

Manejo clínico del síndrome de Stevens Johnson

Reporte de un caso

Arnulfo Arias Rojas, Od.*
Támara Martínez**

Palabras claves:

Stevens Johnson
Mácula, pápula, vesícula, erosión,
eritema multiforme, ectodermolisis
erosiva, pluriocificial. Costra.

RESUMEN

El síndrome de Stevens Johnson es una enfermedad autolimitante, presenta complicaciones que pueden causar la muerte.

Clinicamente existen lesiones en diferentes partes del cuerpo descritas como máculas, pápulas, vesículas y costras cicatrizales.

Su etiología es variada y el tratamiento se encamina al control de la sobreinfección.

Se reporta un caso que llega al servicio de urgencias del Hospital San Juan de Dios de Cali con cuatro días de evolución; presentaba infección conjuntival eritematosa, secreción blanquecina en el fondo del saco ocular, mucosa sangrante y lesiones costrosas húmedas de los labios, además de hipoventilación, disfgia a sólidos y líquidos e infección urinaria. Posteriormente manejado por los médicos del servicio de medicina interna, con la ayudantía de estudiantes de último año de odontología que rotan por esa área hospitalaria que colaboraron en la discusión del caso y en los cuidados durante el período de hospitalización. El tratamiento instaurado fue eficaz; el paciente se dio de alta con terapia ambulatoria.

* Estomatólogo. Profesor auxiliar. Escuela de Odontología. Universidad del Valle. Cali - Colombia.

**Estudiante 10o. Semestre Odontología. Universidad del Valle. Cali - Colombia

INTRODUCCION

El eritema multiforme es un término aplicado a una dermatitis aguda cuya alteración más severa es el síndrome de Stevens Johnson, que inicialmente se consideró una forma separada del eritema multiforme².

Desde hace un siglo se tiene referencia de él, período en el cual ha recibido varios epónimos como síndrome de Fiessinger-Rendu o ectodermolisis erosiva pluriocificial.^{3,4}

Esta enfermedad es autolimitante pero al sobreinfectarse puede causar la muerte. Diversos factores están comprometidos en su etiología: fármacos, procesos infecciosos, radioterapia, alimentos, tensión emocional, parásitos y vacunas.

Maldonado clasifica las necrosis epidérmicas asociadas a drogas (NEAD) en tres grupos:

- Necrosis aguda diseminada I. Para el síndrome de Stevens Johnson.

- NEAD II. Para casos intermedios.

- NEAD III. Para necrólisis epidérmica típica.³⁹

En el 15% de los casos se identificó el factor etiológico,⁵ otros autores creen que el porcentaje llega al 50.⁶ Para Baskar, es

desconocido. Otros reconocen un factor desencadenante, entre los que se cuentan:

1. Fármacos: Sulfas, penicilina y salicilatos^{2, 7, 8, 9}, hipoglucemiantes,¹⁰ la defenilhidantoína, fenilbutasona,¹¹ novocaína^{3, 12} contraceptivos, barbitúricos,¹³⁰ antipirina, quinina y fenoftaleína,¹⁴ amoxicilina,¹⁵ metildopamina¹⁶ y eritromicina.¹⁴ Otros autores han reportado pocos casos con isoniacida, rifampicina, piraxinamidas, estreptomicina y etambuto;^{17, 18} sin embargo es frecuente con analgésicos no esteroides (AINES).^{17, 18}
2. Virus del Herpes Simple^{2, 7, 8, 12, 19, 20, 21, 22} que precede de una a tres semanas a la aparición de la enfermedad.¹³
3. La radioterapia.^{16, 19, 23, 24, 25, 26, 27}
4. Alergia a los alimentos.^{2, 3, 7, 8, 12, 19, 28, 29}
5. Las vacunas^{13, 24} como la antitoxina, Diftérica.
6. Enfermedades sistémicas:
 - Como poliartritis nodosa, lupus eritematoso y dermatomiositis.^{2, 3, 12, 19, 21, 22}
 - Infecciones secundarias o daño de órganos viscerales como hígado, pulmón y riñón.³⁰

- Procesos infecciosos como histoplasmosis, micoplasma, coccidio-domicosis, fiebre tifoidea,³¹ lepra y tuberculosis.

