

Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por meropenem

Acute exantematic pustulosis generalized acute indicated by meropenem

Natalia Coras^{1,a}, Alfredo Pulido^{1,b}, Cindy Rodríguez^{1,b}

¹ Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. Lima, Perú.

^a Médico con especialidad en dermatología, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-1731>

^b Médico con especialidad en dermatología

An Fac med. 2019;80(4):503-6 / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v80i4.16742>

Correspondencia:

Natalia Beatriz Coras Álvarez
nataliacoras@gmail.com

Recibido: 22 de setiembre 2019

Aceptado: 8 de diciembre 2019

Publicación en línea: 28 de diciembre 2019

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de autoría: Los autores participamos en la concepción del artículo, redacción, y la revisión de la versión final para su publicación.

Citar como: Coras N, Pulido A, Rodríguez C. Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por meropenem. An Fac med. 2019;80(4):503-6. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v80i4.16742>

Resumen

Presentamos el caso de una paciente mujer de 91 años, hospitalizada por infección de herida operatoria secundaria a cirugía de cadera. Se administró tratamiento antibiótico con meropenem, presentando a los 4 días: fiebre, astenia y una erupción eritematosa diseminada con pústulas no foliculares a predominio de tronco, extremidades y áreas de pliegues; además, se observó leucocitosis con neutrofilia. Al estudio histopatológico de biopsia de piel, se evidenciaron pústulas subcorneales con exocitosis de neutrófilos. Se suspendió antibiótico, con mejoría clínica a los 5 días posteriores de la suspensión de meropenem. Existen pocos reportes de casos de pustulosis exantemática generalizada aguda producido por meropenem.

Palabras clave: Meropenem; Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada; Exantema (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

We present the case of a 91-year-old female, patient hospitalized for operative wound infection secondary to hip surgery. Antibiotic treatment with meropenem was administered, presenting at 4 days: fever, asthenia and disseminated erythematous rash with non-follicular pustules predominantly of the trunk, extremities and fold areas; In addition, leukocytosis is found with neutrophilia. Histopathological study of skin biopsy showed subcorneal pustules with exocytosis of neutrophils. Antibiotic was discontinued, with clinical improvement 5 days after the suspension of meropenem. There are few reports of cases of acute generalized exanthematous pustulosis caused by meropenem.

Keywords: Meropenem; Acute Generalized Exanthematous Pustulosis; Exanthema (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es un efecto adverso frecuentemente por drogas, siendo los más frecuentes con el uso de antibióticos⁽¹⁾. La incidencia estimada es de aproximadamente 1 a 5 casos, por millón, por año⁽²⁾. Los fármacos más frecuentemente desencadenantes de PEGA son aminopenicilinas, sulfonamidas, quinolonas, hidroxiclороquina, diltiazem⁽⁴⁾.

Son raros los reportes por meropenem, perteneciente a la familia de los carbapenem; así, se han observado reacciones adversas como hiperpigmentación cutánea⁽⁵⁾, PEGA^(1,2,3), síndrome de DRESS⁽⁶⁾ y síndrome de hipersensibilidad inducida por drogas⁽⁷⁾. Clínicamente se caracteriza por aparición rápida de pústulas estériles, no foliculares, en una base eritematosa, localizadas principalmente en áreas de pliegues; se puede asociar a fiebre y neutrofilia, afectando en igual proporción a hombres y mujeres⁽³⁾. El diagnóstico se basa principalmente en la evaluación clínica, laboratorio e histopatología⁽⁸⁾. El tratamiento principal es la suspensión del fármaco causante; los corticoides sistémicos no siempre se indican en todos casos⁽¹⁾.

