ARTICULO ORIGINAL

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

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

ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS. A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Ene - Mar 2012 | Vol. 93 N°1

Artículo Original
Rev. argent. dermatol. 2012; 93 (1): 3 -10.
Publicado en línea 2012, Marzo / Published online 2012 March .
Pustulosis exántematica aguda generalizada. Presentación de un caso y revisión de la literatura.

Autores | Contacto

MS Meneses *, C Copparoni **, A Samper *, D Mendez **** y P Valdemoros *****

*** Residente de 2º Año Dermatología.**
**** Jefe de Residentes Dermatología.**
***** Médico Servicio de Dermatología.**
****** Residente de 2º Año Anatomía Patológica.**
******* Médica Servicio Anatomía Patológica.**

Hospital Central de Mendoza. Servicios de Dermatología y de Anatomía Patológica.

Email contacto: dermatología.hcmza@gmail.com

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés.

RESUMEN

La pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) es una enfermedad poco frecuente, de patogenia desconocida, provocada generalmente por fármacos, entre los que se encuentran en primer lugar, los antibióticos del grupo de los betalactámicos. Se presenta el caso de una paciente con esta entidad, provocada por amoxicilina-clavulánico con gran extensión de las lesiones.

PALABRAS CLAVES

Pustulosis exantemática generalizada aguda; Antibióticos; amoxicilina-clavulánico.

SUMMARY

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a rare disease, with unknown pathogenesis, usually caused by drugs where we can find in the first place, antibiotics that are part of the betalactam group. A case of a patient with this entity, caused by amoxicillin-clavulanic with great extension of the lesions is reported.

KEY WORDS

Acute generalized exanthematous pustulosis; Antibiotics; Amoxicillin-clavulanic.

INTRODUCCIÓN

La pustulosis exantemática generalizada aguda es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1 a 5 casos/millón de habitantes/año1. Su etiopatogenia es desconocida, generalmente es producida por fármacos, aunque también puede desencadenarse tras infecciones o dermatitis de contacto extensas. Clínicamente se caracteriza por la presencia de múltiples pústulas pequeñas, no foliculares, que asientan sobre una base eritematosa, pudiendo haber compromiso del estado general y alteraciones de laboratorio como leucocitosis, eosinofilia e insuficiencia renal.
Se presenta el caso de una paciente que presentó esta entidad, tras la administración de amoxicilina-clavulánico con presentación extensa de las lesiones.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 54 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y fiebre reumática, con reemplazo valvular mitral mecánico desde hace trece años. Tratamiento con: losartán 50 mg/día, carvedilol 12,5 mg/día, furosemida 10 mg/día, digoxina 12,5 mg/día y warfarina según cartilla de hematología.
Una semana previa al ingreso presentó faringoamigdalitis, la que fue tratada con amoxicilina-clavulánico 1 g c/12 hs vía bucal (recibió tres dosis). A los cinco días comenzó con fiebre, decaimiento, prurito generalizado, eritema y luego un brote de pápulas y pústulas sobre placas eritematosas, que al principio se ubicaron en pliegues y posteriormente se extendieron, comprometiendo gran parte de la superficie corporal.
La paciente consultó en la guardia con diagnóstico presuntivo de herpes zóster diseminado, por lo que se decidió su internación. Fue evaluada en el servicio de infectología, donde se tomaron muestras de lesiones para examen virológico y comenzó un tratamiento de prueba con aciclovir 10 mg/kg./día intravenoso c/ 8 hs. Debido a los antecedentes de la paciente y la posibilidad de endocarditis infecciosa, se suministró: vancomicina 1 g c/12 hs IV, gentamicina 1 g c/12 hs IV y cefepime 2 g c/12 hs IV.
Se solicitó una interconsulta con dermatología: al momento del examen físico se objetivó una paciente en regular estado general, febril, con presencia de múltiples pústulas pequeñas, algunas confluentes, distribuidas sobre una base francamente eritematosa, comprometiendo gran parte de la superficie corporal: abdomen, tronco, cuello, cara, cuero cabelludo y miembros superiores e inferiores. Sobre algunas de ellas asentaban costras de tipo «melicéricas» debido a una impetiginización secundaria; en palmas además de las pústulas, presentaba lesiones en diana atípicas y áreas de descamación; en plantas ampollas hemorrágicas. No presentaba afectación mucosa, tampoco adenomegalias, ni agrandamiento clínico de órganos internos.
Al ser evaluada por nuestro servicio y ante la sospecha clínica de PEAG, se tomó muestra de biopsia para anatomía patológica y se comenzó tratamiento con prednisona 40 mg/día e hidroxicina 50 mg c/8 hs.

