

PUSTULOSE GENERALIZADA EXANTEMÁTICA AGUDA ASSOCIADA AO DILTIAZEM

Vasco SERRÃO, Luísa CALDAS LOPES, J.M. CAMPOS LOPES,
Lurdes LOBO, Ana FERREIRA

RESUMO

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) caracteriza-se por quadro febril associado ao aparecimento súbito de lesões eritematosas com edema, nas quais se desenvolvem múltiplas pústulas estéreis, não foliculares. Cerca de 90% dos casos são induzidos por fármacos, sendo os antibióticos (penicilinas e macrólidos) os mais frequentemente envolvidos.

Descreve-se uma doente de 36 anos, sexo feminino, que iniciou tratamento com diltiazem 120mg/dia por hipertensão arterial. Após seis dias de tratamento, desenvolveu múltiplas lesões eritematosas com edema, com extensão progressiva e acompanhada por múltiplas pústulas não-foliculares, de pequena dimensão. Iniciou terapêutica com corticóides orais, com melhoria progressiva e completa. Efectuaram-se provas de contacto, que revelaram positividade para o diltiazem.

Embora constitua uma entidade rara, a hipótese diagnóstica de PGEA deve ser considerada em quadros agudos febris com pústulas disseminadas. A utilização de provas de contacto é útil, dado ser frequente a identificação do agente causador.

SUMMARY

ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS ASSOCIATED WITH DILTIAZEM

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) usually presents with the acute appearance of oedematous and erythematous lesions, on which multiple sterile pustules appear, associated with fever. Almost 90% of cases are associated with drugs, with antibiotics (penicillins and macrolides) being the most frequent causative agents.

We describe a 36-year-old female patient, which started diltiazem 120mg/day for hypertension. After 6 days of therapy, multiple erythematous and oedematous lesions appeared, with associated multiple small non-follicular pustules. Oral corticosteroids were started, with progressive and complete improvement. Patch-tests were performed, which revealed positivity for diltiazem.

Although a rare entity, AGEP must be considered in cases of acute eruptions with disseminated pustules and fever. The use of patch tests in this disease may be useful as positive reactions are frequent.

V.S., L.C.L., J.M.C.L., L.L.,
A.F.: Serviço de Dermatologia.
Hospital dos Capuchos.
Lisboa.

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

A pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) é uma erupção pustulosa generalizada, habitualmente associada a febre e leucocitose¹. Caracteriza-se pelo aparecimento agudo de lesões maculo-papulares eritematosas e edemaciadas, nas quais surgem múltiplas pústulas estéreis, não foliculares^{1,2}. Cerca de 90% dos casos são induzidos por fármacos, sendo os antibióticos (penicilinas e macrólidos) os mais frequentemente envolvidos². Numerosos medicamentos podem induzir esta toxidermia, havendo descrições prévias do papel dos bloqueadores dos canais de cálcio, em especial do diltiazem, como potenciais indutores desta patologia^{3,4}. A utilização de provas de contacto parece ter particular utilidade na PGEA, sendo frequente a identificação do fármaco envolvido⁵.

CASO CLÍNICO

Doente de 36 anos, sexo feminino, que recorre à urgência de dermatologia por febre e erupção pustulosa generalizada, com quatro dias de evolução. Tinha iniciado terapêutica com diltiazem 120mg/dia seis dias antes, por hipertensão arterial. Inicialmente surgiram lesões maculo-papulares



Fig. 2 – Pormenor do antebraço, com pústulas não foliculares surgindo em áreas de eritema.

eritematosas, edemaciadas e com prurido. A face, tronco e área proximal dos membros foram afectadas simetricamente, com coalescência das lesões (Fig. 1). Nas áreas eritematosas surgiram múltiplas pústulas de pequena dimensão, não foliculares (Fig. 2). Havia uma maior exuberância das lesões na área axilar e cervical, formando lagos de pus (Fig. 3). O quadro cutâneo foi acompanhado por febre (38,3°C) e quebra do estado geral, com adinamia marcada.



Fig. 1 – Pustulose generalizada exantemática aguda, com predomínio das lesões no tronco e face.



Fig. 3 – Lesões mais exuberantes nas pregas, com pústulas estéreis confluentes em fundo eritematoso.