Presentamos el caso de una paciente con pustulosis exantemática generalizada aguda por meropenem, un antibiótico muy utilizado en la práctica clínica, con pocos casos reportados en la literatura.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 91 años, con antecedente de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, fractura de cadera con múltiples intervenciones quirúrgicas por complicaciones infecciosas, sin historia de alergias a medicamentos. Hace 1 mes, ingresó a emergencia por dolor, secreción purulenta en zona operatoria de cadera, fiebre y malestar general. Se realizó limpieza quirúrgica y se administró tratamiento antibiótico con colistina, sin mejoría clínica, con evolución estacionaria. Se realizó cultivo de herida que evidenció infección por Gram negativo BLEE+, se añadió antibiótico meropenem 2g, cada 8 horas, endovenoso. A los 4 días de tratamiento, presentó erupción eritematosa con pústulas generalizadas, fiebre, astenia y edema en miembros inferiores.

Al examen físico presentó fiebre, erupción eritematosa con pústulas no foliculares generalizadas, a predominio de áreas de pliegues, tronco y extremidades; edema en miembros inferiores, disnea y oliguria progresiva. No presentaba compromiso en uñas, pelos ni mucosas (Figura 1).

Los exámenes de laboratorio evidenciaron leucocitosis: $30,8 \times 10^9/L$, neutrofilia: $18,23 \times 10^9/L$, velocidad de sedimentación globular: 66 mm/h (VN: <20 mm/h), proteína C reactiva: 211 mg/L (VN: <10 mg/L), TGO: 69 U/L (VN: 0-34 U/L), albumina: 1,6 mg/dL (VN: 3,2 – 4,8 mg/dL), creatinina: 2,99 mg/dL (VN: 0,5 – 0,8 mg/dL), urea: 111,28 mg/dL (VN: 15-

45 mg/dL). Cultivo para microorganismos de pústulas: negativo.

Se realizó tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis; donde se observó prótesis de cadera fuera de sitio de fijación, colección periprotésica con solución de continuidad a piel.

En la evaluación histopatológica de biopsia de piel se observaron pústulas subcorneales, presencia de neutrófilos y espongirosis en epidermis; así como infiltrado inflamatorio perivascular con presencia de eosinófilos y neutrófilos en dermis (Figura 2).

Se suspendió meropenem y se reemplazó la medicación con piperacilin – tazobactam y linezolid, continuando el tratamiento con colistina. La paciente presentó mejoría clínica con leve eritema y descamación a los 5 días posteriores de la suspensión de meropenem (Figura 3).

DISCUSIÓN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) representa una forma rara y severa de reacción cutánea medicamentosa caracterizada por pústulas estériles sobre un eritema difuso, fiebre y neutrofilia⁽⁸⁾. El término PEGA fue introducido por Beylot et al. en 1980 y Roujeau diferenció dicha entidad de la psoriasis pustular en 1991⁽⁹⁾. Su incidencia está reportada en 1 a 5 casos por millón de personas por año⁽¹⁰⁾.

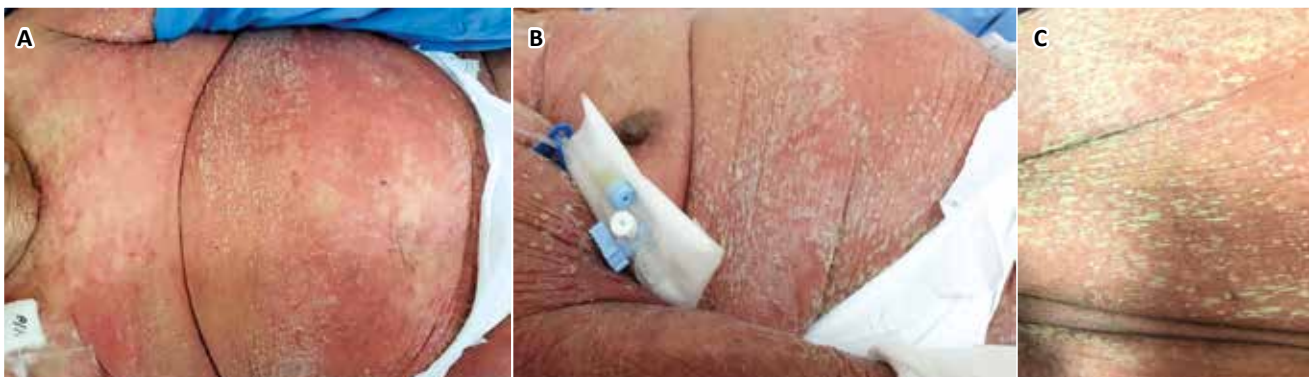


Figura 1. A y B. Erupción eritematosa con pústulas generalizadas a predominio de tronco, extremidades y pliegues. C. Múltiples pústulas, no foliculares con base eritematosa.