Exámenes complementarios:

Hemograma:	VSG 25 mm en la 1ª hora	LDH 476 UI/l (VN hasta 280)
Hto 35 %	PCR 25 mg/l	Albúmina 28 mg/Dl. (VN 34-48)
Hb 11,9 g/Dl.	GOT 49 UI/l (VN 14-36)	Uremia 0,32 mg/Dl.
Leucocitos 9000/mm3	GPT 20 UI/l (VN 9-52)	Creatininemia 9,22 MG/l
Fórmula leucocitaria:12% de eosinófilos (1080/mm3), resto conservada	FAL 342 UI/l (VN 70-290)	
Plaquetas 341000/mm3	GGT 66 UI/l (VN 1-24)	

La biopsia de piel mostró: espongiosis focal, colecciones subcórneas e intraepidérmicas de neutrófilos, constituyendo microabscesos superficiales. Dermis con infiltrado inflamatorio perivascular por linfocitos y eosinófilos y en sectores, vasculitis neutrofílica con depósitos fibrinoides (dermatitis de interfaz). Hallazgos vinculables con pustulosis exantemática generalizada aguda. Continuó tratamiento con prednisona a razón de 40 mg/día VO por cuatro días y luego dosis descendientes, hidroxicina y mupirocina tópica, con franca mejoría clínica de los parámetros de laboratorio, por lo que fue dada de alta luego de siete días de tratamiento.

COMENTARIOS

El término pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) fue introducido en 1980 por Beylot y cols 2. En 1991 Roujeau y su grupo de estudio caracterizaron mejor la entidad y postularon su independencia de la psoriasis pustulosa [3].

Los principales agentes etiológicos son los fármacos, entre los que se encuentran los betalactámicos en primer lugar, seguidos de macrólidos, sulfamidas, quinolonas, terbinafina, hidroxicloroquina, antagonistas de canales del calcio (diltiazem), carbamazepina, alopurinol, inhibidores de las proteasas, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol. El inicio del cuadro suele ser en promedio 5-7 días luego de recibir el medicamento (tiempo algo menor para los antibióticos en general) [4]. También puede desencadenarse por infecciones, virales, tales como enterovirus, adenovirus, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de la hepatitis B; bacterianas por *Escherichia coli*, *Clamidia pneumoniae*, *Micoplasma pneumoniae*, *Echinococcus granulosus*; picaduras de araña; metales pesados (mercurio), suplementos dietarios, quimioterápicos; radiación y PUVA [5].

La patogenia no está del todo aclarada, aunque se trata de una reacción inmunológica de hipersensibilidad tipo IV, donde los linfocitos T específicos tienen un rol fundamental, produciendo grandes cantidades de citoquinas que atraen neutrófilos (como la IL-8), contribuyendo a la acumulación de neutrófilos en las lesiones. Los linfocitos T CD4+ y CD8+ serían los responsables de la formación de vesículas y posteriormente la aparición de PMN las «convertiría» en pústulas. El papel patogénico de los queratinocitos estaría dado por la expresión de citoquinas que atraen PMN [5,6,7].

