

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i4.8991>

Pustulosis exantemática aguda generalizada

Acute generalized exanthematic pustular.

Miriam Puebla Miranda,¹ Carolina González Rivera,² Guillermo Reséndiz Carmona,² Juan Antonio Vázquez Velo³

Resumen

ANTECEDENTES: Las reacciones a fármacos son frecuentes, abarcan un amplio espectro de manifestaciones en diferentes aparatos y sistemas. Una de las reacciones más frecuentes es a nivel tegumentario y puede variar desde localizada a generalizada. La pustulosis exantemática aguda generalizada, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica forman parte de las reacciones adversas que manifiestan dermatosis generalizada. La pustulosis exantemática aguda generalizada es una reacción adversa poco frecuente y poco conocida.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 35 años de edad, con antecedente de automedicación, que manifestó dermatosis generalizada sin afectar las palmas, las plantas y las mucosas, caracterizada por múltiples pústulas puntiformes de 1-2 mm, de base eritematosa con tendencia a confluir; el reporte de la biopsia describió una variedad poco frecuente de toxicodermia.

CONCLUSIONES: Los reportes de pustulosis exantemática aguda generalizada son escasos y se asocian en su mayor parte con fármacos. Los diagnósticos diferenciales pueden conducir a la errónea administración de otros fármacos, lo que pudiera empeorar la reacción.

PALABRAS CLAVE: Pustulosis exantemática aguda generalizada; síndrome de Stevens-Johnson; fármacos.

Abstract

BACKGROUND: Drug reactions are frequent, resulting a wide spectrum of manifestations in different organs and systems. One of the most frequent reactions is found at the tegumentary level, which could vary from localized to generalized. Acute generalized exanthematous pustulosis, Stevens-Johnson's syndrome and toxic epidermal necrolysis are part of the adverse reactions that present a generalized dermatosis. Acute generalized exanthematous pustulosis is a rare and poorly understood adverse reaction.

CLINICAL CASE: A 35-year-old female patient, with a history of self-medication, who manifested generalized dermatosis, with no affection of palms, soles and mucous membranes, characterized by multiple 1-2 mm pinpoint pustules with an erythematous base that tended to converge; the biopsy report described a rare variety of toxicodermia.

CONCLUSIONS: Reports of acute generalized exanthematous pustulosis are scarce, mostly associated with drugs. Differential diagnoses can lead us to the erroneous administration of other drugs, which could worsen the reaction.

KEYWORDS: Acute generalized exanthematous pustulosis; Stevens-Johnson syndrome; Drugs.

¹ Encargada del Servicio de Dermatología.

² Residente del Servicio de Medicina Interna.

³ Médico adscrito al Servicio de Dermatología.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: abril 2022

Aceptado: abril 2022

Correspondencia

Miriam Puebla Miranda
drapuebla@live.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Puebla-Miranda M, González-Rivera C, Reséndiz-Carmona G, Vázquez-Velo JA. Pustulosis exantemática aguda generalizada. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (4): 536-542.

ANTECEDENTES

La pustulosis exantemática aguda generalizada fue originalmente clasificada como una forma de psoriasis pustular, debido a la existencia de pústulas amicrobianas.^{1,2} En 1980 Beylot y colaboradores introdujeron el término pustulosis exantemática aguda generalizada, describiendo reacciones agudas pustulosas con clínica y características distintas.^{3,4} Es una reacción adversa cutánea severa con incidencia de 1-5 pacientes por año, por lo que es relativamente rara entre las farmacodermias.^{5,6} Puede ocurrir en todas las edades, aunque predomina en adultos, siendo más frecuente en mujeres.⁷

Los medicamentos comúnmente asociados incluyen penicilina, macrólidos, sulfas y medicamentos antiepilépticos.⁶ Esta dermatosis puede causar daño sistémico en un 17-20% de los pacientes, acompañándose de fiebre e hiperleucocitosis con predominio de neutrófilos. En ocasiones se asocia con leve eosinofilia.^{8,9}

En términos clínicos, la dermatosis se caracteriza por pústulas estériles, no foliculares, en cabeza de alfiler subcórneas o intraepidérmicas, afectando inicialmente regiones intertriginosas y la cara, generalizándose al resto del cuerpo rápidamente. Las palmas y las plantas rara vez se afectan.^{9,10}

Debido a la rara aparición de esta farmacodermia, se han reportado pocos casos, lo que toma relevancia al establecer el adecuado diagnóstico diferencial para poder iniciar un tratamiento oportuno.

