

Pústulas estériles que asientan sobre base eritematoedematosa

Sterile pustules that settle on an erythematous-edematous base

Juan Francisco Jácome Calle¹, Alejandra Duprez Rufino², Diego Jofre³ y Ana Barbarulo⁴

¹ Médico Residente de Dermatología

² Médica de Planta, Servicio de Dermatología

³ Médico de Planta, Servicio de Patología

⁴ Jefa del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología, Policlínica Bancaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Juan Francisco Jácome Calle

E-mail: francisco_leon09@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 8/7/2023

Fecha de trabajo aceptado: 18/12/2023

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Dermatol. Argent. 2024; 30(1): 45-47

CASO CLÍNICO

Una paciente de 73 años, con antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión arterial, hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca, dislipemia y obesidad, medicada con enalapril, metformina y levotiroxina, concurrió al Servicio de Dermatología por dermatosis pruriginosa generalizada, de 48 horas de evolución, posterior al inicio del tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, en guardia externa, por presunta úlcera infectada en el tercio distal de la pierna derecha.

Al examen físico presentaba pústulas no foliculares, sobre base eritematoedematosa y fina escama en superficie, localizadas en tronco, axilas y extremidades (Fotos 1 y 2).

El laboratorio informó: glóbulos blancos de 10.000mm^3 con predominio neutrofílico, glucemia de 226 mg/dl, PCR de 20 mg/L, VSG de 30 mm/h; el resto del laboratorio, ecografía abdominal y radiografía de tórax se encontraban dentro de parámetros normales.

Anatomía patológica: espongirosis; acúmulo de neutrófilos sobre capa cornea. Pequeña ampolla con pared disgregada y vacía, moderado infiltrado inflamatorio linfocitario en banda localizado en dermis superficial, perivascular y perianexial. Capilares dérmicos dilatados (Fotos 3 y 4).



FOTO 1: Pústulas no foliculares, sobre base eritematoedematosa y fina escama, localizadas en el cuello, el pecho y el tercio superior del abdomen.



FOTO 2: Pústulas no foliculares sobre base eritematoedematosa y finas escamas superficiales.

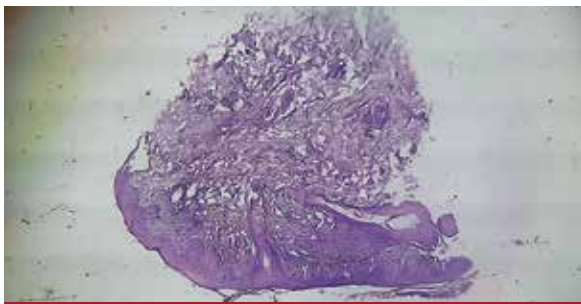


FOTO 3: En epidermis se observan dos ampollas subcorneas sin contenido; acentuada espongirosis. A nivel dérmico y perivascular se encuentra intenso infiltrado inflamatorio linfocitario (HyE, 10X).

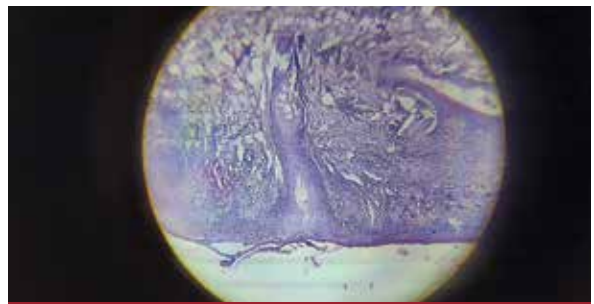


FOTO 4: Se observa espongirosis; acúmulo de neutrófilos sobre capa cornea. Moderado infiltrado inflamatorio linfocitario en banda, localizado en dermis superficial, perivascular y perianexial. Capilares dérmicos dilatados (HyE, 40X).

DIAGNÓSTICO

Pustulosis exantemática generalizada aguda, secundaria al uso de amoxicilina/ácido clavulánico.

Evolución

El tratamiento implementado consistió en la suspensión inmediata del antibiótico, y se indicó clobetasol crema en las áreas afectadas, desloratadina 5 mg cada 12 horas y medidas generales de cuidado. La paciente presentó buena evolución, con resolución completa del cuadro en 2 semanas, siendo controlada por consultorios externos.

COMENTARIOS

El término pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) lo introdujo Beylot *et ál.* en 1980. En 1991 Roujeau definió de manera más precisa la entidad y determinó su independencia de la psoriasis pustulosa (PP)^{1,2}.

