

Pustulosis exantemática generalizada aguda por medicamentos no habituales

Acute generalized exanthematous pustulosis due to unusual drugs

Carla Esteves¹, Tania Castro¹, Eliana Gianguialano², Sandra García³ y María Verónica Rossi⁴

RESUMEN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) se considera una farmacodermia infrecuente. Se presenta clínicamente con un exantema agudo asociado a múltiples pústulas no foliculares y fiebre. Para su diagnóstico se utilizan criterios clínicos, de laboratorio e histopatológicos, y su tratamiento se basa en la suspensión del fármaco en cuestión, asociado o no a corticosteroides tópicos o sistémicos. Suele tener un pronóstico favorable y, rara vez, es una afectación sistémica grave. Se presentan los casos

de 2 pacientes con PEGA atribuida a la pseudoefedrina y la griseofulvina, fármacos no informados en la literatura médica argentina y poco mencionados en el mundo. Ambos pacientes tuvieron una evolución favorable después del tratamiento.

Palabras clave: pustulosis exantemática, farmacodermia, griseofulvina, pseudoefedrina.

Dermatol. Argent. 2023; 29(2): 65-70

ABSTRACT

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is considered a rare drug-induced skin reaction. It manifests clinically as an acute rash associated with multiple non-follicular pustules and fever. Clinical, laboratory and histopathological criteria are used for its diagnosis and its treatment primarily involves withdrawal of the causative medicine associated or not with topical or systemic corticosteroid therapy. AGEP usually has favorable prognosis but in rare cases it may lead to severe systemic compromise.

We report two patients with AGEP attributed to pseudoephedrine and griseofulvin are presented, drugs that were not reported in the Argentine literature and few reports worldwide, who had favorable evolution after treatment.

Key words: exanthematous pustulosis, drug-induced skin reaction, griseofulvin, pseudoephedrine.

Dermatol. Argent. 2023; 29(2): 65-70

¹ Médica Residente

² Jefa de Residentes

³ Dermatóloga, Servicio de Anatomía Patológica

⁴ Jefa del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital de Trauma y Emergencia Dr. Federico Abete, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Carla Esteves

E-mail: carlaesteves89@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 3/2/2023

Fecha de trabajo aceptado: 31/7/2023

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Las farmacodermias son la forma más común de presentación de las reacciones adversas a fármacos¹. Entre ellas se encuentra la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), una entidad poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1 a 5 casos por millón de personas por año². Su etiología se asocia principalmente a fármacos, incluidos los tratamientos con psoraleno más luz ultravioleta A (PUVA); con menor frecuencia, a infecciones, mordeduras de araña, hierbas medicina-

les, mercurio y venenos, entre otros. Si bien gran parte de las PEGA están causadas por antibióticos, algunos fármacos poco publicados en la literatura revisada podrían generar esta farmacodermia como los presentados a continuación, con una clínica característica. Se utilizaron los criterios diagnósticos del grupo de estudio EuroSCAR (*Severe Cutaneous Adverse Drug Reaction*) (Tabla). Esta es una escala que considera la morfología, el curso clínico y la histopatología del paciente a fin de

determinar un caso posible, probable o definitivo para el diagnóstico de esta entidad. Es útil sobre todo en los casos más complejos para diferenciarla de otras dermatosis pustulosas e indicar así el tratamiento específico³.

El hecho de ser una entidad rara conduce a la falta de su reconocimiento. Hasta la revisión de este trabajo no se encontraron comunicados en la literatura mé-

dica argentina sobre estos dos fármacos. Se presentan los casos de 2 pacientes con PEGA diagnosticados en el Servicio de Dermatología del Hospital de Trauma y Emergencia Dr. Federico Abete, y se realiza una revisión bibliográfica en la que se destaca la utilidad de los criterios diagnósticos mencionados para su adecuado diagnóstico y tratamiento.

