

Pustulosis aguda exantemática generalizada: aportación de dos casos

Acute Generalized Exanthematic Pustulosis: A Report of Two Cases

Susana Mallo, Emilia Fernández, Esther Cardeñoso, Jorge Miguel Ingelmo, Agustín Martín Pascual
Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. España

Correspondencia:

Susana Mallo García
C. Arquímedes, 6-8. 37005 Salamanca. España
Tel.: (+34) 923 604 281
e-mail: susana2505@yahoo.com

Resumen

Las pustulosis amicrobianas hacen referencia a un grupo de entidades con multitud de pústulas estériles, de inicio agudo y resolución rápida y autolimitada, localizadas en cara y flexuras de forma simétrica y que suelen relacionarse con la ingesta de fármacos o infecciones, predominantemente víricas. Se presentan dos casos de pustulosis aguda exantemática generalizada, en dos pacientes sin antecedentes personales ni familiares de psoriasis. Las lesiones aparecieron de forma súbita tras la ingesta de distintos medicamentos. El cuadro se resolvió rápida y espontáneamente, sin repercusión en el estado general, ni recurrencia posterior. En el estudio histopatológico se objetivó la presencia de pústulas parafolículares, con fenómenos de perivasculitis en dermis superficial. El cultivo microbiológico de las pústulas fue negativo para gérmenes patógenos.

(Mallo S, Fernández E, Cardeñoso E, Ingelmo JM, Martín A. Pustulosis aguda exantemática generalizada: aportación de dos casos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31(4): 246-251)

Palabras clave: Pustulosis amicrobianas, pustulosis aguda exantemática generalizada, psoriasis.

Summary

Amicrobian pustulosis is referred to a group of entities with several sterile pustules, with a sudden onset and a rapid and selflimited resolution, simmetrically distributed in face and groins, usually related to drug intake or viral infection. We report two cases of acute generalized exanthematous pustulosis in two patients without personal or family history of psoriasis. The lesions appeared with a sudden onset after drugs intake. The eruption resolved rapidly and spontaneously within a few days, with no repercussion on general patient's status, nor recurrence. Histologically, parafollicular pustules were seen, with lymphocytic perivasculitis on superficial dermis. Microbiologic culture was negative for pathogenic germens.

Key words: Amicrobian pustulosis, acute generalized exanthematous pustulosis, psoriasis.

El término de pustulosis amicrobiana generalizada hace referencia a un grupo de entidades con multitud de pústulas estériles, de inicio agudo y resolución rápida y autolimitada, localizadas en cara y flexuras de forma simétrica y que suelen estar relacionadas o desencadenadas por fármacos o por infecciones, fundamentalmente víricas.

Existen varios procesos con expresión clínica dermatológica muy parecida, por lo que el diagnóstico diferencial es en ocasiones muy difícil.

Las pustulosis amicrobianas engloban varios procesos: eritema multiforme pustuloso, síndrome de Sweet pustuloso, impétigo herpetiforme, halogenodermias (Brómidés, Yódides), pénfigo IgA, pustulosis amicrobiana asociada a lupus eritematoso, pustulosis aguda generalizada, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de hiper-sensibilidad a anticonvulsivantes (carbamacepina, fenitoína), psoriasis pustulosa (Von Zumbusch), dermatosis pustulosa subcórnea (Sneddon-Wilkinson), vasculitis pustulosa, necro-lisis epidérmica tóxica, y erupciones acneiformes.

La pustulosis aguda generalizada, la PEGA, el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, la psoriasis pustulosa y las erupciones acneiformes son procesos cuya nosología e interrelación no están todavía bien definidas y en ocasiones pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial.

Casuística

Caso 1

Mujer de 20 años de edad sin antecedentes patológicos de interés, sin historia personal ni familiar de psoriasis. Ingresó en el servicio de Neurocirugía para tratamiento quirúrgico de un glioblastoma multiforme en la región tómporo-occipital izquierda.

En los doce días siguientes al ingreso, y previo a la intervención quirúrgica, la paciente presentó una erupción cutánea pruriginosa, de inicio súbito, acompañada de fiebre elevada, de hasta 39 °C.

