

**PUSTULOSIS EXANTÉMICA GENERALIZADA POSTERIOR A USO DE
VANCOMICINA EN PACIENTE CON PIE DE CHARCOT
DESCRIPCIÓN DE UN EVENTO ADVERSO INFRECLENTE Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

*Luis Dulcey **Juan Theran ***Aldahir Quintero *Raimondo Caltagirone ****Melissa Aguas

RESUMEN

La similitud entre la psoriasis pustulosa (PP) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA) plantea problemas en el diagnóstico y tratamiento de estas dos condiciones. Existe una superposición clínica e histopatológica significativa entre PP y PEGA. La PP es un trastorno inflamatorio que tiene numerosos subtipos clínicos, pero todos con pústulas estériles compuestas por neutrófilos. PEGA es una reacción adversa cutánea grave que también se caracteriza por pústulas estériles no foliculares. Se presenta un caso sobre una paciente de género femenino de la sexta década de la vida quien posterior a uso de vancomicina por cuatro semanas comienza a presentar un exantema hiperocrómico difuso con lesiones descamativas y gran extensión. Se considera cuadro de toxicidad farmacológica compatible con pustulosis exantémica generalizada iniciándose manejo con corticoides tópicos y suspendiendo el agente agresor. Las características clínicas que sugieren un diagnóstico de PP sobre PEGA incluyen antecedentes de psoriasis y la presencia de placas descamativas. Histológicamente, la espongirosis eosinofílica, la dermatitis de interfase vacuolar y la eosinofilia dérmica favorecen el diagnóstico de PEGA sobre PP. Es importante destacar que PP y PEGA varían en el curso clínico y el tratamiento. El tratamiento de la PP incluye esteroides tópicos, retinoides orales e inmunosupresores sistémicos. Se han investigado terapias más nuevas dirigidas a las IL-36, IL-23, IL-1 y PDE-4. La eliminación del agente agresor es una parte crucial del tratamiento de PEGA.

Palabras clave: psoriasis, pustulosis exantemosa generalizada aguda, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, vancomicina, esteroides

**GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS FOLLOWING
USE OF VANCOMYCIN IN PATIENT WITH CHARCOT FOOT
DESCRIPTION OF A RARE ADVERSE EVENT AND LITERATURE REVIEW**

ABSTRACT

The similarity between pustular psoriasis (PP) and acute generalized exanthematous pustulosis (PEGA) brings problems in the diagnosis and treatment of these two conditions. Significant clinical and histopathologic overlap exists between PP and PEGA. PP is an inflammatory disorder that has numerous clinical subtypes but all with sterile pustules composed of neutrophils. PEGA is a severe cutaneous adverse reaction that is also characterized by non-follicular sterile pustules. This is a case presentation regarding a female patient of the sixth decade of life who, after using vancomycin for four weeks, shows a diffuse hyperchromic exanthema with scaly lesions of great extension. Pharmacological toxicity is considered compatible with generalized exanthematic pustulosis, starting management with topical corticosteroids and suspending the aggressor agent. Clinical features that suggest a diagnosis of PP over PEGA include a history of psoriasis and the presence of scaling plaques. Histologically, eosinophilic spongiosis, vacuolar interface dermatitis and dermal eosinophilia favor a diagnosis of PEGA over PP. Importantly, PP and PEGA vary in clinical course and treatment. PP treatment involves topical steroids, oral retinoids and systemic immunosuppressants. Newer therapies targeting IL-36, IL-23, IL-1 and PDE-4 have been investigated. The removal of the offending agent is a crucial part of the treatment of PEGA.

Key words: psoriasis, acute generalized exanthematous pustulosis, drug-related side effects and adverse reactions, vancomycin, steroids

*Universidad de los Andes, Venezuela. Correo electrónico de autor principal: luismedintcol@gmail.com **Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia ***Universidad Metropolitana de Barranquilla, Colombia ****Universidad de Santander, Colombia

Recibido: 01/03/2023
Aceptado: 13/02/2023



Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

La psoriasis pustulosa (PP) y la pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA) comparten hallazgos clínicos e histopatológicos similares. Históricamente, PEGA se describió por primera vez como una variante de PP⁽¹⁾. Un subconjunto de pacientes dentro de una serie de casos de 104 pacientes con PP demostró una erupción pustulosa aguda que se resolvió espontáneamente sin recurrencia⁽¹⁾. Estos pacientes carecían de antecedentes de psoriasis y se suponía que la etiología de la erupción era secundaria a medicación o infección. La caracterización de PEGA como una entidad distintiva de PP no ocurrió hasta muchos años después⁽²⁾. Es importante destacar que la diferenciación de PEGA de PP sigue siendo un desafío en muchos casos, pero vale la pena debido a las diferencias en el manejo y el pronóstico. Un resumen de las características de PP y PEGA se puede encontrar en la tabla 1.

Tabla 1. Características de las variantes de psoriasis pustulosa y pustulosis exantémica generalizada aguda

Variable	Clínica	Grupo	Patología	Tratamiento
			Patogenia: la interrupción de la vía de la interleucina-36 juega un papel importante (mutaciones en IL36RN), aunque existe una heterogeneidad significativa en las vías genéticas implicadas (3, 9, 10). El sistema inmunitario innato, los factores ambientales y la susceptibilidad genética contribuyen (7).	Corticosteroides tópicos, retinoides orales (es decir, acitretina), ciclosporina, metotrexato, inhibidores de TNF-α (es decir, adalimumab), anticuerpo monoclonal anti-IL-17 (es decir, secukinumab), anticuerpo monoclonal anti-IL-23 (es decir, guselkumab), anticuerpos monoclonales anti-IL-1β (es decir, gevokizumab y canakinumab), inhibidor de IL-1R (es decir, anakinra), inhibidor de PDE-4 (es decir, apremilast) (3, 4, 7, 9, 11, 12, 13, 14).
Psoriasis pustulosa generalizada (PPG)	Todos los subtipos de PP contienen pústulas estériles (3). Lesiones eritematosas dolorosas diseminadas cubiertas de pústulas asépticas (3, 8). Pueden presentarse síntomas sistémicos graves, como fiebre, malestar general, fatiga y artritis (3, 4).	Quinta década de la vida con ligero predomino femenino (4).	Histopatología: pústulas espongiiformes de Kogoj en la epidermis y microabscesos de Munro (3, 4). Paraqueratosis e hiperplasia psoriasiforme (3).	

