

Pustulosis exantemática aguda generalizada. Revisión de 9 casos

ME Parera Amer, M Ferrán Farrés, RM Pujol Vallverdú.
Servicio de Dermatología. Hospital del Mar. IMAS. Barcelona.

Introducción

La pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) es una erupción cutánea de inicio agudo caracterizada por la aparición de pequeñas pústulas no foliculares sobre una base eritemato-edematoso. Suele iniciarse entre 24 y 48 horas tras la administración del fármaco responsable, en la región facial y flexural y rápidamente tiende a generalizarse. Puede acompañarse de síntomas sistémicos y fiebre y suele resolverse de forma espontánea en unos 15 días. En el estudio histopatológico se puede observar la formación de pústulas espongiformes intraepidérmicas, edema de dermis papilar y un infiltrado inflamatorio de predominio perivascular, ocasionalmente asociados a una vasculitis leucocitoclástica.¹ El 90% de PEAG se asocian a fármacos, los más frecuentemente relacionados se exponen en la tabla I.^{2,3} Otras causas menos frecuentes incluyen infecciones virales producidas por enterovirus, citomegalovirus y parvovirus B19,^{4,5} la exposición a mercurio y la ingestión de alérgenos alimentarios.⁵

Pacientes y Métodos

Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de pustulosis exantemática aguda generalizada en nuestro servicio durante los años 2004-2007. Se analizan las características clínicas, histopatológicas, la historia previa de psoriasis y de reacciones adversas a fármacos, datos analíticos y los antecedentes de administración reciente de fármacos.

Tabla I: Medicamentos más frecuentemente relacionados con PEAG.²

Grupo de medicamentos	Fármaco
B-lactámicos y cefalosporinas	Amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulánico Ampicilina Cefaclor
Macrólidos	Pristinamicina Espiramicina Eritromicina
Otros antibióticos y antiinfecciosos	Hidroxicloroquina Cotrimoxazol Terbinafina Metronidazol Nistatina Cloroquina Diltiazem
Antagonistas de canales de calcio	Paracetamol Celecoxib
Analgésicos	Carbamazepina Loxapina Mefenesina Povidona yodada
Otros medicamentos	

Resultados

4 pacientes eran mujeres y 5 hombres, con edades comprendidas entre los 25 y los 87 años. (edad media: 58 años). No referían antecedentes de psoriasis, aunque 6 de los 9 pacientes referían historia previa de reacciones adversas a fármacos. El exantema consistía en máculo-pápulas eritematosas generalizadas, inicialmente localizadas en zona facial, con pequeñas pústulas no foliculares en superficie. El período entre la administración del fármaco y aparición de la clínica cutánea oscilaba entre 2 y 120 días. En el estudio histopatológico se observó la presencia de pústulas espongiformes subcórneas (9/9), edema en dermis papilar (4/9) y de un infiltrado linfocítico superficial de predominio perivascular (9/9), con abundantes eosinófilos (8/9). Los fármacos implicados con más frecuencia fueron los antibióticos (levofloxacino, ciprofloxacino y la espiramicina), otros fármacos implicados fueron el abacavir, la metformina, el allopurinol, el metamizol y el sildenaftilo. En una paciente no se pudo esclarecer el antecedente medicamentoso. En 3 pacientes

el cuadro se acompañó de fiebre. Se demostró la presencia de eosinofilia en sangre periférica en 5 de los 7 pacientes estudiados y alteraciones en la bioquímica hepática en 5 de los pacientes, una paciente presentó una insuficiencia renal de origen prerenal. En 5 de los pacientes estudiados se observó la presencia de microorganismos saprófitos en el cultivo de las lesiones pustulosas. En uno de los 3 pacientes estudiados mediante pruebas epicutáneas se pudo demostrar la relación de causalidad del fármaco implicado. En un paciente, la erupción cutánea se asociaba a poliadenopatías, afectación hepática, intensa eosinofilia y una evolución prolongada, estableciéndose el diagnóstico de dermatitis del síndrome DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). La duración del exantema fue de 7-30 días (media: 13.2 días) y se resolvió de forma completa con una ligera descamación superficial, sin cambios residuales, al suprimir el fármaco y con tratamiento antihistamínico y corticoides tópicos.

