

Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por ceftriaxona

Acute generalized exanthematous pustulosis due to ceftriaxone

Josefina Álvaro-Vásquez,* Claudia Bernabé-Del Río,†
Susana Esther Maya-Aranda,§ Marcelino Espinosa-Tavitas^{||}

Palabras clave:
Pustulosis exantemática
generalizada aguda,
ceftriaxona.

Key words:
Acute generalized
exanthematous
pustulosis, ceftriaxone.

RESUMEN

La pustulosis exantemática generalizada aguda es una entidad poco frecuente relacionada con fármacos, en su mayoría antibióticos. Se caracteriza por pústulas estériles menores a cinco milímetros sobre una base eritematosa, autolimitada y de curso benigno que ceden al retirar el fármaco agresor. El diagnóstico se basa en la presentación clínica e histopatología. Presentamos el caso de un hombre de 52 años con pustulosis exantemática generalizada aguda asociada con ceftriaxona, que fue diagnosticado a partir de las lesiones cutáneas.

ABSTRACT

Acute generalized exanthematous pustulosis is a rare entity related to drugs, mostly antibiotics. It is characterized by self-limited, sterile pustules of less than five millimeters on an erythematous base, of benign course, that give in upon removal of the offending drug. The diagnosis is based on the clinical presentation and histopathology. We report the case of a 52-year-old man with acute generalized exanthematous pustulosis associated with ceftriaxone who was diagnosed based on his skin lesions.

INTRODUCCIÓN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) fue descrita por primera vez en 1980 por Beylot.¹ Ha recibido diferentes denominaciones en la literatura, como «pustuloderma tóxico», «erupción cutánea pustulosa», «erupción pustulosa psoriasiforme con leucocitosis». La incidencia global de PEGA es poco frecuente, estimada en uno a cinco pacientes por millón por año.¹ El 17% de los individuos con PEGA tiene una historia previa de la psoriasis y se considera que los sujetos con psoriasis tienen un mayor riesgo de este tipo de reacción a fármacos.³

La mayoría de los casos se atribuyen a medicamentos.⁴ Los antibióticos (65%), principalmente los macrólidos (24%) y b-lactámicos (22%), son la causa más frecuente;^{4,5} también las quinolonas,^{1,5} aminopenicilinas como la amoxicilina,^{4,6} sulfonamidas, tetraciclinas, aminoglucósidos,⁵ vancomicina,⁷ antimicóticos⁴ (clotrimazol,¹ terbinafina,⁴ ketoconazol,⁸ itraconazol⁹ y fluconazol⁴); la hidroxycloquinina,¹⁰ el diltiazem,⁴ fármacos antiepilépticos (carbamazepina y fenitoína), antihipertensivos (atenolol,

nifedipina y diltiazem); incluso metronidazol, isoniazida, furosemina, codeína, paracetamol, alopurinol,^{5,9} ácido acetilsalicílico,¹¹ medicamentos antiinflamatorios (AINE y corticoides como la dexametasona), icodextrán (un líquido de diálisis peritoneal) y medios de contraste radiológico intravenosos.⁹

Aunque las drogas, particularmente los antibióticos, se reportan como los principales factores etiológicos, las infecciones virales y bacterianas también han sido descritas.⁵ Los agentes infecciosos tales como parvovirus B19,⁴ enterovirus como Coxsackie,⁹ citomegalovirus,¹² virus de Epstein-Barr y virus de la hepatitis B se relacionan con poca frecuencia en la etiología.^{4,9} Otros factores infecciosos reportados son *Chlamydia pneumoniae*,¹³ infecciones de las vías urinarias crónicas por *Escherichia coli* y *Mycoplasma pneumoniae*.⁹ Otras causas descritas son el contacto con mercurio y picaduras de araña.⁴

Los síntomas cutáneos suelen surgir rápidamente dentro de las primeras 48 horas si se asocia con antibióticos, ya sea que exista o no una historia de sensibilización previa.^{2,14} La dermatosis predomina en el tronco, las extremidades

