



Localizador: 17037

Pustulosis exantemática generalizada aguda secundaria a haloperidol

Acute generalized exanthematous pustulosis secondary to haloperidol

Leandro Rodolfo Van Caester,* María Belén Castaño,† Ingrid Natalia Videla,§ Valeria Elizabeth Rossello,*|| Mónica Herrero,† Susana Pereyra Bernal**

Palabras clave:

Pustulosis exantemática generalizada aguda, farmacodermia, pústulas.

Key words:

Acute generalized exanthematous pustulosis, pharmacodermia, pustules.

RESUMEN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una reacción adversa cutánea severa, asociada principalmente a fármacos y caracterizada por el desarrollo rápido de pústulas estériles no foliculares sobre una base eritematosa. Reportamos un caso de PEGA en una mujer de 41 años, asociado a la administración de haloperidol y con distribución atípica de las lesiones.

ABSTRACT

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a severe cutaneous adverse reaction, mainly associated with drugs and characterized by the rapid development of non-follicular sterile pustules on an erythematous basis. We report a case of AGEP in a 41 year old woman, associated with the administration of haloperidol and atypical distribution of the lesions.

INTRODUCCIÓN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una reacción adversa cutánea severa, caracterizada por el desarrollo rápido de pústulas estériles no foliculares, localizadas sobre una base eritematosa, preferentemente en tronco y regiones intertriginosas. Se atribuye a los fármacos el desencadenamiento de esta patología en la mayoría de los casos y dentro de éstos los antibióticos son la causa más común.¹ Presentaremos un caso de una paciente de 41 años de edad con diagnóstico de PEGA asociada a haloperidol y con presentación clínica no habitual.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 41 años de edad con antecedentes patológicos personales de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipogonadismo hipogonadotrófico secundario a silla turca parcialmente vacía de causa no filiada, hipotiroidismo primario, obesidad y dislipemia tratada con fenofibrato 100 mg/día, levotiroxina 50 mg/día y anticonceptivos orales. Cursaba el quinto día de

internación en sala común del servicio de clínica médica por hiponatremia severa con alteración de la conciencia, motivo por el cual se le administró haloperidol 5 mg endovenoso 12 horas previas a la aparición de las lesiones cutáneas que motivaron la interconsulta. Al examen físico dermatológico mostraba pústulas no foliculares, pruriginosas que asentaban sobre una base eritemato-edematosas (*Figura 1*), localizadas en región lumbar (*Figura 2*) y escapular derecha (*Figura 3*).

Ante la sospecha clínica de PEGA se solicitó examen hemocitológico y biopsia cutánea con estudio histopatológico. El resultado del examen hemocitológico se encontró dentro de parámetros normales. El informe histológico con tinción de hematoxilina y eosina evidenció: vesículas subcorneales con abundantes polimorfonucleares neutrófilos en su interior, acantosis irregular, papilomatosis leve y espongiosis periférica pustular.

En dermis se observó intenso infiltrado inflamatorio mononuclear con algunos polimorfonucleares neutrófilos y escasos eosinófilos de disposición perivasicular y difusa (*Figura 4*). Mediante la clínica, los estudios complementa-



rios y de acuerdo con el score para el diagnóstico de PEGA del estudio EuroSCAR (*Tabla 1*)² se arribó al diagnóstico definitivo de PEGA.

Ante la resolución de la hiponatremia, el cuadro neurológico y por el hallazgo cutáneo se suspendió el uso de haloperidol. Al mismo tiempo se inició tratamiento sintomático con difenhidramina 50 mg endovenosa cada ocho horas con buena respuesta evolutiva, logrando la resolución total de las lesiones en un lapso de 14 días.



Figura 1. Pústulas no foliculares que asientan sobre una base eritematoedematoso.



Figura 2. Pústulas asentando sobre placas eritematosas en región lumbar.

DISCUSIÓN

Beylot y cols. acuñaron el término pustulosis exantemática generalizada aguda en 1980 para describir el inicio agudo de pústulas estériles sobre placas eritematosas en un con-



Figura 3. Pústulas no foliculares sobre base eritematosa en región escapular derecha.