Tabla II: Resultados. SD: sin datos. PEAG: pustulosis exantemática aguda generalizada. PPD: p-fenilenodiamina. DRESS: "drug rash with eosinophilia and systemic symptoms"

Sexo	Edad	Antecedentes de reacciones adversas a fármacos	Fármaco responsable	Tiempo de desarrollo de síntomas (días)	Duración del exantema (días)	Fiebre	Alteración función hepática	Eosinofilia	Pruebas epicutáneas	Diagnóstico
P 1	M	67	Si	METAMIZOL	5	7-10	No	No	Metamizol: +	PEAG
P 2	M	48	Si	ESPIRAMICINA	15	15	Si	Si	Espiramicina-PPD:+ Titano:-	PEAG
P 3	H	38	No	CIPROFLOXACINO	2-4	7	No	Si	No	SD
P 4	M	60	Si	MÚLTIPLES	?	7	No	No	No	SD
P 5	H	66	Si	ABACAVIR	30	7-10	Si	Si	SD	PEAG
P 6	H	25	No	SILDENAFILO	5	15	No	No	Si	SD
P 7	M	87	No	LEVOFLOXACINO	14	15	No	No	Si	SD
P 8	H	70	Si	METFORMINA	1-2	7-10	No	Si	No	Metformina- Glucosamina- Simvastatina:-
P 9	H	61	Si	ALOPURINOL	120	20-30	Si	Si	SD	DRESS



Fig 1: Micropustulas en región frontal (paciente 5)



Fig 2: Papulas y pustulas en tronco y axila (paciente 6)

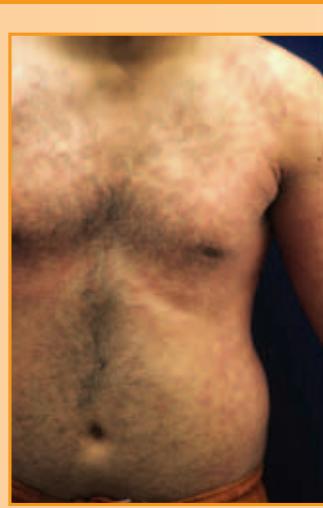


Fig 3: Exantema papular eritemato-pustuloso en tronco (paciente 6)

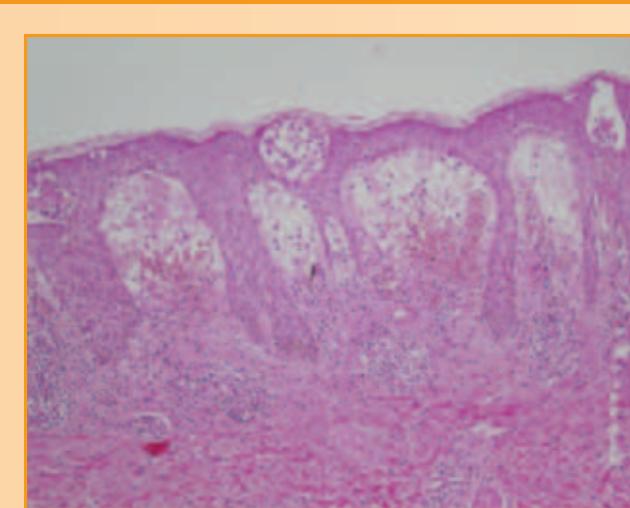


Fig 4: Pustula subcornea, infiltrado inflamatorio con abundantes eosinófilos e importante edema en dermis papilar (HE100X) (paciente 6)

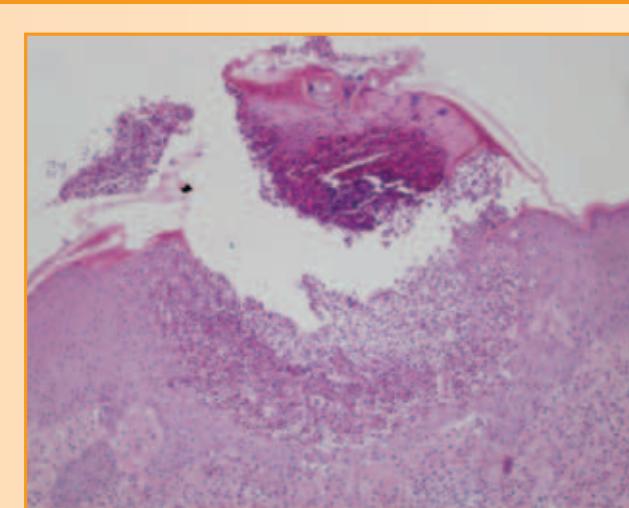


Fig 5: Pustula espongiforme subcornea con infiltrado eosinofílico intenso (HE 100X) (paciente 10)

