

Caso clínico

Pustulosis exantemática generalizada aguda. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Fermín Jurado Santa Cruz,* Miguel Ángel Cardona Hernández,** Alberto Ramos Garibay,***
Natalia Lorena Rossiére Echazarreta,**** Zamira Ríos Garza*****

RESUMEN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una farmacodermia poco frecuente. Se caracteriza por el rápido desarrollo de pústulas estériles, no foliculares, que se acompañan de fiebre y malestar general, así como alteraciones inespecíficas de laboratorio. El diagnóstico oportuno de esta enfermedad representa un reto, pues es difícil diferenciarla de la psoriasis pustulosa de Von Zumbusch. El tratamiento debe incluir principalmente el retiro del medicamento desencadenante, así como medidas complementarias de soporte. En la mayoría de los casos cursa con buen pronóstico. En este artículo se presenta el caso de una paciente del sexo femenino, de 48 años, con PEGA asociada a consumo de dicloxacilina con respuesta favorable al suspenderlo. Asimismo, se realizó una breve revisión de la literatura.

Palabras clave: Pustulosis exantemática generalizada aguda, farmacodermia, psoriasis pustulosa de Von Zumbusch.

ABSTRACT

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a rare drug-induced skin disorder. It is characterized by the rapid onset of disseminated sterile nonfollicular pustules, that are accompanied by fever and marked neutrophilia. The correct diagnosis of this disease is challenging due to its similarity with pustular psoriasis of Von Zumbusch. This disease will have a favorable prognosis when the causative drug is withdrawn. In this article we present a case of a 48 year old female with AGEP associated to Dicloxacillin, and we did a brief review of the literature.

Key words: Acute generalized exanthematous pustulosis, drug-induced skin disorders, pustular psoriasis of Von Zumbusch.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones cutáneas adversas a fármacos se manifiestan clínicamente a través de erupciones transitorias que pueden llegar a generalizarse.¹ La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) forma parte de este último grupo, junto con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (NET).²

El término PEGA fue propuesto por Beylot y colaboradores en 1980, después de que en 1968 Baker y Ryan publicaran los casos de cinco pacientes con erupciones pustulosas asociadas a fármacos, sin historia previa de psoriasis.³

Esta entidad es una reacción cutánea adversa y grave a fármacos. Se le ha relacionado principalmente con antibióticos orales hasta en 90% de los casos y con menor frecuencia con infecciones virales y exposición a mercurio, entre otras causas.⁴

Su incidencia aproximada varía de 1 a 5 casos por millón de pacientes al año. Generalmente se observa alrededor de la sexta década de la vida, con un ligero predominio en el sexo femenino. La propuesta etiopatogénica más aceptada señala que su desarrollo se debe a la activación de mecanismos inmunes con participación de células T y diversas citocinas inflamatorias.⁵ Después de la exposición al agente desencadenante se activan las células T CD4 y CD8, las cuales migran a la epi-

* Director.

** Dermatólogo adscrito al Servicio de Consulta Externa.

*** Dermatopatólogo adscrito al Departamento de Histopatología.

**** Residente de 2o. año de Dermatología.

***** Residente de 1er. año de Dermatología.

dermis y dermis. Las células T CD8 inducen apoptosis de queratinocitos, lo que conlleva a la formación de numerosas vesículas epidérmicas. En etapas iniciales, las vesículas están constituidas por células T CD4 y queratinocitos, con liberación de CXCL8, una citocina que promueve la quimiotaxis de neutrófilos hacia las vesículas, transformándolas posteriormente en pústulas estériles. Existe un predominio de respuesta tipo TH1, además de un aumento en el IFN- γ (interferón gamma) y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos), lo cual induce la liberación de CXCL8 con retroalimentación positiva del ciclo.⁶

