicamentoso⁴⁴, el ectima gangrenoso, el eritema crónico migratorio y el granuloma anular⁴⁵⁻⁴⁹. Cuando son muy incipientes, las lesiones de urticaria³², urticaria vasculitis⁵⁰ y rosácea también pueden remedar al EMF en función de su distribución.

Conclusiones

El EMF es una dermatosis infrecuente y probablemente infra-diagnosticada que puede afectar a sujetos de ambos sexos y de todas las edades. Se ha relacionado con fármacos, reactivaciones del VHS y EPL. Su diagnóstico se basa en la anamnesis, la exploración física, la histopatología y el estudio fotobiológico. Su curso es benigno y autolimitado, pero pueden aparecer brotes durante varios años si no se suprime el agente causal. Se trata de forma sintomática, evitando los desencadenantes y adoptando medidas de fotoprotección.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC, et al. 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;138:1019-24.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.
- Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol.* 1995;131:539-43.
- Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaze A, Iijima M. Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). *Eur J Dermatol.* 2011;21:889-94.
- 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.
- Murphy GM. Diseases associated with photosensitivity. *J Photochem Photobiol B.* 2001;64:93-8.
- Ferguson J, Dover JS. *Photodermatology.* London: Manson Publishing; 2010.
- Barnadas MA. Dermatitis fotoagravadas. *Piel.* 2004;19:313-9.
- Fitzpatrick JE, Thompson PB, Aeling JL, Huff C. Photosensitive recurrent erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9:419-23.
- Leroy D, Le Maitre M, Deschamps P. Photosensitive erythema multiforme apparently induced by phenylbutazone. *Photodermatol.* 1985;2:176-7.
- Wolf P, Soyer HP, Fink-Puches R, Huff JC, Kerl H. Recurrent post-herpetic erythema multiforme mimicking polymorphic light and juvenile spring eruption: report of two cases in young boys. *Br J Dermatol.* 1994;131:364-7.
- Pérez-Carmona L, Vaño-Galvan S, Carrillo-Gijón R, Jaén-Olasolo P. Photosensitive erythema multiforme presenting as juvenile spring eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26:53-4.
- Huff C, Weston WL. The photodistribution of erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1980;116:477.
- Leroy D, De Raucourt S, Deschamps P. Drug-induced erythema multiforme with photodistribution and genital lesions. *Photodermatol.* 1987;4:52-4.
- Shiohara T, Chiba M, Tanaka Y, Nagashima M. Drug-induced, photosensitive, erythema multiforme-like eruption: possible role for cell adhesion molecules in a flare induced by Rhus dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:647-50.
- Kurumaji Y. Photo Koebner phenomenon in erythema multiforme-like eruption induced by contact dermatitis due to bufexamac. *Dermatology.* 1998;197:183-6.
- Cohen AD, Mermershtain W, Geffen DB, Schoenfeld N, Mamet R, Cagnano E, et al. Cutaneous photosensitivity induced by paclitaxel and trastuzumab therapy associated with aberrations in the biosynthesis of porphyrins. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:19-21.
- Cohen PR. Photodistributed erythema multiforme: paclitaxel-related, photosensitive conditions in patients with cancer. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:61-4.
- Rodríguez-Pazos L, Sánchez-Aguilar D, Rodríguez-Granados MT, Pereiro-Ferreirós MM, Toribio J. Erythema multiforme photoinduced by statins. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26:216-8.
- Rodríguez-Pazos L, Gómez-Bernal S, Montero I, Rodríguez-Granados M, Toribio J. Erythema multiforme photoinduced by paroxetine and herpes simplex virus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27:219-21.
- Gutiérrez-González E, Rodríguez-Pazos L, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Photosensitivity induced by naproxen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27:338-40.
- Fraser-Andrews EA, Morris-Jones R, Novakovic L, Hawk JL. Erythema multiforme following polymorphic light eruption: a report of two cases. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:232-4.
- Borges da Costa J, Duarte Reis M, Soares de Almeida L, Mayer-da-Silva A, Marques Gomes M. Erythema multiforme on exposed and non-exposed skin following polymorphic light eruption: a case report. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008;24:150-1.
- Calzavara Pinton PG, Venturini M, Capezzer R, Zane C, Facchetti F. Photosensitive erythema multiforme and erythema multiforme-like polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19:157-9.
- Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Masuda K, Kishimoto S. Erythema-multiforme-like eruption recurring in ultraviolet-exposed skin. *Dermatology.* 2008;216:181-3.
- Akarsu S, Ilknur T, Fetil E, Lebe B, Güneş AT. Erythema multiforme-like eruption localized to a sun-exposed area. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26:101-3.

28. Hönigsmann H. Polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24:155–61.
29. Aurelian L, Ono F, Burnett J. Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): a viral disease with an autoimmune component. *Dermatol Online J*. 2003;9:1.
30. 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.
31. Ng PP, Sun YJ, Tan HH, Tan SH. Detection of herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of Erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Dermatology*. 2003;207:349–53.
32. Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT. Erythema multiforme. *Am Fam Physician*. 2006;74:1883–8.
33. Howland WW, Golitz LE, Weston WL, Huff JC. Erythema multiforme: clinical, histopathologic, and immunologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:438–46.
34. Yashar SS, Lim HW. Classification and evaluation of photodermatoses. *Dermatol Ther*. 2003;16:1–7.
35. Roelandts R. The diagnosis of photosensitivity. *Arch Dermatol*. 2000;136:1152–7.
36. Granados MT, de la Torre C, Cruces MJ, Piñero G. Chronic actinic dermatitis due to simvastatin. *Contact Dermatitis*. 1998;38:294–5.
37. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321–8.
38. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. 2005;209:209–16.
39. Wackernagel A, Zöchling N, Bäck B, Kerl H, Wolf P. Presence of herpes simplex virus DNA in erythema multiforme but not polymorphic light eruption. *Br J Dermatol*. 2006;155:1084–5.
40. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev*. 2005;4:253–63.
41. Aydogan K, Karadogan S, Balaban Adim S, Tunalı S. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: report of two cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:621–7.
42. Roustan G, Salas C, Barbadillo C, Sánchez Yus E, Mulero J, Simón A. Lupus erythematosus with an erythema multiforme-like eruption. *Eur J Dermatol*. 2000;10:459–62.
43. Lee A, Batra P, Furer V, Cheung W, Wang N, Franks A. Rowell syndrome (systemic lupus erythematosus + erythema multiforme). *Dermatol Online J*. 2009;15:1.
44. Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *Int J Dermatol*. 2006;45:897–908.
45. Wolf R, Lipozencic J. Shape and configuration of skin lesions: Targetoid lesions. *Clin Dermatol*. 2011;29:504–8.
46. Bhate C, Tajirian AL, Kapila R, Lambert WC, Schwartz RA. Secondary syphilis resembling erythema multiforme. *Int J Dermatol*. 2010;49:1321–4.
47. Hughey LC. Approach to the hospitalized patient with targetoid lesions. *Dermatol Ther*. 2011;24:196–206.
48. Toledo-Alberola F, Betlloch-Mas I. Eritemas anulares en la infancia. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:473–84.
49. Ríos-Martín JJ, Ferrándiz-Pulido L, Moreno-Ramírez D. Aproximación al diagnóstico histopatológico de las lesiones figuradas. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:316–24.
50. Black AK. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol*. 1999;17:565–9.