Comunicamos el caso de una paciente de la cuarta década de la vida con el diagnóstico de pustulosis exantemática aguda generalizada secundaria a automedicación.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 35 años, ama de casa, originaria y residente de la Ciudad de México, sin antecedentes médicos de importancia.

Acudió al servicio de urgencias por padecer una dermatosis generalizada que no afectaba las palmas, las plantas ni las mucosas, de predominio en la cabeza, el tronco, las extremidades superiores e inferiores, caracterizada por múltiples pústulas puntiformes milimétricas de 1 a 2 mm con base eritematosa que tendían a confluir.

Figura 1

Inició su padecimiento 8 días antes de su ingreso, tras un cuadro gripal; la paciente se automedicó con infusión de té a base de paracetamol y fenilefrina; 48 horas después comenzó con una dermatosis pruriginosa en la región del tórax anterior y las extremidades superiores y fiebre de 39°C; recibió tratamiento con antihistamínicos sin mejoría y aumento en el número de las lesiones pustulosas y de base eritematosa, pruriginosas en el abdomen, la espalda, la cara en la región central (**Figuras 2 y 3**) y la piel cabelluda con ligera descamación y persistencia de fiebre; cabe destacar que la paciente continuaba con la ingesta de té con paracetamol y fenilefrina.

La paciente recibió tratamiento por un facultativo con hidrocortisona y difenhidramina intravenosa en dosis única, con lo que tuvo mejoría transitoria; sin embargo, a las 8 horas inició nuevamente con las mismas lesiones, por lo que acudió al servicio de urgencias de nuestro hospital.

Sus estudios de laboratorio mostraron leucocitosis de 18,000/mm³, con predominio de neutrófilos en más del 70%, sin otra alteración destacable. Se interconsultó al servicio de Dermatología, donde se tomó biopsia de piel



Figura 1. Dermatitis en las extremidades inferiores, caracterizada por lesiones de aspecto urticariforme, eritematosas y múltiples pústulas milimétricas que confluyen.

con diagnóstico presuntivo de pustulosis exantemática aguda generalizada. Se decidió su hospitalización y la suspensión de la ingesta del té con paracetamol y fenilefrina. El reporte de la biopsia mostró pústulas subcórneas con neutrófilos, epidermis con espongirosis, queratinocitos necróticos, dermis con infiltrado inflamatorio intersticial y vasculitis linfocítica con eosinófilos (**Figuras 4 y 5**). Se realizó cultivo de las pústulas sin crecimiento de hongos ni bacterias.

Se inició tratamiento con emolientes, antihistamínico vía oral y prednisona a dosis de 50 mg vía oral cada 24 horas con reducción gradual posterior, con lo que la paciente tuvo remisión completa de las lesiones a los 7 días.



Figura 2. Dermatitis en la espalda caracterizada por pústulas de 1 a 2 mm de diámetro, asentadas en base eritematosa.

DISCUSIÓN

La pustulosis exantemática aguda generalizada es una erupción aguda generalizada, caracterizada por la aparición de numerosas pústulas no foliculares, estériles de menos de 5 mm sobre una base eritematosa.¹¹

El 90% de los casos es inducido por fármacos mayormente asociados con antibióticos, antifúngicos, bloqueadores de canales de calcio y antipalúdicos.⁶ Hay informes aislados de pustulosis asociada con infecciones virales, bacterianas o parasitarias, mordeduras de araña, medicamentos a base de hierbas y medios de contraste intravenosos a base de yodo.^{1,12,13}

Cuadro 1

En la fisiopatología de esta enfermedad se proponen dos mecanismos: el primero es el inmunológico asociado con inflamación neurotrófica mediada por células T que involucra



Figura 3. Dermatitis en la cara caracterizada por múltiples pústulas de 1 a 2 mm puntiformes, con base eritematosa y áreas con ligera descamación.

células T CD4+ específicas de fármacos, células T CD8+ citotóxicas, citocinas y quimiocinas inflamatorias.^{7,14}

Los linfocitos T CD4+ específicos de fármacos producen grandes cantidades de CXCL8, GM-CSF y CXL8 generando quimiotaxis de neutrófilos, destrucción del tejido y formación de vesículas con pústulas estériles en la epidermis.^{1,15}