* Médico Residente de Medicina Interna, Hospital Regional, ISSSTE, Veracruz.
† Médico adscrito de Dermatología, Hospital Regional, ISSSTE, Veracruz.
§ Dermatopatóloga, práctica privada.
^{||} Dermatólogo, Universidad Veracruzana, Campus Veracruz.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
26/Mayo/2016.
Aceptado:
07/Diciembre/2016



superiores y las regiones intertriginosas, principalmente el cuello, las axilas e ingles aunque puede ser generalizada, respetando la cara, las palmas y plantas; está caracterizada por decenas a cientos de pústulas estériles milimétricas menores a cinco milímetros, no foliculares, sobre una base eritematosa inflamada, edematosa, acompañada de prurito. Si hay afección de mucosas, por lo general se limita a un solo sitio; los más frecuentes son los labios o la cavidad oral. Las pústulas en ocasiones pueden confluir y conducir a un desprendimiento superficial (subcorneal), con signo de pseudo-Nikolsky positivo. Otras características son edema de cara, púrpura, vesículas, lesiones tipo eritema multiforme. La erupción es seguida por una descamación superficial de la zona afectada; la reacción se limita a un periodo menor a 15 días, tras la interrupción del agente agresor.^{4,5,9,14} Puede acompañarse de síntomas sistémicos como aparición brusca de fiebre por arriba de 38 °C, leucocitosis manifestada por neutrofilia por arriba de 7.000 mm³ en el 80% de los enfermos y, ocasionalmente, eosinofilia.^{2,4,5}

El diagnóstico de la PEGA se puede hacer a través de la historia clínica y el cuadro clínico de la persona, y la evidencia histopatológica apoya su diagnóstico. La prueba de parche con el agente sospechoso puede reproducir una erupción pustulosa a las 48 horas en aproximadamente el

50% de los casos debido a que se trata de una reacción de hipersensibilidad de tipo IV.^{3,5} Histológicamente, se caracteriza por pústulas intracorneales, subcorneales y/o intraepidérmicas con edema papilar de la dermis que contiene infiltrados perivasculares consistentes en neutrófilos y eosinófilos. Las pústulas tienden a ser grandes y contienen eosinófilos. Los cambios espongiiformes se producen tanto en pústulas intracorneales como subcorneales. Los cambios epidérmicos también incluyen espongiosis con exocitosis de los neutrófilos y queratinocitos necróticos. Los cambios psoriasiformes por lo general no están presentes.^{2,4}

Los criterios diagnósticos propuestos incluyen: 1) una erupción pustulosa aguda; 2) fiebre por arriba de 38 °C; 3) neutrofilia con o sin eosinofilia leve; 4) pústulas subcorneales o intraepidérmicas en la biopsia de piel; 5) la resolución espontánea en menos de 15 días.¹⁴ Para diferenciarla de otras erupciones pustulosas como la psoriasis pustulosa se puede utilizar el sistema de puntuación tomado del estudio europeo de reacciones adversas cutáneas graves (EuroSCAR),⁵ el cual es una escala validada basada en la morfología, evolución clínica e histología y clasifica a los pacientes con sospecha de tener pustulosis exantemática generalizada aguda como definitiva, probable, posible o negativa (Tabla 1).⁴

Tabla 1. Escala para pustulosis exantemática generalizada aguda desarrollada por la EuroSCAR.

Morfología	Pústulas	Típica	+2
		Compatible con la enfermedad	+1
		Insuficiente	0
	Eritema	Típica	+2
		Compatible con la enfermedad	+1
		Insuficiente	0
	Distribución	Típica	+2
		Compatible con la enfermedad	+1
		Insuficiente	0
Curso	Implicación de la membrana mucosa	Sí	-2
		No	0
	Inicio agudo	Sí	0
		No	-2
	Resolución dentro de 15 días	Sí	0
		No	-2
	Fiebre \geq 38 °C	Sí	+1
		No	0
No	Células polimorfonucleares \geq 7.000 células/mm ³	Sí	+1
		No	0
Histología	Otra enfermedad		-10
	No es representativo		0
	Exocitosis de células polimorfonucleares		+1
	Pústulas papilares espongiiformes subcorneales y/o intraepidérmicas no especificadas de otra manera, edema espongiiforme subcorneal y/o intraepidérmica o pústulas sin edema de papila no especificadas de otra manera		+2
	Pústulas subcorneales espongiiformes y/o intraepidérmicas con edema papilar		+3

Interpretación de la puntuación: 0 = No; 1-4 = Posible; 5-7 = Probable; 8-12 = Definitiva para pustulosis exantemática generalizada aguda.

