

5. Zerbe F, Ponizynski A, Dyszkiewicz W, Ziemianski A, Dziegielewski T, Krug H. Functionless retained pacing leads in the cardiovascular system. A complication of pacemaker treatment. *Br Heart J*. 1985;54:76-9.
6. Aryana A, Sobota KD, Esterbrooks DJ, Gelbman AI. Superior vena cava syndrome induced by endocardial defibrillator and pacemaker leads. *Am J Cardiol*. 2007;99:1765-7.
7. Centella T, Oliva E, García I, Martín P, Cobo J, Moya JL, et al. Extracción de electrodos de marcapasos y desfibrilador mediante técnicas percutáneas. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:607-15.
8. Parry G, Goudevenous J, Jameson S, Adams PC, Gold RG. Complications associated with retained pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14:1251-7.

Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por diltiazem: presentación de un caso y revisión de la literatura

M. Fernández-Ruiz^a, F. López-Medrano^b, F. García-Ruiz^a y J.L. Rodríguez-Peralto^c

^aServicio de Medicina Interna. ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas. ^cDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Sr. Director:

El término pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), introducido por Beylot en 1980, define una forma infrecuente de hipersensibilidad cutánea caracterizada por la aparición de múltiples pústulas estériles, puntiformes, no foliculares, agrupadas sobre un fondo eritematoso¹. Si bien algunos casos de PEAG han sido atribuidos a infección por enterovirus o a exposición al mercurio, en el 90% de las ocasiones constituye una reacción cutánea de naturaleza medicamentosa¹. Los antimicrobianos, principalmente aminopenicilinas, macrólidos y terbinafina, figuran entre los agentes implicados con mayor frecuencia, si bien se han descrito ejemplos de PEAG asociada a una numerosa lista de fármacos (alopurinol, inhibidores de la COX-2, omeprazol o anticomiciales, entre otros)^{2,3}. Presentamos un caso de PEAG desarrollado en el contexto de la administración de diltiazem.

Se trata de una paciente de 84 años, con historia de hipertensión arterial de larga evolución y fibrilación auricular, que fue admitida en nuestro centro por un episodio de descompensación de insuficiencia cardiaca. Negaba antecedentes de psoriasis. Su tratamiento habitual incluía furosemida, verapamilo, omeprazol y acenocumarol. En el momento del ingreso, el verapamilo fue sustituido por diltiazem (60 mg diarios), sin otros cambios en su tratamiento. A los 11 días de hospitalización la paciente desarrolló una erupción eritematosa en tronco, abdomen e ingles, que rápidamente se cubrió de numerosos elementos pustulosos, no foliculares y parcialmente confluentes (fig. 1). Asociaba fiebre y malestar general, sin afectación de superficies mucosas. Analíticamente destacaba la presencia de leucocitosis ($20,4 \times 10^9$ células/l, con un 87% de neutrófilos). El estudio microbiológico fue negativo. La histología cutánea reveló múltiples pústulas subcórneas en diferentes estadios evolutivos, constituidas por neutrófilos y acompañadas de un infiltrado linfocítico perivascular y perianexial (fig. 2). Con el diagnóstico de presunción de PEAG inducida por

diltiazem se suspendió dicho fármaco. La fiebre cedió en 48 horas y se objetivó una rápida desaparición del exantema al cabo de pocos días, con una mínima descamación acompañante.

Desde un punto de vista clínico la PEAG se caracteriza por el súbito desarrollo de una erupción pustulosa, de predominio en tronco y grandes pliegues, sobre un eritema difuso y edematoso². Suele acompañarse de manifestaciones sistémicas (fiebre, leucocitosis o insuficiencia renal), si



Figura 1. Erupción eritemato-edematosa con múltiples pústulas de pequeño tamaño, parcialmente confluentes, distribuidas por el tronco y las extremidades superiores (A) e inferiores (B).

