

# Brote pustuloso cutáneo agudo generalizado más fiebre

María José Leiva, Gisela Vaglio Giors, Paula Enz y Ricardo Galimberti

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 36 años sin antecedentes de importancia, que consulta por una dermatosis de 6 horas de evolución, caracterizada por la presencia de múltiples pústulas de 2-3 mm, que asientan sobre piel eritematosa, dolorosas espontáneamente, localizadas en cara, cuello, escote, axilas y abdomen; asociada a un registro febril (Figs. 1, 2 y 3).

La paciente se había automedicado 48 horas antes con dipirona por un episodio de cefalea. Niega antecedentes de alergia a medicamentos o de psoriasis (familiares y/o personales).

Se le solicitan estudios de laboratorio que evidencian discreta neutrofilia y eritrosedimentación elevada. El resto de las determinaciones están dentro de los parámetros normales.

Se le realizan biopsias de piel para estudio histopatológico y cultivo, y se indica tratamiento sintomático con compresas con agua blanca del Codex, ácido fusídico asociado a betametasona en crema y loratadina asociada a betametasona vía oral.

**Figura 1.** Pústulas con base eritematosa cuello anterior derecho.



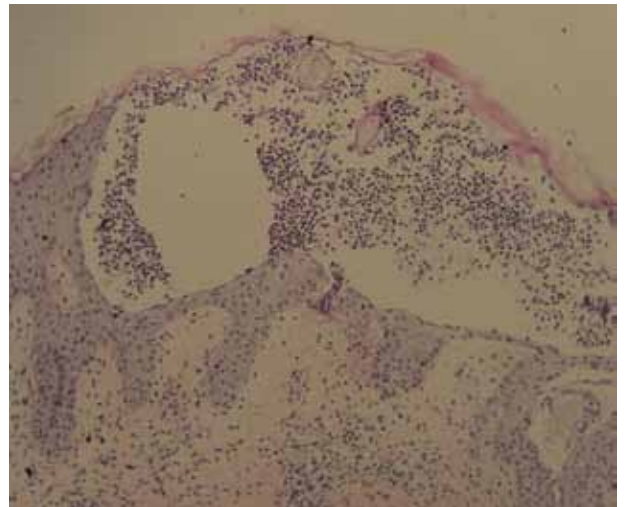
**Figura 2.** Pústulas con base eritematosa y pápulas eritematosas en cuello anterior izquierdo.



**Figura 3.** Importante número de pústulas agminadas en región posterior de cuello.



**Figura 4.** HE, pústula espongiforme no folicular, cavidad intra-epidérmica llena de neutrófilos.



En el cultivo de piel no se observa desarrollo de ningún germen, y la anatomía patológica muestra pústulas espongiiformes no foliculares, compatible con *pustulosis exantemática aguda generalizada* (Fig. 4).

## COMENTARIOS

La pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) es una dermatosis infrecuente, que se caracteriza por la presencia de pústulas estériles que asientan sobre piel eritematosa y edematosa, en pacientes sin antecedentes de psoriasis.<sup>1,2</sup> Estas lesiones aparecen inicialmente en la cara o las áreas intertriginosas, y en el transcurso de pocas horas se extienden al tronco y los miembros. El compromiso mucoso está presente en el 25% de los casos, es leve y la mayoría de las veces se manifiesta como erosiones. Otros hallazgos menos frecuentes son edema facial, petequias, púrpura, ampollas y lesiones en blanco de tiro.<sup>3</sup> Generalmente se acompaña de fiebre, cuya aparición coincide con la erupción cutánea y que puede persistir hasta tres semanas después de la desaparición de las lesiones de piel. La enfermedad suele ser autorresolutiva (curso benigno, tasa de mortalidad < 1% en pacientes ancianos).<sup>4</sup> En el laboratorio es característica la leucocitosis con neutrofilia, y a veces eosinofilia.

Habitualmente el tiempo que transcurre entre la administración de la droga y el desarrollo de PEAG es corto, en la mayoría de los casos de uno a dos días. En los casos en los que hay antecedentes de brotes similares, el período de incubación es aún menor y se cree que esto se debe al fenómeno de memoria inmunológica.<sup>2,5,6</sup> Sin embargo, se han descrito casos con períodos de latencia prolongados de hasta tres semanas. Se considera que cuando el período de incubación es largo, más de dos o tres días, estamos ante un paciente que ha sufrido sensibilización primaria.<sup>7</sup> En más del 90% de los casos, la PEAG es inducida por fármacos.<sup>1,2,8,9</sup> Los más frecuentemente involucrados son los antibióticos, y entre ellos los betalactámicos. Existen escasas comunicaciones de PEAG *asociada* a dipirona, como en el caso de la paciente presentada.<sup>10,11</sup> Con menor frecuencia se ha descrito asociación de la PEAG con in-

fecciones virales, en especial el CMV (Tabla 1).

En cuanto a la fisiopatología de esta entidad existen varias teorías. Los linfocitos T desempeñarían un papel crucial en ella. Estos expresan una potente quimioquina, la IL-8 (también secretada por queratinocitos), la cual atrae neutrófilos (hasta el momento no se conoce con exactitud cuál es el estímulo para que los linfocitos T sinteticen esta citoquina). En estadios tempranos de la enfermedad, linfocitos T activados (CD4 y CD8) infiltran la dermis y la epidermis, llevando a la formación de vesículas subcórneas. En un estadio posterior, estas vesículas se llenan de neutrófilos (atraídos por la IL-8) y se transforman en pústulas. Con respecto a la formación de la vesícula se cree que intervienen mecanismos mediados por el sistema perforina/granzima B y Fas/FasL; ambos sistemas inducen la apoptosis de queratinocitos.<sup>2,5,8,12</sup>