- Por parásitos.⁸ En los casos de giardia hubo déficit de I.G.A.¹²

- Cáncer y embarazo.^{7,10}

- Por mecanismos inmuno-complejos de linfocitos.^{9,32}

- Por fumigantes.¹⁰

Es de resaltar los casos reportados por focos infecciosos dentarios con compromiso del seno maxilar; así mismo, el causado por trióxido de arsénico que degeneró en una pulpitis gangrenosa al desvitalizarse la pulpa dental.³³

7. Algunos elementos como mercurio, yoduro, bromuros y arsenicales.

En algunos casos existen signos prodrómicos que orientan el diagnóstico; dolor de garganta, cefalea, tos, infección conjuntival,^{24, 34} disentería y síntomas pulmonares inespecíficos.³

El cuadro clínico más característico consiste en lesiones de piel y mucosas, localizadas en extremidades superiores e inferiores, tronco y aparato genital.

El comienzo es rápido y progresivo, dura de días a semanas^{2, 4, 7, 35} dejando recidivas.

Presenta signos graves de toxicidad y finalmente puede ser mortal.^{11, 19, 24, 36} Al realizar los exámenes de laboratorio éstos son normales excepto la seroaglutinación del ácido oxaloacético y la deshidrogenasa láctica que están elevados.^{4, 9, 23, 37, 38}

Las lesiones bucales no son características de la enfermedad y preceden a las dérmicas.² Son dolorosas e

incapacitantes, no limitadas y oscilan entre el 40%-100% de los casos.^{2, 24, 32} Su localización incluye la mucosa bucal, gingival, lengua, vélo del paladar y paladar duro.^{2, 24, 32} También es frecuente que en estas áreas esté presente la estomatitis.

Estas lesiones orales son iguales a las de piel pero por el calor y humedad son susceptibles de infección e irritación,³⁰ clínicamente corresponden a máculas focales, con una zona clara envuelta por un halo eritematoso que pasa a vesícula, úlcera y finalmente forma costra sangrante que cicatriza sin dejar huellas.^{2, 4, 7, 10, 35} Las lesiones de labio y orofaringe continúan por 4 semanas más.⁹ Después de cicatrizar las dérmicas.

En piel es similar por su característica clínica de "Diana", "Iris", "Blanco de tiro" u "Ojo de toro", que corresponde a lesiones concéntricas semejantes a un anillo con diferentes tintes de eritema con una zona central más pálida, vesiculosa o erosionada.^{3, 11, 19, 24, 40} Finalmente todas las lesiones cicatrizan al cabo de 15 días.

Los elementos dermatológicos son bien delimitados, se caracterizan por síntomas locales previos como sensación de quemadura que corresponden a una placa eritematosa violácea, donde se desarrolla una ampolla de contenido transparente que tiende a formar flictemas que se rompen y dejan superficies exudativas.³

En ojo, las lesiones se localizan en la conjuntiva, son hemorrágicas y costrosas. El paciente puede sufrir fotofobia, ulceración de la córnea y querato conjuntivitis seca.^{2, 7, 32, 41}

Después del período agudo existe cicatrización subepitelial, queratitis, y el síndrome del ojo seco; llega a ser evidente el astigmatismo corneal, se mantiene buena agudeza visual y movilidad ocular, algunos casos se complican con ceguera.⁴²

En el aspecto general existe linfadenopatía, lesiones en esófago y aparato respiratorio.^{11, 43, 44} Balanitis, vulvitis, uretritis; puede referir artralgias y artritis durante el proceso patológico.

Las lesiones son simétricas en las extremidades,^{10, 24} evolucionan por brotes y se localizan preferencialmente en puños, rodillas y en los salientes óseos y mucosas.

