

Insuficiencia cutánea no traumática por eritema multiforme ampollar asociado a linfoma no Hodgkin

Nontraumatic Skin Insufficiency due to Erythema Multiforme Bullosa Associated to Non-Hodgkin's Lymphoma

Olga Rodríguez Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5042-3851>

Luz Marina Miquet Romero¹ <https://orcid.org/0000-0002-1924-7092>

Ernesto Arteaga Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-8213-6379>

Guillermo Alejandro Peña González¹ <https://orcid.org/0009-0006-2563-0772>

Viviana RayoVásquez¹ <https://orcid.org/0009-0004-2928-2037>

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: oplasticsurgeon@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El eritema multiforme ampollar es una reacción de hipersensibilidad aguda y autolimitada que va desde una variante exantemática cutánea leve con afectación oral mínima hasta una forma grave fulminante y progresiva con necrosis epitelial mucocutánea extensa (síndrome Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

Objetivo: Describir el comportamiento del eritema multiforme ampollar asociado al linfoma no Hodgkin.

Presentación de caso: Paciente masculino de 50 años con antecedentes de hipertensión arterial y linfoma no Hodgkin Folicular, que ingresó con lesiones ulceradas en la mucosa oral de tres meses de evolución, con posterior diseminación de estas a nivel de la piel, y se comprometió 70 % de su superficie corporal total. La biopsia de piel confirmó el diagnóstico de eritema multiforme

ampollar. Durante su evolución presentó múltiples complicaciones hasta llegar al fallo múltiple de órganos secundario a sepsis, asociado a la coagulación intravascular diseminada, que lo llevó a un desenlace fatal.

Conclusiones: El eritema multiforme ampollar puede evolucionar a variante fulminante progresiva como resultado de la respuesta a la terapia inmunosupresora.

Palabras clave: eritema multiforme; reacción de hipersensibilidad; Steven Johnson; necrólisis epidérmica tóxica.

ABSTRACT

Introduction: Erythema multiforme bullosa is an acute and self-limited hypersensitivity reaction ranging from a mild cutaneous, exanthematous variant, with minimal oral involvement, to a severe fulminant and progressive form, with extensive mucocutaneous epithelial necrosis (Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis).

Objective: To describe the behavior of erythema multiforme bullosa associated with non-Hodgkin's lymphoma.

Case presentation: A 50-year-old male patient with a history of arterial hypertension and follicular non-Hodgkin's lymphoma was admitted with ulcerated lesions on the oral mucosa of three-month evolution, with subsequent dissemination to the skin, involving 70 % of his total body surface. Skin biopsy confirmed the diagnosis of erythema multiforme bullosa. During his evolution, he presented multiple complications until reaching multiple organ failure secondary to sepsis, associated with disseminated intravascular coagulation, leading to a fatal outcome.

Conclusions: Erythema multiforme bullosa may evolve to a progressive fulminant variant as a result of the response to immunosuppressive therapy.

Keywords: multiform erythema; hypersensitivity reaction; Steven Johnson; toxic epidermal necrolysis.

Recibido: 26/07/2022

Aceptado: 04/05/2024

Introducción

El reconocimiento y el tratamiento del eritema multiforme (EM) resultan un desafío. Su curso es agudo, autolimitado, con un cuadro clínico y hallazgos histológicos típicos. Es una erupción de hipersensibilidad aguda con pápulas y placas delimitadas.⁽¹⁾ Clínicamente, aparecen lesiones eritematosas en diana con localización acral. Se pueden diferenciar en formas cutáneas aisladas y mucocutáneas combinadas. Las manifestaciones atípicas incluyen lesiones liquenoides o granulomatosas, así como infiltrados lesionales de linfoma de células T e histiocitos.⁽²⁾ La infección por virus del herpes simple es la causa más común. Otros agentes infecciosos especialmente en niños, como el *Mycoplasma pneumoniae*, virus de la hepatitis C, Coxsackie y Epstein Barr, también pueden desencadenarlo. Otras causas frecuentemente identificadas son los fármacos, las drogas,⁽¹⁾ hasta la malignidad y los factores ambientales.⁽³⁾

