

## CASOS CLÍNICOS

# Pustulosis exantemática generalizada aguda de evolución tórpida asociada a terbinafina

## *Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine with torpid evolution*

Gina Serrano<sup>1</sup>, Eberth Quijano<sup>2</sup>, Manuel Moreno<sup>1</sup>, Oscar Pereda<sup>1</sup>, Florencio Cortez<sup>2</sup>

### RESUMEN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una erupción pustulosa amicrobiana, de inicio agudo y usualmente asociada a la ingesta de fármacos en pacientes sin antecedentes de psoriasis. Se reporta el caso de una paciente mujer de 50 años que presenta lesiones pustulosas sobre placas eritematosas asociadas a la ingesta de terbinafina, quien recibe tratamiento corticoide con remisión del cuadro, pero tres meses después presenta una recurrencia sin ingesta de medicamento.

**Palabras claves:** Pustulosis exantemática generalizada aguda, Terbinafina.

### SUMMARY

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a not microbial pustular rash of acute onset and usually associated with the ingestion of drugs in patients without history of psoriasis. We report the case of a 50 year-old female patient who presented pustular lesions on erythematous plaques associated with the intake of terbinafine, and received corticosteroid treatment with remission of the symptoms, but three months later, she presented a recurrence without medication intake.

**Keywords:** Acute generalized exanthematous pustulosis, Terbinabina.

## INTRODUCCIÓN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es un cuadro infrecuente (en Europa se reportan de uno a cinco casos por millón de habitantes por año). Se trata de una erupción pustulosa amicrobiana, de inicio agudo, en pacientes sin historia previa de psoriasis. Se suele presentar luego de la ingesta de fármacos (90% de casos) y frecuentemente entre el segundo y tercer día de iniciada la administración del mismo; la mayoría es producida por antibióticos, principalmente betalactámicos y macrólidos, otras causas relacionadas son las infecciones virales (enterovirus, coxsackie, echovirus, parvovirus B19, adenovirus, hepatitis B, Epstein Barr y citomegalovirus) y el *Mycoplasma*. Tiene resolución espontánea con descamación que dura de una a dos semanas luego de suspender el fármaco causal.

## CASOS CLÍNICOS

Paciente mujer de 50 años de edad, natural de Piura y procedente del Callao, sin antecedentes de importancia, no psoriasis. Hace cinco meses fue diagnosticada de otomicosis, por lo que recibió tratamiento con terbinafina 100mg cada 12h por una semana, dos semanas luego de suspender el tratamiento nota presencia de lesiones papulares y pustulosas en piernas y pies, indicándosele que reinicie terbinafina 250mg al día por vía oral, pero las lesiones persisten, e incluso aumentan. Al quinto día de tratamiento, las lesiones se extienden bruscamente a todo el cuerpo, por lo que suspende el tratamiento antimicótico. No presenta sensación de alza térmica ni malestar general. Acude a nuestra consulta luego de un mes de enfermedad.

Al examen físico se apreció paciente en aparente regular estado general, afebril, con descamación en cuero cabelludo

<sup>1</sup> Médico residente de Dermatología. Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao-Perú.

<sup>2</sup> Médico dermatólogo asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao-Perú.

(Fotografía 1), pápulas eritematosas en tórax (Fotografía 2) y algunas pústulas en rostro, además de lesiones pustulosas agrupadas sobre placas eritematodescamativas en el resto del cuerpo (Fotografía 3), incluidas plantas (Fotografía 4); todas las lesiones eran pruriginosas. Se apreció también onicolisis a nivel de uñas de manos (Fotografía 5).



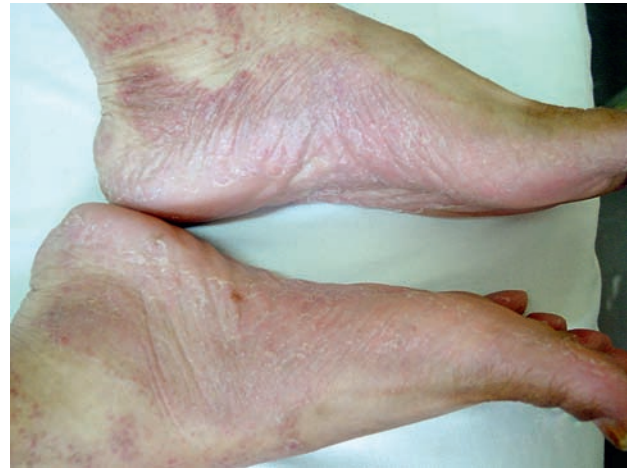
Fotografía 1. Descamación en cuero cabelludo.