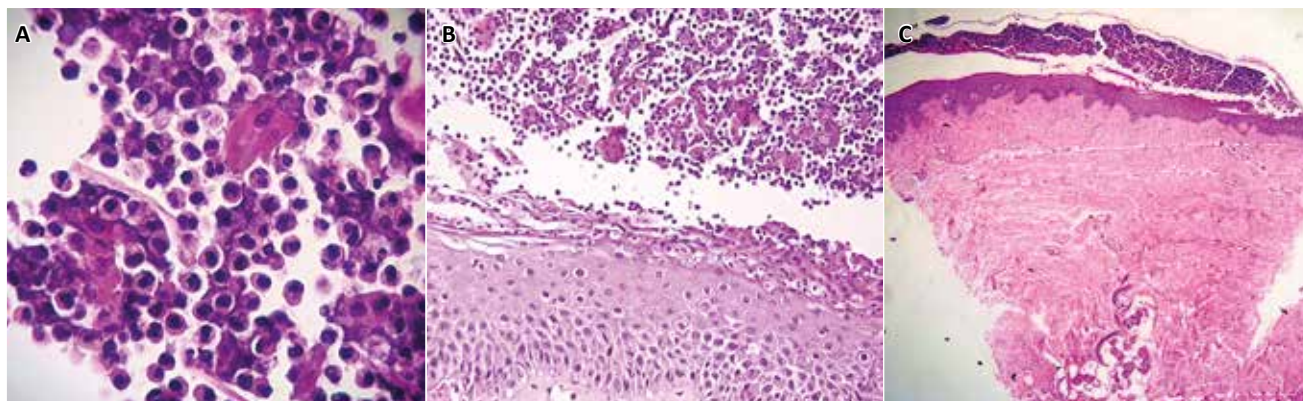


Figura 2. A. Pústula subcorneal con presencia de un infiltrado inflamatorio. B. Espongiosis en epidermis. C. Infiltrado subcorneal constituido por neutrófilos. (A, B y C con tinción de hematoxilina y eosina, 4x, 10x y 40x, respectivamente).

La PEGA se asocia hasta en más del 90% de casos al uso de medicamentos, siendo los más frecuentemente reportados: aminopenicilinas, sulfonamidas, quinolonas, hidroxicloroquinas, diltiazem, terbinafina ⁽⁴⁾. Asimismo, se asocia a infecciones bacterianas (*E. coli*, micoplasma), virales (parvovirus B19, citomegalovirus), parasitarias (*Echinococcus*), mordedura de araña, hierbas medicinales y mercurio ⁽⁵⁾. El primer caso de PEGA por meropenem fue reportado por Mysore et al. en el año 2003, y a la fecha pocos casos han sido reportados por el carbapenem ⁽²⁴⁾.

En la patogenia del PEGA interviene una respuesta de hipersensibilidad relacionada a linfocitos T con inflamación neutrofílica (Tipo IV d) ⁽¹¹⁾. Se postula que células T específicas y proteínas citotóxicas como granzima B, perforinas, y granulinas, inducen la apoptosis de queratinocitos, originando en último té-

rmino vesículas subcorneas ⁽¹⁰⁾. Además, se ha descrito un aumento de quimiocinas como CXCL8 / IL- 8, IL-17 e IL- 22 y del factor estimulante de colonias granulocito/macrófagos (GM-CSF), los cuales tendrían un papel clave en la patogénesis de la PEGA ^(12,13).