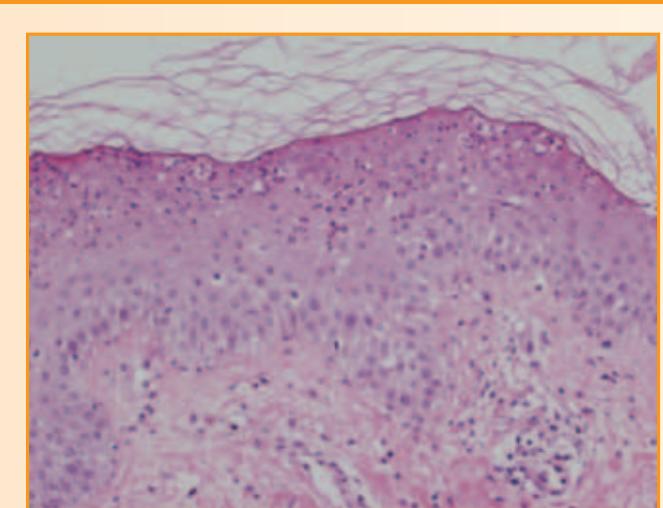


Fig 6: Exocitosis de polimorfonucleares neutrófilos (HE 200X) (paciente 8)

Discusión

La mayoría de reacciones adversas a medicamentos no tienen un patrón clínico específico, y frecuentemente es imposible identificar el fármaco causante con certeza, especialmente cuando el paciente recibe varios fármacos de forma simultánea. El manejo de una reacción adversa requiere una historia detallada e implica el estudio del posible fármaco implicado, con pruebas cutáneas, tests in vitro y/o pruebas de provocación oral.

La PEAG se caracteriza clínicamente por la aparición, en las primeras 24-48 horas de la administración del fármaco responsable, de un exantema eritematoso y edematoso, con formación de pequeñas pústulas en superficie. Inicialmente se localiza en cara y tronco, particularmente grandes pliegues, y rápidamente se generaliza. Se acompaña de fiebre, neutrofilia, y ocasionalmente una discreta eosinofilia. En raras ocasiones se ha descrito la afectación hepática y/o renal. El cuadro se resuelve espontáneamente en unos 15 días tras suprimir el fármaco.

El grupo EuroSCAR (Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions) ha postulado los criterios diagnósticos de este proceso: (1) erupción pustulosa aguda; (2) fiebre > 38°C; (3) neutrofilia con o sin eosinofilia; (4) pústula subcornea o intraepidérmica en la biopsia cutánea; (5) resolución espontánea en < 15 días.⁴

El diagnóstico diferencial debe establecerse con una psoriasis pustulosa generalizada (PPG), cuya evolución es más prolongada, y con la pustulosis aguda generalizada (PAG) que afecta sobre todo niños y adolescentes, tiene una distribución de predominio acral y se cree que es debida a una infección estreptocócica.⁷

La utilidad diagnóstica de las pruebas epicutáneas en la PEAG varía según las distintas series, con unos resultados positivos entre un 32% y un 50%.^{8,9} Sin embargo, su utilidad se limita a casos con resultados positivos, ya que una prueba negativa no descarta la responsabilidad de un fármaco en concreto. En estos casos suele aconsejarse la práctica de una prueba de escarificación (prick test) y en caso de ser negativa, puede plantearse realizar pruebas intradérmicas.

La PEAG suele conllevar un buen pronóstico (tasa de mortalidad alrededor del 5%),¹⁰ resolviéndose de forma espontánea al retirar el fármaco responsable. En casos de afectación cutánea extensa o sistémica asociada pueden ser necesarias medidas de soporte. En general no se considera necesario el tratamiento con corticoides sistémicos. Debe evitarse la reintroducción del fármaco responsable por el riesgo de recurrencia, generalmente de aparición más rápida (pocas horas).

Bibliografía

1. Machet L, Martin L, Vaillant L. Acute generalized exanthematous pustulosis. Ann Dermatol Venereol 2001;128:73-9.
2. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourreau C, Guillaume JC, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. Arch Dermatol 1991;127:1333-8.
3. Saisset EH, Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP, Lorette G, et al. Drugs associated with acute generalized exanthematic pustulosis. Ann Dermatol Venereol 2003;130:612-8.
4. Sidoroff A, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. J Cutan Pathol 2001;28:113-9.
5. Ofugi S, Yamamoto O. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with a human parvovirus B19 infection. J Dermatol 2007;34:121-3.
6. Park YM, Park JG, Hang H, Houh D, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by ingestion of lacquer chicken. Br J Dermatol 2000;143:198-200.
7. Auer-Grumbach P, Pfaffenthaler E, Soyer H. Pustulosis acuta generalisata es una poststreptococcal disease and is distinct from acute generalized exanthematous pustulosis. Br J Dermatol 1995;133:135-9.
8. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy 2005;209:209-16.
9. Wollenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Contact Dermatitis 1996;35:234-6.
10. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. Toxicology 2005;209:123-9.