

# Pustulosis exantematosa generalizada aguda

## Acute generalized exanthematous pustulosis

Susan Saavedra<sup>1,a</sup>, Mónica Briceño<sup>1,b</sup>, Gabriela Pajuelo<sup>1,c</sup>, Betty Sandoval<sup>1,d</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de Emergencias Grau, Essalud. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico residente de dermatología, ORCID: 0000-0001-9656-5943

<sup>b</sup> Médico residente de dermatología, ORCID: 0000-0001-5534-3412

<sup>c</sup> Médico dermatólogo, ORCID: 0000-0003-0268-7021

<sup>d</sup> Médico dermatólogo

An Fac med. 2021;82(4):322-5. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v82i4.21025>

### Correspondencia:

Susan Paola Saavedra Díaz  
pao.sadi@hotmail.com

Recibido: 14 de agosto 2021

Aprobado: 18 de octubre 2021

Publicación en línea: 28 de diciembre 2021

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

Fuente de financiamiento:  
Autofinanciado.

Citar como: Saavedra S, Briceño M, Pajuelo G, Sandoval B. Pustulosis exantematosa generalizada aguda. An Fac med. 2021;82(4):322-5. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v82i4.21025>

### Resumen

La pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) es una patología dermatológica poco frecuente, caracterizada por la aparición brusca y generalizada de múltiples pústulas puntiformes, estériles, no foliculares, sobre una base eritematosa y edematosa. Es desencadenada frecuentemente por fármacos, entre los cuales resaltan los antibióticos. Presentamos el caso de un paciente varón de 40 años, que ingresó a emergencia por síndrome doloroso abdominal a descartar patología tumoral intraabdominal, indicándole inicialmente ceftriaxona y metronidazol. Al día siguiente, reingresó a emergencia encontrando, tras la cirugía de emergencia, una apendicitis aguda complicada con perforación intestinal, por lo cual rotan la antibioticoterapia a imipenem-cilastatina + metronidazol. A las siguientes 48 horas, presentó eritema generalizado y algunas pústulas pequeñas y microvesículas en región torácica, extremidades superiores y cuello. Asimismo, se observó en los exámenes de laboratorio, leucocitosis neutrofílica e hipoalbuminemia. En la biopsia, se encontró pústulas neutrofílicas subcorneales e intraepidérmicas, con dermis papilar edematosa e infiltrado inflamatorio perivascular con presencia de neutrófilos y escasos eosinófilos. Con todo lo descrito anteriormente, llegamos a la conclusión de una PEGA, desencadenado por los antibióticos recibidos, ceftriaxona o imipenem-cilastatina. Tras 6 días de la suspensión de imipenem-cilastatina, paciente mostró mejoría de lesiones dérmicas, con leve eritema y escasa descamación fina.

**Palabras clave:** Pustulosis Exantematosa Generalizada Aguda; Ceftriaxona; Combinación Cilastatina e Imipenem (fuente: DeCS BIREME).

### Abstract

Acute generalized exanthematous pustulosis (PEGA) is a rare dermatological pathology characterized by the sudden and generalized appearance of multiple, sterile, non-follicular, punctate pustules on an erythematous and edematous base. It is frequently triggered by drugs, among which antibiotics stand out. We present the case of a 40-year-old male patient who was admitted to the emergency room due to abdominal pain syndrome, to rule out intra-abdominal tumor pathology, initially indicating ceftriaxone and metronidazole. The next day, he was re-admitted to the emergency room, finding, after emergency surgery, acute appendicitis complicated with intestinal perforation, for which they rotated the antibiotic therapy to imipenem-cilastatin + metronidazole. At the next 48 hours, he presents generalized erythema and some small pustules and microvesicles in the thoracic region, upper extremities and neck. Likewise, it is shown in laboratory tests, neutrophilic leukocytosis and hypoalbuminemia. In the biopsy, subcorneal and intraepidermal neutrophilic pustules are found, with edematous papillary dermis and perivascular inflammatory infiltrate with the presence of neutrophils and few eosinophils. With everything described above, we reached the conclusion of a PEGA, triggered by received antibiotics, ceftriaxone or imipenem-cilastatin. After 6 days of the suspension of imipenem-cilastatin, the patient shows improvement of dermal lesions, with mild erythema and scant fine scaling.