El tratamiento principal consiste en eliminar el fármaco o la causa subyacente, lo que conduce a la mejoría de los síntomas dentro de 5-7 días después de que el agente causante ha sido discontinuado.^{1,4,5} El resto del manejo va encaminado a medidas de soporte y la prevención de infecciones. Según la prevalencia de las lesiones y la condición general del individuo se pueden utilizar antihistamínicos sistémicos, hidratantes y lociones tópicas con corticosteroides de alta potencia, así como antibióticos tópicos.⁵ La evidencia de que los corticosteroides sistémicos reduzcan la duración de la enfermedad no está clara.⁴

El pronóstico generalmente es favorable, con una tasa de mortalidad reportada cercana al 5%.^{1,5} La recuperación es, por lo general, sin incidentes y remite de forma espontánea sin tratamiento adicional.¹ Las complicaciones son poco frecuentes y se producen sobre todo en personas de edad avanzada o sujetos con mal estado de salud,² que tienen comorbilidades e implicación de las membranas mucosas, quienes están en mayor riesgo de muerte. Cuando la muerte se produce, generalmente es el resultado de la disfunción orgánica múltiple —lo cual es una presentación atípica de la PEGA— y coagulación intravascular diseminada.^{4,15}

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 52 años de edad que inició su dermatosis 72 horas después de la administración de ceftriaxona por un cuadro de peritonitis. Estaba diseminada a todos los segmentos, con predominio en el tronco, respetando la cara, las palmas y plantas; se caracterizaba por pústulas milimétricas no foliculares sobre una base eritematosa; en algunas zonas, ya en proceso de descamación (*Figura 1*). Era diabético tipo 2, hipertenso y tenía enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal. Fue valorado por el Servicio de Dermatología, donde se integró el diagnóstico de pustulosis exantemática generalizada secundaria a ceftriaxona, por lo cual se suspendió. La biometría hemática mostró leucocitosis de 25,490 mm³, con 22,210 mm³ de neutrófilos sin eosinofilia, con pruebas de funcionamiento hepático normales. La biopsia cutánea (*Figura 2*) reportó capa córnea laminar, acantosis irregular con desprendimiento intraepidérmico superficial; dermis superficial con infiltrado inflamatorio, principalmente polimorfonucleares.

Su manejo fue con lubricación tres veces al día y, en zonas de inflamación, pimecrolimus más mupirocina dos veces al día; tuvo buena respuesta al manejo. A las 48 horas inició con descamación de las lesiones; tres semanas después, no había evidencia de la dermatosis (*Figura 3*).

DISCUSIÓN

En contraste con la mayoría de las reacciones a fármacos, la PEGA se manifiesta con pústulas; por lo tanto, se confunde



Figura 1. Pústulas no foliculares sobre base eritematosa.

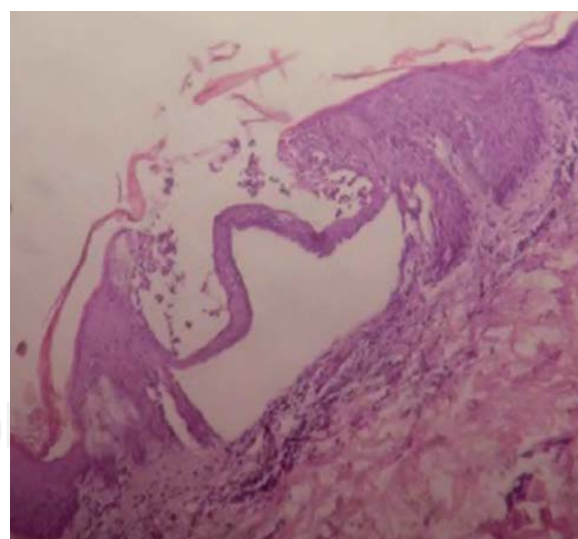


Figura 2. Biopsia. Capa córnea laminar, acantosis irregular con desprendimiento intraepidérmico superficial. Dermis superficial con infiltrado inflamatorio, principalmente polimorfonucleares.



Figura 3. Manchas residuales tres semanas después.

fácilmente con otras erupciones pustulosas y procesos infecciosos. Un conocimiento profundo del proceso de esta enfermedad es importante para evitar la continuación del antibiótico o fármaco causante.¹⁵

La PEGA se caracteriza por pústulas no foliculares, lo que la distingue de otras enfermedades pustulosas foliculares como la foliculitis bacteriana. Otras enfermedades pustulosas no foliculares incluyen la psoriasis pustulosa, que puede ser más difícil de distinguir de la PEGA; sin embargo, tiene un inicio más lento, sus pústulas se presentan sobre una base eritematosa y a menudo confluyen en grandes colecciones purulentas. Se ha asociado con el embarazo, drogas e infecciones; en la mayoría de los casos existe una historia personal o familiar de psoriasis. Los hallazgos histológicos incluyen paraqueratosis, aumento de la mitosis, microabscesos de Munro y vasos sanguíneos tortuosos dilatados.⁴

