



Reporte de caso:

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA RELACIONADA AL USO DE FENITOÍNA

Palabras clave: Erupciones por medicamentos; Pustulosis exantemática aguda generalizada; hidantoínas.

Keywords: Drug eruptions, Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, hydantoins.

Juan R Castro-Ayarza

Dermatólogo

Especialista en docencia universitaria

Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Colombia

Bogotá, D.C. – Colombia

Eduardo Fierro

Dermatólogo oncólogo

Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Colombia

Bogotá, D.C. – Colombia.

Correspondencia:

Juan Raul Castro Ayarza

Dirección postal: Calle 91 #19c 62,
cons 206

Tel: 530 0048

Correo electrónico:

juanraulcastro@yahoo.com

RESUMEN

La aparición de reacciones adversas a medicamentos del tipo pustulosis exantemática generalizada aguda es cada vez más frecuente. Se presenta el caso de una paciente de 78 años quien acude a consulta presentando unas pápulas y pústulas generalizadas en cuero cabelludo, tronco y extremidades, con estudio de histología compatible y a la que se le diagnostica pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) asociada al uso de fenitoína, una medicación que puede provocar distintas reacciones cutáneas y que previamente se ha asociado a esta enfermedad. La paciente es tratada con esteroides sistémicos y la enfermedad llega a una resolución satisfactoria.

Rev Case Rep. 2016; 2(2): xx-xx

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos son un evento frecuente en el paciente hospitalizado y pueden manifestarse en diferentes condiciones, por ejemplo la aparición de lesiones inflamatorias en la piel (1). Algunas veces el origen de la enfermedad puede determinarse a partir de la morfología de las lesiones primarias; la presencia de pústulas, en particular, puede ayudar a orientar el diagnóstico de algunas reacciones a medicamentos (1).

A partir de la aparición de las pústulas, se puede llegar al diagnóstico de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), la cual está relacionada con el uso de algunos medicamentos como anticonvulsivos, anti-maláricos y antibióticos (2). En esta oportunidad, se presenta un caso de PEAG asociado al uso de fenitoína.

REPORTE DE CASO

Mujer de 78 años proveniente de Bogotá, Colombia, que presenta siete días de evolución con lesiones eritematosas pruriginosas distribuidas en tronco, cuero cabelludo y con fiebre desde el quinto día, motivo por el cual es ingresada a hospitalización.

La paciente presenta antecedente de accidente cerebrovascular de dos meses de antigüedad asociado a un episodio convulsivo sufrido a dos semanas de la admisión y por el que recibió fenitoína oral 200mg/día. Previamente estuvo en manejo farmacológico por dislipidemia y enfermedad dispéptica con ácido acetilsalicílico 100mg/día, lovastatina 40mg día y omeprazol 20mg/día.

El examen físico revela unas placas eritematosas con descamación fina, junto con algunas pústulas superficiales en cuero cabelludo, mentón, tronco y muslos (ver Figura 1). No se palpan adenopatías. Las lesiones se desprenden con facilidad al raspado. Igualmente, se encuentra una temperatura de 38.1°C en uno de sus registros durante la hospitalización.

Los análisis sanguíneos muestran un hemograma con hemoglobina de 9.7g/dl, hematocrito 30.0%, leucocitos 13950 mm³/dl, neutrofilos 81%, linfocitos 15%, eosinófilos 1% y plaquetas 107000 mm³/dl, mientras que estudios de transaminasas y creatinina son normales. Se realiza biopsia de piel con reporte de histopatología en hematoxilina-eosina con epidermis con vacuolización de la capa basal y pústulas subcórneas, dermis con edema e infiltrado linfocitario perivascular superficial denso con eosinófilos (ver Figura 2). Al relacionar los hallazgos en piel con pústulas y su presencia en la histología de forma subcórnea con fiebre cuantificada y leucocitosis se realiza un diagnóstico de PEAG, por lo que el manejo con fenitoína se suspende, al considerarse como

posible agente sospechoso y se adiciona prednisolona a 0.5mg/kg de peso vía oral por 7 días. La paciente presenta resolución de las pústulas y de la fiebre a los 2 días, persistencia

del eritema por 10 días y luego el cuadro empieza a disminuir hasta la resolución total de los síntomas de la piel al cabo de un mes, tal como se evidencia en consulta por dermatología.



Fig 1. Lesiones dermatológicas primarias. Se observa una base con eritema y presencia de pequeñas pústulas en el acercamiento.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio

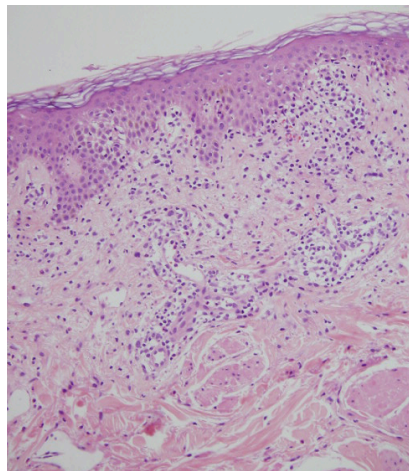


Fig 2. Histopatología con tinción de hematoxilina y eosina, aumento 10x. Epidermis con ortoqueratosis y focos de espongirosis e infiltrado linfoide epidérmico y perivascular superficial con eosinófilos.

