

Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG)

Presentación de tres casos

Beatriz Di Martino*, Rosalba Riveros**, Raquel Medina***, Oilda Knopfelmacher****, Mirtha Rodríguez Masi*****, Lourdes Bolla de Lezcano*****

*Dermatopatólogo, **Médico residente de dermatología, ***Médico dermatólogo y auxiliar de la enseñanza, ****Profesor adjunto y jefe de departamento, *****Profesor asistente y Jefe de Sala, *****Profesor titular y Jefe de Cátedra.

Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional. Asunción-Paraguay

Resumen

El término pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) fue introducido por Beylot y cols. en el año 1980, pero el primer autor en describir un caso de PEAG fue MacMillan en 1973 y lo llamó “rash pustular generalizado inducido por drogas”. Esta rara erupción, de baja frecuencia y presentación aguda, se caracteriza por una formación extensa de pústulas estériles no foliculares que asientan sobre una base eritematoedematosa, acompañada de fiebre y leucocitosis periférica, con resolución espontánea, en pacientes sin antecedentes de psoriasis. Se manifiestan en el 90% de los casos como una reacción adversa a los medicamentos. Cerca del 50% de los medicamentos implicados son los antibacterianos y en el 10% los antimicóticos.

Presentamos los casos de tres pacientes con pústulas estériles generalizadas, desencadenados por fármacos y con buena evolución posterior a la suspensión del factor desencadenante.

Palabras clave:

Pustulosis amicrobiana, pustulosis aguda exantemática generalizada, farmacodermia.

Introducción

La Pustulosis Aguda Exantemática Generalizada (PEAG) es una enfermedad infrecuente caracterizada por una erupción pustulosa, amicrobiana, de inicio agudo, luego de una infección viral o ingesta de fármacos, en pacientes sin historia previa de psoriasis, con resolución espontánea.¹

Fue clasificada como psoriasis pustulosa de Von Zumbusch durante muchos años.^{2,3}

La causa más frecuente de PEAG es la ingesta de fármacos, de los cuales los más frecuentes son los antibióticos (beta-lactámicos y macrólidos), también se describen infecciones virales como enterovirus (coxsackie y echovirus), parvovirus B19, adenovirus, hepatitis B, Epstein-Barr, citomegalovirus, mycoplasma, e hipersensibilidad al mercurio.⁴⁻⁶ A continuación presentamos tres casos clínicos con diversas etiologías y con buena evolución.

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP)

Report of three cases

Summary

The term acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) was introduced by Beylot et al. in 1980, but the first author to describe a case of AGEP was MacMillan in 1973 and called it “generalized pustular rash induced by drugs”. This uncommon rash has acute presentation and is characterized by an extensive formation of sterile non follicular pustules sit on an erythematous base, accompanied by fever and peripheral leukocytosis, with spontaneous resolution in patients with no history of psoriasis. Manifest in 90% of cases as an adverse reaction to medication. About 50% of the drugs involved are antibacterials and 10% are antifungal agents.

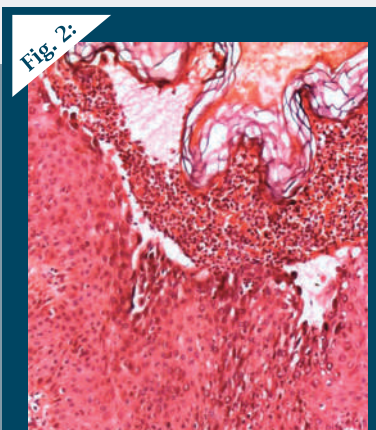
We present three cases of AGEP who developed generalized sterile pustules, triggered by drugs and with good outcome with the suspension of the trigger.

Keywords:

Sterile pustulosis, acute generalized exanthematous pustulosis, pharmacodermia.



Caso 1. Clínica. Múltiples pústulas no foliculares sobre base eritematosa distribuidas en miembro superior.



Caso 1. Histopatología. Acanthosis epidérmica de dimensiones psoriasiformes, gran pústula intraepidérmica subcórnea de contenido inflamatorio.



Caso 1. Evolución. Control a los 15 días donde no se constatan pústulas y las placas eritematosas estaban en resolución.

Casos clínicos

Caso 1

Varón, 46 años, sacerdote, con antecedente de alergia al cloro. Diez días antes del ingreso se inicia dolor lumbar intenso y fiebre con escalofríos, por lo que consulta al servicio de Medicina Interna de nuestro hospital donde deciden internarlo con diagnóstico de infección de vías urinarias e inician ATB IV e hidratación parenteral con suero salino fisiológico (SF) al 0,9%, posterior a lo cual se inician lesiones rojizas puntiformes de contenido purulento, sobre base eritematosa, pruriginosas, distribuidas en tronco y extremidades. Cuadros similares desde hace 6 años, coincidentes con la exposición a productos clorados.