Morfología	
Pústulas	
Típica	+2
Compatible	+1
Insuficiente	0
Eritema	
Típica	+2
Compatible	+1
Insuficiente	0
Distribución	
Típica	+2
Compatible	+1
Insuficiente	0
Descamación postpústulas	
Sí	+1
No o insuficiente	0
Curso	
Compromiso de mucosas	
Sí	-2
No	0
Inicio agudo (≤ 10 días)	
Sí	0
No	-2
Resolución en el intervalo de 15 días	
Sí	0
No	-4
Fiebre ≥ 38 °C	
Sí	+1
No	0
Recuento de polimorfonucleares > 7.000/mm³	
Sí	+1
No	0
Histología	
-Otra enfermedad	
-No representativa o sin histología	-10
-Exocitosis de polimorfonucleares	0
-Pústulas subcorneales o intraepidérmicas con o sin espongirosis o pústulas asociadas o no a edema papilar, no especificadas de otra manera	+1 +2
-Pústulas espongiiformes, subcorneales o intraepidérmicas con edema papilar	+3
<i>Interpretación: ≤ 0 no es un caso de PEGA; 1-4 caso posible; 5-7 caso probable; 8-12 caso definitivo.</i>	
TABLA: Escala creada por el EuroSCAR Study Group para PEGA. Adaptado de referencia 14.	

SERIE DE CASOS

Caso clínico 1

Un paciente de 50 años, con antecedente de tabaquismo, acudió a la consulta por una dermatosis pruriginosa de 4 días de evolución, que se inició en la cara 24 horas después de tomar griseofulvina en dosis de 500 mg/día, indicada en otra institución para el tratamiento de una tiña crural, sin exposición previa al fármaco.

En el examen físico presentaba múltiples pústulas que asentaban sobre un exantema en la cara, el tronco y las extremidades (Fotos 1 y 2), asociado a fiebre previa a su dermatosis. De los estudios complementarios solicitados, el único dato positivo fue una leucocitosis de $35.200 \text{ células/mm}^3$ con neutrófilos del 86,3%. El estudio histopatológico del dorso mostró una pústula de contenido neutrofilico (Foto 3) con infiltrados inflamatorios linfohistiocitarios perivasculares y perianeales. Se aplicó la escala del grupo EuroSCAR y se obtuvo un puntaje de 10, correspondiente a un caso definitivo de PEGA. Se descartó el compromiso sisté-

mico, por lo que fue dado de alta con pautas de alarma y control a las 48 horas. Como tratamiento ambulatorio se indicó aceponato de metilprednisolona al 0,1% en emulsión dos veces por día, emolientes y cetirizina 10 mg por vía oral cada 12 horas, con resolución del cuadro clínico a los 7 días.



FOTO 1: Múltiples pústulas no foliculares sobre un exantema en el tronco.



FOTO 2: Confluencia de múltiples pústulas no foliculares.

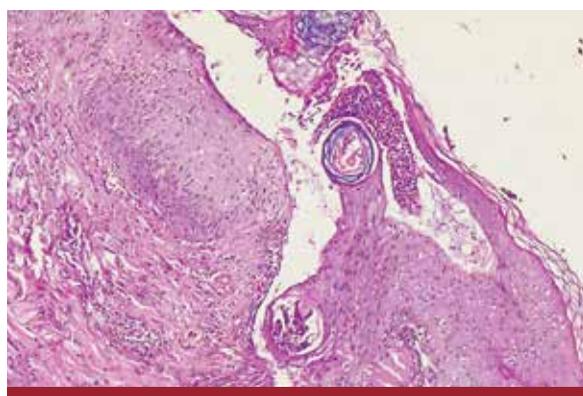


FOTO 3: Micropústula intracorneal con infiltrados linfohistiocitarios (HyE, 40X).

Caso clínico 2

Una paciente de 33 años, sin antecedentes de interés, consultó por una dermatosis de 4 días de evolución que generaba prurito, caracterizada por un exantema pustuloso que surgió a las 24 horas de tomar paracetamol con pseudofedrina debido a un cuadro clínico de rinitis, sin antecedentes de consumo de este último fármaco. Las lesiones se iniciaron con placas eritematoedematosas en los pliegues axilares, sobre las cuales se asentaron múltiples pústulas milimétricas, que luego se extendieron al cuello, el tronco y la región proximal de los muslos (Fotos 4 y 5), sin lesiones mucosas y con un único registro febril que precedió a las lesiones cutáneas. Como hallazgo patológico de laboratorio, se encontró leucocitosis moderada de $14.700 \text{ células/mm}^3$ con neutrofilia del