Clínicamente se caracteriza por un rash agudo con micropústulas sobre piel de base eritematosa y/o edematosa, la cual inicia en grandes pliegues (axilas, ingles, región inframamaria) y se disemina rápidamente a tronco y extremidades ⁽¹⁴⁾. El periodo de latencia es usualmente dentro de las 48 primeras horas ⁽¹⁵⁾. Los signos sistémicos frecuentemente observados son fiebre > 38°C, leucocitosis (>10 000 /mL) con neutrofilia (>7000 /mL) y elevación de la proteína C reactiva (PCR) ⁽¹⁶⁾. Nuestro caso presentó pústulas generalizadas estériles no foliculares, con eritema generalizado en tronco, extremidades y áreas de pliegues axilares e

inguinales, a los 4 días de administración de meropenem; además, síntomas sistémicos (astenia, fiebre, leucocitosis, neutrofilia y elevación de PCR y VSG).

El diagnóstico diferencial incluye otras erupciones pustulares incluidas las infecciones bacterianas o fúngicas, dermatosis neutrofílicas, vasculitis pustular, enfermedades autoinmunes ampollares y la psoriasis pustular generalizada (PPG) ⁽¹⁷⁾.

En la histopatología se observan pústulas neutrofílicas, subcórneas y/o intraepiteliales con una dermis papilar edematosa y un infiltrado perivascular con neutrófilos y algunos eosinófilos. En ocasiones es posible apreciar queratinocitos necróticos y vasculitis leucocitoclástica ⁽¹⁸⁾. Observamos en nuestro caso pústulas neutrofílicas subcorneales, infiltrado inflamatorio perivascular con neutrófilos, eosinófilos; no se evidenció vasculitis.

Clásicamente el diagnóstico de la PEGA se basaba en el hallazgo de pústulas no



Figura 3. A, B y C. Eritema leve con descamación en tronco, sin pústulas, en extremidades y áreas de pliegues.

foliculares intraepidérmicas o subcórneas, fiebre > 38 °C y un recuento de neutrófilos > 7000/ mL. Sin embargo, desde el año 2001, el diagnóstico de PEGA se basa en los criterios del grupo de estudio EuroSCAR, los cuales incluyen: morfología, presentación clínica, laboratorio e histopatología⁽¹⁹⁾. Nuestro paciente cumplió criterios para definirlo como caso definitivo, con puntaje total de 9 puntos (pústulas típicas +2, eritema típico +2, distribución compatible con la enfermedad +1, fiebre > 38°C +1, polimorfonucleares = 18 237 +1, histología: pústulas subcórneas e intraepidérmicas +2).

El meropenem es un antibiótico de amplio espectro de la familia de los carbapenem, con un rango de actividad sobre Gram negativos, Gram positivos y bacterias anaerobias⁽²⁰⁾. Actúa inhibiendo las proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), interfiriendo de ese modo con la síntesis de la pared celular bacteriana⁽²¹⁾.

En PEGA, el tratamiento con corticoides sistémicos no es necesario generalmente, la resolución del cuadro ocurre con frecuencia de forma espontánea a la suspensión del fármaco, generalmente entre 10 y 14 días⁽²²⁾, pero en casos muy graves se puede administrar corticoides sistémicos⁽¹⁾. En nuestro caso el tratamiento consistió en la suspensión de meropenem y sólo terapia de soporte, a los 5 días posteriores presento una mejoría clínica.

La realización de pruebas cutáneas en PEGA, son de utilidad para evitar nuevas exposiciones al fármaco^(23, 24). Esta prueba no se realizó en nuestro paciente por su estado comprometido; sin embargo, la relación temporal con la medicación y la mejora espontánea de las lesiones después de la suspensión del fármaco, nos sugiere ser el fármaco responsable.