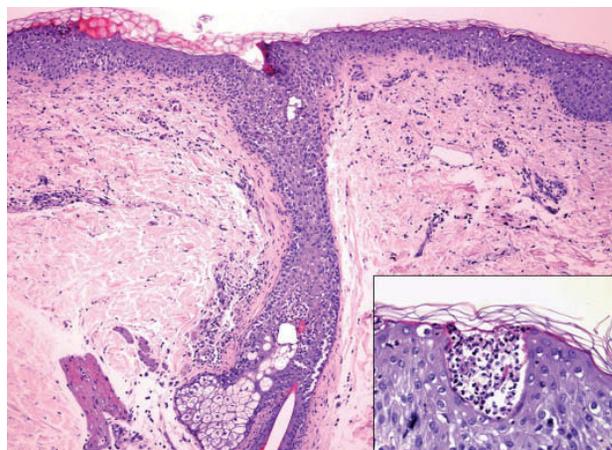


Figura 2. Biopsia cutánea que demuestra múltiples pústulas de localización subcórnea, con áreas de espongiosis focal y un moderado infiltrado linfocitario perianexal (hematoxilina-eosina, $\times 40$; detalle, $\times 100$).

bien el compromiso vital resulta excepcional. La afectación mucosa es infrecuente y limitada a la cavidad oral¹. Roujeau propuso en 1991 una serie de criterios clínico-histológicos

para establecer su diagnóstico, entre los que se incluye la evolución aguda del exantema con resolución completa en menos de 15 días⁴. En el diagnóstico diferencial figura la psoriasis pustulosa generalizada (PPG) de von Zumbusch, así como otras formas graves de toxicidad cutánea, como el eritema exudativo multiforme mayor (EEMM)^{1,2,4}. Histológicamente, la PEAG cursa con pústulas espongiiformes y colecciones de neutrófilos de localización subcórnea, con edema papilar y necrosis focal de queratinocitos^{2,4}. La ausencia de afectación ecrina o de cambios vacuolares en la unión dermo-epidérmica, frecuentes en el EEMM, orienta hacia el diagnóstico de PEAG. El diagnóstico diferencial con la PPG ofrece más dificultades, si bien la mayor duración del exantema y la ausencia de una historia medicamentosa reciente apuntarían hacia esta última⁴. Aunque la etiología de la PEAG resulta desconocida, la demostración *in vitro* de una respuesta linfoproliferativa específica a fármacos, así como la frecuente positividad de las pruebas epicutáneas en estos pacientes, sugieren un proceso mediado por linfocitos T, habiéndose postulado la existencia de un mecanismo etiopatogénico común entre esta entidad y la psoriasis^{1,5}.

Tabla 1. Revisión de los 13 casos de pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por diltiazem comunicados en la literatura

Paciente	Autor, año (referencia)	Edad/sexo	Dosis de diltiazem	Días hasta aparición	Días hasta resolución	Observaciones
1	Lambert et al, 1988 ⁸	77/M	60 mg/8 h	10	5	Reexposición accidental al cabo de 5 meses
2	Janier et al, 1993 ³	83/M	ND	4	7	
3		80/M	ND	15	10	
4	Sánchez et al, 1994 ¹⁰	67/V	ND	16	5	
5	Wakelin y James, 1995 ¹	58/M	90 mg/12 h	10	7	Fue necesario tratamiento con metotrexato. PE positiva
6	Blodgett et al, 1997 ⁴	65/M	ND	14	7	
7	Vicente-Calleja et al, 1997 ⁷	71/M	100 mg/12 h	21	«Escasos»	PE positiva a los 2 meses de la resolución
8	Knowles et al, 1998 ⁶	48/V	120 mg/24 h	10	12	Fue necesario tratamiento con esteroides
9	Jan et al, 1998 ⁹	82/M	200 mg	24 h	ND	Episodios previos de erupción pustulosa tras diltiazem. PE positiva
10	Arroyo et al, 2002 ¹¹	47/M	ND	ND	ND	
11	Girardi et al, 2005 ⁵	72/M	ND	ND	ND	Correlación entre PE y la respuesta linfoproliferativa <i>in vitro</i>
12	Gesierich et al, 2006 ²	60/M	ND	14	«Escasos»	PE positiva a los 3 meses de la resolución
13	Presente caso, 2008	84/M	60 mg/12 h	11	5	

M: mujer; ND: no disponible; PE: prueba epicutánea; V: varón.