Las variantes graves fulminantes progresivas con necrosis epitelial mucocutánea extensa son el síndrome Steven Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Estas se pueden distinguir del EM sobre la base de la etiología, los síntomas clínicos y la histopatología, pero suelen ser notablemente difíciles en las primeras etapas.^(2,4) Antes de la primera clasificación de consenso internacional publicada en 1993, la distinción clínica entre el EM, el SJS y la NET había sido objeto de incertidumbre y controversia, ya que las tres condiciones se definen por la morfología de las lesiones individuales y su patrón de distribución.⁽⁵⁾

El SJS y la NET pueden ser fatales, se caracterizan por el desprendimiento de la piel y, en las etapas iniciales de ambos, se presentan con lesiones similares al EM.

Se puede decir que la muestra por congelación puede ser útil para diagnosticar y predecir adecuadamente la actividad de la enfermedad, tan pronto como sea posible para los pacientes que revelan lesiones similares a la EM.⁽⁶⁾

Conocer el espectro etiológico se considera clave para el tratamiento, pues en ocasiones conduce a la muerte.⁽⁷⁾ No existen pruebas diagnósticas específicas para la EM, que se sustenta principalmente en la clínica. El EM ampollar resulta una enfermedad poco frecuente y su diagnóstico es difícil, pues comparte una similitud clínica con otras enfermedades ampollares.⁽⁸⁾

Se presenta un caso tratado en la Unidad de Quemados del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", el cual evolucionó hacia una insuficiencia cutánea aguda, sobre la que no se logró control de las complicaciones y lo llevó a un desenlace fatal. Este estudio tuvo el objetivo de describir el comportamiento del eritema multiforme ampollar asociado al linfoma no Hodgkin.

Consideraciones éticas

Se cumplió con las indicaciones establecidas en la declaración de Helsinki⁽⁹⁾ para la investigación en sujetos humanos. También se instauró que los intereses del sujeto de la investigación deben prevalecer sobre los del estudio. Esto se reflejó en la necesidad de minimizar los riesgos y maximizar los beneficios para los participantes, así como en la obligación de proporcionar acceso al posestudio de los resultados.

En este estudio se solicitó el consentimiento informado al paciente.

Presentación de caso

Paciente masculino de 50 años con antecedentes de hipertensión arterial y linfoma no Hodgkin folicular y que, anteriormente, presentó episodios de lesiones en la mucosa oral. Acudió al Instituto de Oncología por mostrar lesiones ulceradas en la cavidad oral, una sensación de ardor e incapacidad para la ingestión de alimentos.

Fue ingresado y se le realizó una biopsia, la que resultó insuficiente para el diagnóstico; sin embargo, se observó una lesión maligna sobre infectada. Se trató con antibiótico (ceftriaxona), nistatina (oral) y esteroides. A los 15 días del egreso, empeoró el cuadro clínico con extensión de las lesiones a la piel, asociadas a prurito, supuración, fetidez y fiebre.

Se diagnosticó dermatosis sobreinfectada, motivo por el cual reingresó y se trató con antimicrobianos endovenosos, esteroides vía oral y se tomó nueva muestra para biopsia.

Empeoró progresivamente, en el que se comprometió el 50 % del total de la superficie corporal y se decidió su traslado al Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

A su ingreso y después del examen físico se constataron úlceras intraorales sangrantes, dolorosas, de bordes irregulares, mal definidas en toda la mucosa, con toma de las paredes faríngeas y extendidas a los labios. También, aparecieron lesiones ampollares dolorosas en la región torácica, el abdomen, los miembros superiores e inferiores, los glúteos y la espalda, así como un tipo de máculas violáceas en el tórax y los miembros inferiores (fig. 1).



Fig. 1. A: lesiones faciales y en la mucosa oral; B: lesiones a nivel del tronco y los miembros superiores e inferiores. C: lesiones confluyentes a nivel del tórax y el abdomen; D: lesiones en forma de placas confluyentes.