El cuadro clínico se caracteriza por una afectación inespecífica que inicia en tronco y pliegues, que posteriormente se generaliza, desarrollando incontables pústulas no foliculares y estériles, las cuales se asientan sobre una base eritematosa. La afectación de mucosas no es frecuente. En la mayoría de los casos las pústulas involucionan en 4 a 10 días, dejando una escama característica. Como síntomas acompañantes los pacientes refieren prurito o sensación ardorosa. Es frecuente que cursen con un cuadro febril de hasta 38 °C y neutrofilia en los exámenes de laboratorio. En los casos muy graves existe mayor afectación orgánica, con reducción de la depuración de creatinina, e incluso alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, con elevación de discreta a moderada de las transaminasas. También es posible observar lesiones en « tiro al blanco » atípicas y una confluencia de pústulas que semejan un signo de Nikolsky, lo que puede generar confusión con la NET. Los datos que nos orientan en la realización del diagnóstico definitivo son: que el desprendimiento epidérmico es más superficial en la PEGA y que la afectación de las mucosas no suele ser tan extensa como en la NET.⁷

Para el diagnóstico se puede recurrir a la escala derivada del estudio EuroSCAR, la cual toma en cuenta tres aspectos: cuadro clínico, evolución e histopatología. De acuerdo con la puntuación obtenida puede clasificarse al paciente como un caso posible (1 a 4 puntos), probable (5 a 7 puntos) o definitivo (8 a 12 puntos).

El reto en esta patología es establecer el diagnóstico diferencial con la psoriasis pustulosa de Von Zumbusch, ya que esta última se manifiesta con un cuadro clínico prácticamente idéntico, lo que puede llevar a que la farmacodermia en cuestión sea actualmente subdiagnosticada. Ambas patologías desarrollan pústulas no foliculares sobre una base eritematosa; sin embargo, en la psoriasis pustulosa de Von Zumbusch es frecuente encontrar el antecedente de psoriasis ya diagnosticada, además de que se presenta de una forma más generalizada, con cuadro clínico y evolución de mayor duración,

con desarrollo de artritis hasta en 30% de los pacientes. De igual manera, el estudio histopatológico puede ser muy orientador, puesto que en la PEGA los cambios no son tan ostensibles como la acantosis regular y la papilomatosis, características de la psoriasis.⁸

El tratamiento consiste principalmente en suspender el agente desencadenante, además del manejo sintomático con el uso de emolientes, fomentos y medidas de soporte. El empleo de corticoterapia es un tema controversial; no obstante, los esteroides tópicos se usan para el alivio sintomático del prurito e inflamación, se recomiendan los de mediana a alta potencia. Los esteroides sistémicos pueden emplearse, por un corto periodo, en pacientes que cursen con afectación generalizada y grave.⁹

La evolución suele ser autolimitada, con tendencia a la pronta recuperación. El pronóstico es bueno (mortalidad < 5%), siempre y cuando se suspenda el factor desencadenante.¹⁰

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino de 48 años de edad, originaria y residente de la Ciudad de México, refiere diabetes mellitus de reciente diagnóstico, en control únicamente con dieta. Sin otros antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Acudió a consulta al Centro Dermatológico Pascua por presentar cuadro de un mes de evolución, que inició como un « granito » en el segundo dedo de la mano derecha, el cual traumatizó. Al no notar mejoría decidió acudir con el médico general, quien prescribió un tratamiento a base de betametasona, miconazol, gentamicina y permetrina tópicos, así como una dosis única de esteroide intramuscular, con antihistamínicos y antiparasitarios por vía oral a dosis no especificadas, sin presentar mejoría.

Al momento de acudir a consulta a este centro presentaba dermatosis generalizada constituida por incontables pústulas no foliculares, las cuales se asentaban sobre una base eritematosa, que en algunos sitios como palmas y plantas confluían condicionando algunas zonas con escama y exulceraciones de evolución subaguda y ardorosa.

Se prescribió como manejo inicial fomentos con sulfato de cobre dos veces por día, sustituto de jabón para el aseo diario, así como emoliente varias veces al día e ibuprofeno 600 mg cada 12 horas por dos semanas.

Se solicitaron exámenes generales y se programó para toma de biopsia incisional (dos sitios anatómicos). Su evolución fue deletérea, ya que posterior a su primera consulta inició con síntomas sistémicos (fiebre y

malestar general) con evolución tórpida de la dermatosis (**Figuras 1a, b y c**). Se interrogó nuevamente a la paciente quien afirmó consumir dicloxacilina desde hacía un mes (omitó mencionarlo en el interrogatorio inicial). Al finalizar la toma de biopsia fue referida al Hospital General de México para continuar con un manejo más estrecho en el área de hospitalización, con sospecha de que se trataba de una farmacodermia.