Hasta el 5% de los pacientes que reciben tratamiento con diltiazem presentan algún tipo de fenómeno adverso dosis-dependiente (cefalea, edemas o bloqueos aurículo-ventriculares)³. La toxicidad cutánea, por su parte, comprende un amplio espectro de manifestaciones: prurito, urticaria, exantema maculopapular y, más raramente, pete- quial, fotosensibilidad, EEMM, necrosis epidérmica tóxi- ca o vasculitis^{1,6}. La exposición al diltiazem constituye una causa infrecuente, aunque bien documentada, de PEAG¹⁻¹¹. La tabla 1 resume las características clínicas y evolutivas de los 13 casos comunicados hasta la fecha en la literatura en lengua inglesa o castellana, incluyendo el presente (bús- queda en PubMed con las palabras clave «diltiazem» o «calcium-channel blocker» y «pustulosis» o «AGEP»). Su re- visión demuestra un marcado predominio femenino (rela- ción hombre:mujer de 2:11). El intervalo de aparición de los síntomas oscila entre las 24 horas⁹ y las tres semanas⁷ tras la introducción del diltiazem (media de $11,4 \pm 5,5$ días). Una vez suspendido, la resolución completa del exantema tiene lugar al cabo de $7,3 \pm 2,4$ días. Los casos en los que se documentó la reintroducción accidental del fármaco cons- tituyen una de las evidencias más definitivas a favor de la implicación del diltiazem como desencadenante del cua- dro^{8,9}. La realización de pruebas epicutáneas constituye una alternativa válida a la hora de confirmar dicha asocia- ción, pues se han demostrado resultados positivos en todos los casos en los que se ha llevado a cabo^{1,2,7,9}. En conclu- sión, los agentes bloqueadores de los canales del calcio y, en especial, el diltiazem, deben ser considerados como poten- ciales desencadenantes de un cuadro de PEAG. La positi- vidad de las pruebas epicutáneas permitiría documentar el diagnóstico en los casos de presentación clínica atípica.

Correspondencia:
Mario Fernández Ruiz.
Secretaría del Servicio de Medicina Interna (planta 13).
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid. España.
mario_fdezruiz@yahoo.es

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wakelin SH, James MP. Diltiazem-induced acute generalised exanthematous pustulosis. *Clin Exp Dermatol*. 1995;20: 341-4.
2. Gesierich A, Rose C, Bröcker EB, Trautmann A, Leverkus M. Acute generalised exanthematous pustulosis with subepi- dermal blisters of the distal extremities induced by diltiazem. *Dermatology*. 2006;213:48-9.
3. Janier M, Gerault MH, Carlotti A, Vignon MD, Daniel F. Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltia- zem. *Br J Dermatol*. 1993;129:354-5.
4. Blodgett TP, Camisa C, Gay D, Bergfeld WF. Acute genera- lized exanthematous pustulosis secondary to diltiazem the- rapy. *Cutis*. 1997;60:45-7.
5. Girardi M, Duncan KO, Tigelaar RE, Imaeda S, Watsky KL, McNiff JN. Cross-comparison of patch test and lymphocyte proliferation responses in patients with a history of acute generalized exanthematous pustulosis. *Am J Dermatopathol*. 2005;27:343-6.
6. Knowles S, Gupta AK, Shear NH. The spectrum of cuta- neous reactions associated with diltiazem: three cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38: 201-6.
7. Vicente-Calleja JM, Aguirre A, Landa N, Crespo V, Gonzá- lez-Pérez R, Díaz-Pérez JL. Acute generalized exanthe- matous pustulosis due to diltiazem: confirmation by patch tes- ting. *Br J Dermatol*. 1997;137:837-9.
8. Lambert DG, Dalac S, Beer F, Chavannet P, Portier H. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis induced by diltiazem. *Br J Dermatol*. 1988;118:308-9.
9. Jan V, Machet L, Gironet N, Martin L, Machet MC, Lorette G, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by diltiazem: value of patch testing. *Dermatology*. 1998;197: 274-5.
10. Sánchez Sánchez-Vizcaíno J, Haro Gabaldón V, Gálvez Moreno M, Naranjo Sintés R. Pustulosis exantemática gene- ralizada aguda: a propósito de dos casos inducidos por diltia- zem y ciprofloxacino. *Actas Dermosifiliogr*. 1994;85:243-5.
11. Arroyo MP, Heller P, Pomeranz MK. Generalized pustules in a healthy woman. *J Drugs Dermatol*. 2002;1:63-5.

Dactilitis crónica indolora como hallazgo inicial de un adenocarcinoma pulmonar diseminado

A. Martorell-Calatayud, B. Llombart-Cussac, C. Requena-Caballero y C. Guillén-Barona

Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

Sr. Director:

La presencia de metástasis cutáneas a partir de una tumoración visceral primaria es un fenómeno raro cuya frecuencia oscila entre un 0,7 y un 9% de los casos^{1,2}. Habitualmente suelen aparecer en pacientes diagnosticados

previamente de una tumoración primaria. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló una dactilitis crónica indolora histológicamente compatible con una metástasis de un adenocarcinoma de pulmón subyacente no conocido previamente.