Shklar y Bulow⁴⁵ observaron la histopatología del eritema multiforme confirmada a través del microscopio electrónico de Buchner y colaboradores, encontrando un patrón inespecífico,⁴⁶ con vesículas que se originan en el límite del conectivo y epitelio.^{24, 28} El conjuntivo tiene infiltración perivascular de linfocitos, eosinófilos, macrófagos y neutrófilos; edema en la lámina propia de la dermis papilar y daño de los vasos sanguíneos causado por una vasculitis.^{24, 35, 47, 48}

El diagnóstico se hace por las lesiones clínicas, básicamente, las de piel. Su cuadro infeccioso previo y la topografía sui géneris pluorificial evita confundirlo con el eritema polimorfo simple,³ sin embargo existen diagnósticos diferenciales en piel que es pertinente tener en cuenta como erupciones medicamentosas, epidermolisis bulosa,⁷ pénfigo vulgar, liquen plano,²⁴ varicela herpes zoster y dermatitis de contacto.^{1, 39}

En las mucosas, se debe tener en cuenta la conjuntivitis,⁷ estomatitis medicamentosa, balanitis, vultitis, infecciones venéreas,⁷ aftas recurrentes²⁴ y gingivo estomatitis úlcero necrotizante.²

Casi todos los autores coinciden que el tratamiento debe ser sintomático; así mismo, prevenir y tratar las infecciones secundarias. Los antibióticos, corticosteroides (prednisona, triancinolona, dexametasona) ayudan a remitir la afección pero sin curarla.^{3, 7, 11, 35, 24} El tratamiento de urgencia incluye control de electrolitos,

antibióticos de amplio espectro, antihistamínicos y A.S.A.^{3,7,11}

Para pacientes en el síndrome de Stevens Johnson con etiología de radiación²³ se usa calamina, clorhidrato de difenoxilato y sulfato de atropina (Iomotil) (R), Donatal (R)10, ampicilina, dexametosana y antihistamínicos.

Se considera un tratamiento adecuado, según Vicht, el manejo aséptico, la limpieza de la piel con solución salina normal, el recubrimiento de ésta con sulfadiacina, aspiración de secreciones orales y nasales, una dieta rica en calorías y proteínas; la aplicación de líquidos vía oral y catéter nasogástrico, fluidos intravenosos, electrolitos y plasma;^{1, 28, 29} adicionando corticosteroides y antibióticos.^{40,50}

También se ha empleado bicarbonato de sodio; solución de ácido bórico en agua, salicatos²⁹ y opio.⁵¹ En los ojos se debe aplicar ungüento sobre la superficie de la córnea, y las membranas densamente adheridas sobre la conjuntiva se remueven quirúrgicamente.³² Los pacientes que sufren la enfermedad por haber sido irradiada ésta, debe suspenderse y continuar el tratamiento para el síndrome.

Reporte de caso clínico

Paciente de 57 años de edad, sexo masculino, raza mestiza, cuya constitución es robusta, nacido en Restrepo (Valle), que presentó el día 14 de septiembre de 1994 fiebre alta, razón por la cual tomó dos tabletas de ASA. Más tarde comienza a presentar lesiones eritematosas y pruriginosas en extremidades, tronco, y posteriormente en cara con compromisos mucocutáneo e infección conjuntival, dificultad respiratoria e infección urinaria, temperatura de 38oC y TA 160/100.

El paciente consulta al hospital Carmona donde se le prescribe Tavegil (R), Bactrim (R), Laxis (R) por cuatro días y se ordena la toma de exámenes cuyos resultados fueron:

	Resultado	Normal
Triglicéridos	245mg%	Hasta 150 mg%
Colesterol total	227 mg%	Hasta 250 mg
Colesterol HDL	29 mg%	Mayor de 55 mg% sin riesgo de 35 a 55 mg% sin riesgo de 35 a 55 mg % requiere tratamiento
Colesterol LDL	149 mg%	Hasta 190 mg%
Colesterol VLDL	49 mg%	Hasta 30 mg%
I.A.	7.8	Hasta 5
Suero	Ligeramente	Turbio
Acido Urico	6.12mg%	3,4-7,0 mg%