Variable	Clínica	Grupo	Patología	Tratamiento
Impétigo herpetiforme	Todos los subtipos de PP contienen pústulas estériles (3). Véase PPG.	PPG durante el tercer trimestre del embarazo (3).	Patogenia: ver PPG. Histopatología: ver PPG.	Ciclosporina, corticosteroides sistémicos (3, 4)
Psoriasis pustulosa palmoplantar (PPPP)	Todos los subtipos de PP contienen pústulas estériles (3). Pústulas entremezcladas con máculas de color marrón amarillento en palmas y plantas (7, 8, 15).	Mujer (4, 5)	Patogenia: las mutaciones en IL36RN constituyen una proporción significativamente menor de casos en comparación con PPG (4, 5). Las mutaciones en APIS3 y CARD14, así como las anomalías de las glándulas sudoríparas ecricinas, se han implicado en la PPPP (7). Histopatología: ver PPG; en la piel acral.	Véase PPG.
Acrodermatitis continua de Hallopeau	Todos los subtipos de PP contienen pústulas estériles (3). Lesiones pustulosas que recubren piel eritematosa y descamativa en las puntas de los dedos de manos y pies (3, 4, 8).	Mujer Ppal (4, 5)	Patogenia: ver PPG. Histopatología: ver PPG, en piel acral.	Corticosteroides tópicos, calcipotrieno (3, 4)
Psoriasis pustulosa anular	Todos los subtipos de PP contienen pústulas estériles (3). Pústulas localizadas circunferencialmente sobre lesiones cutáneas eritematosas. Lesiones presentes en extremidades, glúteos, abdomen. Puede presentarse con fiebre y malestar general (16).	Más común en niños (16).	Patogenia: ver PPG. Histopatología: ver PPG.	Véase PPG.
Pustulosis aguda global	Pústulas estériles del tamaño de un alfiler que recubren piel edematosa y	Más común en adultos (17).	Patogenia: las células T específicas del fármaco se infiltran predominantemente con acumulación de neutrófilos	Por lo general, se resuelve dentro de las 2 semanas posteriores a la interrupción del fármaco ofensor (20, 23). Los esteroides tópicos se utilizan a

Variable	Clinica	Grupo	Patología	Tratamiento
	eritematosa. A menudo aparece en la cara o en áreas intertriginosas antes de extenderse al tronco y las extremidades (17).	Se acompaña de forma aguda de fiebre, neutrofilia y eosinofilia (18).	mediada por IL-8 y GM-CSF (19, 20, 21). Las células Th17 también están involucradas en la activación de los neutrófilos (21). Mutaciones en <i>IL36RN</i> encontradas en algunos pacientes (21). Histopatología: pústulas espongiformes subcórneas o intraepidérmicas ± queratinocitos necróticos, dermatitis de interfase vacuolar, eosinofilia dérmica, hiperplasia psoriasiforme (17, 22).	menudo para el alivio sintomático (20). Los corticoides sistémicos o la ciclosporina son útiles en casos graves o con afectación extracutánea (24, 25).

PPG: psoriasis pustulosa generalizada; PP: psoriasis pustulosa; PPPP: psoriasis pustulosa palmoplantar.

La PP es un trastorno inflamatorio crónico compuesto por varios subtipos distintos que incluyen psoriasis pustulosa generalizada (PPG), impétigo herpetiforme (IH), psoriasis pustulosa palmoplantar (PPPP), acrodermatitis continua de Hallopeau (ACH) y psoriasis pustulosa anular (APP). Un factor común entre cada subtipo es la presencia de pústulas estériles no infecciosas caracterizadas por una infiltración neutrofílica intraepidérmica en la histopatología⁽³⁾. Además, existe una superposición en los factores genéticos y las respuestas al tratamiento. La PP puede existir junto con la psoriasis vulgar (PV), la variante más prevalente de la psoriasis o completamente sola^(4,5). La concurrencia de las dos condiciones ha requerido la inclusión de PP dentro del espectro de la psoriasis, aunque históricamente esto ha sido debatido. Cabe destacar que la PV se observa con mayor frecuencia en pacientes con el subtipo PPPP⁽⁶⁾. La prevalencia de PV en pacientes con PPPP es 10-25 veces mayor en comparación con la población general⁽⁶⁾. La psoriasis vulgar comprende alrededor del 80% de los casos de psoriasis, mientras que la PP constituye el 20% restante de los casos⁽³⁾. La PPG se observa con

mayor frecuencia en asociación con PV, con aproximadamente la mitad de los pacientes con PPG que presentan ambas condiciones⁽⁵⁾. PPPP es la variante más común de PP^(3,4), con una prevalencia de 0,05 a 0,12%⁽⁷⁾. La rareza y heterogeneidad general de la PP presenta desafíos para descubrir su base genética, las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo y la fisiopatología^(3,5).

PEGA es una reacción adversa cutánea grave (SCAR) que muestra características clínicas e histopatológicas superpuestas significativas con PP. Se estima que la incidencia de PEGA es de 1 a 5 casos por millón de pacientes por año con una edad media de 56 años^(17,18). Las mujeres se ven afectadas con más frecuencia que los hombres en una proporción de 3:0,8⁽¹⁸⁾. En más del 90% de los casos, el desencadenante incitador puede atribuirse a fármacos como ciertas clases de antibióticos incluidas las penicilinas y los macrólidos. Si bien los PEGA clásicos pueden parecerse a los PP por su morfología, también se han descrito casos de PEGA atípicos que se asemejan a la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y al síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)^(19,20). Estos casos de PEGA similares a TEN y DIHS comparten características clínicas superpuestas lo que indica la presentación polimórfica de PEGA.

