

Pustulosis exantemática aguda generalizada

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

ELIZABETH SAPIA^a, FERNANDA LASCANO^b, PEDRO GARCÍA ZUBILLAGA^c, MÓNICA DASTUGUE^a

RESUMEN

La pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) es una erupción de pequeñas pústulas estériles sobre una base eritematosa edematosa, suele asociarse a fiebre. Es una enfermedad poco frecuente, actualmente vinculada a fármacos, aunque también se asocia con infecciones virales y otras noxas; puede confundirse fácilmente con otros diagnósticos diferenciales en pediatría. Se presenta el caso de un paciente de 4 años, sexo masculino que consulta por fiebre, eritema en área de pliegues y lesiones pustulosas en piel que comenzaron en región peri-orificial, extendiéndose luego a tórax y pliegues. En la anamnesis se destaca el antecedente de ingesta reciente de azitromicina. Se decide su internación e inicia tratamiento parenteral con clindamicina. El laboratorio evidencia leucocitosis con neutrofilia, las serologías para Parvovirus B19, Epstein Barr y Citomegalovirus resultan negativas. Se realiza diagnóstico clínico de PEAG, confirmado con histopatología. El paciente presenta mejoría clínica a las 72 horas con egreso hospitalario.

Palabras clave: Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada, farmacodermia.

ABSTRACT

Acute generalized exanthematous pustulosis (PEAG) is a rash of small sterile pustules on an edematous erythematous base, usually associated with fever. It is a rare disease, currently linked to drugs reaction, but is also associated with viral infections and other noxious. It can easily be confused with other differential diagnoses in pediatrics. We present the case of a 4-year-old male patient who consulted for fever, folds erythema and pustular skin lesions that began in the peri-orificial region, then spread to the thorax and folds. The history of recent azithromycin intake stands out in the anamnesis. He was admitted to hospital and began parenteral treatment with clindamycin. The laboratory evidences leukocytosis with neutrophilia and serologies for Parvo-

virus B19, Epstein Barr and Cytomegalovirus: negative. A clinical diagnosis of PEAG is made, confirmed with histopathology. The patient presents clinical improvement at 72 hours with hospital discharge.

Keywords: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, drug induced skin reactions.

INTRODUCCIÓN

La Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) es una dermatosis poco frecuente en la población general y más rara aún en pediatría. Se caracteriza clínicamente por el comienzo agudo y rápida evolución de una erupción de pústulas pequeñas (<5 mm) estériles y no foliculares, sobre una base eritematosa. La localización más frecuente de inicio es la cara y los grandes pliegues, luego se generaliza y resuelve con descamación en aproximadamente 15 días. Generalmente se asocia a fármacos, pero se han descrito asociaciones con infecciones, metales pesados, alérgenos, etc. La presunción diagnóstica de esta entidad es clínica, confirmada con los estudios histopatológicos que evidencian pústulas espongióticas intraepidérmicas con infiltrados inflamatorios.¹⁻⁴ En general el pronóstico es benigno.

Se describe a continuación un caso de PEAG, en un varón de 4 años, vinculado a la ingesta de azitromicina.

Objetivo

Describir la forma de presentación, evolución y tratamiento de un paciente con Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda.

Caso clínico

Paciente de 4 años, de sexo masculino, oriundo de China, consulta al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, por lesiones en piel de comienzo súbito, localizadas en la región centro-facial y periorificial afectando pliegues y tórax. Realizó una consulta previa en otra institución donde indicaron difen-

a. Clínica Pediátrica Unidad 8, HNRG

b. Jefa de Residentes Clínica Pediátrica, HNRG

c. Servicio de Dermatología, HNRG

Correspondencia: Elizabeth Sapia yamilasapia@gmail.com

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

hidramina con diagnóstico de urticaria. A los dos días de evolución es evaluado en el departamento de urgencias de este hospital en regular estado general, febril (38 °C), hemodinámicamente estable, con eritema en pliegues, pequeñas y múltiples pústulas en pliegues de cuello, axila (Figura 1 y 2), así como en región peri-umbilical, hueco poplíteo y pliegue inguinal, con un área de descamación en la línea media de la cara (nariz y peribucal). El resto del examen físico es normal. Durante la anamnesis refieren el antecedente de hospitalización reciente por neumonía atípica, medicado con macrólidos (azitromicina).

