



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTAS AL DIRECTOR

Pustulosis exantemática generalizada aguda simulando necrólisis epidérmica tóxica: forma combinada



Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Simulating Toxic Epidermal Necrolysis: Overlapping Processes

Sra. Directora:

Leímos con interés el artículo publicado por Horcajada-Reales et al.¹, en ACTAS DERMO-SIFILIOGRÁFICAS en el cual se comunicaban 2 casos de formas solapadas entre la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Nosotros hemos tenido la experiencia de un caso similar que nos gustaría compartir.

Tanto la PEGA como la NET, son 2 entidades bien definidas que se encuentran dentro del grupo de las toxicodermias graves. A pesar de que cada una tiene una presentación clínica característica, así como una patogenia, un pronóstico y un tratamiento distintos, pueden existir pacientes en los que la diferencia entre un proceso u otro sea difícil, y que pueden conducir a un diagnóstico clínico erróneo.

La PEGA es un cuadro cutáneo que habitualmente tiene buen pronóstico. Su instauración suele ser rápida y se caracteriza por la presencia de una erupción pustulosa, que cursa con fiebre y leucocitosis con neutrofilia. En la biopsia cutánea se aprecia una pústula subcórnea.

A diferencia de la PEGA, la NET suele afectar a mucosas y presenta fiebre y malestar generalizado que precede a la aparición del exantema eritemato-violáceo con despegamiento de la piel. La histopatología muestra necrosis epidérmica con apoptosis de los queratinocitos.

Nuestro caso trata de una mujer de 82 años, sin alergias conocidas, que ingresó en el hospital por fiebre de 39 °C, elevación de cifras de transaminasas GGT (494 U/l), FA (364 U/l), GOT (91 U/l) y GPT (99 U/l), y un exantema violáceo de predominio en el tronco, con despegamiento de la piel en algunas zonas y signo de Nikolski positivo (figs. 1A y B).

Dos semanas antes había presentado un cuadro de gastroenteritis aguda autolimitada que se trató con trimetoprima-sulfametoxazol. Entre sus antecedentes personales solo destacaba una dislipemia.

Ante la sospecha de infección de origen biliar se pautó tratamiento con piperacilina-tazobactam, en la colangiografía resonancia magnética se apreció una mínima ectasia de vía

biliar extrahepática. Los hemocultivos fueron negativos, en el urocultivo se aisló *Enterococcus faecalis*. Las serologías de VIH y hepatitis A, B y C fueron negativas.

Ante la sospecha de NET secundaria a sulfametoxazol o cotrimoxazol se pautaron corticoides (prednisona 60 mg/día durante 5 días) e inmunoglobulinas intravenosas (1 g/kg/día durante 2 días) con excelente respuesta clínica (resolución completa del cuadro en 8 días).

El estudio histológico reveló la presencia de pústulas subcórneas, con abundantes neutrófilos, siendo esta histología compatible con una pustulosis exantemática generalizada (fig. 1C).

Existe controversia acerca de que las reacciones cutáneas adversas graves a fármacos puedan combinarse entre sí. Aunque sean enfermedades diferentes pueden mostrar aspectos clínicos similares y algunos mecanismos fisiopatológicos pueden ser comunes.

La PEGA puede cursar con lesiones vesículo-ampollosas que simulan a una NET². Asimismo hay formas de NET con pústulas o ampollas.

Hay descritos casos de pacientes que comenzaron como una PEGA y evolucionaron a una NET¹. Otros casos, como el que se presenta, tienen una clínica de NET con histología de PEGA.

Existen publicados 17 casos, de los cuales la mayoría están relacionados con el uso de antibióticos¹.

Las principales diferencias entre PEGA y NET se describen en la tabla 1³.

En cuanto a la patogenia⁴, parece claro que ambas son 2 reacciones de hipersensibilidad (RHS) tipo IV, que se diferencian en el tipo de linfocito T que activan. Inicialmente ambas presentan una fase de citólisis de queratinocitos producida por linfocitos TCD8. Posteriormente, ambas se diferencian tomando 2 vías específicas. Por un lado en la PEGA se activan linfocitos TCD4 que producen IL8, IL17 e IL36 que reclutan neutrófilos y llevan a la formación de pústulas (RHS tipo IVd)⁵.

Por otro lado, en la NET los linfocitos TCD8 liberan perforina y granzima B desencadenándose una apoptosis masiva de queratinocitos mediante la activación del receptor Fas/Fas-ligando y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) (RHS tipo IVc). Las últimas investigaciones se centran en la demostración de determinados antígenos leucocitarios humanos (HLA) fármaco-específicos, que predisponen a una susceptibilidad genética al desarrollo de NET en caso de ocurrir la combinación de un determinado alelo HLA con su fármaco específico⁵.

En el caso de las formas solapadas, es probable que ocurra una reacción de hipersensibilidad combinada entre las 2 anteriores.