En la **exploración cutánea**, se objetivaron múltiples pústulas de 1-3 mm. de diámetro, sobre una base eritematosa, localizadas de forma bilateral y simétrica en ambas mejillas y la región preauricular, el mentón y el cuello, la parte superior del tórax, el brazo y la región pubiana (Figuras 1 y 2). No presentó lesiones en mucosas oral ni genital, y no había afectación de palmas ni plantas. El resto de la exploración física fue normal, no existiendo adenopatías palpables ni hepatosplenomegalia.

En la **analítica general** destacaba una leucocitosis (14900/mm³) con neutrofilia (86.7%) sin eosinofilia, e hipocalcemia e hipoalbuminemia discretas. Se practicó una radiografía de tórax que fue normal. El cultivo microbiológico de las pústulas fue negativo para hongos y positivo para *Staphylococcus Epidermidis*.

Se realizó **biopsia** de una de las lesiones que demostró la presencia de una pústula subcórnea parafolicular, con fenómenos de perivasculitis linfocítica en dermis (Figuras 3 y 4).

Los **tratamientos** que la paciente recibió durante su hospitalización fueron, sucesivamente: dexametasona y difenilhidantoína desde el día del ingreso hasta el día 12, momento en el que los neurocirujanos, ante la sospecha de la etiología medicamentosa del cuadro, sustituyeron la difenilhidantoína por fenobarbital. En este momento la enferma fue valorada por el servicio de Dermatología (día 13), y se recomendó sustituir a su vez el fenobarbital por ácido valproico para evitar posibles reacciones cruzadas entre los anteriores anticonvulsivantes. Este mismo día se inició profilaxis antibiótica preoperatoria con amoxicilina-clavulánico. Se indicaron asimismo curas tópicas antisépticas y antibacterianas, y en menos de 72 horas, la paciente presentó mejoría con resolución de las lesiones y desaparición de la fiebre, sin recurrencia posterior de las mismas.

Caso 2

Mujer de 18 años, sin antecedentes personales y/o familiares de interés, también sin historia personal ni familiar de psoriasis.

Acudió al servicio de urgencias del hospital por la aparición, de forma brusca, en las 48 horas previas, de lesiones pustulosas que se iniciaron en la cara, y que se acompañaban de moderado prurito. No tuvo fiebre ni sensación distérnica. Como único antecedente de interés refería la ingesta, 14 días antes, de paracetamol, ibuprofeno y amoxicilina por un proceso infeccioso faríngeo. Negaba la aplicación previa de corticoides en esa localización.

En la **exploración física**, la paciente presentaba multitud de pústulas de pequeño tamaño, aproximadamente de 1 mm. de diámetro, sobre base levemente eritematosa. Se localizaban en cara, región retroauricular, cuello, parte superior

de pecho y espalda (Figura 5). No se constató afectación palmoplantar ni de mucosas. No se objetivaron adenopatías ni visceromegalias en el resto de la exploración física. La temperatura era de 36.6°C, y en la analítica destacaron neutrofilia y linfopenia discretas, siendo el resto de los valores estrictamente normales. El cultivo microbiológico de dos de las pústulas fue negativo para gérmenes patógenos.

La **histología** de una pústula de región cervical posterior demostró una epidermis acantopapilomatosa, con edema en dermis papilar y reticular, fenómenos de perivasculitis linfocitaria, extravasación hemática e infiltrados dispersos de polinucleares. En un folículo piloso se objetivaron evidentes fenómenos de foliculitis (Figuras 6 y 7).

La paciente mejoró de sus lesiones con tratamiento tópico antiséptico y antihistamínico, estando asintomática a las 48 horas. Al cabo de una semana, las lesiones habían remitido por completo, sin recidiva posterior de las mismas.

Comentario

Las pustulosis amicrobianas generalizadas son dermatosis infrecuentes[1], que durante años se consideraron manifestaciones de la psoriasis tipo Von Zumbusch[2].

En 1968, Baker y Ryan describieron en una serie de 104 pacientes con psoriasis pustulosa, un subgrupo de cinco pacientes sin historia de psoriasis y que presentaron un episodio de erupción pustulosa muy aguda, de rápida resolución y que no recurría. Este grupo fue denominado *psoriasis pustulosa exantemática* y como posibles factores desencadenantes establecieron medicamentos y/o agentes infecciosos[3].