Fotografía 2. Pápulas eritematosas y pústulas en tórax.



Fotografía 3. Lesiones pustulosas agrupadas sobre placas eritematodescamativas en muslo.



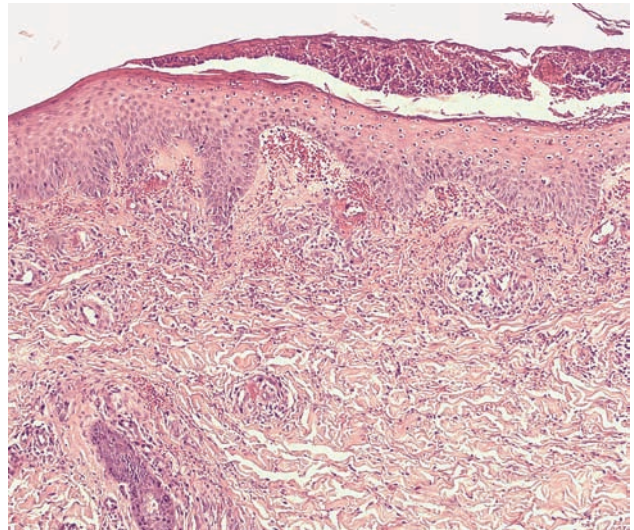
Fotografía 4. Lesiones pustulosas agrupadas sobre placas eritematodescamativas en plantas.



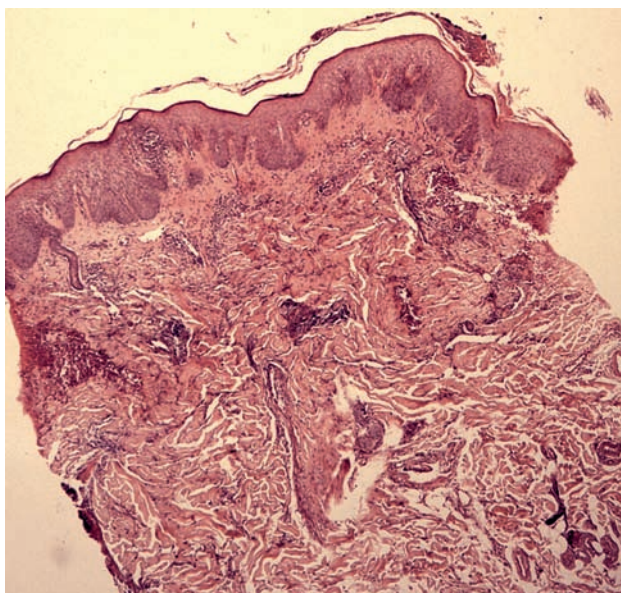


Fotografía 5. Onicolisis en uñas de manos.

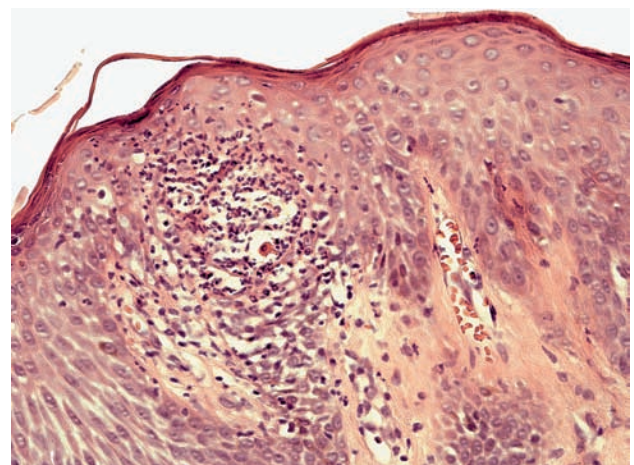
Entre los exámenes auxiliares realizados el hemograma fue normal con leucocitos en  $9\,000/\text{mm}^3$  (neutrófilos 70%, eosinófilos 4%), TGO 23UI, TGP 26UI, y cultivo de pústulas negativo. La biopsia de piel mostró hiperplasia epidérmica psoriasiforme (Fotografía 6), presencia de pústulas subcorneales (Fotografía 7) y pústulas intraepidérmicas (Fotografía 8) asociadas a espongiosis, con capa granulosa conservada, dermis con infiltrado inflamatorio mixto (linfocitos, neutrófilos y algunos eosinófilos), extravasación de glóbulos rojos y vasculitis leucocitoclástica con necrosis fibrinoide (Fotografías 9 y 10).