En los exámenes de laboratorio inicial las alteraciones que se observaron fueron una hiperglucemia de 168 mg/dL, así como leucocitosis de 14,000 a expensas de neutrófilos. El resto se encontró dentro de límites normales. En cuanto al estudio histopatológico, los cortes mostraron una epidermis con hiperqueratosis paraqueratósica, formación de pústulas, acantosis regular y la dermis subyacente con reacción inflamatoria perivascular. La segunda biopsia evidenció áreas con necrosis superficial, zonas de espongirosis y formación de vesículas espongióticas, la dermis superficial con intenso edema de papilas e infiltrados moderados de linfocitos y eosinófilos (**Figuras 2a y b**).

La paciente permaneció hospitalizada y como primera medida de tratamiento se suspendió todo medicamento por vía oral. Se indicaron medidas generales de soporte y tratamiento sintomático para su dermatosis, egresando por mejoría después de siete días de hospitalización.

Con los datos obtenidos por el interrogatorio y la exploración física, teniendo en cuenta la rápida evolución del cuadro en conjunto con los resultados de laboratorio e histopatológicos, además del importante antecedente de ingesta de medicamentos de nuestra paciente, se realizó el diagnóstico definitivo de pustulosis exantemática generalizada aguda.

El último seguimiento de la paciente en nuestro centro fue al cabo de tres meses, mostrando únicamente manchas postinflamatorias hiperpigmentadas de color café oscuro y onicomadesis, proceso que es frecuente encontrar tras la afectación inflamatoria intensa a nivel sistémico (**Figuras 3a, b y c**).

DISCUSIÓN

La PEGA es una farmacodermia clasificada dentro del grupo de las reacciones cutáneas adversas graves que puede llegar a requerir manejo hospitalario. Los principales factores de riesgo son: ingesta de varios medicamentos por el paciente, edad promedio alrededor de los 50 años, presencia de otras comorbilidades como diabetes mellitus y en ocasiones antecedentes de hipersensibilidad a fármacos.¹¹ Se caracteriza por la aparición abrupta de incontables pústulas estériles no foliculares sobre base eritematosa en tronco y pliegues con tendencia a la generalización, además de signos y síntomas sistémicos. Por lo regular cursa con pronta