Se realiza laboratorio que evidencia leucocitosis con neutrofilia 14 400 mm³ (2C/83S/8L/6M), hemoglobina 14,1 gr/dl, plaquetas 340 000 mm³, proteína C reactiva 1,3 mg/l y química: urea 16 mg/dl, glucemia 105 mg/dl, ácido úrico 3,5 mg/dl, creatinina 0,32 mg/dl, calcio 9,7 mg/dl, fósforo 3,8 mg/dl, magnesio 2,4 mg/dl, GPT 14U/l, GOT 20U/l, proteínas totales 6,7 g/dl, albúmina 4,7 g/dl dentro de límites normales. Como posibles etiologías de erupciones pustulosas se plantean infección bacteriana de piel y partes blandas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), reacción adversa a medicamentos y otras dermatosis. Por el extenso compromiso de la piel y posible infección bacteriana se decide internación para diagnóstico y tratamiento empírico inicial con clindamicina y difenihidramina. Durante la evolución es evaluado por derma-

tología, se desestima la causa infecciosa por las características clínicas y con sospecha de PEAG se solicitan serologías virales así como biopsia de piel para confirmar la posible etiología. Evoluciona afebril y clínicamente estable, recibe tratamiento tópico con baños emolientes y fomentos astringentes, rotando los antibióticos por vía oral. Las serologías

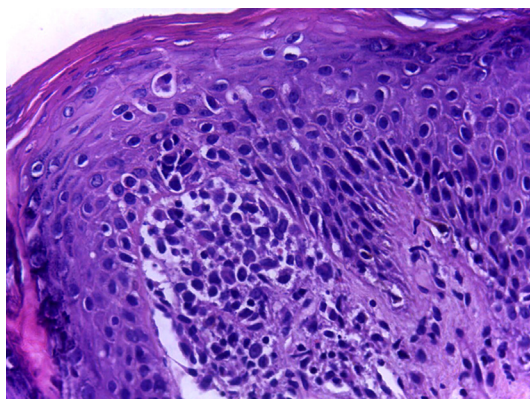
Figura 2. Exantema en región dorsal con micropápulas, en región del pliegue cervical se observan micropústulas y áreas descamativas de piel.



Figura 1. Erupción eritematosa que compromete rostro, cuello, pliegues axilares y tórax. Sobre esta base eritematosa se evidencian múltiples micropústulas a predominio de pliegues.



Figura 3. Epidermis con pústulas espongiformes superficiales (colección subcórnea e intraespinal de polimorfonucleares) con abundantes células inflamatorias a predominio polimorfonuclear en su interior. Edema papilar e infiltrado inflamatorio mixto perivascular en dermis superficial y media.



para Parvovirus B19, Epstein Barr y Citomegalovirus resultan negativas. Se confirma el diagnóstico con la histopatología (*Figura 3*) la biopsia de piel informa: "epidermis con pústulas espongiformes superficiales con abundantes células inflamatorias a predominio polimorfonuclear en su interior. Edema papilar e infiltrado inflamatorio mixto perivascular en dermis superficial y media, compatible con PEAG." Luego de 72 horas de internación, con excelente evolución, se otorga egreso hospitalario para seguimiento ambulatorio.

DISCUSIÓN

La PEAG afecta principalmente adultos y menos frecuentemente a niños. Es una erupción cutánea de inicio agudo caracterizada por la aparición de pústulas estériles no foliculares sobre una base eritema-edematosa. Puede acompañarse de fiebre, neutrofilia y en ocasiones eosinofilia. En un menor porcentaje de pacientes se ha descripto compromiso sistémico con afectación hepática, renal y/o pulmonar. El cuadro se resuelve espontáneamente en unos 15 días tras suprimir el fármaco.¹⁻⁵

El 90% de las PEAG se asocian a fármacos, los más frecuentemente relacionados se exponen en la *Tabla 1*,^{3,6} surgen del grupo de trabajo Euro SCAR (*Severe Cutaneous Adverse Drug Reaction*) en el que se destacan los antibióticos (dentro de éstos los macrólidos como en el caso descripto) y otras drogas como: terbinafina, antimaláricos y bloqueantes de calcio. Otras causas son las infec-

ciones virales por: Enterovirus, Epstein Barr, Parvovirus B19 y Citomegalovirus; la exposición a los metales pesados como mercurio y la ingestión de alérgenos alimentarios.⁵⁻⁷

Dentro de la fisiopatología se plantea un mecanismo mediado por inmunidad celular: la droga generaría la activación y migración de linfocitos T CD4 y CD8 hacia la epidermis como respuesta antigénica al desencadenante, en este caso la azitromicina. Los linfocitos T CD8 inducen la apoptosis por medio de perforinas de los queratinocitos, con la consecuente producción de vesículas subcórneas e intraepidérmicas. A su vez, los linfocitos T CD4 activados liberan citoquinas como interleukina1, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma que atraen células de la inmunidad innata como neutrófilos, convirtiendo las vesículas subcórneas en pústulas estériles.^{8,9}