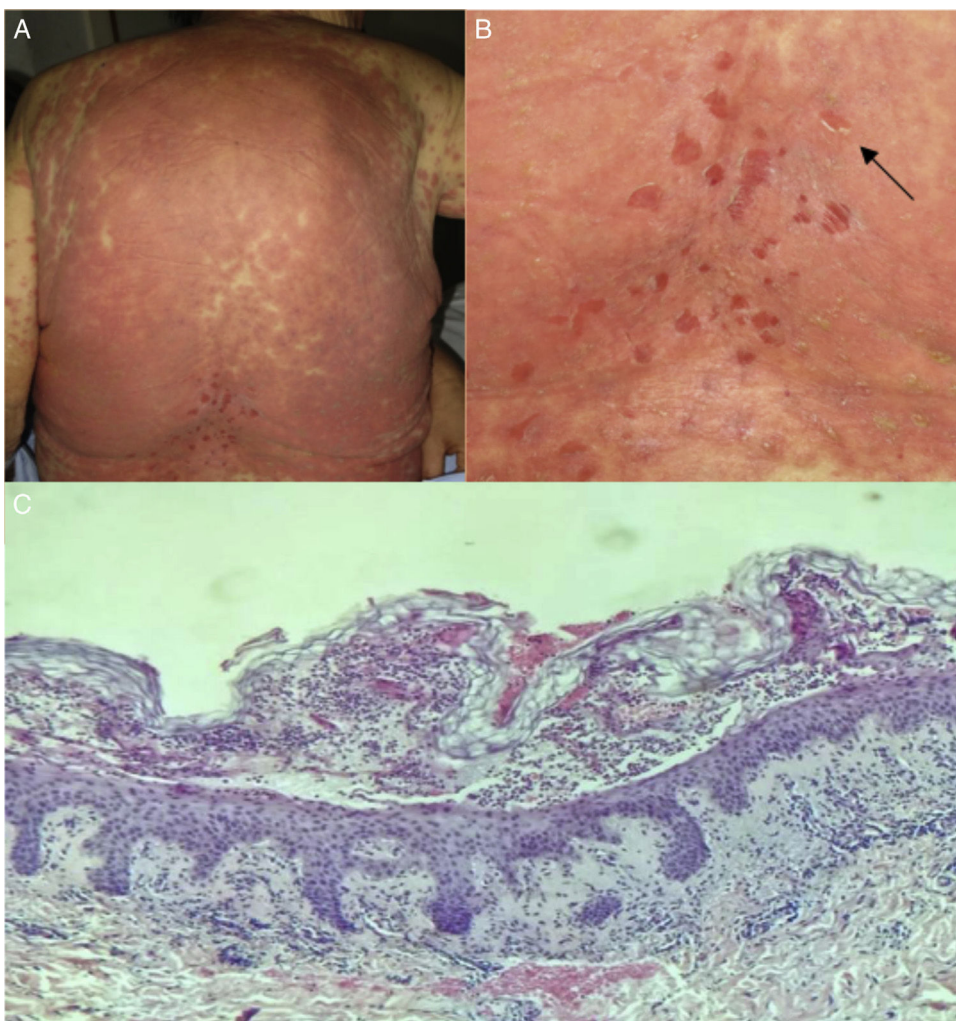


Figura 1 A y B) Áreas eritematovioláceas en la espalda, y signo de Nikolski positivo (flecha). C) Pústula subcórnea con abundantes neutrófilos (hematoxilina-eosina x200).

Tabla 1 Principales diferencias entre PEGA y NET

Variable	PEGA	NET
Localización	Flexural	Generalizada
Pústulas	Sí	No
Nikolsky ⁺	Raro	Frecuente
Afectación mucosa	+ mucosa oral	++++
Fiebre	A veces	Frecuente y alta
Análítica sanguínea	Neutrofilia	Neutropenia. Elevación de transaminasas
Tiempo de latencia	Horas, días	2-3 semanas
AP	Pústulas subcórneas	Necrosis epidérmica
Tratamiento	Suspender el fármaco	Suspender el fármaco. Ig iv
Recuperación	Quince días	3-6 semanas
Mortalidad	Infrecuente	30%

AP: anatomía patológica; NET: necrólisis epidérmica tóxica; PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda.

En la mayoría de casos combinados la evolución clínica es de PEGA. Sin embargo algunos casos han cursado con lesiones cutáneas extensas, con afectación multiorgánica e incluso la muerte⁶.

El reconocimiento de estos casos es importante ya que dada su mayor gravedad deberían manejarse como una NET.

Bibliografía

1. Horcajada-Reales C, Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández R. Toxicodermias graves: ¿existen las formas combinadas? *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:23-33.
2. Torregrosa-Calatayud JL, Victoria-Martínez a M, García-Cadavia J, Alegre de Miguel V. Pustulosis exantemática aguda generalizada con mucositis y dermatitis exfoliativa generalizada simulando una necrólisis epidérmica. *Piel.* 2015;30:198-200.
3. Peermohamed S, Haber RM. Acute generalized exanthematous pustulosis simulating toxic epidermal necrolysis: A case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2011;147:697-701.
4. Van Hattem S, Beerhuizen GI, Kardaun SH. Severe flucloxacillin-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP),

with toxic epidermal necrolysis (TEN)-like features: Does overlap between AGEP and TEN exist. *Clinical report and review of the literature.* *Br J Dermatol.* 2014;171:1539–45.