Otro mecanismo observado es el factor genético debido a que se ha relacionado con mutaciones heredadas de carácter recesivo en el gen IL36RN que codifica el antagonista del receptor de in-

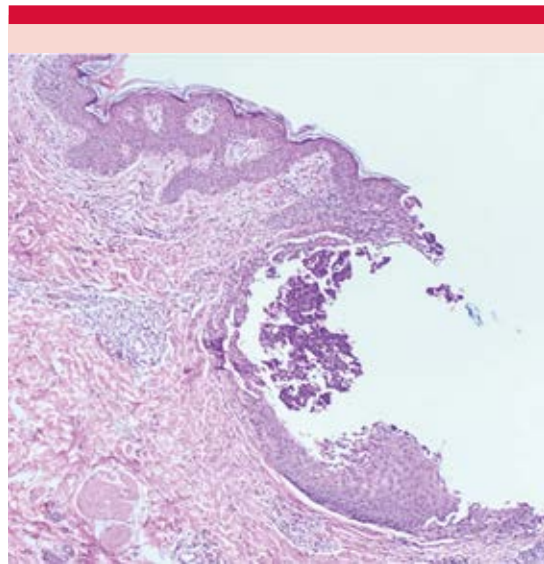


Figura 4. Hematoxilina/eosina 4x. Epidermis con pústulas intraepidérmicas. Dermis papilar con edema e infiltrado inflamatorio superficial de predominio perivascular.

terleucina 36 (IL-36Ra) en la psoriasis pustulosa generalizada; estas mutaciones conducen a la señalización descontrolada de IL-36 y a mayor producción de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8, IL 1-alfa y IL 1-beta.^{1,13}

En la pustulosis exantemática aguda generalizada existe una asociación de secreción de IL-36 gamma inducida por fármacos e involucra al receptor 4 tipo Toll (TLR4) que detecta el complejo fármaco/albúmina como una señal de peligro que va a estar mayormente expresada en la piel lesionada, ya que los queratinocitos y macrófagos son fuentes importantes de IL-36 gamma.^{7,13}

El cuadro clínico es de evolución aguda, como el caso que comunicamos, con aparición de docenas a cientos de pústulas estériles, no foliculares, del tamaño de una cabeza de alfiler de menos de 5 mm, sobre un fondo de eritema y edema, acompañado de fiebre mayor a 38°C,

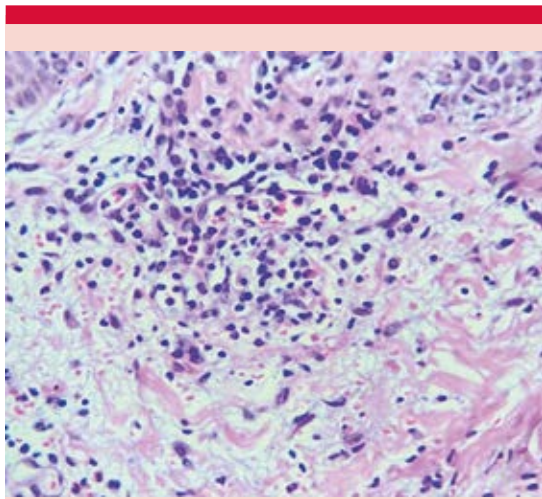


Figura 5. Hematoxilina/eosina 400x. Vasculitis linfocítica con eosinófilos.

Cuadro 1. Causas de la pustulosis exantemática aguda generalizada

Fármacos	Pristinamicina, aminopenicilinas, quinolonas, hidroxicloroquina, sulfonamidas, terbinafina, diltiazem, ketoconazol y fluconazol
Infecciones	Parvovirus B19, <i>Chlamydia pneumoniae</i> y citomegalovirus
Otros	Mercurio y picaduras de araña

leucocitosis en sangre periférica, con predominio de neutrófilos y eosinofilia leve.^{1,16} La erupción ocurre desde unas horas hasta 15 días después de la administración del fármaco y generalmente comienza en la cara o las áreas intertriginosas, extendiéndose rápidamente al tronco y las extremidades,^{6,17} como el caso que comunicamos.

