

AGEP sistémico, un diagnóstico oculto en una falsa psoriasis paradójica por anti-TNF

V. Parra Izquierdo¹, H. D. Aguirre², R. A. Daza³, S. A. Mora⁴, E. Peñaranda⁵

¹Médico Internista, Residente de Reumatología, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

²Médico Internista, Universidad de la Sabana, Chia Colombia.

³Médico Residente de Medicina Interna, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

⁴Médico Internista Reumatólogo, Director del Departamento de Reumatología, Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá, Colombia.

⁵Médico Dermatólogo, Director del Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá, Colombia.

Resumen

La pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, *en inglés*) es una enfermedad poco frecuente, causada por drogas, caracterizada por aparición aguda de numerosas pústulas estériles en una base eritematosa, asociada en ocasiones a fiebre y leucocitosis, en algunos casos puede causar un compromiso de piel severo pero que resuelve rápidamente con la suspensión del fármaco sin tratamiento especial requerido. Puede confundirse con otras entidades como la psoriasis pustular e inusualmente produce compromiso sistémico. Presentamos un caso de AGEP secundario a terapia anti-TNF con compromiso sistémico.

Palabras clave: Dermatitis inducida por drogas, psoriasis pustular, pustulosis exantemática generalizada aguda, anticuerpo monoclonal.

Abstract

The acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP, *in english*) is a rare disease caused by drugs, characterized by acute onset of numerous sterile pustules on an erythematous base, sometimes associated with fever and leukocytosis, in some cases may cause a severe skin involvement reaction but solved quickly with the drug suspension without special treatment required. It can be confused with other entities such as pustular psoriasis and unusually produce systemic involvement. We present a case of secondary to anti-TNF therapy AGEP systemic involvement.

Key words: Drug-induced dermatosis, pustular psoriasis, acute generalized exanthematous pustulosis, antibodies monoclonal.

Correspondencia

E-mails: vivipaz16@hotmail.com - hernan-aguirre@hotmail.com -
rodridf_5@hotmail.com - sergiomora3@yahoo.com -
djmc_recording@hotmail.com

Introducción

La pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, *en inglés*) es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1 a 5 casos por millón de habitantes por año¹, producida por diferentes tipos de fármacos, aunque también puede ser generada por diferentes tipos de infecciones o dermatitis de contacto²⁻⁴. La justificación para abordar esta entidad es, en primer lugar, su evolución aguda posterior a la administración de múltiples drogas; segundo, por la aparición de numerosas pústulas estériles del tamaño de la cabeza de un alfiler acompañado de fiebre y leucocitosis que pueden producir compromiso sistémico, aunque éste es inusual, pero cuando no se detecta y no se realiza el manejo adecuado puede llegar a comprometer la vida del paciente sobre todo en aquellos pacientes ancianos y con comorbilidades⁵. Clínicamente puede ser confundida con otras entidades causadas por drogas, por tanto hay que excluir otros diagnósticos diferenciales^{6,7} que se caractericen por lesiones pustulosas, en este caso con psoriasis pustulosa, ya que presentamos un caso de una paciente con artritis reumatoidea en manejo con certolizumab sin antecedente de psoriasis, quien presenta un compromiso en piel con lesiones en placa pustulares que podrían confundirse clínicamente con psoriasis paradójica por anti-TNF.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente femenina de 22 años de edad quien tiene diagnóstico hace 3 años de artritis reumatoidea con factores de mal pronóstico, dados por factor reumatoide, anticuerpos anticitrulinas positivos y elevados, además de marcadores inflamatorios altos (ver Tabla 1), sin comorbilidades asociadas. Se inició tratamiento con metotrexato (MTX) con el que presentó intolerancia a su administración oral y subcutánea por lo cual se suspendió y se inició leflunomida (LEF) 20 mg día, un año previo a la aparición de lesiones en piel, además, sin obtener una res-

Fecha	Tipo de examen			
	Función hepática	Marcadores inflamatorios	Otros	Factor reumatoideo/ Anti CCP
3 años antes del evento índice	TGO: 23U/L TGP: 35U/L	PCR: 224mg/L (VN: 0-6) VSG: 35mm/hora (VN: 0-20)	ANAS, ANCAS: (-) CH: normal Azoados: normal	6400 U/ml (VN: 0-18 U/ml)
1 años antes del evento índice	TGO: 19U/L TGP: 47U/L	VSG: 2mm/hora	CH: normal BUN: normal	

TGO: transaminasa glutámico oxalacética o aspartato aminotransferasa, TGP: transaminasa glutámico pirúvica o alanino aminotransferasa, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, CH: cuadro hemático, Anti CCP: anticuerpos anticitrulina, ANAS: anticuerpos antinucleares, ANCAS: anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos, BUN: nitrógeno ureico en sangre.