Examen físico: pápulas y placas eritematosas, algunas descamativas, erosionadas y con costras, y múltiples pústulas no foliculares sobre base eritematosa distribuidas en tronco y extremidades (Figura 1). Cultivo del contenido de una de las pústulas: estéril.

Biopsia cutánea: Pústula intraepidérmica subcórnea (Figura 2). Coloración de PAS negativa para hongos.

Laboratorio: HMG: GB: 8.100, Eo: 4%. Resto del hemograma, perfil renal, hepático, glicemia y crisis sanguínea: dentro de límites normales.

Ecografía abdominal: leve esteatosis hepática.

Ecocardiografía: FE 70%, normal.

Endoscopia digestiva alta: hernia hiatal complicada con esofagitis GII. Gastritis crónica erosiva antral moderada, *H. Pylori* negativo.

Diagnóstico final: PEAG secundaria a exposición a productos clorados.

Tratamiento: se suspendió la hidratación parenteral con SF al 0,9%. Antihistamínicos y emolientes.

Evolución: control a los 15 días donde no se constatan pústulas y placas eritematosas estaban en resolución (Figura 3).

Caso 2

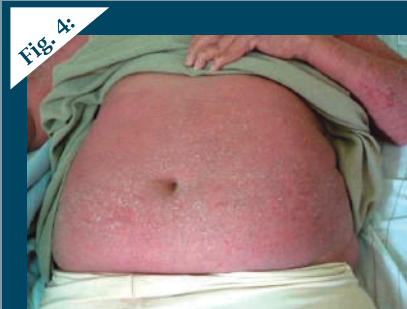
Mujer, 59 años, QHD. Lesiones sobre elevadas rojizas de 2 meses de evolución, muy pruriginosas en tronco, que luego se generalizan, acompañadas de dolor en epigastrio. Consultó 1 semana antes al servicio de urgencias de nuestro hospital donde la medican con Prednisona 50 mg/d a dosis decreciente y Omeprazol 20 mg/d, mejorando epigastralgia pero empeorando las lesiones en piel por lo que acude nuevamente a urgencias donde deciden su internación en el servicio de Medicina Interna de nuestro hospital. Dice ser portadora de AR desde hace más de 20 años, automedicada con piroxicam 10 mg, cianocobalamina 2500 mg, dexametasona 1mg, orfenadrina citrato 35 mg, 1 comp/d.

Examen físico: eritema y descamación generalizada de predominio en tronco y porción proximal de extremidades (eritrodermia) (Figura 4).

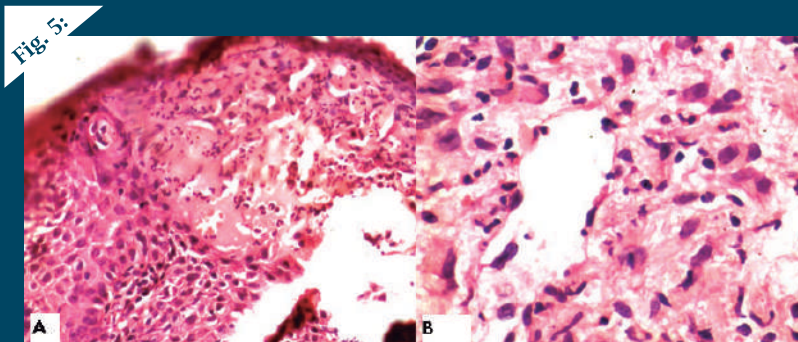
Biopsia cutánea: pústulas intraepidérmicas subcórneas con presencia de infiltrado eosinofílico dérmico. PAS negativo para hongos (Figura 5).

Laboratorio: HMG, Glicemia, Perfil renal, ácido úrico, electrolitos, crisis sanguínea dentro de rangos normales. Perfil lipídico: Colesterol Total: 119 mg/dl y Triglicéridos: 215 mg/dl. Perfil hepático: GOT: 35 (VN: 12), GPT: 29 (VN: 12), FA: 264 (VN: 240). Orina Simple: Hb +, Bact +++. FR y ANA: negativos.

Ecografía Abdominal: esteatosis hepática.



Caso 2. Clínica. Eritema y descamación generalizada de predominio en tronco y porción proximal de extremidades (eritrodermia).



Caso 2. Histopatología. A. Acanthosis epidérmica, con alargamiento irregular de redes de crestas, espongirosis y gran pústula intraepidérmica de contenido seroso e inflamatorio. B. En la dermis infiltrado linfohistiocitario perivascular y de eosinófilos.