La interrupción de la vía de la IL-36 desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la PP^(9,10). Además, el sistema inmunitario innato, los factores ambientales y la susceptibilidad genética también contribuyen a la enfermedad⁽⁷⁾. Aproximadamente un tercio de los pacientes con PP contienen mutaciones monogénicas⁽³⁾. Está establecido que las mutaciones en tres genes implicados en el sistema inmunitario innato como lo son la *IL36RN*, *AP1S3* y *CARD1*, desempeñan un papel en la patogenia de la PP⁽³⁻⁵⁾. Sin embargo, estos genes diana están mutados solo en una pequeña fracción de los casos de PP, con variaciones entre cada

subtipo de PP. Esto destaca la necesidad de una mayor exploración de la patogénesis de la enfermedad. Un estudio de 2019 realizado por Twelves y colaboradores comparó las principales diferencias genéticas entre PPG, PPPP y ACH⁽⁵⁾. Más comúnmente, se informaron mutaciones de pérdida de función homocigotas y heterocigotas compuestas en las tres condiciones^(4,5). De los tres genes, IL36RN es la aberración genética más frecuente que se encuentra en pacientes con PP, con el 23,7% de los pacientes con PPG que albergan esta mutación⁽⁵⁾. IL36N codifica un regulador negativo para el receptor de IL-36, denominado antagonista del receptor de IL36^(4,5). El antagonista del receptor IL36 inhibe los efectos de varias citocinas proinflamatorias, incluidas IL-1F6, IL-1F8 e IL-1F9⁽⁴⁾. Como resultado, las mutaciones en el regulador conducen a la activación descontrolada de las vías proinflamatorias mediadas por las citocinas⁽⁴⁾, cuyos efectos posteriores incluyen la activación de NFκB y la liberación de marcadores inflamatorios^(3,5). En los tres subtipos, la mutación IL36RN se asoció con una edad de aparición más temprana⁽⁵⁾. La detección de esta mutación puede guiar el tratamiento futuro, que ahora está comenzando a apuntar a la vía IL36RN^(4,5). Además, mutaciones de IL36RN se han asociado con un curso clínico más grave en pacientes con PPG⁽²⁷⁾. Los pacientes presentan a una edad más temprana un mayor riesgo de inflamación sistémica⁽²⁷⁾. Es de destacar que APP comparte una patogénesis similar, probablemente involucrando la vía de señalización de IL-36⁽¹⁶⁾.

En la PPPP, las glándulas sudoríparas ecninas están involucradas en el proceso inflamatorio⁽⁷⁾. Se ha documentado un aumento en el número de células de Langerhans alrededor de las glándulas sudoríparas ecninas, lo que lleva a una infiltración de células inflamatorias que liberan marcadores inflamatorios responsables de destruir las glándulas sudoríparas e impulsar la formación de pústulas. Específicamente, se han

detectado niveles elevados de IL-8, IL-17 e IL-36γ en biopsias⁽⁷⁾. Es probable que la sobreexpresión de estas citoquinas sea inducida por péptidos antimicrobianos, lo que sugiere un proceso dirigido por antígenos por parte de las células de Langerhans. La liberación de IL-8 conduce a la quimioatracción de neutrófilos y la formación de pústulas en las superficies palmo plantares.

Hay dos síndromes congénitos, la deficiencia del antagonista del receptor de IL-36 (DITRA) y la deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA), que involucran vías similares. Como se ve en la PP, ambas condiciones implican mutaciones de pérdida de función en los genes que regulan el sistema inmunitario innato⁽¹⁵⁾. DITRA implica una mutación autosómica recesiva en el gen IL36RN, lo que resulta en la cascada inflamatoria descontrolada presente en la PP⁽¹⁵⁾. DIRA se caracteriza por una mutación autosómica recesiva en el gen del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA), lo que conduce a una ausencia parcial o completa del antagonista del receptor y la subsiguiente actividad descontrolada de las citocinas IL-11α e IL-1β⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, las tres condiciones se caracterizan por una activación anormal del sistema inmunitario innato que provoca reacciones inflamatorias graves. Mientras que DIRA se presenta con mayor frecuencia en el período neonatal, DITRA es más común durante la infancia⁽¹⁵⁾. Sin embargo, ambas condiciones pueden presentarse con lesiones pustulosas diseminadas, muy parecidas a la PPG⁽¹⁵⁾. También se han informado cambios en las uñas en ambas condiciones, mientras que los cambios óseos y las manifestaciones del sistema nervioso central se observan solo en DIRA⁽¹⁵⁾. Ambas condiciones también pueden presentarse con síntomas sistémicos severos, que incluyen fiebre y elevaciones en los marcadores inflamatorios⁽¹⁵⁾.

La fisiopatología de PEGA no se ha establecido por completo, pero implica células T CD4+ y

CD8⁺ específicas de fármacos⁽²⁰⁾. Se ha implicado a una variedad de fármacos en el desarrollo de PEGA, pero los desencadenantes más comunes incluyen agentes antiinfecciosos (p. ej. betalactámicos y macrólidos), fármacos antipalúdicos y diltiazem⁽¹⁷⁾. Después de su activación, las células T específicas del fármaco migran a la piel, lo que da como resultado la apoptosis de los queratinocitos y la formación de vesículas epidérmicas⁽²⁰⁾. Las vesículas se convierten en pústulas estériles a medida que se reclutan neutrófilos en el área luego de la liberación masiva de interleucina (IL)-8 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) de células CD4⁺ y queratinocitos⁽¹⁹⁾. La liberación de interferón-gamma (IFN- γ) de las células CD4⁺ también estimula la secreción de IL-8 de los queratinocitos cercanos⁽¹⁹⁾. También se cree que las células Th17 juegan un papel en la patogénesis de PEGA. Se ha demostrado un aumento en las células Th17 de sangre periférica y su respectiva citoquina, IL-22, en pacientes con PEGA⁽²¹⁾. Tanto la IL-17 como la IL-22 estimulan sinérgicamente la producción de IL-8 de los queratinocitos y el reclutamiento y la activación de los neutrófilos⁽²¹⁾.

