

subcutaneous injection of glatiramer acetate. *Eur J Dermatol*. 2009;19:385.

9. Kluger N, Thouvenot E, Camu W, Guillot B. Cutaneous adverse events related to glatiramer acetate injection (copolymer-1, Copaxone). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1332-3.

C. Martínez-Morán^{a,*}, P. Espinosa-Lara^a, L. Nájera^b, A. Romero-Maté^a, S. Córdoba^a, A. Hernández-Núñez^a y J. Borbujo^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crismmoran@hotmail.com (C. Martínez-Morán).

doi:10.1016/j.ad.2010.12.018

Pustulosis exantemática generalizada aguda debida a una infusión de cardo mariano (*Silybum marianum*)

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Due to Milk Thistle (*Silybum marianum*) Tea

Sr. Director:

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una enfermedad infrecuente que se ha relacionado con algunos fármacos como antibióticos, antifúngicos, anticonvulsivantes y antihipertensivos¹⁻³. Se han descrito otros posibles desencadenantes como infecciones, embarazo, alérgenos, picaduras de araña, contrastes yodados, productos de herboristería y neoplasias². En algunos casos, sin embargo, no es posible encontrar los agentes involucrados¹.

Para explicar la patogénesis de esta reacción cutánea se han propuesto varias hipótesis que implican linfocitos T y citocinas, que serían los responsables de la neutrofilia en sangre y la agregación de neutrófilos en la imagen histológica que caracteriza a la PEGA. Se admite que una sensibilización previa, incluida la de contacto, podría explicar algunas de estas erupciones desencadenadas por fármacos. A ello se puede añadir que hasta en el 80% de los casos debidos a fármacos se obtienen resultados positivos en las pruebas epicutáneas⁴.

Un varón de 45 años con hiperuricemia que controlaba con alopurinol desde hacía tres años consultó por un cuadro agudo de 48 horas de evolución que se inició en el tronco y se había extendido a la cara y los miembros acompañándose de fiebre y malestar general. En la exploración física se observaba una piel eritematoedematosa con múltiples pústulas no foliculares, afectando la zona facial, el tronco y los miembros, incluyendo los pliegues y las palmas (fig. 1). Presentaba además lesiones en la mucosa oral con erosiones en los labios. El paciente no refería infección previa y en su historia farmacológica no constaba la introducción de nuevas medicaciones ni cambios en su dosificación en los tres meses previos. Sin embargo, sí que recordaba haber estado tomando infusiones de cardo mariano desde una semana antes del inicio de los síntomas. Se trataba de un preparado, comprado en una herboristería, que contenía semillas secas y que utilizaba para prevenir la dispepsia. El estudio histopatológico mostró pústulas intraepidérmicas, con edema de la dermis papilar y un infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos y localización perivascular. No se apreció

acantosis ni papilomatosis. En el resto de estudios complementarios se observaron los siguientes hallazgos: 16.500/ ml leucocitos (4.000-11.000/ ml) con 10.000/ ml neutrófilos (2.000-7.500/ml) y 600/ ml eosinófilos (40-400/ml); creatinina 2,2 mg/dl (< 1,1 mg/dl) y proteína C reactiva 256 mg/l (< 12 mg/l). Los cultivos de las pústulas y los hemocultivos fueron negativos. Las serologías para virus hepatotropos (VHB, VHC), Epstein Barr y citomegalovirus fueron negativas. El paciente no recordaba haber ingerido previamente el cardo mariano ni tampoco conocía alergias medicamentosas. No refería historia personal ni familiar de psoriasis. Los datos de la anamnesis y de las pruebas complementarias eran consistentes con la sospecha clínica de pustulosis exantemática generalizada aguda. Se cumplían también los criterios que propuso Roujeau¹, y según la escala propuesta por el Grupo Europeo para el estudio de reacciones cutáneas adversas graves (*Euro SCAR study group*) se pudo hacer el diagnóstico definitivo de PEGA². Se inició tratamiento con prednisona oral a dosis de 0,5 mg/kg en pauta descendente, acompañado de emolientes y soporte de líquidos. La evolución fue favorable, con resolución de las lesiones y normalización de los valores del hemograma y función renal en 15 días. Se realizaron pruebas epicutáneas con la serie Estándar Europea (Marti i Tor®) 8 semanas después de la resolución del cuadro clínico. Además, la farmacia del hospital preparó una composición al 10% en agua a partir del producto suministrado por el paciente que contenía semillas secas de cardo mariano. Los resultados a las 48 y



Figura 1 Múltiples pústulas no foliculares sobre una base eritematoedematosa.

96 horas fueron positivos (++), observándose una reacción eczematosas para la preparación de cardo mariano. El resto de alérgenos parcheados fueron negativos en los mismos intervalos. Los resultados obtenidos en 10 controles con la misma preparación de cardo mariano fueron negativos. El paciente no ha presentado nuevos brotes tras un año de seguimiento.