Clínicamente comienza con una erupción eritematosa, generalmente en la cara y los grandes

pliegues, que luego se extiende en forma de múltiples pústulas pequeñas, no foliculares, estériles, algunas confluentes, que asientan sobre la base eritematosa. En las palmas puede presentar lesiones en diana atípica y más raramente puede haber también afectación mucosa, principalmente bucales, la que suelen ser leves, también puede haber púrpura, edema facial y linfadenopatías.
Como en el caso de nuestra paciente, suele producirse una descamación generalizada hacia los diez días de comienzo del cuadro; a menudo se acompaña de fiebre, decaimiento general, leucocitosis y eosinofilia. En ocasiones se presenta con fallo renal e incluso se han comunicado casos de afección hepática [8,9,10].
El diagnóstico es fundamentalmente clínico y en la anatomía patológica se evidencian pústulas subcórneas y/o intraepidérmicas, marcado edema de la dermis papilar, junto con infiltrados perivasculares con neutrófilos y exocitosis de algún eosinófilo.
Se han propuesto los siguientes criterios que usualmente son suficientes para llegar al diagnóstico [5,11]:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Aparición súbita de pústulas pequeñas (menores a 5 mm), no foliculares, sobre una base eritematoedematosa
Fiebre mayor de 38°C
Neutrofilia con o sin eosinofilia moderada
Resolución espontánea de las pústulas en menos de quince días
Pústulas subcórneas o intraepidérmicas en las muestras de piel biopsiadas

Como métodos complementarios, se encuentran el «patch test», la prueba de transformación linfocítica y estudios inmunohistológicos específicos que permiten confirmar la reacción específica mediada por linfocitos T [5].
Se debe establecer diagnóstico diferencial con psoriasis pustulosa, DRESS (reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos), NET (necrolisis tóxica epidérmica), pénfigo por IgA, síndrome de Sneddon-Wilkinson, pénfigo herpetiforme, síndrome de Sweet pustuloso, vasculitis con formación de pústulas [5,8,9].
El tratamiento se basa en la suspensión del medicamento aparentemente involucrado y antihistamínicos para aliviar los síntomas. Los corticoides sistémicos pueden ser una alternativa, acortando el tiempo de evolución de la enfermedad, aunque generalmente no son necesarios [4,5.]
El pronóstico es en general bueno, con resolución del cuadro dentro de las dos semanas, pero existen casos graves, sobre todo en pacientes de edad avanzada. La mortalidad es aproximadamente del 2% 5.
El interés del caso presentado radica en que se trata de una entidad poco frecuente, que en nuestra paciente se manifestó con lesiones típicas y extensas, compromiso sistémico marcado y con muy buena respuesta al tratamiento instaurado.

Fig 1: placas eritematosas con múltiples pústulas no foliculares en su superficie, que toman gran parte del tegumento en tronco y abdomen.

Fig 2: múltiples pústulas y lesiones en diana atípicas localizadas en palma derecha. Lesiones impetiginizadas a nivel de la muñeca.

Fig 3: en la planta del pie derecho, ampollas de contenido hemático, la mayor de aproximadamente 3 cm de diámetro.

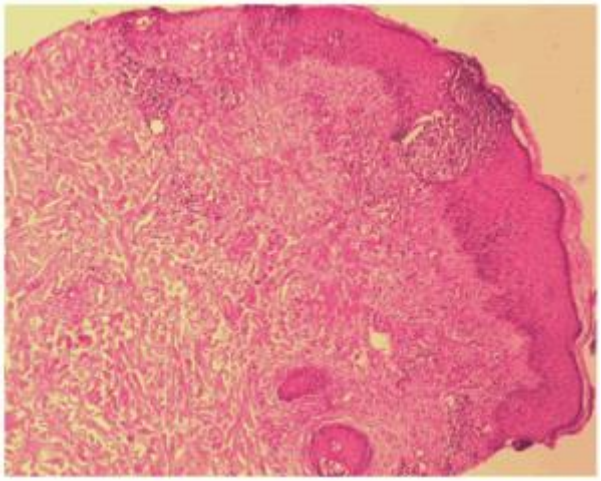

Fig 4: Histología: colecciones subcórneas e intraepidérmicas de neutrófilos, constituyendo microabscesos superficiales. Dermis con infiltrado inflamatorio perivascular por linfocitos y eosinófilos H y E 4 X.