También puede acompañarse de edema facial, lesiones purpúricas inespecíficas, lesiones en diana atípicas, vesículas o ampollas. En los casos graves pueden ocurrir lesiones diana atípicas y pústulas coalescentes que evolucionan a erosiones superficiales, así como lesiones en

las membranas mucosas limitadas a los labios, dando un cuadro similar al síndrome de Stevens-Johnson.^{18,19}

El diagnóstico se sospecha cuando un paciente manifiesta una erupción pustulosa febril aguda en pocas horas o días después de comenzar un tratamiento farmacológico.¹⁷

El examen histopatológico muestra pústulas espongiiformes intra o subcórneas, eosinófilos en las pústulas o dermis, queratinocitos necróticos, infiltrado en la dermis superficial y media con abundantes neutrófilos, ausencia de vasos sanguíneos tortuosos y dilatados. Puede realizarse tinción de Gram de un frotis de la pústula y cultivo de exudado, los cuales deben ser negativos,^{5,17,20} al igual que el caso que comunicamos.

Los criterios clínicos y de laboratorio que apoyan al diagnóstico son: la aparición rápida de la erupción pustulosa febril a pocas horas o días de haber iniciado el tratamiento farmacológico; nuestra paciente inició 48 horas después de la ingesta del medicamento y continuó con la automedicación. Tuvo docenas de pústulas no foliculares del tamaño de una cabeza de alfiler sobre el fondo eritematoso, leucocitosis con neutrofilia, frotis de pústulas con cultivo negativo para bacterias y rápido alivio tras la suspensión del fármaco.^{1,5}

Se ha desarrollado un índice para la validación de pustulosis exantemática aguda generalizada, propuesto por la EuroSCAR estandarizado en 2001, el cual se basa en la morfología, fiebre, clínica e histología, clasificando al paciente como diagnóstico nulo, posible, probable o definitivo.^{1,13} **Cuadro 2**

Entre los estudios diagnósticos pueden realizarse las pruebas del parche en donde se colocan uno o varios medicamentos sospechosos; esta prueba debe realizarse 4 a 6 semanas después del alivio de la enfermedad y las reacciones positivas

Cuadro 2. Escala diagnóstica de pustulosis exantemática aguda generalizada validada por EuroSCAR (continúa en la siguiente columna)

Variable	Puntuación
Morfología	
Pústulas	
Típicas	+2
Compatible con la enfermedad	+1
Insuficiente	0
Eritema	
Típicas	+2
Compatible con la enfermedad	+1
Insuficiente	0
Distribución	
Típicas	+2
Compatible con la enfermedad	+1
Insuficiente	0
Evolución	
Daño de mucosas	
Sí	0
No	-2
Inicio agudo	
Sí	0
No	-2
Alivio dentro de 15 días	
Sí	0
No	-2
Fiebre mayor de 38°C	
Sí	+1
No	0
Polimorfonucleares > 7000 cél/mm³	
Sí	+1
No	0
Histología	
Otra enfermedad	-10
No representativa	0
Exocitosis de polimorfonucleares	+1

Cuadro 2. Escala diagnóstica de pustulosis exantemática aguda generalizada validada por EuroSCAR (continuación)

Variable	Puntuación
Pústulas subcórneas, intradérmicas o ambas, no espongiforme, pústulas no especificadas con edema papilar, pústulas subcórneas o intraepidérmicas espongiiformes, pústulas sin especificar sin edema papilar	+2
Pústulas espongiiformes subcórneas, intraepidérmicas o ambas con edema capilar	+3
Interpretación	
Nulo	0
Posible	1-4
Probable	5-7
Pustulosis exantemática aguda generalizada	8-12

pueden ocurrir entre el 18 y el 58% de los casos según los medicamentos probados y el tipo específico de la reacción del medicamento.^{15,18}

Los diagnósticos diferenciales incluyen la psoriasis pustulosa aguda generalizada, el síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis pustulosa subcórnea, reacción medicamentosa con eosinofilia y el impétigo ampolloso.^{12,13,21}

Los objetivos del tratamiento deben incluir el retiro del fármaco sospechoso y explicar que la reexposición al agente causante puede inducir otro episodio de pustulosis, por lo que se aconseja evitar el medicamento. El tratamiento sintomático del prurito y la inflamación de la piel puede conseguirse con la administración de corticosteroides de mediana potencia vía oral y en la fase de descamación aplicar emolientes puede ayudar a restaurar la función de barrera de la piel.^{1,18}

CONCLUSIONES

Los reportes por pustulosis exantemática aguda generalizada son escasos, asociándose en su

mayor parte con fármacos. Los diagnósticos diferenciales pueden conducir a la errónea administración de otros fármacos, lo que puede empeorar la reacción. Es importante contar con un índice alto de sospecha clínica para el diagnóstico oportuno de esta enfermedad debido a la necesidad de suspender el agente responsable de esta reacción.