**Keywords:** Acute Generalized Exanthematous Pustulosis; Ceftriaxone; Cilastatin; Imipenem Drug Combination (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

La pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) es una entidad dermatológica poco frecuente, con una incidencia estimada de aproximadamente 1 a 5 casos, por millón, por año<sup>(1)</sup>. Esta patología puede ocurrir a cualquier edad, y afecta con más frecuencia a mujeres<sup>(2)</sup>. Entre los desencadenantes de la PEGA tenemos que un 90% son generados por fármacos, principalmente antibióticos, y con menor frecuencia por agentes infecciosos, exposición a mercurio, entre otros<sup>(3)</sup>.

Clínicamente se caracteriza por la aparición brusca y generalizada de múltiples pústulas puntiformes, estériles, no foliculares, sobre una base eritematosa y edematosa<sup>(4,5)</sup>. La presentación es típicamente cutánea; sin embargo, en un 20-25% de los casos se ha presentado compromiso mucoso, el cual se limita a una localización, usualmente a mucosa oral<sup>(2,4)</sup>. Las lesiones inician generalmente en áreas intertriginosas (axilar, inguinal y submamaria), y se diseminan rápidamente a tronco y extremidades superiores<sup>(2)</sup>. Puede asociarse a prurito y sensación de quemazón; además, se acompañan casi siempre de fiebre (>38°C), leucocitosis neutrofilica (> 7000/ml), y en ocasiones eosinofilia, hipocalcemia e hipalbuminemia<sup>(2,5)</sup>. El periodo de aparición de las lesiones es aproximadamente 48 horas post contacto con el agente causal, y en caso de antibióticos, hasta un periodo de 24 horas<sup>(2)</sup>. Usualmente las lesiones se resuelven espontáneamente en menos de

15 días, dejando una típica descamación en collarete<sup>(2,4)</sup>. El tratamiento de la PEGA se basa principalmente en la suspensión del agente causal, brindar soporte con corticoides tópicos, soluciones antibióticas en la fase pustular, y lociones rehidratantes en la fase descamativa; el uso de corticoides sistémicos es controversial y no se requieren en todos los casos<sup>(2)</sup>.

Presentamos el caso de un paciente varón de 40 años, que desarrolló PEGA posterior a la administración de ceftriaxona e imipenem-cilastatina.

## REPORTE DE CASO

Paciente varón de 40 años, con obesidad como único antecedente patológico, sin medicación habitual, ni historia de reacción alérgica a medicamentos. Ingresó a emergencia por presentar durante los últimos 8 días dolor abdominal difuso, náusea, fiebre y malestar general; al examen físico se encontraron signos vitales estables y dolor a la palpación en flanco derecho e hipogastrio, sin signos peritoneales. Se le solicitó exámenes: hemograma con leucocitosis  $17,54 \times 10^3/\text{UL}$ , neutrofilia  $15,06 \times 10^3/\text{UL}$ , TGO 60 U/L, TGP 72 U/L, albumina 3,89 g/dL, creatinina 0,69 mg/dL y TEM abdominal donde se apreció diversas colecciones de contenido líquido en fosa y flanco derechos, con aumento de grasa peritoneal en cuadrantes. El diagnóstico fue de tumoración intraabdominal de etiología a de-

terminar, no quirúrgica de emergencia, por lo que decidieron iniciar ceftriaxona 2 gr ev cada 24 horas + metronidazol 500 mg ev cada 8 horas, y enviar al paciente a domicilio con amoxicilina/ácido clavulánico y paracetamol (recibió 1 dosis). Al día siguiente fue reevaluado con informe tomográfico que reportó una apendicitis aguda complicada con extensa colección intraabdominal; se decidió continuar con antibioticoterapia endovenosa establecida, e ingresar a laparotomía exploratoria de emergencia. En el primer día postoperatorio, suspenden ceftriaxona e iniciaron imipenem-cilastatina 1 gr ev cada 8 horas, y continúan con metronidazol 500 mg ev cada 8 horas.