La PEGA es una reacción adversa cutánea relacionada, en la mayoría de los casos, a fármacos; se caracteriza por la erupción aguda de pústulas estériles sobre una base eritematoedematosa. A veces, se acompaña de fiebre y neurofilia; presenta una resolución rápida luego de eliminar el medicamento desencadenante^{1,3,5}.

La incidencia de la PEGA oscila entre 1 y 5 casos por millón de habitantes por año. Puede ocurrir a cualquier edad y se ha notificado una mayor incidencia en mujeres^{2,4,6}.

La etiopatogenia de esta enfermedad no es del todo clara; existen investigaciones que sugieren un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad tipo IV, en el que los linfocitos T específicos tienen un rol fundamental^{1,2}.

Los linfocitos T CD8 inducen la apoptosis de los queratinocitos dentro de la epidermis, esto último lleva a la destrucción del tejido y a la formación de vesículas epidérmicas¹.

Durante la etapa inicial de la PEGA, las vesículas están compuestas principalmente de células T CD4 y queratinocitos. Estas células liberan mayores cantidades de interleuquina 8, que conduce a la quimiotaxis de los neutrófilos en las vesículas, lo que provoca la transformación de las vesículas en pústulas estériles^{1,5}.

Las alteraciones genéticas pueden predisponer al desarrollo de la PEGA. La mutación del gen *IL36RN* es significativamente más alta en pacientes con PEGA. Este gen codifica al antagonista del receptor IL-36, una molécula encargada de bloquear las citoquinas inflamatorias que, al estar alterada, conduce al aumento de la producción de IL-6, IL-8, IL-1a e IL-1b, que predisponen las erupciones pustulosas^{1,4}.

Se caracteriza clínicamente por una erupción agu-

da pruriginosa, de diseminación rápida, con numerosas pústulas estériles, menores de 5 mm, no foliculares, sobre una base eritematoedematosa, localizada predominantemente en el tronco y la zona de los pliegues^{1,4,7}. La clínica característica y la distribución de las lesiones, en el caso de nuestra paciente, coinciden con la típica descripción de la entidad. El compromiso de las mucosas es mínimo o nulo, y de existir se limita a un solo sitio, con mayor frecuencia a los labios o la mucosa oral^{1,3,7,8}. Nuestra paciente no presentó compromiso de las mucosas.

Se han descrito presentaciones atípicas de la PEGA, como la pustulosis exantemática aguda localizada y síndromes de superposición, por ejemplo, con la reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)³.

La afección de órganos internos ocurre entre el 17 y el 20% de los casos de PEGA, presentando colestasis, nefritis, afectación pulmonar y de médula ósea^{1,3,4}. Al estudiar a la paciente con ecografía abdominal y RX de tórax, no se evidenciaron anormalidades.

Los desencadenantes de la PEGA en más del 90% de los casos son los fármacos, principalmente los antibióticos betalactámicos que representan el 80% de los antibióticos implicados en la PEGA⁹ (en el caso de nuestra paciente, el desencadenante fue el uso de amoxicilina/ácido clavulánico), quinolonas, antipalúdicos, sulfonamidas, macrólidos, bloqueadores de los canales de calcio y antimicóticos (terbinafina, ketocanazol y fluconazol)^{1,2,4,6,8}.

Se ha descrito PEGA secundaria a infecciones por parvovirus B19, *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus, micoplasma, *Escherichia coli*, virus *Coxsackie* y parásitos. También el contacto con el mercurio, medicamentos a base de hierbas, radiación, picaduras de arañas e incluso el psoraleno combinado con radiación ultravioleta A pueden provocar esta entidad^{1,3,5,8}.

El período de tiempo desde la exposición al fármaco y la reacción cutánea es típicamente de 48 horas. Coincide con el tiempo que tardó nuestra paciente en iniciar la reacción pustulosa característica luego de la toma del fármaco; en el caso de los antibióticos, el tiempo puede ser en ocasiones menor y presentarse luego de 24 horas^{1,3}.

Es importante destacar que el período transcurrido entre la ingesta del fármaco y la erupción diferencia a la PEGA de otras farmacodermias. En el caso de DRESS, la manifestación clínica aparece luego de 2 a 6 semanas^{1,3-5}.