Tabla 1. Laboratorios históricos.

puesta completa en monoterapia y se anexó certolizumab pegol 400 mg subcutáneo (sc) mensual, 6 meses antes de la presencia de lesiones en piel y con última aplicación 10 días antes de nuestra valoración, siendo solo estos dos los medicamentos que usaba la paciente.

Al ingreso a nuestra consulta, relata una semana de aparición de lesiones en piel de rodillas, codos y abdomen que iniciaron con pequeñas pústulas, eritema, prurito, y posteriormente confluyen para formar placas con descamación (ver Figura 1); no relata fiebre, síntomas respiratorios, ni sinovitis o artralgias.

A pesar de esto se mantenía en remisión de la enfermedad con DAS 28 PCR de 1,36.

Para ese momento se sospecha psoriasis paradójica por anti-TNF, y se solicitan exámenes (ver Tabla 2), se solicita serología para virus hepatotropos que son negativos; llama la atención la elevación de transaminasas en rangos necroinflamatorios, fosfatasa alcalina elevada (FA), la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAS) y anticuerpos antimitocondriales (AMA), con serologías para citomegalovirus y Epstein Barr negativas. Ante estos hallazgos se sospecha la posibilidad de psoriasis paradójica variedad pustulosa por anti-TNF asociada a hepatitis autoinmune o síndrome de sobreposición hepática con hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria, razón por la que se realizan biopsias de piel donde se aprecian en la epidermis algunos queratinocitos necróticos, en dermis se aprecian vasos tortuosos con infiltrado perivascular de linfocitos y algunos eosinófilos, y de hígado observándose espacios porta con marcada expansión inflamatoria con edema e



Figura 1. Lesión en rodilla izquierda, con lesión tipo placa descamativa con micro pústulas, en proceso de resolución, sin signo de Auspitz.

Día de ingreso	Bilirrubina total: 0,60 mg/dl Albúmina: 3,97g/dl TGO: 203U/L TGP: 460U/L FA: 295UI/L GGT: 112U/L VN: (7-64) INR: 1,07 PCR: 38,6 mg/L Uroanálisis: normal	CH: normal BUN: normal AG HBs: (-) Anti HVC: (-) Anti coreIgM: (-) ANAS: 1/160 homogéneo AMA: 1/160 ASMA: (-) ESP: normal RPR: No reactivo VIH: no reactivo IgM toxoplasma: no reactivo IgM CMV: negativo IgM Epstein Barr: negativo
Día de egreso	TGO: 203U/L TGP: 132U/L FA: 295UI/L	INR: 1,1

FA: fosfatasa alcalina, AG HBs: antígeno superficie hepatitis B, Anti HVC: anticuerpos virus hepatitis C, RPR: prueba de reagin plasmática, AMA: anticuerpos antimitocondriales, ASMA: anticuerpos antimúsculo liso, GGT: gamma glutamiltransferasa, ESP: extendido de sangre periférica, INR: international normalized ratio, VIH: virus de inmunodeficiencia adquirida, CMV: citomegalovirus.

Tabla 2. Laboratorios de hospitalización.

infiltrado mononuclear linfocitario con numerosos eosinófilos que permean al interface, ambos hallazgos que descartan lo anterior, la hipótesis diagnóstica inicial, y coinciden en el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad muy probablemente asociada a medicamentos (ver Figuras 2 y 3), con el paso de días posterior a la suspensión de los dos medicamentos, las lesiones de piel mejoran totalmente y también descienden las transaminasas, confirmando un caso de hipersensibilidad medicamentosa tipo AGEP con compromiso sistémico posiblemente asociado a anti-TNF.

Discusión

La pustulosis exantemática aguda es un desorden poco común caracterizado por episodios agudos de lesiones pustulosas estériles descrito desde 1980 en Francia por Beylot y cols.⁸, quien introdujo el término de AGEP para describir casos anteriormente informados por Baker & Ryanen 1968 y estableciendo los siguientes criterios^{2,7}:

- 1- Criterio clínico: Erupción cutánea aguda en individuos sin antecedentes de psoriasis, que se produce después de una infección o uso de drogas, con curación espontánea.
- 2- Criterio histológico: Existencia de vasculitis asociada con pústulas no foliculares subcorneales.