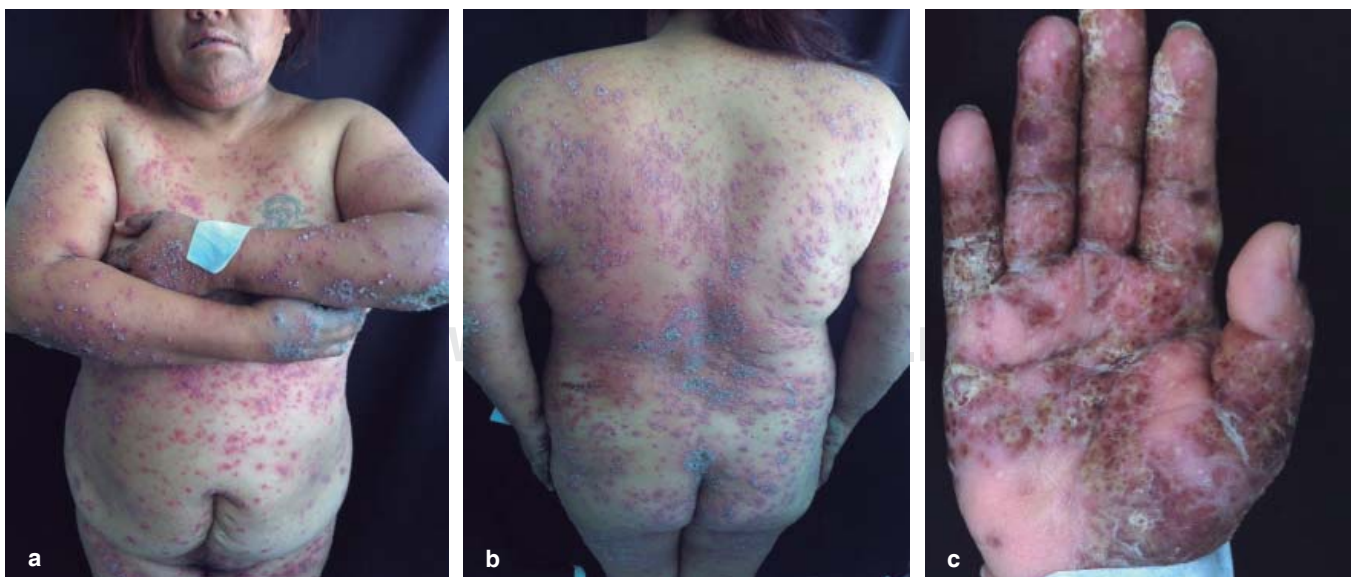


Figura 1. a) Incontables pápulas eritematosas y pústulas confluentes de predominio en zonas extensoras. **b)** Cara posterior de tronco con múltiples lesiones. **c)** Pústulas y fisuras de aspecto eccematoso en palma.

resolución y buen pronóstico al suspender el fármaco desencadenante.

El medicamento que condicionó la aparición de este cuadro en la paciente fue la dicloxacilina, lo que corresponde a lo publicado en la literatura mundial, en cuanto a que los antibióticos ocupan el primer lugar, sobre todo aquéllos pertenecientes al grupo de las pe-

nicilinas y macrólidos.¹² Por otra parte, el antecedente de cursar con diabetes mellitus también se consideró como factor de riesgo.

En cuanto a las manifestaciones presentadas (fiebre, malestar general, leucocitosis a expensas de neutrofilia y elevación discreta de enzimas hepáticas) éstas coinciden con lo publicado como cuadro clínico característico en las diferentes series de casos y revisiones de la literatura, las cuales se desarrollan en más de la mitad de los casos. Sin embargo, otra alteración de laboratorio también mencionada como frecuente (más de un tercio de los pacientes) es la eosinofilia, misma que no se presentó en nuestra paciente.¹³

En este caso lo que dificultó el diagnóstico inicial fue que al interrogatorio dirigido la primera vez que se le atendió, la paciente no indicó de manera precisa y completa todos los medicamentos que estaba ingiriendo. No obstante, tras el retiro completo de estos últimos durante su hospitalización fue evidente la notable mejoría de la dermatosis, como se observa en casi la totalidad de los pacientes en quienes las lesiones suelen resolverse de manera rápida tras retirar el fármaco desencadenante, fenómeno que no ocurre en la psoriasis pustulosa de Von Zumbusch, cuya evolución es más prolongada.^{14,15}

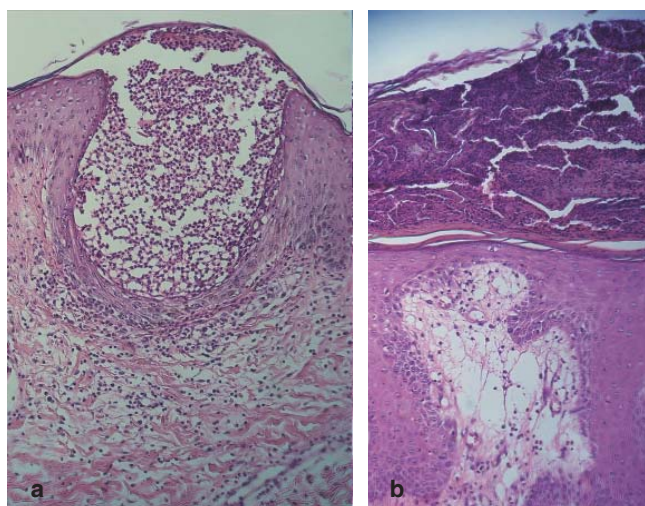


Figura 2. Imagen histológica (H&E 10x). **a)** Pústula espongiiforme que ocupa la capa espinosa. **b)** Hiperqueratosis paraqueratósica y edema papilar.