A los 2 días de la última terapia antibiótica establecida, presentó una erupción eritematosa generalizada, con lesiones pustulares a predominio de tórax anterior, sin afectación de hemodinamia; por lo cual realizan interconsulta al servicio de dermatología. Al examen físico se encontró. signos vitales estables, eritrodermia a predominio de tórax anterior, posterior y muslos; en tórax anterior derecho múltiples pústulas no foliculares, de contenido claro, de aproximadamente 3-5 mm de diámetro que se extendían hasta zona posterior de cuello, y en tórax posterior derecho múltiples vesículas, claras, algunas confluyentes. No existió compromiso de mucosas, pelos, ni uñas (Figura 1).

En los exámenes de laboratorio se encontró: leucocitos  $19,18 \times 10^3/\text{UL}$ ,



**Figura 1.** Eritrodermia a predominio de tórax anterior, posterior y muslos. **A)** en tórax anterior derecho múltiples pústulas no foliculares, de contenido claro, de aproximadamente 3-5 mm de diámetro. **B)** pústulas en cuello y brazo derecho, de similares características que el tórax; en tórax posterior derecho múltiples vesículas, claras, algunas confluyentes. **C)** eritema en muslos.

neutrófilos  $17,57 \times 10^3/\text{UL}$ , eosinófilos  $0,33 \times 10^3/\text{UL}$ , hemoglobina  $13,5 \text{ g/dL}$ , plaquetas  $462 \times 10^3/\text{UL}$ , albumina  $2,67 \text{ g/dL}$ , calcio  $9,62 \text{ mg/dL}$ , urea  $29 \text{ mg/dL}$ , creatinina  $0,94 \text{ mg/dL}$ , glucosa  $77 \text{ mg/dL}$ , perfil hepático y de coagulación dentro de límites normales. Se realizó ecografía abdominal control postcirugía, donde se observó colecciones intraabdominales en volumen aproximado de  $218 \text{ cc}$  a predominio de hemiabdomen inferior, hepatomegalia leve, litiasis vesicular.

En la histopatología de la biopsia cutánea, se evidenció pústulas neutrofilicas subcorneales e intraepidérmicas, con dermis papilar edematosa e infiltrado inflamatorio perivascular con presencia de neutrófilos y escasos eosinófilos (Figura 2).

Se indicó la suspensión de imipenem-cilastatina, y el servicio de cirugía decidió suspender también el metronidazol, y se los reemplazó por ciprofloxacino + clindamicina endovenosos. El paciente presentó mejoría clínica con leve eritema y descamación, luego de 7 días tras la suspensión de los antibióticos mencionados.

## DISCUSIÓN

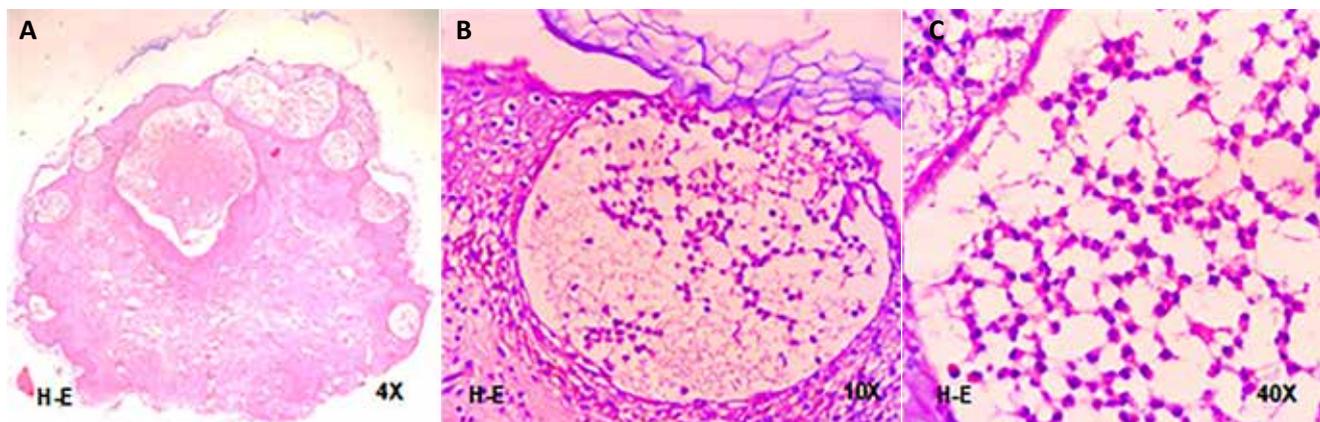
La pustulosis exantemata generalizada aguda (PEGA) fue descrita por primera vez por Baker y Ryan en 1968, como una forma de psoriasis pustular exantemática en pacientes sin historia previa de psoriasis; y fue hasta 1980 que Beylot et al., acuñaron el término PEGA, para describir a esta patología<sup>(3,6)</sup>. PEGA