En 1991, Roujeau y cols. caracterizaron mejor esta entidad y postularon su independencia de la psoriasis pustulosa⁹. Dentro de la etiopatogénesis se han encontrado en el 87% de los casos asociación con medicamentos, entre los que se encuentran los betalactámicos en primer lugar, seguidos de macrólidos, sulfamidas, quinolonas, terbinafina, hidroxiclороquina, antagonistas de canales del calcio (diltiazem), carbamazepina, alopurinol, inhibidores de las

proteasas, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol^{3,10}. El inicio del cuadro suele ser en promedio 5-7 días luego de recibir el medicamento³. En el caso de nuestra paciente quien recibía manejo para su artritis reumatoidea con leflunomida y certolizumab, no se encontraron reportes de AGEP con leflunomida y en cuanto a la terapia biológica se identificaron dos casos, uno recibiendo etanercept¹¹ y otro en manejo con tocilizumab¹², quienes mejoraron al suspender el medicamento, no hay reportes con el uso de certolizumab siendo éste el primer caso descrito en la literatura. Adicionalmente al uso de medicamentos, se han documentado causas secundarias de etiología viral hasta en el 25% de los casos, hay reportes por parte de Haro-Gabaldon y cols., en 1996, quien describió un caso de AGEP en un paciente con diagnóstico de citomegalovirus, en algunos estudios se observó seroconversión para enterovirus en particular *Coxsackie A9* y *Echovirus 11* y 30 y serología positiva también para hepatitis B y Epstein Barr virus^{2,9}. En el caso de infecciones bacterianas, se ha relacionado la infección por *Escherichia coli*, *Clamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Echinococcus granulosus*; en un pequeño porcentaje de pacientes puede haber asociación a otras causas, como son las picaduras de araña; metales pesados (mercurio), suplementos dietarios, quimioterapia, radiación, exposición con PUVA^{4,13}, luz ultravioleta y en algunos reportes puede ser explicado por la existencia ocasional de vasculitis leucocitoclastica¹⁴.

Dentro de las manifestaciones clínicas en AGEP están la aparición de por lo menos decenas de pequeñas pústulas no foliculares estériles, algunas confluentes, que surgen con rapidez de manera difusa y a veces con un fondo eritematoso y edematoso que puede estar acompañado de prurito y ardor. Típicamente se encuentran en pliegues corporales como en el área inguinal, axilar y área submamaria, aunque también pueden haber casos con distribución más irregular en parches. La afectación mucosa es excepcional y si está presente es leve y se limita usualmente a la cavidad oral. En las palmas, puede presentarse lesiones en diana atípicas y más raramente también puede haber púrpura, edema facial y linfadenopatías. En el caso de nuestra paciente, presentó lesiones en placa psoriasiformes de tipo pustuloso las cuales fueron un factor de confusión dado que podría considerarse teniendo el antecedente del uso de anti-TNF una psoriasis paradójica; sin embargo, en AGEP puede presentarse confusión con esta entidad, incluso en 1980, Beylot y cols. mencionó que, en algunos casos, AGEP puede manifestarse como una psoriasis inicial, que no es considerada si no hay recurrencia de la lesión psoriasiforme dentro de los dos años siguientes⁷. Las manifestaciones cutáneas son a menudo acompañadas de síntomas sistémicos tales como fiebre alta, neutrofilia (en el 80% de los casos) y leve eosinofilia (en el 30% de los casos)⁹. La disfunción orgánica es muy rara, puede ocurrir insuficiencia renal aguda leve en 1/3 de los pacientes¹⁵ e incluso se han descrito casos de disfunción hepática^{15,16}, como en el caso de nuestra paciente.

Cuando las características clínicas no son claras se

recomienda el uso de biopsia de piel, evidenciándose pústulas subcorneales y/o hallazgos espongióticos intraepidérmicos, la dermis papilar a menudo muestra un edema marcado. Otros cambios en la dermis muestran infiltrados neutrofílicos, principalmente perivasculares, con un número variable de eosinófilos¹⁷ y, a veces, la extravasación de eritrocitos.

La fisiopatología de AGEP no está del todo clara, se considera una reacción de hipersensibilidad tipo IV en las que las células T cooperadoras reconocen los antígenos presentados sobre los complejos mayores de histocompatibilidad ya sea de tipo I o II, las células presentadoras