74,6% y PCR aumentada de 33,9 mg/L. Las pruebas serológicas estaban dentro de los parámetros normales. El estudio histopatológico informó una dermatitis espongiótica pustulosa vinculable a PEGA (Foto 6). Con los datos clínicos y de los estudios complementarios se obtuvo un puntaje EuroSCAR de 10, correspondiente a un caso definitivo. Se descartó un proceso infeccioso y, ante la ausencia de compromiso sistémico, se indicó como tratamiento meprednisona 30 mg/día por vía oral durante 5 días, cetirizina 10 mg cada 12 horas por 7 días, aceponato de metilprednisolona 0,1% dos veces al día durante 7 días y emolientes. Las lesiones evolucionaron de manera favorable, con descamación residual a los 5 días de iniciado el tratamiento.



FOTO 4: Múltiples pústulas que asientan sobre la región cervical.



FOTO 5: Exantema flexural en la región proximal de los muslos.

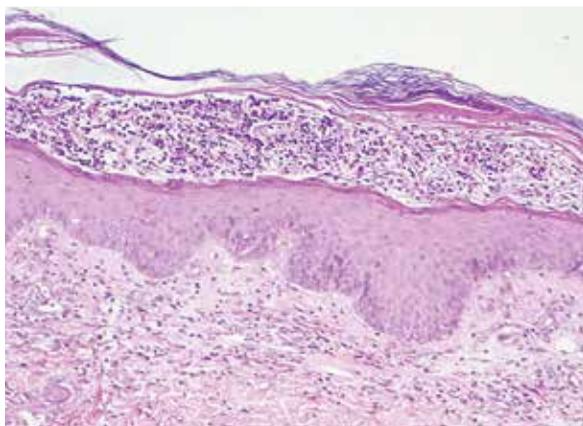


FOTO 6: Detalle de la pústula subcorneal que contiene numerosos neutrófilos en la cavidad (HyE, 40X).

COMENTARIOS

La PEGA es una reacción adversa inducida por fármacos que se manifiesta como un exantema agudo pustuloso, con compromiso sistémico y neutrofilia. Es una entidad poco frecuente y de resolución espontánea; sin embargo, puede ser potencialmente mortal, con una tasa inferior al 5% de mortalidad. Se presenta con mayor frecuencia en las mujeres, a cualquier edad^{3,4}.

Beylot *et al* la publicaron en Francia por primera vez a principios de 1980⁵. Es una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IV dT, que parece involucrar un factor genético en su etiopatogenia. Una fracción de los pacientes con PEGA tienen mutaciones en el gen *IL36RN* que conducen a un aumento de las citoquinas proinflamatorias y una respuesta inflamatoria estéril neutrofilica mediada por células T CD4 y CD8. Esta mutación se relaciona con el compromiso de la mucosa bucal. Se sugiere que cuando se le administra un determinado fármaco a un individuo que posee una predisposición genética, se activan y expanden los linfocitos T que, por medio de sus proteínas citotóxicas, inducirían la apoptosis de los queratinocitos y la aparición de pústulas subcorneales^{2,3,6}.

Respecto de su etiología, se atribuye a fármacos en más del 90% de los casos, sobre todo antibióticos como los betalactámicos, cotrimoxazol y clindamicina, pero también se observó con otros fármacos como terbinafina, carbamazepina, hidroxicloroquina, antiinflamatorios y antihipertensivos. También se la ha vinculado a agentes infecciosos como *Parvovirus* B19, *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus, virus Coxsackie y *Escherichia coli*; a hipersensibilidad a agentes tópicos como el mercurio; a picaduras de araña; al embarazo, y a neoplasias malignas como la leucemia mieloide crónica⁷⁻⁹. Cabe señalar que en los 2 pacientes se descartaron las causas infecciosas. En el segundo caso, la presentación de la PEGA puede atribuirse a la pseudoefedrina, que la paciente recibió por primera vez.

En ambos el cuadro clínico empezó a las 24 a 48 horas de la toma del fármaco con fiebre que antecedió a la dermatosis, la cual suele comenzar con eritema facial (como sucedió en el caso clínico 1) y los grandes pliegues (como en el caso clínico 2), y luego se extiende al resto del cuerpo, sobre el que asientan múltiples pústulas pequeñas estériles, no foliculares, algunas de ellas confluentes^{3,10}.