Una pequeña fracción de pacientes con PEGA tiene mutaciones en el gen IL36RN, que codifica el antagonista del receptor de interleucina-36 (IL-36Ra)⁽²⁰⁾. En estos pacientes, la señalización de IL-36 procede de manera descontrolada y conduce a un aumento de una variedad de citocinas proinflamatorias incluidas IL-6, IL-8, IL-1 α e IL-1 β ⁽²⁰⁾. El aumento de la producción de estas citocinas puede predisponer a los pacientes al desarrollo de PEGA⁽²⁰⁾. Las mutaciones genéticas en IL36RN también se han asociado con PPG17, lo que sugiere que PEGA y PPG comparten vías patogénicas similares reflejadas en sus fenotipos clínicos superpuestos.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente de género femenino de la sexta década de la vida quien posterior a uso de vancomicina por cuatro semanas comienza a presentar un exantema hipercrómico difuso con lesiones descamativas y gran extensión de las mismas.



Figura 1. Pustulosis exantémica generalizada en paciente posterior a uso de vancomicina

La paciente recibió dicho antibiotico para el tratamiento de un pie de Charcot del lado derecho con osteomielitis asociada planteándose una terapia antibiótica extendida. Se considera cuadro de toxicidad farmacológica compatible con pustulosis exantémica generalizada iniciándose manejo con corticoides tópicos y suspendiendo el agente agresor.

Características clínicas

Aunque cada subtipo de PP tiene en común la presencia de pústulas estériles compuestas por neutrófilos, se presentan con manifestaciones clínicas únicas.

PPG se caracteriza por brotes abruptos de erupciones cutáneas dolorosas y diseminadas que se propagan rápidamente^(3,4). Las lesiones son eritematosas y están cubiertas de pústulas asépticas que se distribuyen tanto a lo largo de los bordes como por encima de las lesiones^(4,8). La PPG puede presentarse con síntomas sistémicos graves que incluyen fiebre, malestar general, fatiga y artritis^(3,4). Varias semanas después del inicio de la pustulación, las pústulas se resuelven con descamación y collares de escamas, lo que finalmente da como resultado una hiperpigmentación^(3,4,8). Los episodios tienden a reaparecer a lo largo de los años y las lesiones suelen afectar a todo el cuerpo. Las manifestaciones extracutáneas notificadas incluyen colestasis, colangitis, dolor epigástrico, neumonitis intersticial, erosiones orales, insuficiencia renal aguda, otitis media, uveítis y artrosis^(3,4). La PPG puede ocurrir a cualquier edad, aunque normalmente se presenta durante la quinta década de la vida con un ligero predominio femenino⁽⁴⁾. La PPG es la forma más grave de PP con una tasa de mortalidad del 7% en una revisión retrospectiva reciente de 102 pacientes⁽²⁸⁾. Sin embargo, los autores señalan que su tasa de mortalidad probablemente este subestimada. Como tales, incluyen datos de mortalidad de varios otros estudios clínicos, con tasas de mortalidad informadas que oscilan entre el 2% y el 16%⁽²⁸⁾. Los desencadenantes de los brotes incluyen infección, medicamentos, estrés, abstinencia de corticosteroides, agentes ambientales y embarazo⁽⁴⁾. En el embarazo, la PPG se conoce como IH^(3,4). La IH ocurre con mayor frecuencia en el tercer trimestre y puede tener efectos potencialmente mortales tanto para el feto como para la madre⁽³⁾. Se han informado RCIU, aborto espontáneo e incluso muerte fetal, probablemente debido a los efectos de la insuficiencia placentaria^(3,4).

PPPP y ACH se consideran formas localizadas de PP que ocurren en la edad adulta⁽⁵⁾. La PPPP se caracteriza por pústulas de 1 a 10 mm entremezcladas con máculas de color marrón

amarillento en las palmas de las manos y las plantas de los pies de forma bilateral^(7,8,15). En los casos más graves, se presenta una afectación difusa de las superficies palmoplantares^(7,29). Los síntomas pueden incluir ardor, dolor, picazón, sangrado y superinfecciones⁽⁷⁾. El curso clínico generalmente progresa a través del desarrollo de pústulas estériles sobre una base eritematosa, seguidas de descamación, formación de costras y fisuras⁽⁷⁾. Las pústulas a menudo se unen y se resuelven formando lesiones maculares de color marrón amarillento después de varios días^(3,7). La presencia de psoriasis ungueal oscila entre el 30% y el 76%, mientras que la artritis psoriásica se observa en el 8,6% al 26% de los pacientes⁽⁷⁾. La PPPP se asocia con sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO) la cual representa una afección rara que afecta las articulaciones esternocostales y el manubrio que se observa con mayor frecuencia en pacientes asiáticos^(7,29). Se han informado fuertes vínculos con el tabaquismo⁽³⁾, con el 79,8% de los pacientes que informaron antecedentes de tabaquismo en un estudio realizado por Twelves y colaboradores⁽⁵⁾. Similar a PPG, también hay predominio femenino tanto en ACH como en PPPP, aunque es más alto en PPPP en comparación con PPG y ACH, con una proporción de 3.5:1^(4,5). La PPPP es una enfermedad recurrente y es probable que la gravedad de la enfermedad no disminuya con el tiempo⁽⁷⁾. La ACH se presenta con lesiones pustulosas que recubren la piel eritematosa y descamativa en las puntas de los dedos y, más raramente, en las puntas de los dedos de los pies^(3,4,8). También se ha demostrado que la formación de pústulas se produce debajo de la lámina ungueal en la ACH, lo que lleva a la destrucción del lecho ungueal y al potencial de erosiones óseas, lo que requiere un tratamiento temprano para evitar daños permanentes^(3,8).