Examen físico químico

Densidad	1.020
Reacción (pH)	5
Albumina	30 mg/dl
Acetona	75 mg/dl
Urobilinógeno	8 ud
Hemoglobina	+++

Examen microscópico

Leucocitos por campo	50
Eritrocitos por campo	5
Células epiteliales	++
Cristales	-
Cilindros	-
Moco	++
Bacterias	+++

	Resultados	Normal
Glucosa en sangre	157 mg%	70 - 100 mg%
Creatinina en sangre	0.8%	0.6 - 1, 5 mg%

Eritrograma

Hemoglobina	14.5%
Plaquetas normales	

Leucograma

Leucocitos por mm	6000
Cayados	3%
Neutrófilos seg.	31%
Eosinófilos	8%
Basófilos	2%
Linfocitos	40%
Monocitos	6%
Linfocitos atípicos	6%

Posteriormente se decide remitir el día 18 de septiembre del 94 al servicio de urgencias del Hospital San Juan de Dios de Cali realizándose un examen clínico al paciente:

- Antecedentes patológicos - Colesterol ↑ y Triglicéridos ↑ : 280 - 400

- HTA desde hace 10 años controlada con Captopril

- Sin antecedentes de asma y TBC

- Antecedes alérgicos: Penicilina

- Hábitos: Fumador de cigarrillo desde hace 4 años.

- Revisión por sistemas:

1. Ojos: infección conjuntival eritematosa, secreción blanquesina en fondo de sacos.

2. Cavidad oral: Mucosas eritematosas sangrantes, lesiones costrosas y húmedas de labio.

3. C/P: Hipoventilación.

4. Extremidades: lesiones cicatrizales en tercio medio de pierna derecha.

5. S.N.C.: sin compromiso

6. Piel: Lesiones eritematosas costrosas con compromisos de cara, tronco y extremidades.

7. Glandular: lesiones en testículos

8. Disfagia a sólidos y líquidos.

Diagnóstico presuntivo: 1. Alergia inespecífica (Stevens Johnson)

2. Sobreinfección en piel.

Diagnóstico definitivo: Síndrome de Steven Johnson

Se remite al paciente a medicina interna con las siguientes características:

- Temperatura y respiración normal

- Notable compromiso dermatológico y mucocutáneo

- TA 170/100.

- Continua infección conjuntiva eritematosa

- Mucosa eritematosa y lesión sangrante en boca.

Se decide instaurar un tratamiento a base de Prednisolona 60 mg por día, vía oral.

Dos días después continuando el tratamiento con Prednisolona y Captopril, el paciente muestra resolución de las lesiones en piel, lesiones blanquesinas y eritematosas en lengua, paladar blando y exfoliación en labios; además tolerancia a dieta líquida.

Se prescribe Bencirin Verde y se remite al paciente al servicio de oftalmología. El plan de tratamiento a seguir fue:

1. Tobramicina gotas cada 12 horas.

2. Tobramicina unguento cuatro veces por día.

El día 24 de septiembre de 1994 el paciente refiere mejoría de su proceso irritativo ocular pero continúa con disfagia a sólidos; se toma cultivo de secreción oral con diagnóstico de:

1. Estreptococo viridans

2. Estafilococo sensible a oxacilina, vancomicina, amikacina, ampicilina, y norfloxacin.

Se decide prescribir Norfloxacin 400 mg cada 12 horas

Micostatín 10 cm³ cada 6 horas

Fluconazol

El día 28 de septiembre se da de alta al paciente para manejo ambulatorio con:

Prednisolona 50 mg por día

Norfloxacin 400 mg cada 12 horas

Micostatín 10 cm³ cada 6 horas

Tobradex gotas oftálmicas

Bencirin verde

Discusión

El síndrome de Stevens Johnson es una enfermedad autolimitante localizada en la piel y mucosas.