El diagnóstico de PEAG se basa en los criterios de Roujeau (Tabla 2).<sup>4,9,13,14</sup> Se destaca, además, la necesidad del establecimiento de una *relación cronológica* entre la administración del fármaco y/o la infección viral y la aparición de las lesiones.<sup>2,4,5</sup> Una vez pasado el episodio agudo puede confirmarse el diagnóstico mediante la realización de pruebas de contacto con el medicamento responsable, que en la mayoría de los casos (aproximadamente 80%) reproducen una prueba del parche positiva.<sup>2,5,8,15</sup> En ella pueden observarse pústulas como fenómeno isomorfo, aunque en la mayor parte de los pacientes se aprecia una reacción de tipo eczematoide.<sup>7,9,14</sup>

El diagnóstico diferencial es esencial antes de la introducción del tratamiento. El más importante es la *psoriasis pustulosa generalizada tipo Von Zumbusch* (PsP Von Zumbusch) ya que ambas, en algunos casos, son clínicamente indistinguibles.

Otros diagnósticos diferenciales de importancia son el síndrome de hipersensibilidad con pustulosis, la pustulosis aguda generalizada postestreptocócica y la enfermedad de Sneddon-Wilkinson.<sup>7,9,13</sup>

Desde el punto de vista histopatológico, la PEAG se caracteriza por la presencia de pústulas espongiiformes no foliculares. Hallazgos menos frecuentes pero que aproximan al diagnóstico son edema dérmico, infiltrado perivascular de neutrófilos, exocitosis de eosinófilos y vasculitis

**Tabla 1.** Etiología

<b>Fármacos 90%</b>	<b>Virus 15%</b>
Aminopenicilinas	CMV
Quinolonas	Coxsackie A9
Sulfamidas	Echovirus 11
Itraconazol	Parvovirus B19
Terbinafina	Virus de la hepatitis B
Hidroxicloroquina	Virus Epstein-Barr
Drogas con menor fuerza de asociación: carbamacepina, diltiazem, corticoides, AINE.	<b>En el 5% de los casos no se puede arribar al diagnóstico etiológico</b>

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de pustulosis exantemática aguda generalizada

1. Múltiples pústulas no foliculares
2. Anatomía patológica compatible
3. Fiebre mayor de 38 °C
4. Neutrofilia mayor de 7000/mm<sup>3</sup>
5. Curso autolimitado en menos de 15 días

leucocitoclástica. Cambios compatibles con psoriasis tales como la acantosis y la papilomatosis deben estar ausentes. No se observan depósitos de inmunoglobulina en la piel ni en las paredes de los vasos.<sup>1-5,7,13</sup> El hallazgo de pústulas foliculares no descarta el diagnóstico de PEAG.<sup>9</sup> El tratamiento de la PEAG se basa en discontinuar el fármaco. Con esto, generalmente se logra la remisión del cuadro. En caso de dolor, prurito o fiebre se debe realizar tratamiento sintomático. Se pueden indicar curas locales para prevenir la sobreinfección. El uso de corticoides tópicos o sistémicos es motivo de controversia debido a que el cuadro no suele superar los 15 días (una vez suspendida la droga). Sin embargo, estaría indicado en aquellos casos

con compromiso cutáneo muy extenso, ya que puede acortar la duración de la dermatosis.<sup>2,4,7,8,16</sup>

### CONCLUSIÓN

Debido a la existencia de múltiples dermatosis pustulosas amicrobianas, el diagnóstico de la PEAG debe basarse en la concordancia de datos clínicos, evolutivos e histopatológicos, y en la exclusión de otras dermatosis.<sup>12</sup>

Es importante detectar al agente etiológico de esta entidad, ya que esto posibilitará advertir al paciente para que pueda evitar nuevos contactos con el fármaco, y de esta manera prevenir la recurrencia de un cuadro de PEAG con menor período de incubación y generalmente de mayor gravedad.<sup>2,4,8</sup>

### REFERENCIAS

1. Shear NH, Knowels S, Sullivan J, et al. Reacciones cutáneas a fármacos. En: Freedberg IM, Eisen A, Wolf K, editors, et al. Fitzpatrick dermatología en medicina general. 6ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005.p. 1496-503.
2. Fernández Herrera J, Requena Caballero L. Erupciones cutáneas medicamentosas. Barcelona: Signament; 1998.
3. Lin JH, Sheu HM, Lee JY. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions. *Eur J Dermatol.* 2002; 12(5):475-8.
4. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991; 127(9):1333-8.
5. Salduna MD, Ruiz Lescano A. Reacciones cutáneas por drogas en la consulta dermatológica. *Dermatol Argent.* 2006; 12(1):53-60.
6. 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(5):989-96.
7. Knowles SR, Shear NH. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin.* 2007; 25(2):245-53, viii.
8. Beltraminelli HS, Lerch M, Arnold A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2005; 152(4):780-3.
9. Mallo S, Fernández E, Cardeñoso E, et al. Pustulosis aguda exantemática generalizada: aportación de dos casos. *Med Cután Iber Lat Am.* 2003; 31(4):246-51.
10. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Metamizole and pseudo-ephedrine induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2005; 132(1):100.
11. Gonzalo-Garijo MA, Pérez-Calderón R, De Argila D, ET AL. Metamizole-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Contact Dermatitis.* 2003; 49(1):47-8.
12. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol.* 2002; 161(6):2079-86.
13. González Cocorda A, Manzone A, Bacchiocchi M, et al. Pústulas de comienzo súbito. *Dermatol Argent.* 2005; 11(3):241-3.
14. Baldrich-Serra E, Tribo Boixareu MJ. Pustulosis exantemática aguda generalizada. *Acta Dermatol.* 1997; 7:511-5
15. 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.
16. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001; 28(3):113-9.