APP se caracteriza por un curso recurrente, aunque el pronóstico general es favorable⁽¹⁰⁾. La APP se presenta con mayor frecuencia en niños, aunque también puede afectar a personas

adultas⁽¹⁶⁾. En general, las erupciones cutáneas tienden a extenderse centrífugamente y se resuelven después de algunas semanas^(8,16). De manera similar a las otras formas de PP, las pústulas se superponen a áreas eritematosas de la piel, aunque se localizan predominantemente a lo largo de la circunferencia de las lesiones⁽¹⁶⁾. Con mayor frecuencia, las lesiones se encuentran en las extremidades, las nalgas y el abdomen y las recaídas ocurren en áreas adyacentes a las lesiones iniciales⁽¹⁶⁾. De manera similar a la PPG, la APP puede presentarse con síntomas sistémicos, como fiebre y malestar general, aunque son mucho más leves que los que acompañan a la PPG⁽¹⁶⁾.

Las características clínicas de PEGA se describen en los criterios EuroSCAR, que busca ofrecer un enfoque algorítmico en la diferenciación de PEGA de otras SCAR y erupciones pustulosas. Clásicamente, la PEGA se presenta con muchas pústulas no foliculares puntiformes dispersas sobre una base eritematosa, comenzando en las áreas de flexión⁽¹⁷⁾. La confluencia de pústulas puede dar lugar a grandes láminas de descamación que imitan un signo de Nikolsky positivo⁽¹⁷⁾. Los casos de PEGA atípicos se han denominado síndromes de superposición de PEGA similares a TEN o DIHS debido a la presentación heterogénea de PEGA⁽¹⁷⁾. Las características atípicas que se pueden ver incluyen edema facial significativo, lesiones purpúricas, lesiones en forma de diana y descamación extensa⁽¹⁸⁾. La afectación de las mucosas se puede observar en el 20% de los casos, pero casi siempre es leve sin secuelas significativas⁽¹⁷⁾.

El desarrollo de PEGA progresa rápidamente en un período de tiempo de uno a varios días, aunque los casos de PEGA que no son asociados a antibióticos, en particular los casos debidos a la hidroxiclороquina u otros antipalúdicos, pueden tener un tiempo de aparición significativamente más largo. La fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) y la neutrofilia ($> 7 \times 10^9$ células/l)

son hallazgos de laboratorio comunes. Sin embargo, la afectación significativa de órganos internos es poco común. Se pueden observar linfadenopatía, hepatitis leve y aumento del aclaramiento de creatinina⁽¹⁸⁾. En un estudio de 58 pacientes con PEGA, 10 pacientes desarrollaron al menos una afectación sistémica (hepática, renal o pulmonar)⁽³⁰⁾.

Las pústulas se resuelven espontáneamente en dos semanas y se asocian con descamación superficial o collares de escamas. Según los criterios de EuroSCAR, la aparición de exantema > 10 días desde el inicio del fármaco perpetrador, o una resolución del exantema que tarde > 15 días, favorecen un diagnóstico diferente a PEGA. Por lo general, la PEGA es auto limitada y la resolución de las lesiones ocurre dentro de una o dos semanas después de la suspensión del fármaco^(19,30). La mortalidad es inferior al 5% en PEGA con pocas comorbilidades duraderas⁽¹⁹⁾.

Características histopatológicas

En histopatología, PP se caracteriza por infiltrados neutrofilicos con la presencia de pústulas espongiiformes de Kogoj en el estrato espinoso y microabscesos de Munro en el estrato córneo^(3,4) los cuales constituyen las características distintivas de la psoriasis activa⁽⁸⁾. La acumulación de neutrófilos se observa fácilmente en el estrato córneo rodeado de paraqueratosis⁽⁸⁾. La APP se presenta específicamente con pústulas subcórneas, mientras que la PPPP también muestra infiltrados de mastocitos y eosinófilos en la dermis superior⁽⁴⁾. La PP muestra los mismos cambios epidérmicos característicos de la PV, con alargamiento psoriasiforme de las crestas interpapilares y paraqueratosis amplia. Sin embargo, en lugar de las micro pústulas más pequeñas que se observan en la PV, se observan macro pústulas más grandes en las variantes de la PP⁽³¹⁾.

Las características histopatológicas de PP y PEGA comparten muchas similitudes y, en ocasiones, pueden ser indistinguibles. Biopsias de PEGA muestran característicamente pústulas espongiiformes subcórneas e intraepidérmicas según los criterios histopatológicos EuroSCAR. En un estudio de 102 casos de PEGA, se observaron pústulas subcórneas, pústulas intraepidérmicas o una combinación de las dos en el 41%, 20% y 38% de los casos, respectivamente⁽²²⁾. Se observó hiperplasia psoriasiforme con elongación de la cresta interpapilar y acropaquia en el 76% y el 51% de los casos, respectivamente. En la gran mayoría de los casos se observa edema dérmico papilar e infiltrado inflamatorio mixto.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de PEGA presenta un problema clínico desafiante. Muchas de las características histopatológicas y clínicas de PEGA se superponen con otras afecciones dermatológicas pustulosas como PP, enfermedad de Sneddon-Wilkinson, pénfigo IgA y tiña ampollosa. Es particularmente importante distinguir PEGA de PP, ya que estas dos condiciones varían en su curso clínico y tratamiento, pero comparten características superpuestas significativas⁽³²⁾. Un estudio comparativo de Isom y colaboradores examinó las características histopatológicas y clínicas de 22 pacientes con PEGA y 11 pacientes con PP. Los hallazgos histopatológicos que respaldaron el diagnóstico de PEGA incluyeron espongiosis eosinofílica, dermatitis de interfase vacuolar y eosinofilia dérmica⁽³²⁾. La presencia de al menos 10 CD161⁺ dérmicos por muestra de biopsia en sacabocados favorecían fuertemente el diagnóstico de PP⁽³²⁾. Clínicamente, los antecedentes de psoriasis y la evidencia de placas descamativas favorecieron el diagnóstico de PP mientras que la afectación de las mucosas, aunque poco común, fue una característica exclusiva de los PEGA⁽³²⁾. Es de destacar que, dentro del estudio EuroSCAR, el 7% de los