En 1980 Beylot et al.[4] introdujeron el término de *pustulosis exantemática generalizada aguda*, para describir erupciones pustulosas con las siguientes características: 1) Inicio agudo tras una infección y/o ingesta de fármacos en sujetos sin historia de psoriasis. 2) Evolución hacia curación espontánea tras un único brote. 3) Existencia, en el estudio histopatológico, de una vasculitis dérmica marcada, junto con pústulas subcórneas.

Posteriormente, en 1992, Roujeau et al. establecieron cinco criterios que definen la PEGA[1]: 1) Varias docenas de pequeñas pústulas (<5 mm.), en su mayoría no foliculares, sobre base eritemato-edematosas, de inicio en cara o flexuras, asociada o no a púrpura petequial, vesículas, ampollas y lesiones en diana, eritema multiforme-like. Sin afectación de palmas y plantas. 2) Histología: pústulas espongiformes subcórneas y/o intradérmicas, marcado edema en dermis papilar, infiltrado perivascular con neutrófilos y exocitosis de algunos eosinófilos. Vasculitis y necrosis aislada de queratinocitos. 3) Temperatura superior a 38°C. 4) Neutrófilos > 7x 10⁹/L. 5) Inicio agudo (menos de un día para antibióti-



Figura 1. Caso 1: Múltiples pústulas sobre base eritematosa en ambas mejillas, región preauricular y cuello.



Figura 2. Pústulas en tercio superior de espalda.

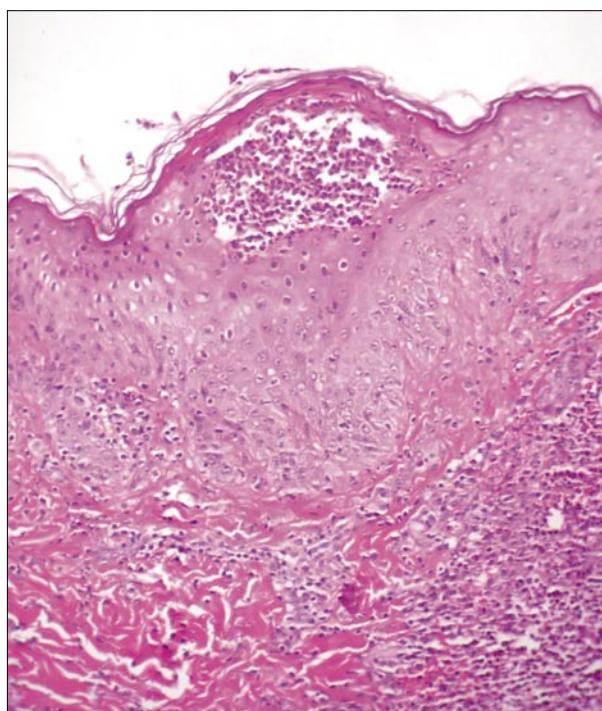


Figura 3. Pústula subcórnea.

cos; más tiempo con otros medicamentos), que se puede acompañar de prurito o escozor, con diseminación de las lesiones en horas y remisión espontánea con descamación en menos de 15 días.

Más del 90% de los casos de PEGA son inducidos por medicamentos, en especial antibióticos (penicilinas, macrólidos, sulfamidas...), antimicóticos, bloqueantes de los canales de calcio, carbamacepina, paracetamol, allopurinol e inhibidores de las proteasas[2, 6, 7, 8]. Están también