Se constató signo de Nikolsky positivo y la pérdida de la epidermis que se amplió a 70 % de la superficie corporal total, lo que se reportó como crítico extremo, según la calificación cubana de pronóstico de quemaduras.⁽¹⁰⁾

Se realizaron varios exámenes complementarios que incluyen cultivos, y biopsia de piel y mucosas para confirmar el diagnóstico (tabla).

Tabla - Exámenes complementarios

Exámenes complementarios	Resultados
Hemograma:	leucocitosis y anemia ligera;
Eritrosedimentación:	14 mm/h
Cultivos secreciones	Gérmenes Gram Negativos multiresistentes, (<i>Acinetobacter baumannii</i>)
Exudado de piel	<i>Pseudomona aeruginosa</i> multiresistente
Exudado faríngeo	<i>Citrobacter freundii</i> multiresistente;
Biopsia mucosa oral (Hospital Oncológico)	Liquen plano
Biopsia de labio	Fragmento sin revestimiento epitelial inflamatorio con tejido de granulación y necrosis superficial
Biopsia de piel	Dermatitis vesicular sub-epidérmica tipo eritema multiforme ampollar (fig. 2)

Se realizó una biopsia de piel y como resultado presentó una dermatitis vesicular subepidérmica tipo eritema multiforme ampollar (fig. 2).

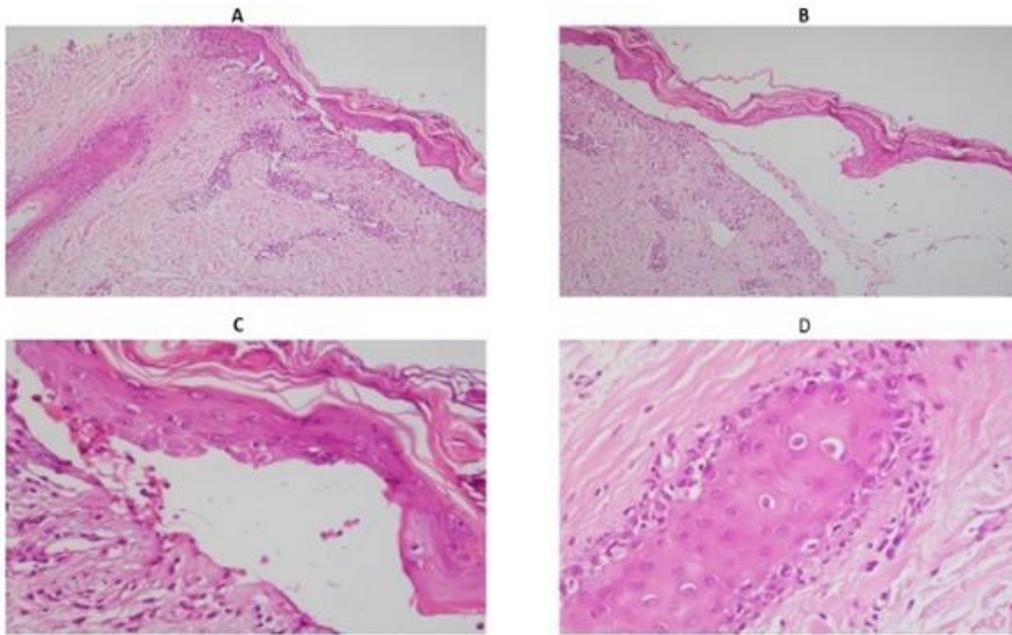


Fig. 2 - A, B: dermatitis vesicular sub-epidérmica tipo eritema multiforme ampollar; C, D: queratinocitos necróticos; signos de incontinencia pigmentaria; degeneración vacuolar; elementos inflamatorios.