Nos antecedentes pessoais salientava-se mastectomia há seis anos por adenocarcinoma da mama. Desde então medicada com tamoxifeno diário e goserrelina mensal (análogo sintético da hormona de libertação da hormona luteinizante).

Analicamente, destacava-se uma velocidade de sedimentação de 70mm, discreta leucocitose ($13.9 \times 10^9/L$ com 87% de neutrófilos), sem outras alterações analíticas relevantes. Foi excluído foco infeccioso através de avaliação clínica, analítica e imagiológica (telerradiografia do tórax, hemoculturas, uroculturas, cultura de conteúdo de pústula cutânea e serologias virais).

A doente negava história pessoal ou familiar de psoríase, e dada a relação temporal com a utilização de diltiazem, o quadro foi interpretado como uma PGEA. O exame histológico foi compatível com o diagnóstico, mostrando pústulas subcórneas com neutrófilos e espongiose adjacente, com vesiculação subepidérmica. O infiltrado inflamatório era perivascular, com predomínio linfo-histiocitário.

Foi instituída terapêutica com deflazacort 60mg/dia, com resolução do componente inflamatório e pustuloso em 48 horas, seguindo-se uma redução rápida da cortico-terapia. Após dez dias de tratamento, objectivou-se resolução completa das lesões (Fig. 4). Oito semanas após a resolução do quadro clínico, realizaram-se provas de con-

tacto com bateria standard do grupo português de dermates de contacto e com diltiazem diluído a 30% em água. Os testes foram positivos para o diltiazem (++ às 48h e + às 96h), restante bateria standard negativa.

DISCUSSÃO

A designação de pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA) foi introduzida por Beylot *et al.* em 1980, para descrever casos de pustulose generalizada auto-limitada, habitualmente em associação com fármacos⁶. Os antibióticos (β -lactâmicos e macrólidos)² são os mais frequentemente envolvidos, mas numerosos medicamentos foram implicados como indutores desta patologia (Quadro 1)⁷. Salienta-se ainda o papel dos antagonistas dos canais de cálcio, em particular do diltiazem^{3,4}. Raramente, a PGEA pode ser induzida por factores não medicamentosos, como contacto com mercúrio, infecção virais (citomegalovírus, parvovírus B19, cocksackie B4) e recentemente em associação com picadas de aranha^{7,8}.

Numa revisão de 63 casos, identificaram-se as características clínicas principais da PGEA e a sua frequência: Erup-

Quadro 1

AGENTES INDUTORES DE PGEA

Associação Frequente	Associação Rara
Antibióticos	Antifúngicos
-Lactâmicos	Nistatina
Amoxicilina	Terbinafina
Ampicilina	Itraconazol
Cefaclor	Fluconazol
Penicilina	Anticonvulsivantes
Macrólidos	Carbamazepina
Eritromicina	Fenobarbital
Roxitromicina	Outros Fármacos
Tetraciclina	Ticlopidina
Doxiciclina	Dexametasona
Aminoglicosídeos	Paracetamol
Gentamicina	Isoniazida
Sulfonamidas	Outros Agentes
Cloranfenicol	Picada de aranha
Metronidazol	Equinococose
Antihipertensores	Mercúrio
Diltiazem	PUVA
Enalapril	Quimioterapia
Furosemida	Infecções virais
Anti-maláricos	
Hidroxicloroquina	



Fig. 4 – Melhoria completa, duas semanas após interrupção do fármaco.

ção aguda com pústulas não foliculares surgindo em áreas de eritema e edema (100%), febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (97%), leucocitose (87%) e neutrofilia (90%)². Cerca de metade dos doentes apresentavam outras lesões cutâneas, nomeadamente edema da face, púrpura, vesículas, bolhas ou lesões em alvo (semelhantes ao eritema multiforme)². Neste estudo, a duração média das pústulas foi de dez dias, variando entre quatro e 30 dias. Histologicamente caracteriza-se pela presença de pústulas superficiais espongiiformes, edema papilar e infiltrado perivascular polimorfo com eosinófilos. Raramente, podem existir áreas de vasculite leucocitoclástica, depósitos fibrinóides e necrose focal de queratinócitos².

Na nossa doente, o quadro clínico e histológico foi típico, com o desaparecimento das lesões pustulosas seis dias após paragem do diltiazem. A normalização cutânea completa ocorreu ao final de dez dias de tratamento, sem lesões residuais. A utilização de corticoterapia oral pode ter contribuído para a rápida resolução do quadro, embora a doença seja auto-limitada com a paragem do fármaco responsável^{1,2,7}.