El diagnóstico de la PEGA depende de criterios clínicos e histológicos. El grupo EuroSCAR (2001) desarrolló una puntuación de validación de la PEGA sobre

12 puntos, con una interpretación de ≤ 0 : sin PEGA, 1-4: posible, 5-7: probable y 8-12: definitivo. Esta escala estandarizada incluye: la morfología de las lesiones cutáneas, la presencia de fiebre, el curso clínico, los hallazgos en el laboratorio y la muestra histopatológica^{3,4}. Nuestra paciente sumo 9 puntos comprendidos por: pústulas típicas: +2; eritema típico: +2; distribución típica: +2; polimorfonucleares >7000 cel/mm³: +1; histología con presencia de pústulas subcórneas: +2 para obtener el diagnóstico definitivo de PEGA.

En aquellos pacientes polimedcados, o bien con más de una droga agregada de manera reciente, se puede realizar la prueba del parche, con una sensibilidad del 50-58%^{1,3,4}. La prueba del parche debe realizarse 6 semanas posteriores a la resolución farmacológica y debe leerse a partir de los 3 días de su colocación. Se considera la prueba positiva si el paciente desarrolla pequeñas pústulas en el sitio de la prueba cutánea².

La histopatología se caracteriza por pústulas intracorneales, subcorneales y/o intraepidérmicas. Las pústulas contienen predominantemente neutrófilos y escasos eosinófilos. Los cambios epidérmicos incluyen espongirosis con exocitosis de neutrófilos y necrosis focal de queratinocitos en el 25% de los casos, infiltrado inflamatorio perivascular superficial con linfocitos, neutrófilos y eosinófilos^{1,2,4,7}. Destacamos en nuestra paciente el infiltrado a predominio neutrofilico y la presencia de espongirosis.

Un amplio espectro de enfermedades puede causar erupciones pustulosas no foliculares; se debe realizar diagnóstico diferencial, en primer lugar, con la PP. Otros diagnósticos diferenciales son: DRESS, síndrome de Steven Johnson (SSJ), vasculitis, síndrome de

Sweet pustuloso, pénfigo por IgA, pénfigo herpetiforme, síndrome de Sneddon-Wilkinson y necrólisis epidérmica tóxica (NET)^{1,2,5,7}.

La PP, a diferencia de la PEGA, tiene un inicio lento y progresivo, a menudo las pústulas se fusionan. La PP generalizada se ha asociado con el embarazo, el uso de fármacos y las infecciones; por otro lado, frecuentemente hay antecedentes personales o familiares de psoriasis^{1,3,5}.

La terbinafina, diltiazem y pristinamicina se han vinculado casi exclusivamente a la PEGA, mientras que otros medicamentos se relacionan al SSJ y NET, como en el caso del alopurinol, los antiepilépticos y la nevirapina⁸.

La PEGA tiene buen pronóstico dado que, al suspender el agente causal, se resuelve en el término de 2 semanas, tal como ocurrió en nuestro caso. El índice de mortalidad es inferior al 5% y se asocia a la presencia de síntomas sistémicos^{1,2,4,5,7}.

El tratamiento principal en la PEGA es la eliminación del fármaco desencadenante. Los corticosteroides tópicos potentes se consideran la terapia de primera línea (20-30 g/día hasta el inicio de la descamación)^{1,2,4}.

En erupciones muy extensas, aunque su uso es empírico, se puede optar por corticoides sistémicos por un tiempo corto^{3,4}.

Es importante reconocer esta enfermedad poco frecuente. La anamnesis es fundamental para su sospecha a fin de encontrar el factor causal y descartar otras patologías de clínica similar. El estudio del paciente en la guardia o la atención inmediata dermatológica se orientará a excluir una patología sistémica para su correcto tratamiento y seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sztatowski J, Schwartz R. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:843-848.
2. Meneses M, Copparoni C, Samper A, Méndez D, et al. Pustulosis exantemática aguda generalizada. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Argent Dermatol*. 2012;93:3-10.
3. Laurence F, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1214.
4. Stadler P, Oschmann A, Kerl K, Maul J, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, pathogenesis, and management. *Dermatol*. 2023;239:328-333.
5. Sapiaa E, Lascanob F, García P, Dastuguea M. Pustulosis exantemática aguda generalizada. *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2019;61:159-164.
6. Castro J, Fierro E, Castro J. Acute generalized exanthematous pustulosis related to phenytoin administration. *Case report. Case Reports*. 2016;2:7-12.
7. Sidoroff A, Halevy S, Bouwes-Bavinck JN, Vaillant L, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28:113-119.
8. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007;157: 989-996.
9. Chaabane A, Aouam K, Gassab L, Njim, L. et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by cefotaxime. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:429-432.