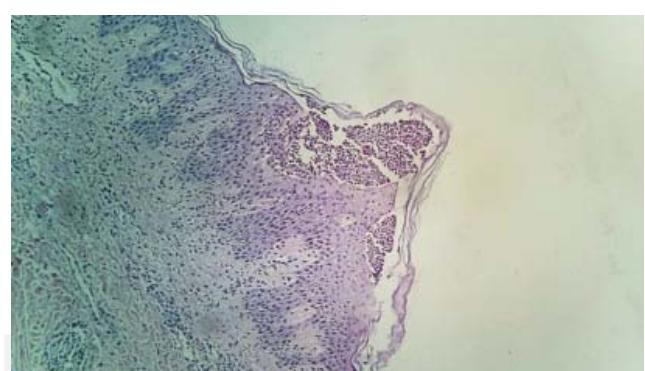


Figura 4. Corte histológico con tinción de hematoxilina-eosina de losange de piel que exhibe vesículas subcorneas con abundantes polimorfonucleares neutrófilos, acantosis irregular y espongiosis periférica pustular. En dermis se observa intenso infiltrado mononuclear con neutrófilos y eosinófilos de disposición perivasicular y difuso.

texto de exposición a medicamentos.¹ La PEGA ha sido clasificada como una respuesta inflamatoria neutrofílica estéril relacionada con células T. La activación, proliferación y migración de grupos de diferenciación de células T CD4 y T CD8 específicas de fármacos desempeñan un papel importante en el desarrollo de PEGA. Se supone que las células T citotóxicas específicas de fármacos y las proteínas citotóxicas que éstas liberan, tales como la granzima B y la perforina inducen la apoptosis de queratinocitos, dando lugar a vesículas subcorneales.³⁻⁵

Asimismo estas células liberan cantidades incrementadas de CXCL 8, una potente citocina neutrofílica que conduce la quimiotaxis de los neutrófilos a las vesículas, causando la transformación de éstas en pústulas estériles.⁶

La incidencia de PEGA se estima de uno a cinco casos por millón por año.⁷ Puede aparecer a cualquier edad y tanto hombres como mujeres se ven igualmente afectados.² Se calcula que más de 90% de los casos son inducidos por fármacos, entre los implicados se encuentran drogas con alta asociación, drogas con baja asociación y drogas de

uso común o conocidas como factor de riesgo de necrólisis epidémica tóxica (NET)/síndrome de Stevens Johnson (SSJ) sin asociación significativa a PEGA (*Tabla 1*).⁸ El periodo de latencia típico entre la exposición al fármaco y el desarrollo de las lesiones es de dos a siete días; sin embargo, también se describe que puede ser breve, de un día, como

Tabla 2. Score de validación de PEGA del estudio EuroSCAR.

Morfología	
Pústulas	
Típicas*	+2
Compatibles**	+1
Insuficientes***	0
Eritema	
Típico	+2
Compatible	+1
Insuficiente	0
Distribución	
Típica	+2
Compatible	+1
Insuficiente	0
Curso	
Compromiso mucoso	
Sí	-2
No	0
Inicio agudo (< 10 días)	
Sí	0
No	-2
Resolución (< 15 días)	
Sí	0
No	-4
Fiebre > 38°	
Sí	+1
No	0
PMN > 7,000/mm ³	
Sí	+1
No	0
Histología	
Otra enfermedad	-10
No representativa	0
Exocitosis de PMN	-1
Pústulas con edema papilar subcórneas y/o intraepidérmicas no espongiformes o NED; o pústulas espongiformes subcórneas y/o intraepidérmicas o NED sin edema papilar	+2
Pústulas espongiformes subcórneas y/o intraepidérmicas con edema papilar	+3
Interpretación: 0 = no es PEGA, 1-4 = posible, 5-7 = probable, 8-12 = definido. NED = no especificado de otra manera.	
*Típico: morfología típica. **Compatible: morfología atípica, pero no sugestiva de otra enfermedad. ***Insuficiente: no es posible juzgar las lesiones (principalmente por el estado tardío de la enfermedad o mala calidad de las imágenes).	

Tabla 1. Drogas asociadas a PEGA.

Drogas con alta asociación a PEGA	
Pristinamicina	
Aminopenicilinas	
Quinolonas	
Cloroquina	
Hidroxicloroquina	
Sulfonamidas	
Terbinafina	
Diltiazem	
Otras drogas con menor asociación a PEGA	
Corticoides	
Macrólidos	
Oxicam AINES	
Drogas antiepilepticas	
Drogas de uso común o conocidas como factor de riesgo de NET/SSJ sin asociación significativa a PEGA	
Paracetamol	
Benzodiacepinas	
Inhibidores de ECA	
Betabloqueantes	
Ácido acetilsalicílico	
Bloqueantes de canales de calcio	
Diuréticos tiazídicos	
Sartanes	
Alliopurinol	
Cefalosporinas	

Adaptada de: Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck 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.

en el caso que se expone.^{9,10} Agentes infecciosos como el parvovirus B19, *Chlamydia pneumoniae* y citomegalovirus son agentes etiológicos que se han relacionado con menor frecuencia.¹¹⁻¹³