Tanto la psoriasis pustular como la PEGA son causadas por la generación de células T mediadas por neutrófilos con hiperproliferación de queratinocitos. Ambas se presentan con fiebre y leucocitosis; sin embargo, la PEGA suele ser de comienzo brusco con fiebre y leucocitosis, autolimitada y presenta un menor número de síntomas sistémicos. Por el contrario, la psoriasis pustulosa tiene un curso prolongado y tiende a repetirse,⁹ el patrón de distribución es más generalizado, la erupción y fiebre persisten más tiempo.¹⁵ Los síntomas constitucionales son comunes y puede ser fatal si no se trata adecuadamente.⁹

El síndrome de DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) tiene una erupción eritematosa morbiliforme típica que se extiende desde la cara, tórax y extremidades superiores a las extremidades inferiores; sin embargo, pueden desarrollarse pústulas. Se asocia con un periodo de latencia más largo (de dos a seis semanas), en comparación con uno a dos días para la PEGA; es común el involucro de las mucosas y órganos internos.⁴

CONCLUSIONES

A pesar de que la pustulosis exantemática generalizada aguda es una entidad poco frecuente, es importante recordar las características clínicas y los factores a los cuales puede estar asociada para un diagnóstico oportuno y una evolución favorable. En el caso de nuestro enfermo, su comorbilidad y el uso de ceftriaxona desencadenaron la reacción. El diagnóstico temprano fue fundamental para suspender el agente causal y su evolución fue muy satisfactoria.

Correspondencia:

Josefina Álvaro Vásquez

Juan Enríquez Núm. 1241,

Colonia Centro, 91700,

Veracruz, Veracruz, México.

Tel: 01 972 72 78 4 96

E-mail: chepina19_1@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx

BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon J. Acute generalized exanthematous pustulosis: an uncommon cause of fever and rash. *Am J Emerg Med*. 2016; 34 (3): 681.e1-2.
2. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavincq JN, Naldi L et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007; 157 (5): 989-996.
3. Abbas M, Holfeld K, Desjardins D, Zimmer J. Pustular psoriasis complicated with acute generalized exanthematous pustulosis. *J Dermatol Case Rep*. 2014; 8 (2): 42-45.
4. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (5): 843-848.
5. Nacaroglu HT, Celegen M, Ozek G, Umac O, Karkiner CS, Yildirim HT et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by ceftriaxone use. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014; 31 (4): 269-271.
6. Calistru AM, Lisboa C, Cunha AP, Bettencourt H, Azevedo F. Acute generalized exanthematous pustulosis to amoxicillin associated with parvovirus B19 reactivation. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012; 31 (3): 258-261.
7. Mawri S, Jain T, Shah J, Hurst G, Swiderek J. Vancomycin-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) masquerading septic shock-an unusual presentation of a rare disease. *J Intensive Care*. 2015; 3: 47.
8. Miteva L, Kadurina M, Schwartz RA. Childhood acute generalized exanthematous pustulosis induced by oral ketoconazole. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010; 18 (4): 267-270.
9. Kostopoulos TC, Krishna SM, Brinster NK, Ortega-Loayza AG. Acute generalized exanthematous pustulosis: atypical presentations and outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (2): 209-214.
10. Zhang Z, Liu X. Images in clinical medicine. Acute generalized exanthematous pustulosis. *N Engl J Med*. 2015; 372 (2): 161.
11. Bahuguna A. Acute generalized exanthematous pustulosis: a rare side effect of a common over-the-counter drug, acetylsalicylic acid. *Indian Dermatol Online J*. 2013; 4 (3): 231-233.
12. Haro-Gabaldon V, Sánchez-Sánchez-Vizcaino J, Ruiz-Ávila P, Gutiérrez-Fernández J, Linares J, Naranjo-Sintes R. Acute generalized exanthematous pustulosis with cytomegalovirus infection. *Int J Dermatol*. 1996; 35 (10): 735-737.
13. Manzano S, Guggisberg D, Hammann C, Laubscher B. Acute generalized exanthematous pustulosis: first case associated with a *Chlamydia pneumoniae* infection. *Arch Pediatr*. 2006; 13 (9): 1230-1232.
14. Roujeau JC, Allanore L, Liss Y, Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR): definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica*. 2009; 27 (2): 203-209.
15. Mohyuddin GR, Al Asad M, Scratchko L, Khaleeq G. Acute generalized exanthematous pustulosis with multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Crit Care*. 2013; 22 (3): 270-273.