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio

DISCUSIÓN

La reacción adversa a medicamentos tipo PEAG fue descrita por primera vez en 1968, cuando se investigaba sobre pacientes con psoriasis con sospecha de enfermedad pustular; su nombre fue establecido a partir de la traducción del francés en 1980, diferenciándose de la pustulosis aguda generalizada, que es una infección postreptocócica (2-3).

No se ha determinado una prevalencia de PEAG por edad o sexo y existen pocos reportes en niños (3-5). No obstante lo anterior, se cree que esta patología tiene una prevalencia de 1-5/millón al año, aunque es probable que la misma sea subdiagnosticada (2).

En los casos reportados, la PEAG se ha logrado relacionar hasta en un 90% con un medicamento; además parece haber una predisposición en haplotipos como HLA-B51, HLA-DR11, HLA-DQ3, sin que este tenga especificidad acorde al tipo de medicamento (5). Por otra parte, el aumento de la expresión de Fas, p53, y bcl-2, que conduce la apoptosis de los queratinocitos, podría causar la enfermedad, aunque una reacción de hipersensibilidad retardada también se ha visto implicada (5).

Asimismo, en la literatura sobre esta patología se han descrito algunos antibacterianos, principalmente macrólidos y penicilinas, así como varios antimicóticos (6-9). Por su parte, una gran variedad de medicamentos, algunos antihipertensivos (calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), antiarrítmicos, anticonvulsivantes, antidepresivos y ansiolíticos, incluso el acetaminofén, ha sido reportada (6). La aparición del cuadro clínico se da de una a tres semanas después de administración el medicamento, sin embargo la media de los antibióticos es de 2.5 días, mientras que de otros medicamen-

tos, 18 días (6). Es importante decir que la PEAG, en menor frecuencia, se relaciona con infecciones virales, bacterianas y los rayos ultravioleta (2,5,6).

Los síntomas con que suele acompañarse el cuadro son fiebre, astenia y adinamia. Por su parte, la aparición de pústulas es la principal manifestación cutánea de la enfermedad, sin embargo el cuadro clínico inicia sobre máculas eritematosas que se extienden principalmente en zonas intertriginosas, además de tener una apariencia edematosa (2,6). Por lo general, las pústulas usualmente emergen en estas zonas, no tienen un patrón folicular y, algunas veces, pueden confluir, lo que produce un falso signo de Nikolsky (2,9). Otra característica de la PEAG es la aparición de adenopatías (2).

El compromiso sistémico se refleja en aparición de leucocitosis con neutrofilia, aunque en un tercio de los casos podría presentarse eosinofilia. La elevación de las aminotransferasas es leve, no mayor al doble del valor normal, mientras que en la depuración de creatinina se produce una reducción del 30% (2,6).

Ahora bien, evaluar esta enfermedad por histopatología no permite diagnosticarla en el momento agudo, lo cual retrasa el tratamiento inicial. Sin embargo, hallazgos en la histopatología como la aparición de pústulas subcórneas e intraepidérmicas con espongirosis periférica, orientan el diagnóstico. La dermis también puede encontrarse comprometida con un infiltrado perivascular superficial que contiene linfocitos, neutrófilos y, en menor frecuencia, eosinófilos. También se pueden presentar algunos cambios de vasculitis leve, así como queratinocitos necróticos (2,6).

Existen 5 criterios diagnósticos para esta enfermedad, los cuales fueron sugeridos por Sidoroff *et al.* (2).

1. Múltiples pústulas, de decenas a cientos, sobre una base eritematosa.
2. Cambios histopatológicos compatibles.
3. Fiebre mayor a 38°C.
4. Recuento de neutrófilos mayor a 7000 mm³.
5. Resolución espontánea en 15 días.

En su investigación, Sidoroff *et al.* crean una tabla para definir el diagnóstico, en la que incluye los siguientes elementos: morfología (pústulas, eritema, distribución y descamación); evolución de la enfermedad (aparición aguda, fiebre, resolución espontánea, compromiso de mucosas y aumento de neutrófilos mayor a 7000), y hallazgos histológicos (exocitosis de neutrófilos, edema papilar y cambios espongióticos); sin embargo, estos elementos son complementados por un puntaje que es poco práctico para la aplicación clínica diaria **(1,2)**.

El test de parche y el de transformación linfocítica han demostrado ser bastante útiles en lo que respecta a determinar el agente implicado, lográndose una positividad de hasta un 80%, además evidencian la importancia en la patogénesis de las células T **(3)**.