El cardo mariano (*Silybum marianum*) es un producto natural conocido desde hace tiempo que se ha usado para el tratamiento y prevención de enfermedades del hígado y la vesícula biliar, además de en algunos tipos de cáncer⁵. En la Medicina natural se ha utilizado para tratar alteraciones hormonales femeninas, problemas digestivos, acné y psoriasis. También se le han atribuido propiedades detoxificantes frente a toxinas ambientales, alcohol y comidas copiosas. El principio activo es un complejo flavonoide llamado silimarina que tiene propiedades antiinflamatorias, regulando algunos mediadores como el factor de necrosis tumoral y las interleuquinas 1 y 6. En algunos países europeos se comercializan productos con dosis establecidas y conocidas del principio activo (entre 70-80% de silimarina). Sin embargo, las dosis y aditivos no suelen estar claros en muchos preparados obtenidos en tiendas naturales y herboristerías, donde podemos encontrar el cardo mariano en cápsulas, comprimidos, hojas y semillas, estos dos últimos para preparar infusiones. El principio activo silimarina disminuye la actividad del complejo citocromo P450 y esto podría afectar el aclaramiento de algunos fármacos, aunque hasta la fecha no se han descrito interacciones. En general, es un componente que se considera seguro y bien tolerado y los efectos adversos graves son raros. Se han descrito molestias gastrointestinales y diarrea⁶ y manifestaciones cutáneas como picor, *rash*, eccema y anafilaxia^{5,6}. Revisando la bibliografía disponible hasta la fecha este sería el primer caso descrito de pustulosis exantemática generalizada aguda debida a cardo mariano. Bien es cierto, que no podemos asegurar que el agente causal sea el cardo mariano o algún aditivo, puesto que estos no figuraban en el envase. Tampoco se podría descartar una interacción con el alopurinol.

Aunque la utilización de hierbas medicinales está muy extendida en la sociedad actual, no es frecuente la notificación de efectos adversos cutáneos, aunque sí que se han documentado casos de dermatitis alérgicas de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, fotodermatitis, pelagra y angioedema. Hasta la fecha hemos encontrado tres referencias bibliográficas que describen la asociación de PEGA con hierbas medicinales⁷⁻⁹. En el primer caso no se hace referencia a ninguna planta en concreto, puesto que la composición del producto era desconocida⁷. En ocasiones estos productos comprados en herboristerías, tiendas naturales y puestos ambulantes carecen de etiquetado, y en otros casos no figuran todos los componentes ni las concentraciones de los mismos. Se ha descrito también un caso de PEGA en un

paciente tras la ingesta de un producto medicinal que contenía solamente *Ginkgo biloba*⁸ y otro caso relacionado con la ingesta de pollo cocinado con *Rhus*⁹. En ninguno de los casos anteriores fue posible realizar pruebas epicutáneas, por lo que el diagnóstico se basó en la relación temporal y en la evolución favorable tras la supresión del agente causal y la ausencia de recidivas.

Creemos importante la notificación de este caso porque ilustra la importancia que pueden tener las hierbas medicinales, a menudo consideradas inocuas, en el desarrollo de lesiones cutáneas. Es necesario, por tanto, que los dermatólogos pensemos en esta posibilidad y hagamos una anamnesis adecuada, ya que al igual que los profesionales los pacientes tampoco lo suelen considerar y no notifican la utilización de estos productos.

Bibliografía

1. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bousseau C. Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991;127:1333-8.
2. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JS, Naldi L, et al. Risk Factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007;157:989-96.
3. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, García-Ruiz F, Rodríguez-Peralto JL. Diltiazem-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a case and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:725-7.
4. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dume L, et al. Path testing in severe Cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*. 1996;35:234-6.
5. Rainone F. Milk thistle. *Am Fam Physician*. 2005;72:1285-8.
6. Ross SM. Milk thistle (*Silybum marianum*) an ancient botanical medicine for modern times. *Holist Nurs Pract*. 2008;22:299-300.
7. Manzur A, Kivani KA. Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by intake of herbal medications. *Int J Dermatol*. 2006;45:1247-8.
8. Pennisi RS. Acute generalised exanthematous pustulosis induced by the herbal remedy *Ginkgo biloba*. *Med J Aust*. 2006;184:583-4.
9. Min JA, Park HJ, Cho BK, Lee JY. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by *Rhus* (lacquer). *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:166-7.

A. Ramírez-Santos*, A. Pérez-Bustillo, B. González-Sixto, O. Suárez-Amor y M.A. Rodríguez-Prieto

Servicio de Dermatología, Hospital de León, León, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: quili79@yahoo.es (A. Ramírez-Santos).

doi:10.1016/j.ad.2010.12.019