Clínicamente se manifiesta de diferentes formas según su ubicación y tiempo de evolución; presentándose desde mácula, pápula, ampolla, lesión erosionada y costras cicatrizales.

Uno de cada 500 pacientes presenta eritema multiforme.²¹

La incidencia es mayor en hombres⁷ y de preferencia en niños.^{10, 35, 40, 52} Sin embargo, Lyell, en su publicación de 1956 refiere una prevalencia en mujeres en relación de 3/2.^{28, 52} La enfermedad incluye todas las razas²⁶ y zonas geográficas del mundo. En cuanto al índice de mortalidad llega al 15%⁵¹ y se produce por septicemia, bronconeumonía, hemorragia cerebral y lupus eritematoso sistémico.²⁸

A pesar de los múltiples factores comprometidos, su etiología permanece sin identificar en un buen porcentaje de los casos.

La penicilina, seguida por las sulfas, anticonvulsivos y antituberculosas, son los fármacos más comprometidos.

El proceso comienza de una a dos semanas después que el paciente tomó la droga.

El caso reportado muestra la necesidad de diagnosticar tempranamente el síndrome de Stevens Johnson, ayudándose

de las pruebas de laboratorio: un adecuado examen físico y un conocimiento de los diagnósticos diferenciales que permitirá un rápido tratamiento que se instaura de por vida teniendo en cuenta las múltiples recurrencias y por qué el paciente está expuesto al consumo de drogas.²⁵ Muchos autores consideran que el eritema multiforme simple, síndrome de Stevens Johnson, y la necrolisis epidérmica tóxica, difieren, pero cada una comparte cierta clínica, etiología, histopatología y tratamiento.

En general podemos decir que todos los estudios tienen su limitación, porque puede haber errores en la interpretación de los datos o porque la documentación es insuficiente.

Existen patrones diferentes entre países desarrollados y tercermundistas en la prescripción de los fármacos y la automedicación, aumentando la incidencia del síndrome por el uso indiscriminado de éstos. El estudio de múltiples casos favorece el reconocimiento de drogas potencialmente patógenas.

Conclusiones

Es posible que se presenten dificultades en el diagnóstico por la naturaleza de sus características clínicas iniciales. Un adecuado examen físico, anamnesis y exámenes complementarios conllevan a un diagnóstico y temprano tratamiento; evitando secuelas y la muerte del paciente.

La terapia considerada de elección consiste en líquidos intravenosos, aislamiento, soporte nutricional, cuidados de piel, y mucosas, manejo farmacológico de infecciones, aplicación de corticosteroides y control oftalmológico.

Es importante que el profesional de la salud y el paciente sean conscientes de los riesgos que conlleva la polifarmacia. Debemos educar al paciente sobre los peligros a que está expuesto por la

automedicación y uso indiscriminado de fármacos sin prescripción adecuada.

Teniendo presente que existen enfermedades generales con manifestación oral, debe haber una relación interdisciplinaria entre los profesionales de la salud, para lograr un acertado diagnóstico y encaminar el tratamiento. Por esta razón el odontólogo cumple un papel importante en el diagnóstico de esta patología contribuyendo con sus conocimientos a la solución del problema.

SUMMARY

Stevens-Johnson syndrome is a self-limiting disease, it shows several complications that in some cases can be fatal. Several injuries in different parts of the body are presented. Blistering and crusting healing.

The best way to the treatment is get the superinfection control.

Now, we report an especial case that we attended in San Juan de Dios hospital in Cali city; after four days (4) presented infection conjunctive, whitish secretion in the bag eye piece, later handled by internal medicine service doctors with the odontologist last year students collaboration, that cross by the hospital area. Treatment was effective, the patient became best and be continuing in out hospital services.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. SHAFER, William. Tratado de patología bucal. 4ta. edición. Pág. 849: 1986.
2. SHELLEY, W.B. "Herpes Simplex virus as a cause of erythema multiforme" J.A.M.A. 201; 153; 1967.
3. Anuario de actualización en Medicina; Vol. III, Fascículo 8 1971. Pág. 122-125.