Fotografía 7. Pústula subcorneal, dermis con infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial con extravasación de hematias. HE 10X.

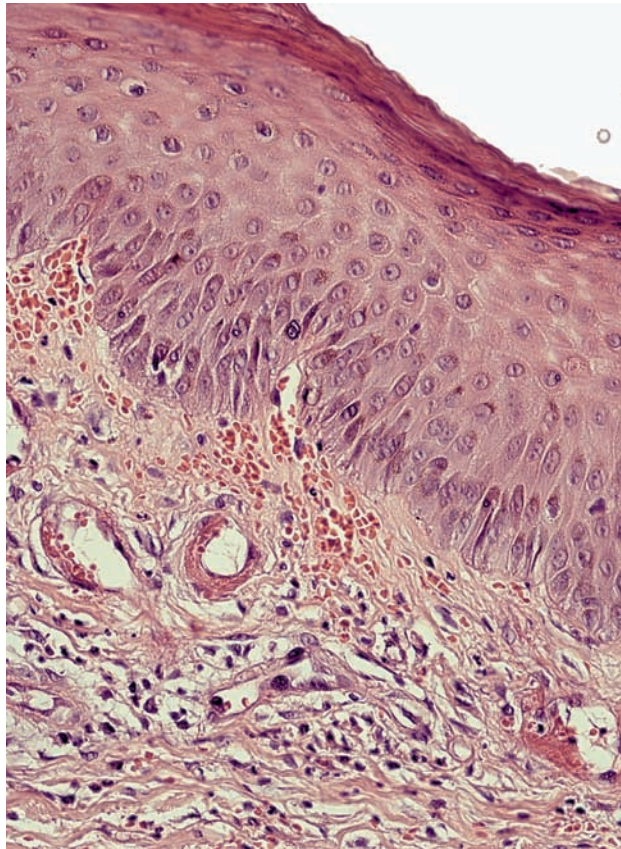


Fotografía 6. Hiperplasia psoriasiforme con infiltrado celular perivascular y perianexial. HE 5X.

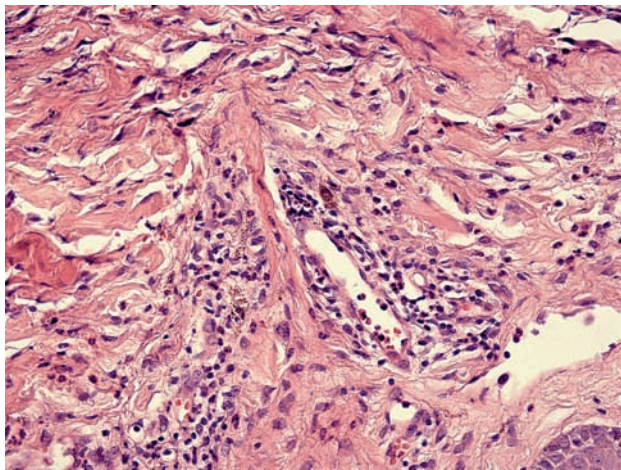


Fotografía 8. Pústula intraepidérmica con espongiosis, queratinocito apoptótico. HE 40X.





Fotografía 9. Vasculitis leucocitoclástica con necrosis fibrinoide, extravasación de glóbulos rojos y presencia de eosinófilos. HE 40X.



Fotografía 10. Vasculitis con necrosis fibrinoide. HE 40X.

La paciente recibió tratamiento con corticoides por vía oral, por una semana y corticoides tópicos durante tres semanas, observándose mejoría de las lesiones; sin embargo luego de tres meses y sin nuevo antecedente de ingesta de medicamento, las lesiones se reactivaron en menor grado,

presentando placas eritematodescamativas pruriginosas principalmente en piernas. Se tomó nueva biopsia donde se observó hiperplasia epidérmica leve, granulosa conservada, escaso infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario.