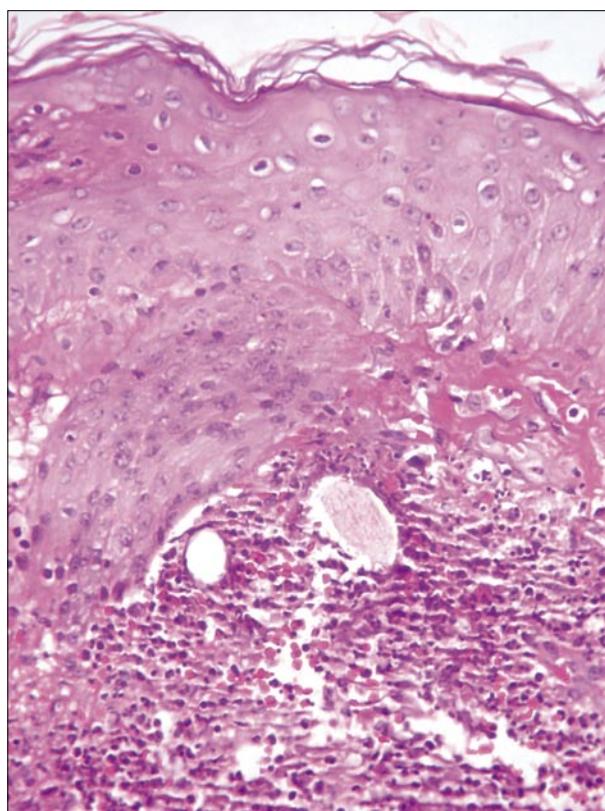


Figura 4. Detalle de la figura anterior. Tallo piloso incluido en el infiltrado de polinucleares. Hematies extravasados.

relacionados con síndromes de hipersensibilidad al mercurio[9, 10] a los anticonvulsivantes[5] y con infecciones por enterovirus (Coxsackie B4, Echovirus)[1, 2, 11] y parvovirus B19[12].



Figura 5. Caso 2: Lesiones pustulosas sobre base eritematosa en cara, cuello y espalda.

A veces existe afectación de las mucosas (20%)[2], que suele ser leve y con predominio por la cavidad oral. En la analítica es evidente la leucocitosis ($> 10000/\mu\text{l}$), con > 7000 polimorfonucleares neutrófilos y en ocasiones eosinófilos $> 700/\mu\text{l}$. Puede existir también un cierto grado de insuficiencia renal prerrenal y una hipocalcemia atribuible a hipoalbuminemia[13].

La confluencia de las pústulas puede interpretarse como un signo de Nikolsky positivo y hacer un diagnóstico erróneo de necrolisis epidérmica tóxica[2].

En el diagnóstico se debe tener en cuenta el antecedente medicamentoso y/o infeccioso, así como la histopatología. La confirmación se realizaría mediante pruebas de provocación, pero no están exentas de riesgo y existe un cierto compromiso ético por lo que en muchos casos, cuando existe el antecedente medicamentoso previo, el diagnóstico se hace en función de la patocronía de las lesiones[14]. Para evitar los tests de provocación, y su potencial peligro asociado, hay autores que señalan la utilidad de las pruebas epicutáneas en el diagnóstico de estas entidades[15]. Los tests cutáneos serían útiles hasta en el 50% de los casos[9, 13, 16, 17] de

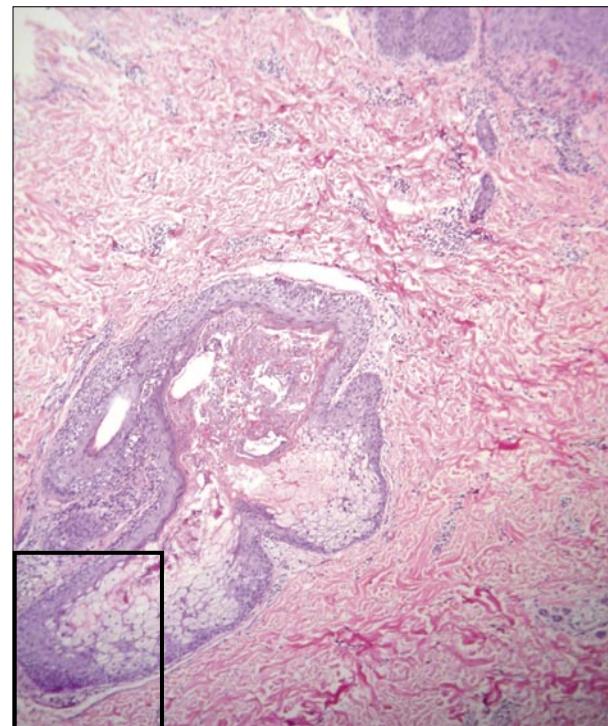


Figura 6. Foliculitis con vasculitis linfocitaria y extravasación hemática en dermis superficial.