En ocasiones se observan lesiones atípicas en diana que afectan las mucosas, como hallazgo infrecuente. Las lesiones involucionan en el lapso de 4 a 10 días de manera espontánea con descamación, como en los pacientes analizados¹¹⁻¹³. El prurito es un síntoma muy típico y casi siempre se acompaña de fiebre. La afectación sistémica es rara; si ocurre, los órganos más afectados son el hígado, el pulmón y los riñones⁷.

Los 2 pacientes tuvieron un cuadro clínico típico y florido de PEGA causado por fármacos no comunicados en Argentina. La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed, RIMA y Google Scholar en el período de los últimos 20 años.

Para el diagnóstico es importante realizar un buen interrogatorio sobre los medicamentos ingeridos, incluso los homeopáticos, e identificar el tiempo transcurrido desde la sospecha sobre el fármaco. Es útil solicitar un laboratorio con hemograma con fórmula leucocitaria, plaquetas, uremia, creatinina, electrolitos, velocidad de eritrosedimentación, hepatograma y orina completa, ya que es frecuente observar leucocitosis con aumento de neutrófilos, a veces eosinofilia, hipocalcemia e hipoalbuminemia, niveles elevados de proteína C reactiva. Si es necesario, se añaden otros estudios complementarios como radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma y ecografía renal^{2,3}.

Se debe realizar una biopsia de piel que incluya una pústula. El sello histopatológico de la PEGA es la presencia de pústulas intracorneales, subcorneales o intraepidérmicas. También hay edema en la dermis papilar e infiltrados perivascuales que contienen neutrófilos y eosinófilos. Esto último ayudaría a diferenciarlo de la psoriasis pustulosa. En algunos casos se aprecian queratinocitos necróticos y vasculitis leucocitoclástica^{3,7}. En los dos casos comentados, los pacientes presentaron pústulas, pero en el caso clínico 1 también se observaron infiltrados perianexiales.

Los criterios del grupo de estudio EuroSCAR pueden utilizarse para estandarizar el diagnóstico según la morfología y la distribución de las lesiones, el tiempo de evolución, los exámenes de laboratorio y el patrón histopatológico (véase Tabla)^{3,14,15}. Como lo demuestran los casos clínicos 1 y 2, nuestros pacientes obtuvieron un puntaje de 10, lo que nos llevó al diagnóstico definitivo de PEGA.

Debe tenerse en cuenta que hay varios informes de casos de PEGA que simulan, se superponen o evolu-

cionan a otras farmacodermias graves como la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Si existen formas combinadas, deberían tratarse como SSJ/NET debido a su mayor gravedad. Algunos pacientes presentan pústulas características de PEGA que evolucionan hacia ampollas y desprendimiento de la piel con signo de Nikolski positivo. En la mayoría de los casos, la histopatología es de PEGA^{7,16-18}.

El diagnóstico diferencial debe plantearse principalmente con psoriasis pustulosa, enfermedad de Sneddon-Wilkinson, pénfigo por IgA, síndrome de Sweet, eritema multiforme pustuloso, NET, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), vasculitis pustulosa e impétigo ampolloso^{6,7}.

La evolución suele ser autolimitada y el pronóstico suele ser favorable siempre que se suspenda el factor desencadenante¹².

El tratamiento se basa en suspender el fármaco sospechoso; un manejo sintomático con antihistamínicos, antitérmicos, corticosteroides tópicos y, en casos muy extensos o de compromiso sistémico, pueden emplearse corticosteroides orales como la meprednisona en dosis de 0,5 mg/kg/día durante un período breve³. Se ha observado que, ante lesiones en diana, la afección puede ser resistente al tratamiento; la dapsona es una alternativa¹³. Como desencadenante de la PEGA, la hidroxiquina puede generar un período de latencia prolongado atípico y ser potencialmente recalcitrante al tratamiento inicial. Por lo tanto, una opción terapéutica es la ciclosporina en dosis de 4-5 mg/kg/día y los anticuerpos monoclonales anti-interleuquina 17 (IL-17) como el ixekizumab y el secukinumab^{4,19,20}.