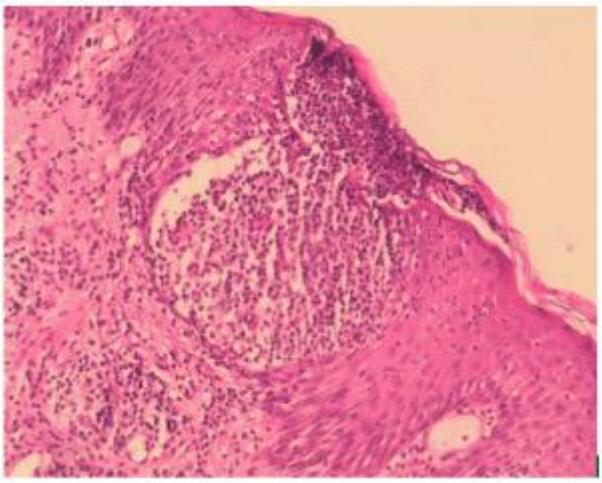

Fig 5: colecciones subcórnea e intraepidérmica de neutrófilos. Espongiosis epidérmica. Dermis superior con intenso infiltrado mononuclear H y E 10 X.

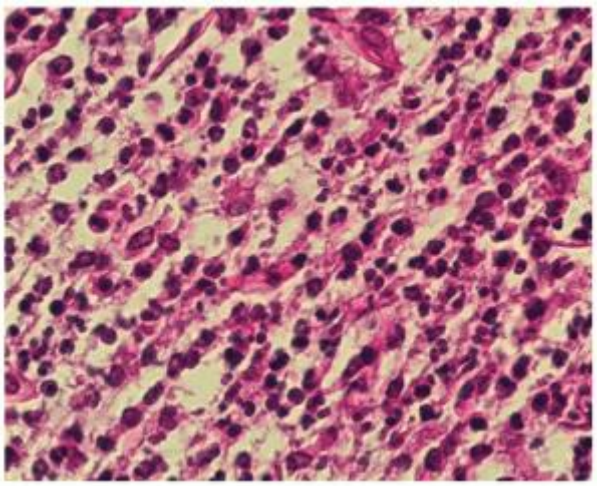

Fig 6: a mayor aumento, dentro de las colecciones intraepidérmicas y subcórneas se evidencian principalmente neutrófilos H y E 40 X.

REFERENCIAS

1. Babío ES, Suárez Amor OM y Pérez Valcárcel J. Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por amoxicilina-clavulánico. Galicia Clin 2010; 71 (4): 185-186.

2. Beylot C, Bioulac P y Doutre MS. Pustuloses exanthematiques aigues generalisees. A propos de 4 cas. Ann Dermatol Venereol 1980; 107: 37-48.

3. Roujeau JC, Bioulac-Sage P y col. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Analysis of 63 cases. Arch Dermatol 1991; 127: 1333-1338.

4. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L y col. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). Br J Dermatol 2007; 157: 989-996.

5. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J y Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. Eur J Dermatol 2010; 20 (4): 425-433.

6. Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions: Classification and relationship to T-cell activation. In: Pichler WJ, Editor. Drug hypersensitivity. Basel: Karger AG 2007; 168-189.

7. Guevara-Gutiérrez E, Uribe-Jiménez E, Díaz-Canchola M y Tlacuilo-Parra A. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 cases and literature review. Int J Dermatol 2009; 48: 253-258.

8. Fernández Ruiz M, López Medrano F, García Ruiz F y Rodríguez-Peralto JL. Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por diltiazem: presentación de un caso y revisión de la literatura. Actas Dermosifiliogr 2009; 100 (08): 725-727.

9. Messeguer FA, Agustí-Mejías A, Requena C y Pérez-Ferriols A. Claves diagnósticas de la pustulosis exantemática aguda generalizada. Piel (Barc, Editor) 2011; 26 (1): 7-11.

10. Scaglione AL, Tellez M, Guglielmone A, Velázquez CM y V Dilsizian V. Pustulosis exantemática aguda generalizada asociada a Epstein-Barr. A propósito de un caso. Rev Argent Dermatol 2008; 89: 220-224.

11. Sener O, Kose O, Kartal O y Safari M. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Due to Oral Use of Blue Dyes. Korean J Intern Med 2011; 26: 360-363.