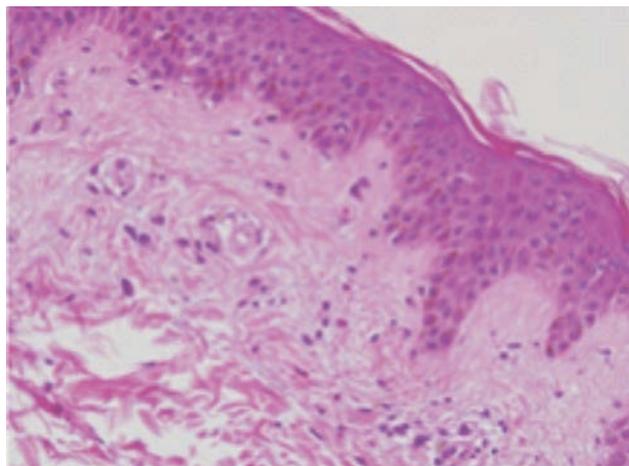


Figura 2. Biopsia de piel, tinción (H&E), en la epidermis algunos queratinocitos necrótico, en dermis se aprecian vasos tortuosos con infiltrado perivascular de linfocitos y algunos eosinófilos, con elementos compatibles con exantema de hipersensibilidad muy probablemente a medicamentos.

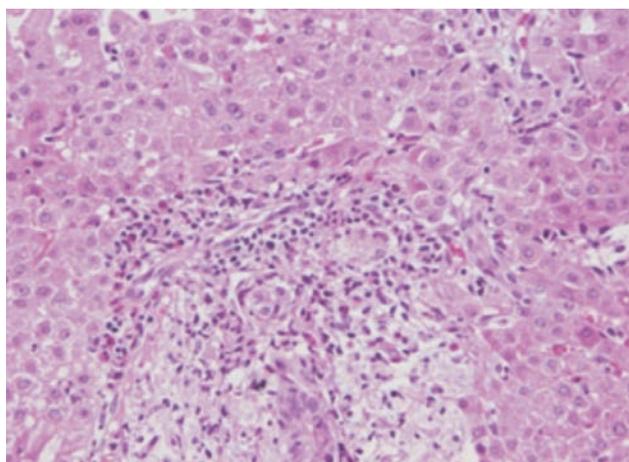


Figura 3. Biopsia de hígado, tinción (H&E). Se observan espacios porta con marcada expansión inflamatoria con edema e infiltrado mononuclear linfohistiocitario con numerosos eosinófilos que permean al interface, hallazgos correspondientes a hepatitis crónica, originada por hipersensibilidad a medicamentos.

de antígeno y los macrófagos secretan una gran cantidad de interleuquinas (IL) como la IL-12 que estimula aún mas linfocitos T específicos que tienen un rol fundamental, produciendo grandes cantidades de citoquinas que atraen neutrófilos (como la IL-8), contribuyendo a la acumulación de neutrófilos en las lesiones. Los linfocitos T CD4+ y CD8+ serían los responsables de la formación de vesículas y posteriormente la aparición de PMN las “convertiría” en pústulas. El papel patogénico de los queratinocitos estaría dado por la expresión de citoquinas que atraen PMN^{4,18}. También puede sugerirse un mecanismo similar a la dermatitis pustulosa, que se ha reportado posterior al inicio de terapia anti-TNF en la cual el bloqueo del TNF alfa puede producir una sobreexpresión aberrante de altos niveles de Interferón alfa a nivel de los tejidos predispuestos y de esta manera producir las lesiones en piel¹⁹.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y por los hallazgos histopatológicos, sin embargo, debe diferenciarse de múltiples entidades como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) que tiene pústulas confluentes de mayor tamaño y pueden imitar un signo de Nikolski positivo²⁰, adicionalmente porque se han reportado casos con características tanto de AGEP y SSJ/NET²¹; en cuanto a los hallazgos histológicos el desprendimiento de la epidermis es más superficial en AGEP que en SSJ/NET y el compromiso de la mucosa es mucho menos pronunciado en AGEP²⁰. La psoriasis pustulosa también puede ser un punto de debate para la diferenciación del AGEP, ya que las características clínicas e incluso histológicas pueden ser similares, la psoriasis también puede ser desencadenada por medicamentos como en AGEP e incluso puede presentarse una psoriasis paradójica por ciertos medicamentos como los anti-TNF como en el caso de nuestra paciente; sin embargo, aunque los hallazgos histológicos son similares, en psoriasis usualmente se documenta cambios como acantosis y papilomatosis⁷. El síndrome de hipersensibilidad a fármacos, también denominado DRESS, además puede presentar pápulo-vesículas y/o pápulo-pústulas aunque suelen ser muy inusuales. En esta reacción sistémica, los pacientes sufren de fiebre y linfadenopatía, eosinofilia, linfocitos atípicos y con frecuencia afectación grave de órganos internos, especialmente dado por hepatitis, nefritis, miocarditis, neumonitis y otros. La gravedad de la enfermedad es a menudo de curso prolongada, incluso después de la retirada del agente causal, lo cual hace más fácil de distinguir esta entidad con AGEP. Otras entidades con las cuales se debe realizar diagnóstico diferencial es con pénfigo por IgA, síndrome de Sneddon-Wilkinson, pénfigo herpetiforme, síndrome de Sweet pustuloso y vasculitis con formación de pústulas^{4,22,23}.