4. PINDBORG, J.J. Salvat 3era. edición; 44, 218, 222; 1981.
5. LAMEY, P.J. et al. Ilustraciones diagnósticas en Odontología. Interamericana, Pág., 100. 1990.
6. SHAFER, G. et al. Tratado de patología bucal. 3era edición. Pág. 763 - 765; 1977.
7. SCHERING CORPORATION. Atlas de infecciones de las membranas mucosas. Colección de revistas, 1a. Edición. New Jersey: 8-9: 1977.
8. THOMA. Patología oral. Salvat. 740 - 741: 1993.
9. BARONE - CM; et al. "Tratamiento de necrolisis epidérmica tóxica y S.S.J. en niños. J. Oral Maxilofacial Surg. 513: 264 - 8: 1993.
10. Patología bucal. Diagnóstico y tratamiento. Editorial Panamericana, 1983: Pág. 39.
11. HARRISON; et al Principios de Medicina Interna. 12 Edición, 1991, Vol. I, Pág. 289, 371, 382, 892, 401.
12. GARCAA et al "Eritema Polimorfo Etiología, tratamiento y evolución de 67 pacientes", Alergia Mx. 352: 35 - 9: 1988.
13. SHELLY, W. B. Herpes simplex virus as a cause of erythema multiforme. J.A.M.A. 201: 153: 1967.
14. BECKER, W. Dermatología y sifilografía moderna de la imprenta hispanoamericana. Pág. 150 - 156: 1945.
15. MARTIN MATEOS, M.A.; et al. "Serias complicaciones en el S.S.J.". J. Investig - Allergol - Clin- Inmunol. 25: 278 - 83: 1992.

16. HAWELL - W.R.; et al "Síndrome de S.J. después de radioterapia" South Med. J.; 836; 681 - 3: 1990.
17. NANDA, A; et al. "Drug - Induced toxic epidermal necrolysis in developing countries". Arc Dermatol. 126: 125: 1990.
18. KOSSAK, A. "O simillium en farmacodermias con hipersensibilidad a los analgésicos" Rev. Homeopatía (Sao Paulo). 147; 14-20:1980.
19. ROBBINS. Patología estructural y funcional. 4ta. edición. 2: 1367 - 1368: 1990.
20. SHARKLAR, G. "Oral lesions of erythema multiforme: Histologic and histochemical observations". Arch Dermatology. 92: 495: 1994.
21. ROBINS, S.L. Patología estructural y funcional. 2da. Edición, pág. 836 - 837. 1984.
22. AGUILAR A. et al. "Eritema multiforme de repetición por el virus del herpes simplex". Alergia Mx. 351: 5-8: 1988.
23. RIDGWAY, et al. "Erythema multiforme following deep radiation therapy". Neurology. 4: 463: 1990.
24. REGERI. J. Patología Bucal. 55-59: 1991.
25. HEREDIA, A. et al. "Eritema multiforme y Síndrome de S. J. asociado a irradiación y usos de difenilhidantoína. Acta Cancerol; 211: 37-9, 1990
26. BURSTEIN, H. J. "Toxic cutaneous reactions after deep -ray therapy" Cutis. 3; 835 - 840: 1967.
27. NAWALKHA, Pl, et al "Erythema multiforme following telecobalt therapy". Br. J. Radiol 45: 768-769: 1964.
28. VICHIT LEENUTAPHONG; et al. "Steven Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand". International Journal of Dermatology. 32: 6: 428-431 1993.
29. RUSSEEL, Cecil. A text book of medicine. Pág. 450-451: 1943.
30. PATTERSON, R.; et al. "Erythema multiforme y S.S.J. Terapéutica descriptiva y controversial", Chest; 98:2 331-6: 1990.
31. GRAS, A. et al, "Eritema marginado en fiebre reumática del adulto". Arch Argent Dermatol. 42;1 9 - 16: 1992.
32. KIVELA, T; et al "Conjuntivitis membranosa y pseudomembranosa" Acta Ophthalmol - Copenh. 70:4 534-42: 1992.
33. SNEJINA, VASSINLEVA. International Journal of Dermatology. 29: 382-383: 1984.
34. SPINLER, A. et al. "Indapamide - Associated Stevens Johnson Syndrome". Cutis. 50:3 300 - 2: 1992.
35. BHASCAR, S.N., Patología Bucal. III Edición, Editorial Ateneo, 1979: Pág. 14-20-309.
36. GUILLEN, F., et al. "Acute cutaneous graft-versus-host disease to minor histocompatibility antigens in a murine model: Evidence that large granular lymphocytes are the effector cells in the immune response". Lab. Invest. 137: 1874: 1986.
37. SOLIN, R.J.; PINDBORG, J. "Sindrome of the head and neck"; Mc Graw Hill Book, New York, 1964, pág. 136-137.
38. WOFEN, J.W.; et al. "Development of oral lesions in erythema multiforme exudativum", Oral Surg, Oral Medicina, Oral Path. 24: 806 - 816: 1967.
39. ZAGARELLI, Edward. Diagnóstico en patología oral. Salvat Editors. Pág.: 353 - 354, 566 - 609, 1974.
40. COURSIN, D.B. Stevens Johnson Syndrome; Non specific parasensitivity reaction. J.A.M.A. 198: 113; 1966.
41. WOOTEN, J.W.; et al. "Development of oral lesion in erythema multiforme exudativum". Oral Surgery, Oral medicine, Oral pathology 24; 808; 1967.
42. STEVENS, A.M.; JOHNSONS, F.C. "Eruptive fever with stomatitis and ophthalmia". Journal Dis. Child 24: 526; 1922.
43. RODRIGUEZ, J.; et al. "Análisis Clínico oftalmológico en el S.S.I." Rev. Cub Oftalmol. 3;3 256-62; 1990.
44. CRAWFORD, G.M. "Severe erythema multiforme with intestinal involvement" J.A.M.A. 140: 780: 1949.
45. SHKLAR, G. "Oral lesions of erythema multiforme: Histologic and histochemical observations". Arch Dermatol. 92; 498; 1965.

