

Paciente con brote pustuloso agudo generalizado

Paula Andrea Enz, Bárbara Guanella, Gabriel Brau, Alicia Kowalczyk y Ricardo Galimberti

CASO CLÍNICO

Presentamos una paciente de 63 años que llega a la consulta por la aparición de una erupción pustulosa, de cuatro días de evolución, acompañada de algunos registros subfebriles. La erupción comenzó en forma de placas edematosas, sobre las cuales aparecieron rápidamente pústulas no foliculares pequeñas, localizadas en el cuello, pecho y cara anterior de los miembros superiores. Evolucionó afebril y las lesiones fueron agrupándose en grandes placas, cubiertas de pústulas que se extendieron a las axilas, rodillas, región submamaria, piernas y palmas (fig. 1, 2 y 3).

Como antecedente, la paciente se encontraba en tratamiento con ciprofloxacina por artritis séptica de rodilla, desde cinco semanas antes de la consulta, sin otro dato que destacar antes de la aparición del brote. Se decidió la internación. Los estudios de laboratorio mostraron 13.600 leucocitos/mm³, con 75% de neutrófilos segmentados; hemoglobina 11 g/dl; hematocrito 38%; uremia 35 mg/dl; glucemia 97 mg/dl; creatininemia 1,0 mg/dl; TGO 24 UI/L; TGP 25 UI/L; fosfatasa alcalina 60 UI/L; bilirrubinemia total 0,9 mg/dl; proteinograma normal; VDRL no reactiva; HIV no reactivo; VSG 48 mm/h; orina completa normal.

Los cultivos de piel para gérmenes comunes y hongos fueron negativos. La inmunofluorescencia directa para herpes virus I, II y zoster fueron negativos.

Se le realizó una biopsia de piel, que informó espongiosis

con infiltrados neutrofílicos en dermis, los cuales migran a la epidermis formando pústulas espongiiformes. También presentaba algunos infiltrados monocitarios y vasculitis leucocitoclástica en dermis (fig. 4).

Con el cuadro clínico y la histopatología, se llega al diagnóstico de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

En diez días, las lesiones desaparecieron dejando una descamación seca en colgajos.

COMENTARIO

La PEAG es una dermatosis infrecuente. Por años, se ha considerado a esta afección como una manifestación de la psoriasis pustulosa (enfermedad de Von Zumbusch).

En 1968, Baker y Ryan describieron una serie de 104 casos de psoriasis pustulosa y detectaron un subgrupo de 5 pacientes que no tenían historia de psoriasis, que el episodio había sido muy abrupto y que no habían recaído.

Estos casos fueron denominados por los autores como psoriasis pustulosa exantemática, sospechando que alguna droga o infección podía desencadenar el cuadro.

En 1980, el término fue acuñado por la escuela francesa como *pustuloses exanthématiques aiguës généralisées*. Finalmente, en 1991, Roujeau y col. analizaron 63 casos de PEAG, definiendo con mayor precisión el cuadro.

En años recientes, varias comunicaciones que han descrito

Figura 1. Lesiones pustulosas agrupadas, características de pustulosis exantemática aguda generalizada



Figura 2. Lesiones pápulo-pustulosas, características de pustulosis exantemática aguda generalizada, vistas a mayor aumento (10x)



erupciones similares, las consideraron una nueva forma de reacción adversa a drogas, principalmente a antibióticos.

La PEAG es una erupción pustulosa aguda generalizada, de comienzo abrupto, acompañada generalmente por fiebre alta, mayor a 39 °C. Se inicia como un *rash eritemato-máculo-papuloso* en zonas de pliegues, que luego se extiende al tronco, el cuello y la raíz de los miembros. Rápidamente, se cubre de pequeñas pústulas no foliculares, blanco amarillentas. Ocasionalmente, las pústulas coalescen hasta producir un destechamiento (pérdida de la parte superior de la pústula) extenso, con signo de Nikolsky, que simula una necrolisis epidérmica tóxica. El cuadro puede acompañarse de edema facial intenso.

En el laboratorio, generalmente se encuentra leucocitosis, principalmente debido a un aumento de los niveles de neutrófilos circulantes. Generalmente no hay compromiso visceral.

Más raramente, puede aparecer púrpura en piernas, vesículas o ampollas, lesiones eritematosas en diana atípicas y erosiones de mucosas o lengua.

La erupción resuelve rápidamente en 10 a 15 días, con descamación de la capa córnea en colgajos.

Etiológicamente, entre el 80 y 90% de estas erupciones están asociadas a fármacos. En la serie de Roujeau, de los 63 pacientes estudiados, 55 casos fueron por drogas. De estos últimos, 28 por beta-lactámicos, 11 por macrólidos y luego otros antibióticos como la vancomicina y otras drogas como la carbamacepina y los bloqueantes cálcicos.

En forma llamativa, las sulfonamidas raramente se encuentran dentro de los antibióticos que pueden producir la PEAG.