Se realizó una atención multidisciplinaria, que arrojó los siguientes hallazgos e impresiones diagnósticas:

- Dermatología: pénfigo paraneoplásico, síndrome multiforme autoinmune.
- Otorrinolaringología: rinoscopia anterior, quemadura en cavidad nasal, oral y en la mucosa comisura labial con sangrado reciente, piel friable, apertura limitada por dolor, en la lengua y los carillos presencia de quemadura; canal auditivo externo bilateral ocupado por secreción muco-purulenta.
- Oftalmología: quemadura palpebral con úlcera corneal, defecto epitelial corneal no óptico.
- Hematología: coagulación intravascular diseminada.

Desde su ingreso recibió fluidoterapia de reposición con electrolitos, de acuerdo con la clasificación cubana de pronóstico de vida,⁽¹⁰⁾ esteroides, antimicrobianos

(quinolonas, aminoglucosidos) y tetraciclina colirio. Y mantuvo toma del estado general, sin respuesta a la terapéutica, asociado progresivamente con varias complicaciones como la descompensación hemodinámica, la neumonía, la insuficiencia renal aguda, el *shock* séptico y la coagulación intravascular diseminada, que lo condujo a un fallo múltiple de órganos como causa de la muerte. La causa básica se atribuyó a la NET como forma grave del EM ampollar.

Discusión

El EMA en su forma más grave llega a producir un síndrome de insuficiencia cutánea aguda como es este caso, cuyo comportamiento desde el punto de vista del EM se presenta rara vez en la boca y simétricamente en las extremidades (especialmente, en las superficies extensoras), y se diseminan centripetamente, según *Trayes* y otros.⁽¹¹⁾

En el paciente las lesiones se iniciaron en la mucosa oral con úlceras sangrantes que no mejoraron con el tratamiento médico y evolucionaron clínicamente con rápida extensión a piel, lo que llevó a un 70 % de la superficie corporal. El EM se puede confundir con una afección más grave, el SJS; sin embargo, este suele contener máculas eritematosas o purpúreas diseminadas con ampollas.⁽³⁾

El tratamiento del EM incluye esteroides tópicos o antihistamínicos y de la etiología subyacente, si se conoce;⁽¹¹⁾ solo los casos persistentes, recurrentes y raros requieren terapias antivirales/inmunosupresoras. Cuando es inducido por drogas responde a la abstinencia de estas. La identificación temprana, la eliminación del fármaco causante y la atención de apoyo de alta calidad son fundamentales en el SJS/NET; no obstante, la tasa de mortalidad es alta. Las lesiones histopatológicas no se diferencian de forma fiable en el EM, el SJS y la NET. El paciente recibió quimioterapia inmunosupresora, por lo que no se descarta que fuese esta la causa.⁽¹²⁾

Debido a los desafíos del diagnóstico clínico del SJS/NET por la alta incidencia de error, se recomienda que a todos los pacientes se les efectúen biopsia de piel, con

inmunofluorescencia directa.⁽¹³⁾ Este procedimiento diagnóstico no fue posible realizarlo; no obstante, la histología reveló dermatitis vesicular subepidérmica tipo el EM ampollar.

Con referencia al antecedente neoplásico del paciente (linfoma no Hodgkin), *Leimert* y otros⁽¹⁴⁾ reportan un caso con lesiones cutáneas de eritema anular centrífugo en una mujer de 58 años con enfermedad de Hodgkin. La respuesta de la neoplasia al sulfato de vinblastina se acompañó de la desaparición de las lesiones cutáneas; este caso es la primera asociación reportada de eritema anular centrífugo y enfermedad de Hodgkin. La manifestación cutánea fue un concomitante no neoplásico de su trastorno neoplásico.⁽¹⁴⁾