46. BUCHNER, A. et al. "Histopathologic spectrum of oral erythema multiforme" Oral Surgery, Oral Medicine, Oral pathology. 49: 221: 1980.
47. BULOW, F.A.; et al. "An electromicroscopic study of oral mucosal lesions in erythema multiforme exudativum". Acta Patológica y Microbiología Escandinava. 66: 145 - 155; 1966.
48. BULOW, F.A.; et al. "An electroscopic study of oral mucosal lesions in erythema multiforme exudativum Acta Pathol. Microbiol. Scan [A]. 66: 145; 1966.
49. PEEATE, R. "Tratamiento con corticosteroides, antihistamínicos y tratamiento local". Rev. Cubana Med. 2411: 1231 - 5: 1985.
50. WILKINGS, S. et al. "Manifestaciones oculocutáneas del erythema múltiple" Dermatol - Clin; 10:3 571 - 82.n 1992.
51. RUIZ MALDONADO, R. "Necrose Epidérmica aguda disseminada tipos 1, 2 e 3. Pediatric. Mod. 21:10 549 - 61: 1986.
52. PRENDIVILLE, S.J.; et al. "Manejo del S.S.J. y necrosis epidérmica tóxica en niños". J. Pediatr; 115:6 881 - 7: 1989.
53. LYELL, A. "Toxic Epidermal necrolysis an eruption resembling scalding of the skin" Br. J. Dermatol. 68: 355: 1956.



Fotografía número 1
Muestra lesiones múltiples en la espalda. Vista general.



Fotografía número 2
Lesión de tórax. Muestra costras en proceso cicatrizal.



Fotografía número 3
Muestra varias lesiones en mucosa bucal.



Fotografía número 4
Aspecto general de los labios.



Fotografía número 5
Muestra lesiones eritematosas de los labios y la lengua.