El curso de la enfermedad implica que este cuadro debe desaparecer entre 4 y 10 días, siendo la fiebre y las adenopatías las primeras en hacerlo. Por su parte, las pústulas suelen resolverse espontáneamente aproximadamente a los nueve días, presentando una descamación posterior a su resolución **(2,6)**.

La PEAG es una enfermedad de difícil diagnóstico en su etapa inicial y se le puede confundir con un proceso infeccioso; igualmente, su evolución inicial puede parecerse a una reacción por hipersensibilidad a medicamentos tipo DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), en la que la presencia de pústulas es menor o inexis-

tente. Por otra parte, la apariencia clínica de la psoriasis pustulosa es difícil de diferenciar, aunque esta suele ser de curso prolongado y recaídas frecuentes y la dermatosis pustular subcórnea tiene una evolución menos aguda **(1,6)**. Asimismo, la enfermedad de Reiter se diferencia en el compromiso articular, el cual no se presenta en la PEAG, y en las erupciones acneiformes que también presentan pústulas, usualmente con el antecedente de uso previo de corticoides, situación que consiste en el tratamiento de la PEAG y no en su causa **(3)**.

Aunque en la PEAG existen cambios de vasculitis, se debe diferenciar en términos de histología de la púrpura vasculítica. Los casos muy severos pueden parecer necrosis epidérmica tóxica cuando confluyen las pústulas con desprendimiento cutáneo **(1)**.

Tal como ocurrió en el caso de esta paciente, el uso de fenitoína también ha sido mencionado en otros casos con PEAG, reportando reacciones idiosincráticas cutáneas adversas a medicamentos, entre las que se incluyen hipersensibilidad tipo DRESS, exantema máculopapular, síndrome de Steven Johnson y Necrosis epidérmica tóxica **(10,11)**. Además, hay casos de reacciones cruzadas de fenitoína con carbamazepina y fenobarbital con manifestaciones cutáneas **(12)**. No obstante lo anterior, solo hay un caso en la literatura en el que se reporta la asociación de la PEAG con el uso de este medicamento **(13)**.

CONCLUSIÓN

Descontinuar el medicamento es fundamental en el tratamiento; además, el uso de corticoides sistémicos puede ser indicado en los casos que presentan compromiso hepático o sistémico. La formulación de antipiréticos es adecuada según la sintomatología del paciente **(1)**.

La PEAG es una reacción a medicamentos que suele resolverse luego de suspenderse el agente agresor. Existen diferentes fármacos relacionados con su aparición, por ejemplo la fenitoína, como se observa en este caso.

REFERENCIAS

1. **Mockenhaupt M.** Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(2):142-60. <http://doi.org/bkps7n>.
2. **Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC.** Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28(3):113-119. <http://doi.org/dbgwpb>.
3. **Auer-Grumbach P, Pfaffenthaler E, Soyer HP.** Pustulosis acuta generalisata is a post-streptococcal disease and is distinct from acute generalized exanthematous pustulosis. *Br J Dermatol.* 1995;133(1):135-9. <http://doi.org/bwrdpr>.
4. **Mengesha YM, Bennett ML.** Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(6):389-400. <http://doi.org/dbszx9>.
5. **Meadows KP, Egan CA, Vanderhooft S.** Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), an uncommon condition in children: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(5):399-402. <http://doi.org/fkkrdk>.
6. **Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M.** Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15(4):244-9.
7. **Beltraminelli HS, Lerch M, Arnold A, Birchler AJ, Haeusermann P.** Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the anti-fungal terbinafine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2005;152(4):780-3. <http://doi.org/cgg5hd>.
8. **Heymann WR, Manders SM.** Itraconazole-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(1):130-1. <http://doi.org/c4m3dw>.
9. **Cuchía HJ, Arévalo NF, Castellanos HJ.** Pustulosis aguda exantemática generalizada inducida por terbinafina: reporte de un caso. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008 [cited 2016 Sep 22];16(3):214-6. Available from: <https://goo.gl/wGNpmf>.
10. **Sánchez X, Merlano C, Cruz CM.** Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008 [cited 2016 Sep 22];16(3):208-10. Available from: <https://goo.gl/ZI4DLq>.
11. **Maoz KB, Brenner S.** Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: sex and the causative agent. *Skinmed.* 2007;6(6):271-3. <http://doi.org/bw2kzk>.
12. **Mendiratta V, Bhushan P.** Phenytoin-induced DRESS with cross-reactivity to carbamazepine in a 10-year-old Indian child. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):720-1. <http://doi.org/dj5sxd>.
13. **Mallo S, Fernández E, Cardeñoso E, Ingelmo JM, Pascual AM.** Pustulosis aguda exantemática generalizada: aportación de dos casos. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2003 [cited 2016 Sep 22];31(4):246-51. Available from: <https://goo.gl/kTkQah>.