El pénfigo paraneoplásico (PNP) resulta otro de los diagnósticos posibles al tener en cuenta el antecedente de linfoma no Hodgkin. Este es causado por reacciones autoinmunes humorales y mediadas por células, con presencia de lesiones mucocutáneas que luego se extienden a la piel, y provocan un síndrome de insuficiencia cutánea aguda, con compromiso pulmonar asociado, frecuente en esta entidad, lo cual se correspondió con el cuadro clínico del paciente. Desde el punto de vista dermatológico, se planteó el diagnóstico clínico de pénfigo paraneoplásico. También, evolucionó hacia una insuficiencia respiratoria, un *shock* séptico, una coagulación intravascular diseminada, que finalmente lo llevó a la muerte; pero el resultado de la histopatología no demostró la presencia de acantólisis subepidérmica, por lo que se descartó esta entidad.^(15,16)

Es importante descartar diagnósticos alternativos en pacientes con sospecha de la NET, pues el EM, constituye un PNP y tiene un diagnóstico diferencial cercano, por lo que el tratamiento y la evolución a largo plazos resultan completamente diferentes para ambas enfermedades.⁽¹⁷⁾

Conclusiones

La insuficiencia cutánea aguda en el paciente se debió a un eritema multiforme ampollar que evolucionó hacia una variante fulminante progresiva (NET) asociada

a enfermedad neoplásica (linfoma no Hodking), como resultado de la respuesta a la terapia inmunosupresora.

Referencias bibliográficas

1. Frizzell M, Nguyen N, Parikh S, Sinai M, Goldberg L. Erythema multiforme following exposure to the herbicide atrazine. Proc (BaylUniv Med Cent). 2020;34(1):91-2. DOI: <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1829935>
2. Lerch M, Mainetti C, Terziroli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54(1):177-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8667-7>
3. Shah H, Parisi R, Mukherjee E, Phillips E, Dodiuk-Gad R. Update on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Diagnosis and Management. Am J Clin Dermatol; 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00889-6>
4. Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A, *et al.* Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2022;3(3):CD013130. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858>
5. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-diagnosis and treatment. J DtschDermatolGes. 2020;18(6):547-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.14118>
6. Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis. J Dermatol. 2010;37(5):407-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00746.x>
7. Jangid N, Choudhary A, Shah B, Shah S, Vyas H, Mistry D. Clinico- Therapeutic Study of Stevens Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis and Prognostic Significance of SCORTEN in Indian Patients. Indian J Dermatol. 2024;69(1):24-31. DOI: https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_612_23

8. Mounica I, Tejaswi K, Chennaiah T, Thanmai J. Erythema multiforme: integrating the superfluous diagnosis to a veracious conclusion (case report). *Pan Afr Med J*. 2020;37:129. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.129.25295>
9. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con sujetos humanos. *JAMA*. 1997;277(11):925-6. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.03540350075038>
10. Borges M, García R. Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en Caumatología y Cirugía Plástica. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1984.
11. Traves K, Love G, Studdiford J. Erythema Multiforme: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2019 [acceso 22/12/2024];100(2):82-8. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0715/p82.pdf>.
12. Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis. *J Dermatol*. 2010;37(5):407-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00746.x>
13. Wang F, Ma Z, Wu X, Liu L. Allopurinol-induced toxic epidermal necrolysis featuring almost 60% skin detachment. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(25):e16078. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016078>
14. Leimert J, Corder M, Skibba C, Gingrich R. Erythema Annulare Centrifugum and Hodgkin's Disease: Association With Disease Activity. *Arch Intern Med*. 1979;139(4):486-7. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.1979.03630410090029>
15. Kokubu H, Nishikawa J, Kato T, Mukaisho K, Hayashi D, Tateishi C, *et al*. Pénfigo paraneoplásico que imita la necrólisis epidérmica tóxica asociada con el linfoma folicular: posible papel patológico de las células T CD8. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(14):1-2. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-3557>
16. Poonia K, Chabra K, Dalal U, Bhalla M. Toxic epidermal necrolysis-like presentation of paraneoplastic pemphigus due to underlying thymoma: A clinical conundrum. *J Postgrad Med*. 2021;67(2):119-21. DOI: https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_752_20

17. Enescu C, Elder A, Deirawan H, Moossavi M. To Debride or Not to Debride: A Review of Wound Management for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Cureus. 2024;16(3):e55350. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.55350>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.