Es importante detallar por escrito y a la familia (sobre todo de primer grado) el fármaco implicado, ya que no podrá recibirlo en el futuro y, en los casos en que no sea posible identificarlo con exactitud, se puede realizar la prueba del parche (que tiene una sensibilidad del 58%) un mes después de la resolución de la PEGA. Si es positiva, evidenciará pústulas en el sitio examinado³.

Los dos pacientes presentados muestran la clínica típica de una farmacodermia infrecuente que cualquier fármaco podría desencadenar. Ambos tuvieron una evolución favorable. También queremos destacar la importancia de realizar un buen interrogatorio al paciente y la aplicación de criterios diagnósticos, sobre todo en los casos dudosos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tassier C, Anodal M, Villani MA, Sánchez G, et al. Farmacodermias: un estudio prospectivo. *Dermatol Argent*. 2014;20:176-187.
2. Saavedra S, Briceño M, Pajuelo G, Sandoval B. Pustulosis exantematosa generalizada aguda. *An Fac Med*. 2021;82:322-325.
3. Torre AC, Hidalgo-Parra I, La Forgia MP, Noguera M, et al. Guías de evaluación, diagnóstico y tratamiento de las reacciones adversas cutáneo mucosas graves más frecuentes. *Sociedad Argentina de Dermatología*. 2020;1:11-16.
4. Munshi M, Junge A, Gadaldi K, Yawalkar N, et al. Ixekizumab for treatment of refractory acute generalized exanthematous pustulosis caused by hydroxychloroquine. *JAAD* 2020;6:34-36.
5. Masood S, Rizwan M, Fatima S, Jalil P. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by cetuximab. *Cureus* 2021;13:e17309.
6. Sussman M, Napodano A, Huang S, Are A, et al. Pustular psoriasis and acute generalized exanthematous pustulosis. *Medicina*. 2021;57:1-12.
7. De A, Das S, Sarda A, Pal D, et al. Acute generalised exanthematous pustulosis: an update. *Indian J Dermatol*. 2018;63:22-29.
8. Esquiús M, Ribera M, Bielsa I, Ferrándiz C. Pustulosis aguda generalizada. *Actas Dermosifiliogr*. 2001;92:25-29.
9. Goeschke B, Braanthen LR. Acute generalized exanthematous pustulosis: a case and an overview of side effects affecting the skin caused by celecoxib and other COX-2 inhibitors reported so far. *Dermatology*. 2004;209:53-56.
10. Litaïem N, Hajlaoui K, Karray M, Slouma M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis after COVID-19 treatment with hydroxychloroquine. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13565.
11. Meneses MS, Copparoni C, Samper A, Méndez D, et al. Pustulosis exantemática aguda generalizada. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Argent Dermatol*. 2012;93:3-10.
12. Santa Cruz FJ, Cardona-Hernández MA, Ramos-Garibay A, Rossiere-Echazarreta NL, et al. Pustulosis exantemática generalizada aguda. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Cent Dermatol Pasqua*. 2016;25:27-31.
13. Duman H, Kocaturk E, Mansuroglu I, Oguz Topal I, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: a case with atypical clinical presentation. *An Bras Dermatol*. 2017;92:404-406.
14. Sidoroff A, Halevy S, Bouwes-Bavinck JN, Vaillant L, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28:113-119.
15. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:843-848.
16. Lateef A, Tan KB, Lau TC. Acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by hydroxychloroquine. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1449-1452.
17. Horcajada-Reales C, Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández R. Toxicodermias graves: ¿existen las formas combinadas? *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:23-33.
18. Copaescu AM, Bouffard D, Masse MS. Acute generalized exanthematous pustulosis simulating toxic epidermal necrolysis: case presentation and literature review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:1-9.
19. Castner NB, Harris JC, Motaparthy K. Cyclosporine for corticosteroid-refractory acute generalized exanthematous pustulosis due to hydroxychloroquine. *Dermatol Ther*. 2018;31:1-3.
20. Zhang L, Xu Q, Lin T, Ruan S, et al. Case report: successful treatment of acute generalized exanthematous pustulosis with secukinumab. *Front Med*. 2021;8:1-4.