O diagnóstico diferencial faz-se essencialmente com a psoríase pustulosa, onde surgem lesões inflamatórias associadas a pústulas⁷. Estes surtos pustulosos de psoríase surgem frequentemente associados à utilização de corticóides sistémicos, gravidez e hipocalcemia, devendo ser ponderados sempre que exista história pessoal ou familiar de psoríase, mesmo que limitada e estável⁷. A duração da psoríase pustulosa é frequentemente superior, sendo necessário terapêutica específica para a sua resolução⁷. Raramente podem ser colocados outros diagnósticos diferenciais, como síndrome de hipersensibilidade com pústulas, dermatose pustular subcórnea (doença de Sneddon-Wilkinson), vasculite pustulosa e necrólise epidérmica tóxica^{1,2,7}. A instalação aguda, associação com medicamentos e evolução clínica da PGEA habitualmente permitem o diagnóstico⁷. O tratamento consiste na identificação e remoção do agente causal. A utilização de corticoterapia oral não é obrigatória, sendo porém frequentemente utilizada dada a exuberância clínica das lesões, na tentativa de induzir uma melhoria mais rápida^{2,7}.

As provas de contacto parecem ter valor diagnóstico na PGEA, sendo positivas em mais de 50% dos casos^{5,10-12}. Devem ser efectuadas com um intervalo superior a oito semanas após a resolução da toxidermia¹². As leituras devem ser efectuadas ao segundo, quarto e sétimo dias, podendo os locais de teste apresentar respostas morfológicamente similares aos da erupção cutânea^{5,12}. As substâncias activas podem ser testadas puras com diluição de 10% em vaselina e/ou água, devendo as formulações comerciais ser testadas directamente e com diluições de 30%^{5,12}. O risco de indução de reacção generalizada com a aplicação de provas de contacto é muito baixa, mas está descrita¹¹. A reintrodução do

fármaco deve ser evitada, dado induzir a reacção num curto espaço de tempo, em horas ou poucos dias².

O diltiazem está também associado a outras toxidermias, sendo o antagonista dos canais de cálcio mais frequentemente envolvido em reacções adversas cutâneas⁹. Estas reacções podem ser de gravidade variável, desde erupção exantemática auto-limitada, vasculite, fotosensibilidade, podendo também causar síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica⁹.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. BEYLOT C, DOUTRE MS, BEYLOT-BARRY M: Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:244-9.
2. ROUJEAU JC, BIOULAC-SAGE P, BOURSEAU C, et al: Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-8.
3. JANIER M, GERAULT MH, CARLOTTI A, VIGNON MD, DANIEL F: Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltiazem. *Br J Dermatol* 1993;129:354-5.
4. WAKELIN SH, JAMES MP: Diltiazem-induced acute generalised exanthematous pustulosis. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:341-4.
5. BARBAUD A, REICHERT-PENETRAT S, TRECHOT P, et al.: The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
6. BEYLOT C, BIOULAC P, DOUTRE MS. Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées: à propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:37-48.
7. SHEAR NH, KNOWLES SR, SULLIVAN JR, SHAPIRO L: Cutaneous reactions to drugs. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York. MacGraw Hill 2003;1330-7.
8. FEIO AB, APETATO M, COSTA MM, SA J, ALCANTARA J: Acute generalized exanthematous pustulosis due to Cossackie B4 virus. *Acta Med Port* 1997;10:487-91.
9. KNOWLES S, GUPTA AK, SHEAR NH: The spectrum of cutaneous reactions associated with diltiazem: three cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:201-6.
10. VICENTE-CALLEJA JM, AGUIRRE A, LANDA N, CRESPO V, GONZALEZ-PEREZ R, DIAZ-PEREZ JL: Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltiazem: confirmation by patch testing. *Br J Dermatol* 1997;137:837-9.
11. MASHIAH J, BRENNER S: A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 2003;139:1181-3.
12. LACHAPPELLE JM, MAIBACH HI: Testing procedures in cutaneous adverse drug reactions. In: Lachapelle JM, Maibach HI, eds. *Patch testing and prick testing. A practical guide*. Berlin. Springer 2003;165-174.