REFERENCIAS

1. Sztakowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (5): 843-848. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.017>.
2. Messegueur F, Agustí-Mejias A, Requena C, Pérez-Ferriols A. Claves diagnósticas de la pustulosis exantemática aguda generalizada. *Piel* 2011; 26 (1): 7-11. DOI: 10.1016/j.ad.2012.10.012.
3. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (4): 425-433. <https://doi.org/10.1684/ejd.2010.0932>.
4. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15 (4): 244-249. [https://doi.org/10.1016/s1085-5629\(96\)80037-x](https://doi.org/10.1016/s1085-5629(96)80037-x).
5. Sidoroff A., Halevy S., Bavincq JN., Vaillant L., Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28 (3): 113-119. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x>.
6. Kostopoulos TC, Krishna SM, Brinster NK, Ortega-Loayza AG. Acute generalized exanthematous pustulosis: Atypical presentations and outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 209-14. <https://doi.org/10.1111/jdv.12721>.
7. Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Curr Opin Allergy Clinical Immunol* 2009; 9 (4): 322-328. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32832cf64e>.
8. Chaabouni R., Bahloul E., Ennouri M., Atheymen R., Sellami K., Marrakchi S., Charfi S., Boudaya S., Amouri M., Bougacha N., Turki H. Hydroxychloroquine-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a series of seven patients and review of the literature. *Int J Dermatol* 2021; 60 (6): 742-748. <https://doi.org/10.1111/ijd.15419>.
9. Owen CE, Jones JM. Recognition and management of severe cutaneous adverse drug reactions (including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis). *Med Clin North Am* 2021; 105 (4): 577-597. doi: 10.1016/j.mcna.2021.04.001.
10. Mustafa SS., Ostrov D, Yerly D. Severe cutaneous adverse drug reactions: Presentation, risk factors, and management. *Current Allergy Asthma Rep* 2018; 18 (4): 26. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0778-6>.
11. Fernando SL. Acute generalised exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol* 2012; 53 (2): 87-92. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00845.x>.
12. Guevara-Gutierrez E., Uribe-Jimenez E., Diaz-Canchola M., Tlacuilo-Parra A. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 cases and literature review. *Int J Dermatol* 2009; 48 (3): 253-258. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03908.x>.
13. Feldmeyer L., Heidemeyer K., Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: Pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Scie* 2016; 17 (8): 1214. <https://doi.org/10.3390/ijms17081214>.
14. Britschgi M., Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clinical Immunol* 2012; 2 (4): 325-331. <https://doi.org/10.1097/00130832-200208000-00006>.
15. Safa I., Ines L., Noureddine L., Meriem J., Manel N., Belhajali H., Faten Z., Zili J. Acute localized exanthematous pustulosis: Clinical features, pathophysiology, and therapy. *Dermatol Ther* 2021; 34 (5): e15087. <https://doi.org/10.1111/dth.15087>.
16. Zhang J, Lei Z, Xu C, Zhao J, Kang X. Current perspectives on severe drug eruption. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61 (3): 282-298. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08859-0>.
17. Goeschke B., Braathen LR. Acute generalized exanthematic pustulosis: a case and an overview of side effects affecting the skin caused by celecoxib and other COX-2 inhibitors reported so far. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2004; 209 (1): 53-56. <https://doi.org/10.1159/000078588>.
18. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavincq JN, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot JP, Roujeau JC. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007; 157 (5): 989-996. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x>.
19. Sussman M, Napodano A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthy K. Pustular psoriasis and acute generalized exanthematous pustulosis. *Medicina (Kaunas)* 2021. <https://doi.org/10.3390/medicina>.
20. Toyoshima H, Mizuno M, Tanigawa M, Tanaka H, Nakanishi Y, Sakabe S. Acute generalized exanthematous pustulosis in a postpartum woman. *Clinical Case Reports* 2021; 9 (7). doi: 10.1002/ccr3.4462.
21. Mengesha YM, Bennett ML. Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3 (6): 389-400. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203060-00003>.