## DISCUSIÓN

En 1980, en Francia, Beylot y cols introdujo el término pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) para describir casos reportados por Baker y Ryan en 1968 e inició el uso de criterios para el diagnóstico de PEGA<sup>1</sup>. Se trata de un desorden infrecuente, caracterizado por un episodio agudo y de inicio súbito de pústulas estériles, sobre fondo eritematoso, posterior a una infección viral (enterovirus, coxsackie, echovirus, parvovirus B19, adenovirus, hepatitis B, Epstein-Barr y citomegalovirus), a una infección por *Mycoplasma* o a la ingesta de fármacos. Se acompaña de fiebre y se presenta en pacientes sin historia previa de psoriasis, resuelve en algunos días posterior a la suspensión del desencadenante<sup>2</sup>.

La incidencia de PEGA como reacción adversa a medicamentos (90% de casos, principalmente b-lactámicos y macrólidos<sup>3,4</sup>) se estima en Europa en uno a cinco casos por millón de habitantes por año<sup>5</sup>. Los antibacterianos son responsables en el 50% de los casos, y los antimicóticos en 10% estando a la cabeza la terbinafina<sup>3</sup>, un agente fungicida de la familia alilamina ampliamente usado para el tratamiento de onicomicosis y otras infecciones fúngicas. La terbinafina, presenta efectos adversos en 10.5% de pacientes tratados, con efectos cutáneos en 2.3%<sup>6</sup>, que pueden incluir rash, prurito, urticaria, descamación y erupción fija a drogas, entre los más frecuentes, y más raramente reacciones más severas que pueden comprometer la vida del paciente (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica). La terbinafina también ha sido relacionada a empeoramiento de psoriasis en placas y desarrollo de psoriasis pustular de novo<sup>7-11</sup>.

Las manifestaciones cutáneas de PEGA inician mayormente comprometiendo áreas intertriginosas con un eritema edematoso, los pacientes a menudo describen una sensación de prurito o ardor. Sobre este eritema (a menudo extenso) aparecen pronto de decenas a cientos de pústulas estériles no foliculares pequeñas, de 1-5mm de diámetro, principalmente en pliegues para luego extenderse al resto del cuerpo; algunas veces la confluencia de pústulas puede simular un signo de Nikolsky positivo y esto obliga a diferenciar de la necrosis epidérmica tóxica (NET). Se pueden observar otros signos como edema marcado del rostro, lesiones purpúricas (especialmente en piernas), ampollas y vesículas, y lesiones en diana, que no son típicas de PEGA. El compromiso de mucosas (principalmente oral) puede ocurrir en 20% de los casos y es

leve<sup>12</sup>. La signología cutánea casi siempre está acompañada de fiebre (mayor de 38.5°C) y leucocitosis (neutrofilia mayor de 70%), puede estar presente una leve eosinofilia en un tercio de los pacientes<sup>4</sup>. La linfadenopatía ha sido también reportada en algunos casos<sup>13</sup>. Las pústulas resuelven espontáneamente en pocos días (4-10 días) y en casos típicos es seguido por descamación<sup>12</sup>. Las lesiones pueden, a veces, sobreinfectarse y comprometer la vida en pacientes de edad.

La aparición del cuadro relacionado a antibióticos se produce en las primeras 72 horas luego de su administración<sup>14</sup>, otros reportes indican hasta 13 días<sup>15</sup>. Pero en la PEGA asociada a terbinafina, se observa un período de latencia mayor, con rangos que varían de dos a 44 días<sup>3,16-20</sup> y períodos de resolución prolongados, que podrían relacionarse al hecho de que esta droga se puede encontrar en el estrato córneo y uñas hasta 90 días después de su última ingesta<sup>16</sup>. La histopatología típica de PEGA muestra pústulas espongiiformes subcorneales y/o intraepidérmicas, a menudo se observa edema en dermis papilar e infiltrado inflamatorio perivascular con neutrófilos y exocitosis de algunos eosinófilos. La vasculitis leucocitoclástica y fibrinoide puede estar presente, así como queratinocitos necróticos<sup>1,13</sup>, y su presencia ayuda a distinguirla de la psoriasis pustulosa, su principal diagnóstico diferencial. Cambios psoriásicos como acantosis y papilomatosis suelen estar ausentes. Nuestra paciente en la primera biopsia presentó vasculitis fibrinoide y presencia de eosinófilos, la capa granulosa estaba conservada, estos datos son importantes ya que son compatibles con PEGA.