5. Hoetzenecker W, Nageli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: Current understanding. *Semin Immunopathol.* 2016;38:75–86.
6. Krishna SM, Malakouti N, Ortega-Loayza AG, Brinster NK. A rapidly progressive and fatal case of atypical acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:e89–90.

J. García Abellan^{a,*}, J. Matarredona Catala^b,
A. Jaen Larriue^b e I. Valencia Ramrez^c

^a *Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España*

^b *Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España*

^c *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiergarciaabellan@hotmail.com (J. García Abellan).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.10.016>
0001-7310/

© 2017 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mancha de vino de Oporto adquirida: no es una simple mancha!



Acquired Port-Wine Stain: Not a simple stain!

Sra. Directora:

Hemos leído con interés la serie de casos de manchas de vino de Oporto adquiridas (Port-Wine Stain [PWS]) en 3 niños sanos (2 mujeres y un varon) de Milln-Cayetano et al.¹ publicados en la revista *ACTAS DERMO-SIFILIOGRÁFICAS*. En ella los autores declaran que: «la malformación capilar adquirida puede considerarse simplemente como una malformación capilar de inicio tardío con un período de latencia variable». Sin embargo, la PWS no es tan «simple» como indican los autores pues subestiman aquellas enfermedades que se asemejan a la PWS.

La morfea lineal es un tipo de morfea que puede afectar a toda una extremidad y seguir las líneas de Blaschko. Los niños son más propensos a tener morfea lineal en la cara que los adultos². En muchos casos, la piel afectada es inicialmente eritematosa pudiendo asemejarse a una PWS. Se cree que en su patogenia estn involucrados el daño vascular, —como las heridas microvasculares—, y la activación de las células T —con la consiguiente producción anormal de colágeno por parte de los fibroblastos—³. Nijhawan et al.⁴ refirieron 4 casos que se habían manifestado en parches eritematosos de apariencia vascular semejantes a la PWS. Tres lesiones estaban localizadas en la cara y una en la pierna. Las biopsias iniciales de 2 pacientes mostraron vasos dérmicos telangiectásicos congruentes con PWS; sin embargo, en biopsias posteriores se observaron fibrosis dérmica con infiltrados linfocitarios en parche, congruentes con un cuadro de morfea. El diagnóstico definitivo de morfea se alcanzó entre los 6 meses a los 3 años tras el inicio de la PWS adquirida. Por otro lado, son raros los casos en los que se ha descrito inflamación perineural como característica histopatológica temprana de la morfea⁵. Singh et al.⁶ notificaron 2 casos de

morfea con cambios escleróticos mínimos en estadios iniciales, acompañados de infiltrado linfoplasmocítico peri- e intraneural. De acuerdo con Nijhawan et al.⁴, la existencia de una marcada inflamación perineural dio lugar al diagnóstico temprano de morfea. Es decir, la morfea inflamatoria temprana puede manifestarse inicialmente en parche vascular no indurado⁷. Las biopsias de dichas lesiones no pusieron de manifiesto los atributos propios de una morfea plenamente desarrollada, por lo que para su diagnóstico hubo que considerar la observación de la inflamación perineural⁴. En pacientes con PWS adquirido, Nijhawan et al.⁴ recomiendan retrasar el tratamiento con láser colorante pulsado (pulsed dye laser [PDL]) hasta que se pueda excluir el diagnóstico de morfea⁴. Es difícil determinar si la terapia con láser para las lesiones iniciales es capaz de desencadenar aumento de la fibrosis. Sin embargo, es difícil determinar si la terapia con láser para las lesiones iniciales desencadenó el aumento de la fibrosis ya que algunos de los casos informados no recibieron tratamiento con lser⁷. El tratamiento de la PWS con PDL puede reducir el eritema cutáneo, pero no previene la esclerosis posterior⁷.

En resumen, la PWS adquirida no es una simple mancha. Se debería considerar la morfea inflamatoria en el diagnóstico diferencial hasta que la PWS no haya sido completamente identificada, en especial en las lesiones en cara². En ocasiones, es difícil reconocer la morfea en sus etapas iniciales, y la histología puede no ser útil en los primeros casos porque hay coincidencias en los resultados, lo que conduce a un diagnóstico erróneo. En tales casos la correlación clínico-patológica es de suma importancia. Se debe pensar en morfea cuando en la histopatología se observa inflamación perineural. La dermatoscopia puede ayudar en el diagnóstico precoz de la esclerodermia localizada (EL), sin necesidad de exámenes invasivos⁸. Cabe destacar que los ultrasonidos empleados para la EL han revelado las diferencias entre las zonas de piel afectadas y las sanas, además de detectar la mejoría de las lesiones⁹.

Bibliografía

1. Milln-Cayetano JF, del Boz J, García-Montero P, de Troya-Martín M. Acquired Port-Wine Stain (Fegeler Syndrome): A Report of 3 Cases. *Actas Dermosifilogr.* 2017;108:954–5,

Véase contenido relacionado en DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.02.005>