En cuanto al tratamiento, en la mayoría de los casos la retirada del medicamento conduce a la resolución rápida de las lesiones, pueden administrarse antihistamínicos o corticoides tópicos para aliviar los síntomas. Los corticoides sistémicos pueden ser una alternativa, acortando el tiempo de evolución de la enfermedad, aunque generalmente no son necesarios^{3,4}. El pronóstico es en general

bueno, con una mortalidad aproximada del 2% y resolución del cuadro dentro de las siguientes dos semanas, pero existen casos graves, sobre todo en pacientes de edad avanzada⁴.

Conclusión

AGEP es una reacción cutánea principalmente secundaria a drogas que, en algunos casos como en el de nuestra paciente, puede presentar un compromiso severo por disfunción orgánica y puede ser confundida con otras entidades con hallazgos pustulares y debe ser sospechada adicionalmente con el uso de terapia biológica.

Por primera vez en la literatura, describimos este tipo de reacción asociada a certolizumab pegol, pero somos conscientes de que no se debe dejar de lado una mínima, pero también probable, causada por leflunomida y que por tanto debe ser tenida en cuenta en los diagnósticos diferenciales de reacciones adversas asociadas a este fármaco.

Bibliografía

1. 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.
2. Haro-Gabaldon V, Sanchez-Sanchez-Vizcaino J, Ruiz-Avila P, Gutierrez-Fernandez J, Linares J, Naranjo-Sintes R. Acute generalized exanthematous pustulosis with cytomegalovirus infection. *Int J Dermatol.* 1996;35(10):735-7.
3. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157(5):989-96.
4. Speckaert MM, Speckaert 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.
5. Sidoroff A. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:139-48.
6. 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.
7. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15(4):244-9.
8. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. [Acute generalized exanthematous pustuloses (four cases) (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol.* 1980;107(1-2):37-48.
9. 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.
10. Saissi EH, Beau-Salinas F, Jonville-Bera AP, Lorette G, Autret-Leca E. [Drugs associated with acute generalized exanthematous pustulosis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130(6-7):612-8.
11. Kavala M, Zindanci I, Turkoglu Z, Can B, Kocaturk E, Senol S, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by etanercept: another dermatologic adverse effect. *Case Rep Dermatol Med.* 2013;2013:601412.
12. Izquierdo JH, Bonilla-Abadia F, Ochoa CD, Agualimpia A, Tobon GJ, Canas CA. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis due to Tocilizumab in a Rheumatoid Arthritis Patient. *Case Rep Rheumatol.* 2012;2012:517424.
13. Bonnetblanc JM, Combeau A, Dang PM. [Hydroxychloroquine-puvatherapy photoinduced acute generalized exanthematous pustulosis]. *Ann Dermatol Venereol.* 1995;122(9):604-5.
14. Tan RS. Acute generalized pustular bacterid. An unusual manifestation of leukocytoclastic vasculitis. *Br J Dermatol.* 1974;91(2):209-15.
15. Eeckhout I, Noens L, Ongenaes K, al Sarraf Z, Schelfhout A, Naeyaert JM. Acute generalized exanthematous pustulosis: a case with a lymphoma-like presentation. *Dermatology.* 1997;194(4):408-10.
16. A L Scaglione MT, A Guglielmone, C M Velázquez, V Dilsizian. Pustulosis exantemática aguda generalizada asociada a Epstein Barr: A propósito de un caso. *Revista Argentina de Dermatología.* 2008;89(4).
17. Burrows NP, Russell Jones RR. Pustular drug eruptions: a histopathological spectrum. *Histopathology.* 1993;22(6):569-73.
18. Pichler W. Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation. 2015:168-89.
19. de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):223-31.
20. Cohen AD, Cagnano E, Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol.* 2001;40(7):458-61.
21. Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, Gaber G, Marsch W, Fischer M. Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: response to antitumour necrosis factor-alpha antibody infliximab: report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21. Netherlands 2007. p. 717-9.
22. Rockl H. [Leukocytoclastic vasculitis due to drug allergy presenting as generalized pustular exanthema]. *Hautarzt.* 1981;32(9):467-70.
23. Strutton G, Weedon D, Robertson I. Pustular vasculitis of the hands. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(2 Pt 1):192-8.