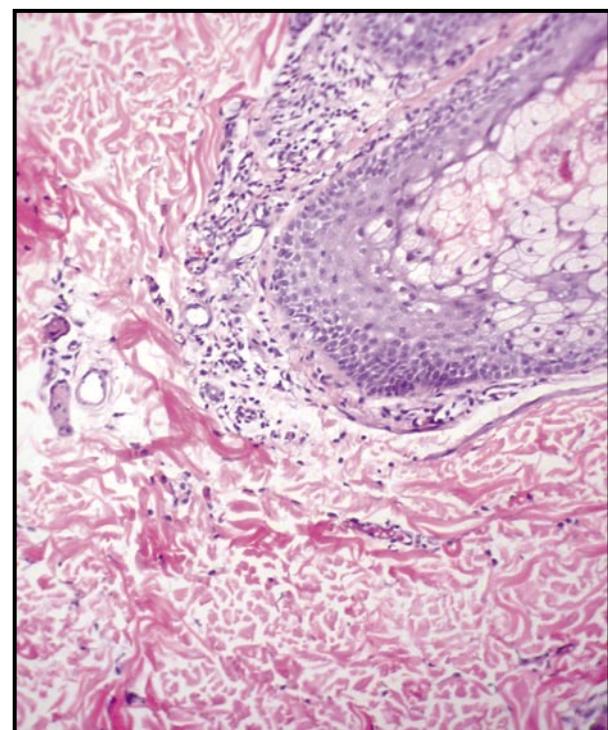


Figura 7. Detalle de la figura anterior.

tal manera que se produce una reacción pustular isomórfica con pústulas subcórneas y espongiosis en la biopsia. Otros trabajos describen en cambio la reproducción de lesiones eczematiformes[15]. En algunas referencias bibliográficas se ha señalado el predominio de eosinófilos en las pústulas subcórneas[18].

El tratamiento consiste en la supresión del agente causal[5] y en el control de la sintomatología subjetiva, como la fiebre con antipiréticos y el prurito con antihistamínicos, así como curas antisépticas locales para prevenir sobreinfección de las lesiones.

El **síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes** (carbamacepina, fenitoína), se describe como una erupción pustulosa que se desarrolla en cara y cuero cabelludo aunque puede generalizarse, y que aparece desde tres semanas a tres meses tras el inicio de la administración de anticonvulsivantes del tipo de la carbamacepina y fenitoína y va precedida de fiebre, linfadenopatía, leucocitosis con linfocitos atípicos y eosinofilia[19]. Con frecuencia hay afectación visceral tipo hepatitis, nefritis, neumonitis y/o miocarditis. Los síntomas persisten de semanas a meses tras la supresión del fármaco. El cultivo de las pústulas es negativo y en la histología se demuestran pústulas foliculares[5]. El tratamiento, al igual que en la PEGA, consiste en la supresión del agente causal y en el control de la sintomatología.

En nuestra primera paciente, existía el antecedente de la toma de anticonvulsivantes. Sin embargo, no presentó afectación del estado general, y solamente habían transcurrido unos días desde que se administró la difenilhidantoína hasta la aparición de las lesiones.

El principal diagnóstico diferencial de una erupción pustulosa es el **psoriasis pustulosa generalizado agudo (Von Zumbusch)**[20]. Este proceso es mucho más grave y se caracteriza por la presencia de pústulas sobre base eritematosa, acompañadas de fiebre, en pacientes con antecedentes de psoriasis; las pústulas confluyen formando auténticos lagos de pus. Tanto la fiebre como las pústulas tienen una duración más prolongada que en los procesos descritos anteriormente y siguen en ocasiones un curso tórido, con repetición de los brotes durante días o semanas. En un 30% de los pacientes se describe una poliartritis inflamatoria asociada al resto de manifestaciones[2]. Como posibles desencadenantes están fármacos, irritantes cutáneos e infecciones[21].

La histología demuestra la presencia de pústulas espongiformes que contienen polinucleares, un denso infiltrado linfohistiocitario perivasculares, y con frecuencia signos característicos de psoriasis vulgar como paraqueratosis y elongación de las crestas epidérmicas[22].

Existe una variante de **psoriasis pustulosa**, que es la forma **exantemática**, descrita por Baker y Ryan en 1968[3].

Estos pacientes, sin antecedentes de psoriasis, desarrollan una pustulosis aguda y autolimitada tras una infección de vías respiratorias altas tratadas con múltiples fármacos. No está claro si se trata de una psoriasis pustulosa auténtica o una reacción psoriasisiforme frente a distintos estímulos[21].