pacientes tenían antecedentes personales de psoriasis, lo que indica que el historial del paciente no debe guiar únicamente la diferenciación entre PEGA y PP⁽¹⁸⁾.

La dermatosis pustulosa subcórnea (SPD) o enfermedad de Sneddon-Wilkinson es una erupción pustulosa rara pero crónica que generalmente se presenta abruptamente con pústulas flácidas que recubren la piel de apariencia normal⁽³³⁾. SPD se presenta de manera similar a PP y algunos argumentan que es una variante de PP, particularmente la variante anular con pústulas que se propagan centrífugamente⁽³³⁾. En contraste con las pústulas puntiformes observadas en PP y PEGA, las pústulas de hipopión de SPD contienen líquido transparente que recubre material purulento en la base⁽³³⁾. La SPD no se puede distinguir histológicamente de manera confiable de la PP, pero la falta de hiperplasia psoriasiforme, figuras mitóticas, pústulas espongiiformes y telangiectasias favorece la SPD⁽³³⁾. Además, SPD carece de la presencia de queratinocitos necróticos, interfaz vacuolar y vasculitis que se identifican de forma variable en PEGA⁽³³⁾.

El pénfigo IgA solo puede diferenciarse de la forma clásica de SPD mediante estudios de inmunofluorescencia que muestran el depósito de IgA intercelular. En la variante SPD del pénfigo IgA, la desmocolina-1 humana es el autoantígeno objetivo de los autoanticuerpos IgA⁽²³⁾. El examen histopatológico suele mostrar pústulas neutrofílicas subcórneas, acantólisis mínima y un infiltrado inflamatorio mixto en la dermis⁽³⁴⁾.

La tiña ampollosa es una infección por dermatofitos poco común que típicamente se presenta con ampollas y vesículas subcórneas o intraepidérmicas inflamatorias en las plantas de los pies⁽²⁴⁾. Con poca frecuencia, la presentación clínica de una reacción de dermatofito ampolloso puede parecer similar a un parche

localizado de PEGA o PP dadas las pústulas sobre una base eritematosa. La prueba diagnóstica principal es una preparación de hidróxido de potasio (KOH) del área afectada, aunque se puede considerar el cultivo de hongos o la biopsia de piel si no se detectan hifas segmentadas y la sospecha clínica sigue siendo alta.

En resumen, diferenciar PP y PEGA puede presentar un desafío de diagnóstico significativo. Tanto PP como PEGA se presentan con pústulas estériles diseminadas y pueden acompañarse de fiebre, malestar general y leucocitosis. Actualmente, no existe una característica decisiva que distinga claramente la PP de la PEGA, pero algunas características clínicas e histopatológicas pueden ayudar al médico a discernir entre estas dos entidades. Una historia de psoriasis, la presencia de placas descamativas y la presencia de células CD161⁺ dérmicas favorecen el diagnóstico de psoriasis pustulosa⁽³²⁾. Sin embargo, un diagnóstico de PEGA es más probable si las características histopatológicas incluyen espongiosis eosinofílica, dermatitis de interfase vacuolar y eosinofilia dérmica⁽³²⁾.

Tratamiento

Tradicionalmente, la PP se trata con retinoides orales como acitretina y corticosteroides tópicos⁽⁴⁾. Los agentes adicionales que se usan incluyen ciclosporina, metotrexato, corticosteroides, inhibidores de TNF α y, más recientemente, inhibidores de IL-17^(3,4). Aunque la PP generalmente requiere una terapia sistémica, los agentes tópicos como el calcipotrieno y los corticosteroides se prefieren como tratamientos de primera línea en las formas localizadas de PP, con mayor frecuencia ACH^(3,4).

Los avances recientes en la comprensión de la patogenia de la enfermedad han dado lugar a nuevos enfoques terapéuticos que se pueden adaptar a mediadores específicos de las vías

patológicas. Sin embargo, la prevalencia más baja de PP ha limitado los datos sobre su tratamiento en comparación con la multitud de terapias biológicas específicas para PV⁽³⁾. Específicamente, los anticuerpos monoclonales del receptor anti-IL36 están actualmente en desarrollo para el tratamiento de la PP^(3,9). En un estudio de Bachelez y colaboradores, estos anticuerpos monoclonales mostraron resultados prometedores en siete pacientes con PPG. Los pacientes fueron seguidos semanalmente y la gravedad de sus lesiones se calificó según la Evaluación Global del Médico de Psoriasis Pustular Generalizada (PPGGA), con una puntuación de 0 correspondiente a piel clara. En la semana cuatro, los siete pacientes recibieron una puntuación de 0. Es de destacar que cuatro de estos siete pacientes no tenían una mutación en el gen IL36RN, lo que sugiere que la IL-36 desempeña un papel en la patogénesis de la PP, independientemente de la presencia del estado mutacional⁽⁹⁾.