Ecocardiografía: Disfunción diastólica leve, Al leve-mente dilatada, HT Pulmonar leve.

Diagnóstico final: Farmacodermia – PEAG secundaria a AINES.

Tratamiento: Prednisona 30 mg/d, Metotrexate 7.5 mg/sem, ácido fólico 5 mg/sem, calcio, baño coloidal, omeprazol, con buena evolución siendo dada de alta a los 7 días de internación.

Caso 3

Varón, 54 años, comerciante, conocido hipertenso sin tratamiento. Seis días antes de la consulta se automedica con Ketorolac 20 mg ante cefalea, posterior a lo cual se inician lesiones sobreelevadas en cara posterior de muslos, muy pruriginosas, van aumentando de tamaño y se extienden a abdomen y brazos. Se automedica con jabones antiscaabióticos, y clorfeniramina 4 mg, sin mejoría. Niega otros síntomas acompañantes.

Examen físico: pápulas y placas eritematosas de bordes regulares y límites difusos, algunas erosionadas y con costras melicéricas que asientan en tronco y extremidades. Ampollas de contenido claro en extremidades (Figura 6).

Cultivo del contenido de una de las ampollas: estéril.

Biopsia cutánea: Pústula subcórnea. PAS negativo para hongos.

Laboratorio: dentro de rangos normales.

Diagnóstico: PEAG secundaria a AINES.

Tratamiento: antihistamínicos y emolientes, dado de alta a los 5 días con buena evolución, no acudiendo a control hasta la fecha.



Caso 3. Clínica. Pápulas y placas eritematosas de bordes regulares y límites difusos, algunas erosionadas y con costras melicéricas que asientan en tronco y extremidades. Ampollas de contenido claro en extremidades.

Comentarios

La Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG) es una enfermedad infrecuente caracterizada por una erupción pustulosa, amicrobiana, de inicio agudo, luego de una infección viral o ingesta de fármacos, en pacientes sin historia previa de psoriasis, con resolución espontánea.¹

Clasificada como psoriasis pustulosa de Von Zumbusch durante muchos años. Beylot y cols. en 1980 acuñaron el término utilizado actualmente. En 1991 Roujeau y cols. establecieron los criterios diagnósticos.^{2,3}

La causa más frecuente de PEAG es la ingesta de fármacos, de los cuales los más frecuentes son los antibióticos (betalactámicos y macrólidos). Se describen también como causantes las infecciones virales por enterovirus (coxsackie y echovirus), parvovirus B19, adenovirus, hepatitis B, Epstein-Barr, citomegalovirus, y las infecciones por mycoplasma. También se ha descrito la hipersensibilidad al mercurio como factor desencadenante.^{4,5,6} No existen reportes en

◀ **Tabla 1. Resumen de hallazgos clínicos** ▶

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	V	M	V
Edad	46	59	54
Motivo de consulta	Infección de vías urinarias	Epigastralgia	Prurito
Tiempo de evolución	Instantáneamente al hacer HP con SF 0.9%	1 semana	6 días
Cultivo de la pústula	Estéril	Estéril	Estéril
Biopsia cutánea	Pústula subcórnea	Pústula subcórnea. Eosinofilia	Pústula subcórnea
Tratamiento - evolución	Se suspende HP con suero fisiológico 0.9%. Antihistamínicos. Emolientes. Resolución a los 15 días.	Prednisona VO. Baño coloidal. Resolución en 7 días.	Antihistamínicos. Emolientes. Resolución en 5 días.
Factor desencadenante	Clorados (SF 0.9%)	AINES (piroxicam)	AINES (ketorolac)

V: varón; M: mujer; IU: infección de vías urinarias; HP: hidratación parenteral; SF: suero fisiológico.

la literatura que relacionen a la PEAG con la exposición a clorados, por lo que nuestro caso es el primero descrito.

La patogenia de esta enfermedad es poco conocida. Se cree que linfocitos T droga-específicos producirían IL 8, IL 5, IL 4, GM-CSF, los que causarían activación y reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos, además de efectos citotóxicos sobre las células basales.⁷

La clínica se caracteriza por inicio agudo, con un intervalo de 3 a 4 días desde la ingesta del fármaco, hasta 18 días. Se presenta con un eritema generalizado sobre el que asientan múltiples pústulas confluentes, pequeñas (menores a 5 mm) no foliculares. Puede acompañarse de fiebre y prurito. En 20% de los casos se asocia a compromiso de la mucosa oral (eritema faríngeo). La resolución espontánea con eritema y descamación ocurre 1 a 2 semanas luego de suspender el fármaco causal,^{1,3,8} siendo este el caso de la paciente número 2, que acudió a consulta cuando sus lesiones se encontraban en la fase de eritema y descamación, acabando de resolverse el cuadro a los 7 días de la suspensión del AINE.