Las características mucocutáneas de PEGA incluyen decenas de cientos de pústulas pequeñas, estériles, no foliculares sobre una base eritematosa con compromiso mínimo o ausente de membranas mucosas. Las lesiones inician de forma típica en el rostro y los pliegues flexurales, extendiéndose al tronco y las extremidades, caracterizándose por ser pruriginosas. Cuando hay compromiso de membranas mucosas las lesiones generalmente se limitan a un único sitio, siendo los labios o la mucosa bucal el sitio más afectado. La fiebre mayor de 38 °C es típica. Entre los estudios complementarios la leucocitosis es característica con un recuento de neutrófilos mayor de 7,500/dL. Se estima que 17% de los casos muestran compromiso sistémico con afectación de órganos internos. Hígado, pulmón y riñón son los órganos más comúnmente afectados, se observa colestasis, compromiso hepatocelular (que se traduce en aumento de transaminasas), hipoxemia y/o insuficiencia renal aguda.¹⁴ Se han descripto formas de presentación con localización atípica de las lesiones. Un reporte informó un caso de PEGA localizado en una cicatriz medio-esternal, mejillas y labios.¹⁵ Otro reporte describió el caso de una paciente que desarrolló lesiones en áreas fotoexpuestas, cara dorsal de brazos, tronco y región facial seis días después de la ingesta de sertralina.¹⁶ También se reportaron casos de PEGA relacionados con diltiazem con compromiso distal de extremidades respetando tronco y pliegues

flexurales.¹⁷ El principal tratamiento de esta entidad es la remoción de la droga causal, lo que favorece la mejoría de los síntomas en un periodo menor de 15 días. Debe evitarse el uso de antibióticos, a menos que se produzca una sobreinfección. Los corticoides tópicos pueden ser apropiados para el manejo del prurito y la inflamación en casos prolongados.¹⁸

CONCLUSIONES

Reportamos un caso de PEGA en una mujer de 41 años con distribución atípica de las lesiones, las cuales desde el inicio asentaban en región escapular derecha y región glútea sin extenderse a otras áreas, desarrollándose 12 horas luego de la administración de haloperidol endovenoso, fármaco que no se encuentra entre las drogas comúnmente descriptas en la literatura como agente causal de PEGA. Posterior a la suspensión del fármaco implicado la paciente presentó una buena evolución, con resolución de las lesiones en un lapso de 14 días.

Correspondencia:
Leandro Rodolfo Van Caester
 Santa Rosa Núm. 954,
 5000, Córdoba, Argentina.
 Tel-Fax: +54 3512328471
E-mail: leo_v85@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases) (author's transl). *Ann Dermatol Venereol.* 1980; 107 (1-2): 37-48.
2. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001; 28 (3): 113-119.
3. Britschgi M, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002; 2 (4): 325-331.
4. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, Steiner UC, Yawalkar N, Limat A et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol.* 2002; 161 (6): 2079-2086.
5. Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N, Adam J, Hunger RE, Yerly D et al. NKp46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy.* 2011; 66 (11): 1469-1476.
6. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest.* 2001; 107 (11): 1433-1441.
7. Sidoroff A. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Chem Immunol Allergy.* 2012; 97: 139-148.
8. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck 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.
9. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73 (5): 843-848.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. Haro-Gabaldón V, Sánchez-Sánchez-Vizcaino J, Ruiz-Avila P, Gutiérrez-Fernández J, Linares J, Naranjo-Sintes R. Acute generalized exanthematous pustulosis with cytomegalovirus infection. *Int J Dermatol.* 1996; 35 (10): 735-737.
14. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (6): 1223-1232.
15. Alli N, Çakmak SK, Tantoglu BH, Artüz RF, Kayaçetin S. Acute generalized exanthematous pustulosis with an unusual distribution with sparing of the left upper chest. *Int J Dermatol.* 2014; 53 (4): e293-e294.
16. Thédenat B, Loche F, Albes B, Marguery MC, Bazex J. Acute generalized exanthematous pustulosis with photodistribution pattern induced by sertraline. *Dermatology.* 2001; 203 (1): 87-88.
17. Gesierich A, Rose C, Brocker EB, Trautmann A, Leverkus M. Acute generalised exanthematous pustulosis with subepidermal blisters of the distal extremities induced by diltiazem. *Dermatology.* 2006; 213 (1): 48-49.
18. Ingen-Housz-Oro S, Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Hemery F, Chosidow O et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective audit of practice between 1994 and 2011 at a single centre. *Br J Dermatol.* 2015; 172 (5): 1455-1457.