La terapia biológica tradicional para PV también se puede aplicar a PP. Por ejemplo, adalimumab, un inhibidor de TNF α , ha demostrado eficacia en el tratamiento de PPG y PPPP en un pequeño número de pacientes⁽³⁵⁻³⁸⁾. De manera similar, ustekinumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-12/23, ha demostrado eficacia en el tratamiento de PPG recalcitrante⁽³⁹⁾. Los fármacos antipsoriáticos dirigidos a la vía IL-17 (secukinumab, ixekizumab y brodalumab) han mostrado resultados positivos como posibles tratamientos alternativos para la PP, aunque los datos siguen siendo limitados y la mayoría de los estudios se limitan a la población japonesa⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Por ejemplo, un estudio abierto mostró que 10 de 12 adultos con PPG mostraron calificaciones de impresión clínica global de "mucho mejoría" en la semana 16, con el inicio de secukinumab⁽⁴⁰⁾. Curiosamente, hay informes de casos de brotes paradójicos de PP atribuidos al uso de inhibidores de TNF α , IL-12/23 e IL-17⁽⁴³⁻⁴⁵⁾, que requieren el cese del fármaco implicado y el

inicio de tratamientos alternativos como ciclosporina.

Los tratamientos biológicos más nuevos desarrollados para la PV se dirigen a la IL-23, incluidos guselkumab, risankizumab y tildrakizumab. Al igual que otros biológicos, su uso se ha extrapolado al tratamiento de la PP. Por ejemplo, guselkumab ha demostrado resultados prometedores para pacientes con PPPP y PPG⁽⁷⁾. Guselkumab demostró ser eficaz en un ECA de fase III en pacientes japoneses con PPPP⁽⁷⁾. Se utilizó el índice de gravedad y área de psoriasis palmoplantar (PPPASI) para evaluar la respuesta de los pacientes a guselkumab. El 57% de los pacientes observó una mejora de al menos un 50 % en la puntuación total de PPPASI (PPPASI-50) en la semana 16⁽⁷⁾. Diez pacientes japoneses con PPG se inscribieron en un estudio abierto de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de guselkumab⁽¹¹⁾. En la semana 16, siete de los nueve pacientes restantes habían logrado el éxito del tratamiento.

Otros objetivos potencialmente terapéuticos incluyen IL-1 β y el receptor de IL-1. Se han diseñado dos anticuerpos monoclonales para IL-1 β : gevokizumab y canakinumab. Dos pacientes con PPG grave que recibieron gevokizumab como parte de un estudio abierto de acceso ampliado “tuvieron una reducción respectiva del 79% y el 65% en el área de PPG y las puntuaciones del índice de gravedad en las semanas 4 y 12”⁽¹²⁾. Se ha informado que la terapia con canakinumab mejora significativamente las lesiones de un paciente con PPG que previamente fracasó con la terapia con anakinra⁽¹³⁾. Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1 que puede resultar eficaz para el tratamiento de PPG y ACH, aunque su eficacia y seguridad aún deben evaluarse con más ECA⁽¹³⁾.

Apremilast es un inhibidor de molécula pequeña de la fosfodiesterasa (PDE)-4 que actualmente

esta aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas y la artritis psoriásica. Hay informes de casos limitados que demuestran el potencial terapéutico de apremilast para pacientes con PPPP y PPG⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. APLANTUS fue un estudio abierto de fase II de 20 semanas que investigó la eficacia y seguridad de apremilast en pacientes con PPPP⁽¹⁴⁾. Los pacientes que se inscribieron vieron una disminución significativa en PPPASI, con el 61,9% de los pacientes logrando PPPASI-50⁽¹⁴⁾.

El paso inicial más importante en el tratamiento de PEGA es la eliminación del agente agresor^(20,25). Al suspender el fármaco, los síntomas normalmente comienzan a mejorar en unos pocos días^(20,25). Por lo general, la PEGA es autolimitada con un pronóstico favorable, aunque puede ser lo suficientemente grave como para requerir hospitalización⁽⁴⁹⁾. En estos casos, la atención de apoyo, específicamente la prevención de infecciones, es crucial cuando las pústulas comienzan a fusionarse y grandes capas de piel se descaman. Durante la fase pustular, las lesiones deben cubrirse con apósitos antisépticos húmedos^(20,50). Los antibióticos solo deben implementarse si se sospecha sobreinfección de las pústulas. En pacientes con prurito e inflamación, los corticosteroides tópicos son útiles⁽²⁰⁾. En un gran estudio retrospectivo, los autores demostraron el uso de esteroides tópicos potentes asociados con una disminución en la duración media del hospital. En casos graves o refractarios, los corticosteroides sistémicos o la ciclosporina son útiles para acelerar la eliminación de la enfermedad^(25,50).

Conclusiones

El caso presentado es anecdótico puesto que son escasos los reportes en la literatura secundarios al uso de la vancomicina como agente causal. Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas a este agente microbicida serían el síndrome de hombre rojo

o las dermatitis. Dado que la paciente presentó una mejoría sustancial tras el retiro del antibiótico y con el agente tópico, se recomendó a la paciente no exponerse nuevamente a la vancomicina por los riesgos potenciales. Afortunadamente la paciente ha tenido un curso y evolución clínica satisfactoria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968; 80: 771–793.
2. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées. A propos de 4 cas (Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases) (author's transl)). *Ann Dermatol Venereol* 1980; 107: 37–48.
3. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: 87–93.
4. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: A review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1645–1651.
5. Twelves S, Mostafa AS, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 143: 1021–1026.
6. Brunasso AMG, Massone C. Psoriasis and palmoplantar pustulosis: An endless debate? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e335–e337.
7. Brunasso AMG, Massone C. Recent advances in palmoplantar pustulosis. *Fac Rev* 2021; 10.
8. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018.
9. Bachelez H, Choon S-E, Marrakchi S, Burden AD, Tsai T-F; Morita A, et al. Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med* 2019; 380: 981–983.
10. Shah M, Aboud DMA, Crane JS, Kumar S. *Pustular Psoriasis*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.
11. Sano, S.; Kubo, H.; Morishima, H.; Goto, R.; Zheng, R.; Nakagawa, H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *J. Dermatol.* 2018, 45, 529–539.
12. Mansouri B, Richards L, Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1 β inhibitor gevokizumab. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173: 239–241.
13. Wang W-M, Jin H-Z. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19: 969–980.
14. Wilsmann-Theis D, Kromer C, Gerdes S, Linker C, Magnolo N, Sabat R, et al. A multi-center open-label study of apremilast in palmoplantar pustulosis (APLANTUS). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021.
15. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 110, 32–38.
16. Owczarczyk-Saczonek A, Znajewska-Pander A, Owczarek W, Maciejewska-Radomska A, Placek W. Clinicopathologic retrospective analysis of annular pustular psoriasis. *Acta Derm Alp Pannonica Adriat* 2018; 27: 212–219.
17. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinc, J.N.B, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis

- (PEGA)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007; 157: 989–996.
18. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau J-C. Acute generalized exanthematous pustulosis (PEGA)—A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 113–119.
19. De A, Das S, Sarda A, Pal D, Biswas P. Acute generalised exanthematous pustulosis: An update. *Indian J Dermatol* 2018; 63: 22–29.
20. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (PEGA): A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 843–848.
21. Tokura Y, Mori T, Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases. *J UOEH* 2010; 32: 317–328.
22. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J. EuroSCAR and RegiSCAR Study Group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: A study of 102 cases. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1245–1252.
23. Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O, Miyasato M, Chidgey MA, Garrod DR, et al. Human Desmocollin 1 (Dsc1) Is an Autoantigen for the Subcorneal Pustular Dermatitis Type of IgA Pemphigus. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 127–131.
24. Hsi AC, Rosman IS. Histopathology of Cutaneous Inflammatory Disorders in Children. *Pediatr Dev Pathol* 2018; 21: 115–149.
25. Cho Y-T, Chu C-Y. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017; 2017: 1–9.
26. Goh TK, Pang SM, Thirumoorthy T, Goh SGN. Acute generalised exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Singap Med J* 2008; 49: 507–510.
27. Hussain S, Berki D, Choon S-E, Burden AD, Allen MH, Arostegui, JI, et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 135: 1067–1070.
28. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult onset generalized pustular psoriasis: Analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2013; 53: 676–684.
29. Murakami M, Terui T. Palmoplantar pustulosis: Current understanding of disease definition and pathomechanism. *J Dermatol Sci* 2020; 98: 13–19.
30. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong T, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: A retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1223–1232.
31. Elder DE. *Lever's Histopathology of the Skin*; Wolters Kluwer: Philadelphia, PA, USA, 2015.
32. Isom J, Braswell DS, Siroy A, Auerbach J, Motaparthy K. Clinical and histopathologic features differentiating acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis: A retrospective series. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 265–267.
33. Watts PJ, Khachemoune A. Subcorneal Pustular Dermatitis: A Review of 30 Years of Progress. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 653–671.
34. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Ohyama B, Fukuda S, Koga H, et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2011; 29: 437–442.

35. Viguier M, Aubin F, Delaporte E, Pagès C, Paul C, Beylot-Barry M, Goujon C, Rybojad M, Bachelez H, Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Acute Generalized Pustular Psoriasis. *Arch Dermatol* 2012; 148: 1423.
36. Zangrilli A, Papoutsaki M, Talamonti M, Chimenti S. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. *J Dermatol Treat* 2008; 19: 185–187.
37. Kimura U, Kinoshita A, Sekigawa I, Takamori K, Suga Y. Successful treatment with adalimumab in a patient with psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J Dermatol* 2012; 39: 1071–1072.
38. Ghate JV, Alspaugh CD. Adalimumab in the management of palmoplantar psoriasis. *Derm Online J* 2009; 15: 15.
39. Daudén E, Santiago-Et-Sánchez-Mateos D, Sotomayor-López E, García-Díez A. Ustekinumab: Effective in a patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1346–1347.
40. Imafuku S, Honma M, Okubo Y, Komine M, Ohtsuki M, Morita A, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol* 2016; 43: 1011–1017.
41. Saeiki H, Nakagawa H, Nakajo K, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, et al. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol* 2016; 44: 355–362.
42. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K, Japanese Brodalumab Study Group. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: Results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol* 2016; 176: 741–751.
43. Shmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: The Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: e179–e185.
44. Dogra S, Bishnoi A, Narang T, Handa S. Secukinumab-induced paradoxical pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2018; 44: 72–73.
45. Wenk KS, Claros JM, Ehrlich A. Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy. *J Dermatol Treat* 2011; 23: 212–214.
46. Marovt M, Marko PB. Apremilast monotherapy for palmoplantar pustulosis: Report of three cases. *SAGE Open Med Case Rep* 2021; 9.
47. Ständer S, Syring F, Ludwig RJ, Thaçi D. Successful Treatment of Refractory Palmoplantar Pustular Psoriasis With Apremilast: A Case Series. *Front Med* 2020; 7: 543944.
48. Jeon C, Nakamura M, Sekhon S, Yan D, Wu JJ, Liao W, et al. Generalized pustular psoriasis treated with apremilast in a patient with multiple medical comorbidities. *JAAD Case Rep* 2017; 3: 495–497.
49. Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 322–328.
50. Owen CE, Jones JM. Recognition and Management of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions (Including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal

Dulcey L, Theran J, Quintero A, Caltagirone R, Aguas M. Pustulosis exantémica generalizada posterior a vancomicina en paciente con pie de Charcot. Descripción de un evento adverso infrecuente y revisión de literatura Boletín Médico de Postgrado 2023; 39(2): 86-99. DOI: 10.5281/zenodo.8156747 ISSN: 0798-0361

Necrolysis). Med Clin N Am 2021; 105: 577–597.