En el laboratorio se constatan leucocitosis, neutrofilia, eosinofilia y aumento de transaminasas. Los cultivos del contenido de las pústulas y los hemocultivos son negativos.^{1,8}

Los hallazgos histopatológicos son pústulas espongiiformes, subcórneas, con contenido de neutrófilos, edema papilar, infiltrado perivascular superficial, polimorfo, con eosinófilos, a veces vasculitis leucocitoclástica y necrosis focal de queratinocitos.^{8,9}

Los criterios diagnósticos descritos por Roujeau son:

1. Múltiples pústulas no foliculares.
2. Anatomía patológica compatible.
3. Fiebre > 38° C.
4. Neutrofilia > 7.000/ mm³.
5. Curso autolimitado en menos de 15 días.^{1,2,10}

Cabe señalar aquí que el paciente del caso 1 cumplía con los 5 criterios y los pacientes de los casos 2 y 3, cumplían con 2 de los 5 criterios. En todos los casos existieron antecedentes de un fármaco desencadenante, biopsia compatible, cultivo estéril de las pústulas y resolución rápida del cuadro. Ninguno de los pacientes era portador ni tenía antecedentes de psoriasis. El paciente del caso 1 presentó fiebre y leucocitosis, y la paciente del caso 2 mostró aumento de las

◀ Bibliografía ▶

transaminasas séricas y eosinofilia tisular. En todos los casos la suspensión del fármaco desencadenante produjo mejoría rápida del cuadro con resolución total del mismo entre los 5 y 15 días.

El diagnóstico diferencial clínico debe plantearse fundamentalmente con otras pustulosis amicrobianas entre las que destacan la psoriasis pustulosa y el síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia.⁸

El tratamiento consiste en la supresión del fármaco causal y el control de los síntomas con antihistamínicos y/o antipiréticos, siempre que no se considere que estén relacionados con la aparición de la erupción. El uso de corticoides sistémicos es eficaz para controlar los síntomas y acortar la duración del proceso, tal y como se aplicó en nuestra paciente del caso 2. También se ha descrito la utilidad de la ciclosporina y el etanercept en casos resistentes a la corticoterapia.^{8,11,12}

En conclusión, si bien la PEAG es una enfermedad infrecuente, siempre ante la presencia de erupción pustulosa, amicrobiana, de inicio agudo, luego de una infección viral o ingesta de fármacos, en pacientes sin historia previa de psoriasis, con resolución espontánea, debe plantearse este diagnóstico.

1. Filice P, Manzone A, González Cocorda A, Bacchiocchi M, Brusco J, Martínez Chabbert P. Una mujer con pústulas generalizadas. *Revista del Hospital Privado de Comunidad* 2003; 6(2): 43-45
2. Taberner R, Gilaberte M, Puig R, Arguelles L, et al. Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por terbinafina. *Rev Htal Sta Creu I de Sant Pau. Barcelona* 2001; 16(3): 214-216.
3. Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 2003; 139(9): 1181-3.
4. Mallo S, Fernández E, Cardeñoso E, et al. Pustulosis aguda exantemática generalizada: aportación de 2 casos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31(4): 246-251.
5. Min Park Y, Kim JW, Kim CW. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 794-6.
6. Küchler A, Hamm H, Weidenthaler-Barth B, Kampgen E, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis following oral nystatin therapy: a report of three cases. *Br J Dermatol* 1997; 137: 808-11.
7. Scheinfeld N, Wesson K, Perry P, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis resembling toxic epidermal necrolysis caused by famotidine. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(1): 76.
8. Messeguer F, Agustí-Mejías A, Requena C, Pérez-Ferriols A. Claves diagnósticas de la pustulosis exantemática aguda Generalizada. *Piel* 2011; 26(1): 7-11.
9. Cropley TA, Fitzpatrick T. Dermatology diagnosis by recognition for clinical, morphologic patterns and syndromes. In: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K et al. *Dermatology in general medicine*, New York: McGraw-Hill, 1993; 55.
10. Lombardo M, Cerati M, Pazzaglia A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafina. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1): 158-9.
11. Di Lernia V, Grenzi L, Guareschi E, Ricci C. Rapid clearing of acute generalized exanthematous pustulosis after administration of ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 757-9.
12. Gencoglan G, Tosun M, Aktepe F. The molecular mechanism of etanercept, an anti-tumour necrosis factor-alpha receptor-fusion protein, in the treatment of acute generalized exanthematous pustulosis. *J Dermatol Treat* 2009; 20: 241-5.