El término de **pustulosis aguda generalizada** hace referencia a una erupción pustulosa, estéril, aguda y auto-limitada, de distribución acral y simétrica desencadenada por una infección faríngea estreptocócica, habitualmente padecida una o dos semanas antes[21]. En nuestros casos, la localización respetando zonas acras ayuda a descartar este diagnóstico diferencial.

La existencia de pústulas foliculares en el estudio histopatológico de las pacientes descritas plantea además el diagnóstico diferencial con las erupciones acneiformes. Estas se caracterizan por la aparición brusca de pápulas y pústulas monoformas de predominio truncal, con ausencia de comedones[23, 24] y sin afectación del estado general. Pueden desencadenarse por tratamientos hormonales (corticoides, hormonas sexuales y tiroideas), sustancias halogenadas (bromo, yodo), vitaminas, isoniazida y anticonvulsivantes[24]. En nuestras dos enfermas, y sobre todo en la segunda, las lesiones presentaban además una distribución acneiforme. La presentación tan aguda de las lesiones y la rápida resolución creemos que permiten descartar el diagnóstico de erupción acneiforme, ya que en este proceso la remisión es mucho más lenta y precisa de la instauración de tratamiento oportuno[25, 26].

Los hallazgos clínicos, evolutivos, e histopatológicos observados en nuestras dos pacientes se ajustan a las características que se describen en la Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada. El hallazgo histológico, en estas dos enfermas, de pústulas foliculares, pensamos que no excluye el diagnóstico de PEGA, opinión que ya ha sido mantenida por otros autores[27, 1, 28]. La ausencia en ambos casos de antecedentes personales y/o familiares de psoriasis, así como de hallazgos histopatológicos compatibles con el mismo, nos hicieron descartar el diagnóstico de psoriasis pustulosa. Además, en este último proceso la duración de las lesiones es más prolongada y cursan en brotes recurrentes.

Presentamos, por tanto, dos casos de Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda, atribuible en el primero a la difenilhidantoína como posible agente causal. En el segundo caso existen dos posibles grupos de agentes causales; por una parte estaría el antecedente infeccioso y por otro los medicamentos: paracetamol, ibuprofeno y amoxicilina. En la literatura se considera como agente causal de primer orden a los antibióticos, pero existen también casos atribuidos al paracetamol[7]. El ibuprofeno no ha sido sin embargo descrito como medicamento desencadenante. Únicamente la

realización de pruebas de provocación con cada uno de los fármacos permitiría identificar el medicamento implicado, pero su realización no está, como ya hemos mencionado anteriormente, exenta de riesgos.

La problemática planteada por la existencia de distintas dermatosis pustulosas amicrobianas, pone de manifiesto que

el diagnóstico de PEGA ha de basarse en la concordancia de los datos clínicos, evolutivos, histopatológicos y en la exclusión de otras posibles dermatosis, opinión ya defendida anteriormente por Sánchez et al.[29].