Entre otras causas, cabe mencionar la hipersensibilidad de contacto al mercurio, la dermatitis de contacto, o las infecciones por enterovirus, aunque este último factor no ha sido estudiado adecuadamente.

Generalmente, el brote aparece entre 1 y 5 días después de la administración de un antibiótico (media 2,5 días) y luego de alrededor de 18 días, en promedio, con otras drogas, aunque también se han descrito casos de aparición luego de 2 ó 3 semanas. Estos últimos serían producto de una sensibilización primaria, mientras que los anteriores, de una re-exposición.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, además de la psoriasis de Von Zumbusch, se encuentra la pustulosis subcornea de Sneddon y Wilkinson.

Con la psoriasis pustulosa, las principales diferencias son: la aparición en forma aguda, el antecedente de la ingesta de un fármaco y la duración menor de las lesiones de la PEAG. Con respecto a la pustulosis subcornea, lo son la localización y el tipo de lesiones y la no respuesta a la suspensión del fármaco.

Las claves diagnósticas de la PEAG son:

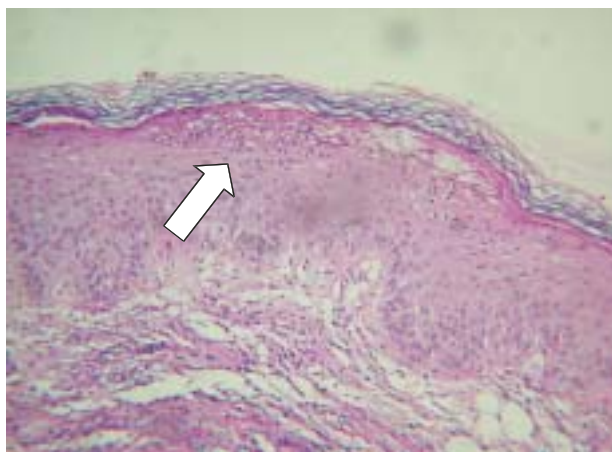
- Temperatura > 38 °C.
- Pústulas pequeñas, no foliculares, sobre base eritematosa.
- Leucocitosis con neutrofilia.
- Histopatología: pústulas intradérmicas o subcorneas asociadas a edema dérmico, con o sin vasculitis, eosinófilos perivasculares, o necrosis focal de queratonocitos.
- Resolución espontánea en menos de 15 días.

Otras pruebas *in vitro* que pueden ayudar en el diagnóstico del fármaco causante son: la prueba de *degranulación*

Figura 3. Localización en áreas de flexión de miembros superiores de lesiones en una paciente con pustulosis exantemática aguda generalizada



Figura 4: Pustulosis exantemática aguda generalizada. La flecha muestra pústula esponjiforme de neutrófilos



de mastocitos y la del Factor de inhibición de migración de macrófagos.

Aunque los mecanismos de la PEAG no han sido investigados por el momento, algunos factores sugieren un fenómeno en el que participarían los linfocitos T de memoria, produciendo citoquinas promotoras de neutrófilos, tales como las interleuquinas IL-3 e IL-8. Adicionalmente, en otro estudio se encontraron depósitos de C3 e IgM en las paredes vasculares, así como inmunocomplejos circulantes, indicando la posible presencia de hipersensibilidad tipo fenómeno de Arthus.

El tratamiento consiste en suspender la droga sospechada de producir la erupción y no administrar antibióticos, a menos que exista infección confirmada por mé-

todos de laboratorio.

La erupción es benigna y autolimitada. Aunque es común que se considere el uso de corticoides sistémicos, ellos no son necesarios. Los antipiréticos son de utilidad y se pueden administrar si no se sospecha que puedan ser los causantes.

En esta paciente, la PEAG pudo haber sido causada por la re-exposición a la ciprofloxacina, debido a que no presentó signos o síntomas relacionados con otro tipo de patología.

Es importante remarcar que una correcta anamnesis, junto con la sospecha de posibles reacciones adversas a fármacos, pueden evitar intervenciones terapéuticas innecesarias.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968; 80(12): 771-93.
- Baker H. op. cit. Ver cita 1.
- Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées: a propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1980; 107(1-2):37-48.
- Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(8): 561-72.
- Macdonald KJ, Green CM, Kenicer KJ. Pustular dermatosis induced by co-trimoxazole. *Br Med J* 1986; 293(6557): 1279-80.
- Lazarov A, Livni E, Halevy S. Generalized pustular drug eruptions: confirmation by in vitro tests. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10(1): 36-41.
- Mchet L, Martin L, Vaillant L. Pustulose exanthématique aiguë généralisée. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128(1): 73-9.
- Revuz J. New advances in severe adverse drug reactions. *Dermatol Clin* 2001; 19(4): 697-709, ix.
- Rodríguez FM, Murillo E, Núñez Alonso C, et al. Pustulosis exantemática aguda generalizada. Tres casos. *Actas Dermosifilogr* 1994; 85: 683-6.
- Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127(9): 1333-8.
- 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): 113-9.
- Sneddon IB, Wilkinson DS. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1956; 68(12):385-94.