La sospecha clínica se basa en tres pilares: 1) la anamnesis: donde surge el contacto con el desencadenante 2) el intervalo de tiempo breve entre el desencadenante y la aparición de la erupción (horas, días hasta semanas) 3) la evolución con erupción pustulosa con una distribución característica y posterior descamación de la piel.^{2,6}

Rojeau y colab.¹⁻⁵ propusieron 5 criterios diagnósticos para la PEAG: 1) presencia de pequeñas y numerosas pústulas no foliculares < 5 mm sobre piel eritemato-edematosa; 2) fiebre mayor a (38°C); 3) hallazgos patológicos como pústulas subcórneas o intraepidérmicas con espongiosis; 4)

Tabla 1. Medicamentos más frecuentemente relacionados con PEAG.⁶

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
Antagonistas de canales de calcio	Diltiazem
Analgésicos	Paracetamol
	Celecoxib
Otros medicamentos	Carbamazepina
	Loxapina
	Mefenesina
	Povidona yodada

recuento de leucocitos $>7\,000\text{ mm}^3$; 5) curso agudo con resolución espontánea de las pústulas en aproximadamente 15 días.

El grupo de trabajo de Euro SCAR validó un

score^{1,5,6} para el diagnóstico de PEAG cuya escala se basa en datos clínicos, histológicos y el curso de la enfermedad. (Tabla 2). Según este score, el diagnóstico es definitivo en aquellos pacientes con

Tabla 2. Score diagnóstico para PEAG validado por el grupo de trabajo de Euro SCAR^{1,5}

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	
Compromiso de mucosas	
☐ Sí	-2
☐ No	0
Inicio agudo	
☐ Sí	0
☐ No	-2
Resolución dentro de 15 días	
☐ Sí	0
☐ No	-2
Fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$	
Sí	+1
No	0
Polimorfonucleares $\geq 7000\text{ cel/mm}^3$	
Sí	+1
No	0
Histología	
☐ Otra enfermedad	-10
☐ No representativa	0
☐ Exocitosis de polimorfonucleares	+1
☐ Pústulas subcórneas y/o intraepidérmicas no espongiforme - pústulas no especificadas con edema papilar - Pústulas subcórneas y/o intraepidérmicas espongiformes - pústulas sin especificar sin edema papilar	+2
☐ *Pústulas espongiformes subcórneas y/o intraepidérmicas con edema papilar	+3
Interpretación del score: ≤ 0 = No; 1-4 = posible; 5-7 = probable; 8-12 = Pustulosis exantematica aguda generalizada.	



puntaje entre 8 y 12. Según el SCORE el paciente presentado alcanza un puntaje de 10 validando el diagnóstico de PEAG.

La histopatología permite confirmar el diagnóstico clínico y es de utilidad ante cuadros similares que generen dificultad diagnóstica o terapéutica específica.² En esta se puede observar la formación de pústulas espongíóticas subcórneas o intraepidérmicas, edema de dermis papilar y un infiltrado inflamatorio de predominio perivascular, ocasionalmente asociados a una vasculitis leucocitoclástica con depósitos fibrinoides. La epidermis suele estar indemne o mostrar espongiosis sin hiperplasia psoriasiforme. En 25% de los casos hay necrosis queratinocitaria focal.^{1-5, 10, 11}

El caso clínico presentado reúne todos los criterios enunciados y clásicamente descriptos basándonos en la anamnesis (antecedente de ingesta de azitromicina), examen físico (pustulosis de distribución y morfología característica), histopatología (espongiosis y edema de dermis papilar) y la evolución clínica.

Los diagnósticos diferenciales más importantes a considerar son otras pustulosis no infecciosas como la psoriasis y las farmacodermias. La Psoriasis pustulosa aguda de tipo Von Zumbush, al igual que la PEAG, cursa con pústulas y ambas patologías son indistinguibles al examen físico, pero en el correlato clínico la PEAG se presenta en forma aguda, autolimitada y leve en comparación con la Psoriasis pustulosa que tiene una evolución más prolongada, recidivante, y el pronóstico es más grave. Puede o no haber antecedentes personales y/o familiares de psoriasis y no suele haber referencia inmediata de ingesta de fármacos. En la histología ambas entidades suelen ser similares: presentan pústulas subcórneas o intraepiteliales espongiformes. En la PEAG se evidencia edema en la dermis superficial, vasculitis, exocitosis de eosinófilos y necrosis individual de queratinocitos, a diferencia de la acantosis papilar e hiperqueratosis que es más compatible con la psoriasis pustulosa.^{5, 8, 11}