La paciente recibió tratamiento corticoide oral por una semana asociado a corticoides tópicos, con lo que el cuadro mejoró, dejando resequedad principalmente en piernas. Tres meses después las lesiones se reactivaron sin la ingesta previa de terbinafina, cursando con placas eritematodescemativas principalmente en piernas. Lo que nos obligó a considerar la posibilidad de si este evento se trataba de una reactivación de la PEGA posterior a introducción involuntaria de terbinafina<sup>17</sup> (la paciente niega este hecho), si se trataba de una evolución del cuadro a psoriasis, o si la paciente tenía el un cuadro de psoriasis de fondo y que luego de la ingesta de terbinafina se hizo evidente; otra opción era de que nos encontráramos frente a un cuadro de psoriasis latente sobre el que se presenta pustulosis exantemática generalizada luego de la ingesta de terbinafina<sup>11</sup>.

## CONCLUSIÓN

La pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por terbinafina es infrecuente y puede confundirse con otras pustulosis, ya sean infecciosas o estériles, siendo su diagnóstico diferencial principal la psoriasis pustulosa. La histología proporciona datos para el diagnóstico definitivo, pero en los casos de evolución tórpida o prolongada, como el que presentamos, existe la controversia, si sólo se trata de la PEGA o se trata de una evolución de PEGA a psoriasis en una paciente que ya tenía factor predisponente, y ahí es que radica la importancia del caso, siendo éste el primer reporte de PEGA asociado a terbinafina en nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEYLOT C, DOUTRE MS, BEYLOT-BARRY M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15(4):244-9.
2. DIEZ E, CARMENA R, RIVAS M, APARICIO S, HARTO A. Pustulosis exantemática aguda generalizada. Presentación de dos casos. *Rev Clin Esp*. 2001;201(8):492-3.
3. BELTRAMINELLI HS, LERCH M, ARNOLD A, BIRCHER AJ, HAEUSERMANN P. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafina: case report and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2005;152(4):780-3.
4. ROUJEAU JC, BIOULAC-SAGE P, BOURSEAU C, GUILLAUME JC, BERNARD P, LOK C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991;127(9):1333-8.
5. BACHOT N, ROUJEAU JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(8):561-72.
6. MCCLELLAN KJ, WISEMAN LR, MARKHAM A. Terbinafina. An update of its use in superficial mycoses. *Drugs*. 1999;58(1):179-202.
7. GUPTA AK, SIBBALD RG, KNOWLES SR, LYNDE CW, SHEAR NH. Terbinafina therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: four case reports and a review of drug-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(5 Pt 2):858-62.
8. TOKUYAMA Y, SENOH A, SETSU N, IWATSUKI K. Pustular psoriasis induced by terbinafina: differential diagnosis from acute generalized exanthematous pustulosis. *Eur J Dermatol*. 2008;18(6):725-6.
9. SZEPIETOWSKI JC. Terbinafina exacerbates psoriasis: case report with a literature review. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2003;11(1):17-21.
10. LE GUYADEC T, SAINT-BLANCARD P, BOSONNET S, LE VAGUERESSE R, LANTERNIER G. Oral terbinafina-induced

- plantar pustular psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127(3):279-81.
11. KATUGAMPOLA GA, LANIGAN SW. Terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis in a psoriatic patient. *J Dermatol Treat.* 1999;10(4):283-5.
  12. 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):113-9
  13. EECKHOUT I, NOENS L, ONGENAE K, AL SARRAF Z, SCHELFHOUT A, NAEYAERT JM. Acute generalized exanthematic pustulosis: a case with a lymphoma-like presentation. *Dermatology.* 1997;194(4):408-10.
  14. MCKENNA JK, LEIFERMAN KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(3):399-423.
  15. 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):363-5.
  16. LOMBARDO M, CERATI M, PAZZAGLIA A. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):158-9.
  17. GRÉCO M, PLANTIN P. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by terbinafine with involuntary positive reintroduction. *Eur J Dermatol.* 2005;15(2):116.
  18. HALL A, TATE B. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with oral terbinafine. *Australas J Dermatol.* 2000;41(1):42-5.
  19. TABERNER R, PUIG L, GILABERTE M, ALOMAR A. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine. *Eur J Dermatol.* 2003;13(3):313-4.
  20. RUBEGNI P, MANDATO F, SBANO P, FIMIANI M. Terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2008;143(2):151-5