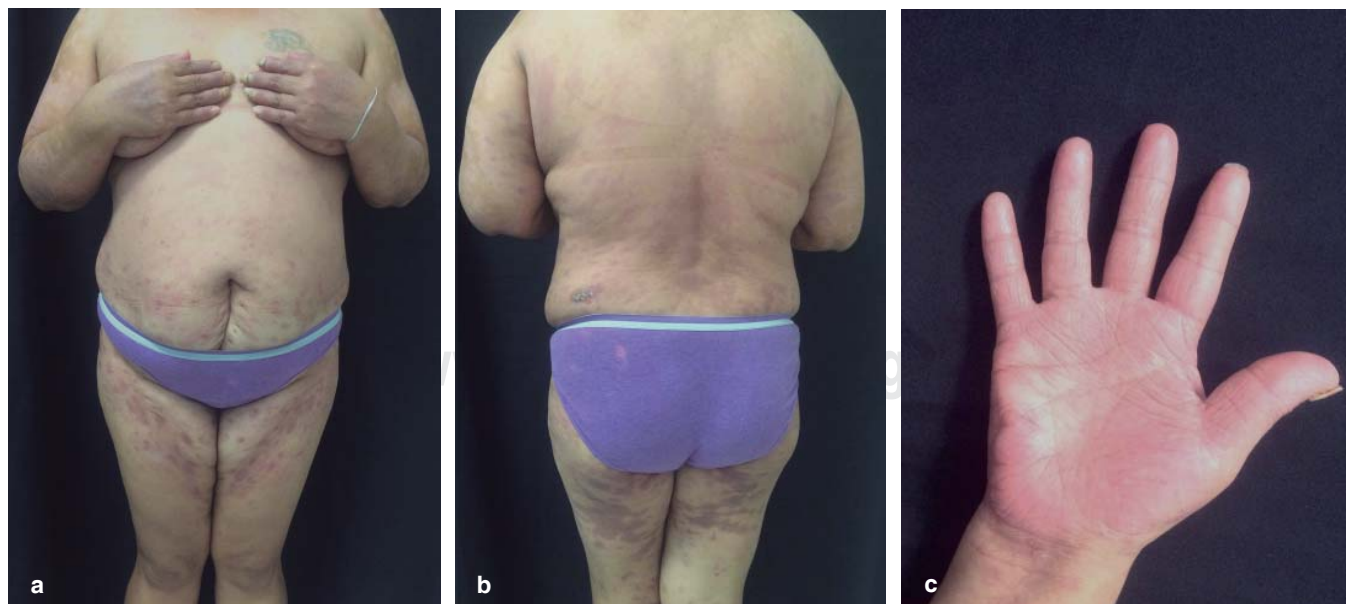


Figura 3. **a y b)** Manchas residuales en ambas caras de tronco y extremidades, así como onicomadesis. **c)** Resolución de lesiones en palma.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Sousa AS, Lara OAC de C, Papaiordanou F, Marchioro GSS, Tebcherani AJ. Acute generalized exanthematous pustulosis vs Von Zumbusch's pustular psoriasis: a diagnostic challenge in a psoriatic patient. *An Bras Dermatol*. 2015; 90: 557-560.
2. Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin North Am*. 2010; 94: 727-742.
3. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001; 28: 113-119.
4. Guevara-Gutierrez E, Uribe-Jimenez E, Diaz-Canchola M, Tlacuilo-Parra A. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 cases and literature review. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 253-258.
5. Lee YY, Chung WH. Acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study of 51 cases in Taiwan. *Dermatologica Sin*. 2014; 32: 137-140.
6. Fernando SL. Acute generalised exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol*. 2012; 53: 87-92.
7. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991; 127: 1333-1338.
8. Burrows NP, Russell Jones RR. Pustular drug eruptions: a histopathological spectrum. *Histopathology*. 1993; 22: 569-573.
9. Lazarov A, Livni E, Halevy S. Generalized pustular drug eruptions: confirmation by *in vitro* tests. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998; 10: 36-41.
10. Cohen A, Cagnano E, Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 2001; 40: 458-461.
11. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007; 157: 989e96.
12. Davidovici BB, Pavel D, Cagnano E, Rozenman D, Halevy S, EuroSCAR, RegiSCAR study group. Acute generalized exanthematous pustulosis following a spider bite: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 525e9.
13. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol*. 2013; 169: 1223e32.
14. Criado PRi, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Severe cutaneous adverse drug reactions-relevant aspects to diagnosis and treatment -Part II. *An Bras Dermatol*. 2004; 79: 587-601.
15. Yong-Kwang T, Siew-Nee T. The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. *Int J Dermatol*. 1997; 36: 266-271.

Correspondencia:

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz,
Dr. Vértiz Núm. 464, esq. Eje 3 Sur
Col. Buenos Aires, 06780
Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México.
Tel. 5519 6351.
E-mail: fermin_santac@yahoo.com.mx