Bibliografía

- Roujeau J C, Bioulac-Sage P, Bourreau C, Guillaume J C, Bernard P, Lok C, et al. Generalized Acute Exanthematous Pustulosis. *Arch Dermatol* 1992; 127: 1333-8.
- Sidoroff A, Halevy S, Bouwes Bavinck J N, Vaillant L and Roujeau J-C. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)- A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 113-9.
- Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis: a clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968; 80: 771-93.
- Beylot C, Bioulac P, Doutre M S. Pustuleuses exantématisques aiguës généralisées. A propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1980; 107: 37-48.
- Kleier R S, Breneman D L, y Boiko S. Pustulación generalizada como manifestación del síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1361-4.
- López Pestaña MA, Paricio J, García Latasa FJ, Charro L, Grasa MP, Carapeto FJ. Pustulosis exantemática aguda generalizada tras la ingesta de roxitromicina. *Actas Dermosifiliogr*, 1993; 84: 444-6.
- Fariña Sabaris MC, Piqué Durán E, Escalonilla García-Patos P, Soriano Pérez M L, Olivares Ramos M, Martín Moreno L, et al. Pustulosis exantemática aguda generalizada por allopurinol. *Actas Dermosifiliogr*, 1996; 87: 471-4.
- Aquilina C, Viraben R, Roueire A, Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. A Cutaneous Adverse Effect Due to Prophylactic Antiviral Therapy With Protease Inhibitor. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 2160-1.
- Bolzinger T, Ducombs G, Labreze C, et al: Pustulose exanthématisque aiguë généralisée chez un enfant et tests épicutanés aux mercuriels. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 223-5.
- Sau P, Solivan G, Johnson F B. Cutaneous reaction from a broken thermometer. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 915-9.
- Rouchouse B, Bonnefoy M, Pallot B, Jacquelin L, Dimoux-Dime G, Claudy A L. Acute Generalized Exanthematous Pustular Dermatitis and Viral Infection. *Dermatologica* 1986; 173: 180-4.
- Kornfeld S, Rubin de Cervens V, Armengaud D, Pauwels C. Pustulose exanthématisque aiguë chez un enfant: encore le parvovirus B19! *Dermatologie. Medical Staff*, 2001; 54: 17-8.
- Beylot C, Doutre M-S, Beylot-Barry M. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Sem Cutan Medicine Surg* 1996; 15: 244-9.
- De Argila D, Ortiz-Frutos J, Rodríguez-Peraltó JL, Iglesias L. Un caso atípico de pustulosis exantemática aguda no generalizada. *Actas Dermosifiliogr*, 9 1996; 87: 475-8.
- Moreau A, Dompierre A, Castel B, Remond B, Leroy D, Drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis with positive patch tests. *Int J Dermatol* 1995; 34:263-6.
- Klein CE, Trautmann A, Rank C, et al: Toxic pustuloderma caused by hypersensitivity to Benzylpenicillin. *Eur J Dermatol* 1995; 5: 585-7.
- Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, et al: Intérêt des tests épicutanés dans les toxidermies graves. *Ann Dermatol* 1995; 122 (suppl): 39-40.
- Herrera Sánchez M, Suárez Fernández R, Repáraz González JC, Vigoray Conde J, Sánchez Yus E. Pustulosis exantemática aguda generalizada: variante eosinofílica. *Actas Dermosifiliogr*, 2001; 92: 167-73.
- Güngör E, Alli N, Çomoglu A, Çömcüoglu A. Phenytoin hypersensitivity syndrome. *Neurol Sci*, 2001; 22: 261-5.
- Manders S M, MD, Marlton, Heymann W R, MD. Acute Generalized Exanthemic Pustulosis. *Cutis* 1994; 54: 194-6.
- Esquius M, Ribera M, Bielsa I, Ferrández C. Pustulosis aguda generalizada. *Actas Dermosifiliogr*, 2001; 92: 25-9.
- Haro Gabaldón V, Naranjo Sintes R. Diferencias histopatológicas entre la pustulodermia tóxica y la psoriasis pustulosa generalizada: análisis de ocho casos. *Actas Dermosifiliogr*, 1996; 87: 459-66.
- Fernández Redondo V, Rosón López E, Gómez Centeno P. Toxicodermias: etiopatogenia, clínica y tratamiento. *Medicina (Madrid)* 1994; 7: 6367-73.
- Sehgal VN, Jain S, Bata Charya SN. Cutaneous drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1993; 2: 281-95.
- Mengesha YM, Bennett ML. Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 389-400.
- Walou L, Gilbeau C, Lachapelle JM. Acneiform eruptions induced by cefiximab. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 443-6.
- Sevila A, Botella R, Bañuls J, Gimeno E, Román P, Bettloch I. Pustulosis exantemática aguda generalizada. *Actas Dermosifiliogr*, 1992; 83: 609-11.
- Martín Rodríguez F, de Eusebio Murillo E, Núñez Alonso C, López Bran E, Suárez Fernández R, Sánchez Yus E. Pustulosis exantemática aguda generalizada. Tres casos. *Actas Dermosifiliogr*, 1994; 85: 683-6.
- Sánchez Sánchez-Vizcaíno J, Haro Gabaldón V, Galvez Moreno M, Naranjo Sintes R. Pustulosis exantemática generalizada aguda: a propósito de dos casos inducidos por Diltiazem y Ciprofloxacin. *Actas Dermosifiliogr*, 1994; 85: 243-5.