forma parte de un grupo de patologías que generan reacción adversa cutánea severa, e incluyen al síndrome de Steven-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)<sup>(3)</sup>. El 90% de los casos de PEGA son inducidos por fármacos, principalmente antibióticos, entre los más reportados: aminopenicilinas, betalactámicos, pristinamicina, sulfonamidas, quinolonas, hidroxicloroquina, terbinafina, ketoconazol, fluconazol y diltiazem; y con menor frecuencia por agentes infecciosos (parvovirus B19, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Echinococcus granulosus*, coxackie B4 y A9, echovirus 11 y 30, citomegalovirus, virus Epstein-barr, virus de hepatitis B y E. coli), exposición a mercurio y metales pesados, quimioterapia, combinación de psoralenos con radiación UVA y picadura de insectos<sup>(2,6,7)</sup>. En nuestro paciente podemos atribuir la presentación de la PEGA a los antibióticos administrados, posiblemente a ceftriaxona o imipenem-cilastatina, con más certeza a este último, pues la aparición de las lesiones se originó dentro de las 48 horas posterior a su administración; sin embargo, no podemos confirmarlo debido a los múltiples antibióticos recibidos.

La patogenia de la PEGA esta mediada por linfocitos T CD4 y CD8, los cuales son activados tras la exposición del agente causal a las células presentadora de antígenos<sup>(7)</sup>. Se postula que tras la activación de los linfocitos específicos estos migran

hacia la epidermis y dermis; los linfocitos T CD8 inducen la apoptosis de los queratinocitos a través de las perforinas, granzimas B y granulinas, formando así las vesículas epidérmicas y subcorneales<sup>(7,8)</sup>. Estas vesículas inicialmente contienen linfocitos T CD4 y queratinocitos lisados, los cuales incrementan los niveles de CXCL8 que inducen la migración de neutrófilos, causando la transformación de vesículas a pústulas estériles<sup>(7)</sup>. Se sabe que, en pacientes con PEGA, los linfocitos TCD4 muestran una predominancia del subtipo Th1, lo cual origina un incremento de IFN- $\gamma$  y con ello estimula la supervivencia de los neutrófilos dentro de las pústulas. Ocasionalmente, en un 30% de los casos, los linfocitos T CD4 pueden mostrar el subtipo Th2, lo que conlleva a la producción de IL-4 y IL-5, y migración de eosinófilos hacia las pústulas<sup>(7)</sup>. Se ha identificado la mutación en el gen del receptor antagonista de IL-36 (IL36RN), que predispone al desarrollo de PEGA, y guarda relación con afectación principalmente en mucosa oral<sup>(7)</sup>. En la biopsia realizada a nuestro paciente se pudo apreciar la presencia de pústulas subcorneales e intraepidérmicas con gran contenido de neutrófilos y algunos eosinófilos.