El uso de antibióticos de amplio espectro en el contexto de un enfermo grave con comorbilidades, es importante tener en cuenta una reacción poco usual al uso de meropenem, ya que es un medicamento muy utilizado en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(5): 843–848. DOI:10.1016/j.jaad.2015.07.017
- Ghoshal L, Nandi S, Sarkar A, Das S. Acute generalized exanthematous pustulosis due to meropenem: An unusual side effect of a commonly used drug. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(6):446-8. DOI: 10.4103/2229-5178.169711
- Costa DAM, Seque CA, Enokihara MMSS, Porro AM. Acute generalized exanthematous pustulosis: a case series of 13 patients in Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):e52-e55. DOI:10.1111/jdv.15175
- Chang SL, Huang YH, Yang CH, Hu S, Hong HS. Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4) 88: 363–365. DOI: 10.2340/00015555-0438
- Garval E, Vuiblet V, Durlach A, Perceau G, Anuset D, Bernard P. Hyperpigmentation cutanée induite par le méropénème et la lévofloxacine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2017;144(12): 793–798. DOI: 10.1016/j.annder.2017.05.017
- Prados-Castaño M, Piñero-Saavedra M., Leguisamo-Milla S, Ortega-Camarero M, Vega-Rioja A. DRESS syndrome induced by meropenem. *Allergologia et Immunopathologia*. 2015;43(2): 233–235. DOI: 10.1016/j.aller.2013.12.004
- Goto M, Shimizu F, Takeo N, Okamoto O, Katagiri K, Ikekaki J, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbapenem antibiotics. *Journal Dermatol*. 2010; 37(4): 374–377. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00820.x
- Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8): E1214. DOI: 10.3390/ijms17081214
- Kyriakou A, Zagalioti SC, Patsatsi A, Galanis N, Lazaridou E. Piperacillin/Tazobactam as Cause of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Case Reports in Dermatological Medicine*. 2019; ID: 3273987. DOI: 10.1155/2019/3273987
- Thienvibul C, Vachiramon V, Chanprapaph K. Five-Year Retrospective Review of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Dermatology Research and Practice*. 2015; ID:260928. DOI:10.1155/2015/260928
- Britschgi M, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2002;2(4): 325–331. DOI: 10.1097/00130832-200208000-00006
- Schlabach C, Zawodniak A, Irla N, Adam J, Hunger RE, Yerly D, et al. NKP46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy*. 2011;66(11), 1469–1476. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02677.x
- Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematous pustulosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(4): 485–488. DOI:10.1111/j.1468-3083.2010.03771.x
- Fernando SL. Ertapenem-induced acute generalized exanthematous pustulosis with cross-reactivity to other beta-lactam antibiotics on patch testing. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013; 111(2): 139–140. DOI:10.1016/j.anai.2013.05.015
- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavincck JNB, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *British Journal of Dermatology*. 2007;157(5): 989–996. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x
- Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(6): 1223–1232. DOI: 10.1111/bjd.12502
- Navarrete-Dechent C, Curi-Tuma M, Moll-Manzur C, Dossi M, Manriquez J, González S, et al. Pustulosis exantemática generalizada aguda asociada a *Mycoplasma pneumoniae*: reporte de un caso. *Rev. chil. infectol*. 2016;33(1): 66-70. DOI: doi.org/10.4067/S0716-10182016000100011.938
- Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2010;37(12), 1220–1229. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2010.01612.x
- Sidoroff A, Halevy S, Bavincck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - A clinical reaction pattern. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2001;28(3): 113–119. DOI: 10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x
- Linden P. Safety Profile of Meropenem. *Drug Safety*. 2007;30(8): 657–668. DOI: 10.2165/00002018-200730080-00002
- Cho JC, Zmarlicka MT, Shaer KM, Pardo J. Meropenem/Vaborbactam, the First Carbapenem/ β -Lactamase Inhibitor Combination. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018;52(8): 769–779. DOI: 10.1177/1060028018763288
- Khalel MH, Fattah Saleh SA, F El-Gamal AH, Najem N. Acute generalized exanthematous pustulosis: an unusual side effect of meropenem. *Indian J Dermatol*. 2010;55(2):176–177. DOI:10.4103/0019-5154.62759
- Dias de Castro E, Leblanc A, Sarmiento A, Cernadas JR. An unusual case of delayed-type hypersensitivity to ceftriaxone and meropenem. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47(6):225-7.
- Mysore V, Ghuloom A. A case of recurrent acute generalized exanthematous pustulosis due to beta-lactam antibiotics: a case report. *Journal of Dermatological Treatment*. 2003;14(1): 54–56. DOI: 10.1080/095466303055544