El síndrome de hipersensibilidad a fármacos o DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) es de comienzo insidioso (2-6 semanas), presenta un rash morbiliforme aunque puede presentar pústulas y se caracteriza por el compromiso sistémico de afectación de órganos. El síndrome de Steven Johnson y el de necrólisis epidérmica tóxica (NET) se caracterizan por el desprendimiento epidérmico, la presencia del signo de Nikolsky y la afección de mucosas.^{1, 8} Otros diagnós-

ticos diferenciales incluyen el eritema multiforme, el síndrome estafilocócico de piel escaldada, impétigo bulloso, enfermedad de Sneddon-Wilkinson o pustulosis subcórnea.^{1, 12}

La evolución clínica aguda, febril y autolimitada con resolución dentro de las 72 horas, así como los hallazgos en la anatomía patológica en nuestro paciente, descartaron los diagnósticos diferenciales. Si bien este caso se vinculó a la ingesta de azitromicina, debe recordarse que son múltiples los posibles desencadenantes de la reacción inmune que genera esta patología.

Se destaca esta entidad por ser poco frecuente en pediatría. En nuestro país, Larralde M. y colab.¹² describieron casos de PEAG en niños, constituyendo parte de los pocos reportes que existen en la bibliografía actual en la población pediátrica.

Dentro del plan terapéutico se debe retirar en lo posible el agente causal e iniciar tratamiento para el control de los síntomas (antitérmicos, antihistamínicos). Los antibióticos no tienen indicación a menos que exista sobreinfección de las lesiones. Por lo general no es necesario administrar corticoides sistémicos aunque algunos autores lo consideran eficaz en casos de compromiso cutáneo extenso. Los corticoides tópicos pueden ser útiles para reducir el prurito y la inflamación. Debe evitarse la reintroducción del fármaco responsable por el riesgo de recurrencia, generalmente de aparición más rápida. La PEAG generalmente tiene un buen pronóstico (tasa de mortalidad alrededor del 5%), resolviéndose en forma espontánea al retirar el fármaco responsable.^{1, 3, 9, 13}

CONCLUSIÓN

Destacar que en los niños la presencia de fiebre y exantema pustuloso no siempre responde a una causa infecciosa; se deben considerar otros planteos diagnósticos como las reacciones adversas a medicamentos. La importancia del reconocimiento precoz de la PEAG permite desestimar otros diagnósticos que motiven conductas y/o terapéuticas innecesarias para el paciente; o que puedan generar un riesgo y gastos innecesarios en salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szatkowski J, Schwartz A. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (5): 843-848.
2. Gilbert Agullo A, Vicente Villa MA, González Enseñat M A. Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada:

- Presentación de dos casos clínicos. *An Esp Pediatr* 1997; 46:285-287.
3. Parera Amer ME, Ferrán Farrés M, Pujol Vallverdú RM. Pustulosis exantemática generalizada. Revisión de 9 casos. IMAS. Disponible en: <http://www.postermedic.com/parcdesalutmar/npimas073368/pdfbaja/npimas073368.pdf>.
 4. Kumar P, Das A. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Indian Pediatr*. 2017; 54(3):253.
 5. Ropars N, Darrieux L, Tisseau L, Safa G. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with primary Epstein-Barr virus infection. *JAAD Case Rep*. 2014; 1 (1):9-11.
 6. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007;157 (5):989-996.
 7. Chang SL, Huang YH, Yang CH, et al. Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88(4):363-5.
 8. De A, Das S, Sarda A, et al. Acute generalised exanthematous pustulosis: An update. *Indian J Dermatol*. 2018; 63 (1) : 22-29.
 9. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(8): E 1214.
 10. Acosta R, Aquino N, Rivelli V, et al. Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada: Presentación de dos casos clínicos. *Pediatr. (Asunción)* 2014; 41(1)45-49.
 11. Halevy S, Kardaun H, Davidovici B, Wechsler J, EuroSCAR and RegiSCAR study group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br J Dermatol*. 2010; 163 (6):1245-52.
 12. Larralde M, Gomar B, Marín C, et al. Pustulosis exantemática aguda generalizada: a propósito de un caso. *Dematol Pediatr Lat* 2008; 6 (2): 80-83.
 13. Grando L, Berger Schimtt, Marchiori Barkos R. Severe cutaneous reactions to drug in the setting of a general hospital. *An Bras Dermatol* 2014; 89 (5):758-62.
- Texto recibido:** 10 de junio de 2019.
- Aprobado:** 19 de agosto de 2019.
- No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Sapia E, Lascano F, García Zubillaga P, Dastugue M. Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2019;61 (274):159-164.