Entre las manifestaciones clínicas y laboratoriales de la PEGA, se consideran la aparición brusca de múltiples pústulas pequeñas (<5mm), estériles, de contenido claro, no foliculares sobre una base edematosa y eritematosa<sup>(5)</sup>. Característicamente estas lesiones aparecen inicialmente en zonas de pliegues (axilar,



**Figura 2.** A) pústulas subcorneales e intraepidérmicas con dermis papilar edematosa. B) pústulas con contenido neutrofilico. C) infiltrado de neutrófilos y eosinófilos.

inframamario, inguinal), y suelen generalizarse, en pocas horas, hacia el tronco y extremidades <sup>(2)</sup>. El tiempo de aparición de las lesiones, luego del contacto con el agente causal, es entre 24 a 48 horas <sup>(2)</sup>. En nuestro paciente se manifestó con eritrodermia y pústulas pequeñas a predominio de extremidades superiores, que aparecieron 48 horas posterior a la exposición a imipenem-cilastatina, y progresivamente se generalizaron. Asimismo, las manifestaciones clínicas suelen presentarse de la mano con alteraciones laboratoriales, entre las cuales encontramos principalmente leucocitosis (>10 000/mL), neutrofilia (>7000/mL) y elevación de PCR; además, elevación de aminotransaminasas- duplicando su valor-, hipocalcemia e hipoalbuminemia en un 75% de los casos, y en un 30%, eosinofilia <sup>(2,6)</sup>. Nuestro paciente presentó leucocitosis  $19,18 \times 10^3/\text{UL}$ , neutrofilia  $17,57 \times 10^3/\text{UL}$  e hipoalbuminemia 2,67 g/dL durante la evolución de la enfermedad.

Diversos estudios emplean criterios del grupo EuroSCAR para hacer el diagnóstico de PEGA. Entre ellos se consideran: 1) erupción pustulosa aguda; 2) fiebre >38°C; 3) neutrofilia con o sin eosinofilia leve; 4) pústulas subcorneales o intraepidérmicas en la biopsia de la piel;

y 5) resolución espontánea en menos de 15 días <sup>(8)</sup>. El diagnóstico se clasifica en negativa (0 puntos), posible (1 a 4 puntos), probable (5 a 7 puntos) y definitivo (8 a 12 puntos) <sup>(3)</sup>. Nuestro paciente obtuvo un puntaje de 10 puntos, lo cual nos lleva a un diagnóstico definitivo de PEGA. Como principal diagnóstico diferencial que debe plantearse es la psoriasis pustulosa.

El tratamiento de la PEGA se basa esencialmente en la suspensión del fármaco o eliminación del agente causal, y el manejo de los síntomas. Se recomienda administrar antihistamínicos sistémicos, hidratantes, corticoides tópicos de alta potencia, y antibióticos tópicos en caso de sobreinfección de las lesiones <sup>(7,8)</sup>. El manejo de nuestro paciente implicó la suspensión del antibiótico imipenem-cilastatina, clorfenamina endovenosa y betametasona tópica en lesiones activas.

Presentamos este caso por ser poco frecuente la aparición de esta patología y con pocos reportes de los antibióticos carbapenems, como desencadenantes. Nuestro paciente mostró mejoría clínica, luego de 6 días, tras la suspensión de imipenem-cilastatina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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): 446-448. DOI: 10.4103/2229-5178.169711
2. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1214-1223. DOI:10.3390/ijms17081214
3. Jurado F, Cardona M, Ramos A, Rossiere N, Ríos Z. Pustulosis exantemática generalizada aguda. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2016; 25(1): 27-32.
4. Castillejoa O, Zozaya J, Valcayo A, Martínez-Peñuela J. Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por omeprazol. *Gastroenterol Hepato.* 2008; 31(5): 295-298.
5. Santimaleeworagun W, Traipattanakul J, Hemapairoa J. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Caused by a Selective Allergy to Imipenem-Cilastatin: A Case Report. *The Bangkok Medical Journal.* 2020; 16(1): 74-77. <https://doi.org/10.31524/bkkmedj.2020.12.001>
6. Speeckaert M, 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): 425-33. DOI: 10.1684/ejd.2010.0932
7. Szatkowski J, Schwartz R. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73(5): 843-848. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.07.017
8. Yengle M. Pustulosis exantemática generalizada aguda: reporte de caso. *Dermatol Peru.* 2018; 28(2): 112-114.