



## **Pustolosi esantematica acuta generalizzata: una grave forma di reazione a farmaco**

Francesca Bertoldo, Alessandra Cerica, Vincenzo Barbaccia, Erica Moggio, Olga Ciocca

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Pustolosi esantematica acuta generalizzata: una grave forma di reazione a farmaco***

La pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è una grave forma di reazione a farmaco, caratterizzata da un'eruzione eritemato-edematosa con formazione di pustole superficiali sterili e non follicolari. Il quadro clinico può, soprattutto all'esordio, risultare polimorfo, con difficoltà nella diagnosi differenziale. Un uomo di 70 anni ha sviluppato una dermatite esfoliativa generalizzata in seguito ad assunzione di idrossiclorochina per artrite di recente insorgenza. L'esame istologico è risultato dirimente per la diagnosi differenziale, permettendo la diagnosi di PEAG, risolta rapidamente in seguito alla terapia con ciclosporina. Il rapporto fra PEAG e psoriasi pustolosa generalizzata iatrogena è discusso da molti Autori, per il legame in particolare fra PEAG e un possibile substrato psoriasico.

### ***Generalized exanthematous pustolosis: a severe cutaneous drug eruption***

Acute generalized exanthematous pustolosis (AGEP) is a severe cutaneous drug eruption, characterized by acute, nonfollicular sterile pustoles on a background of edematous erytoma. The clinical presentation is inconstant and polymorphous, with difficult differential diagnosis with other severe generalized skin eruptions. A 70-year-old man developed a generalized exfoliative dermatite due to treatment with hydroxychloroquine for polyarthralgia. Histopathologic examination of a skin biopsy allowed a diagnosis of AGEP. Cyclosporin A treatment induced rapid resolution of the dermatosis. The relationship between AGEP and drug-induced generalized pustular psoriasis is matter of debate, due to the observed occurrence of AGEP in patient with psoriasis or psoriatic arthritis.

---

## **Introduzione**

Le reazioni cutanee da farmaco si osservano nel 5-8% circa dei pazienti ospedalizzati a cui si somministrano un medicamento [1]. La pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è una rara e grave reazione cutanea da farmaco [2-3], caratterizzata dall'insorgenza improvvisa di un'eruzione eritemato-edematosa, con presenza di pustole asettiche superficiali non follicolari di piccole dimensioni (diametro 0.3-0.5 mm), in particolare localizzate a livello del tronco e delle grandi pieghe.

Il quadro clinico può essere polimorfo, con possibile presenza di porpora, petecchie, lesioni a coccarda, vescicole o bolle [2]. L'interessamento sistemico è evidenziato dalla presenza di febbre e dal riscontro pressoché costante di leucocitosi neutrofila con aumento degli indici di flogosi. Se la somministrazione del farmaco che ha causato la reazione viene rapidamente sospesa, il decorso è favorevole, con rapida risoluzione (talvolta in meno di 15 giorni) [3]. L'eruzione può risolvere spontaneamente: la febbre e le pustole persistono per 7-10 giorni, quindi regrediscono esitando in una desquamazione cutanea diffusa.

## Caso clinico

È giunto alla nostra osservazione, presso il Reparto Degenti della Clinica Dermatologica del Policlinico San Matteo di Pavia, un uomo caucasico di 70 anni, ricoverato per l'insorgenza e la rapida diffusione cranio-caudale di una dermatite eritemato-edematosa con disepitelizzazione focale.

Il paziente, a seguito di una diagnosi di "Artrite ad esordio tardivo con edema improntabile al dorso delle mani (sindrome RS3PE)", aveva iniziato circa tre settimane prima una terapia con idrossiclorochina 200 mg/die. Al momento del ricovero il paziente riferiva malessere generale ma era apiretico; il quadro clinico cutaneo era caratterizzato da eritema diffuso con desquamazione a larghe lamelle su tutto il viso e il cuoio capelluto, collo e regione nucale; al tronco e al dorso, eritema e desquamazione a grandi lamelle in regione lombare e sui fianchi; alle braccia, presenza di aree disepitelizzate alle pieghe ante cubitali; agli avambracci e alle mani, diffuse chiazze eritematose con desquamazione; al palmo delle mani, piccole macule eritematose; alle cosce, lieve eritema e piccole aree di desquamazione; alle gambe, soprattutto alla faccia posteriore, presenza di lesioni ovalari, alcune isolate altre confluenti in chiazze eritematose di dimensioni maggiori; in regione tibiale, bilateralmente, piccole macule purpuriche; al dorso dei piedi, alcune chiazze eritematose; risparmio plantare e delle mucose. Nel contesto di molte chiazze eritemato-squamose si osservava la presenza di minutissime vescico-pustole.

Le indagini ematochimiche hanno evidenziato lieve anemia (Hb 11.1 g/dl), leucocitosi neutrofila (GB 15.90 X 1000/μl con 93% di neutrofili), aumento degli indici di flogosi (VES 37 mm/1h, PCR 7.49 mg/dl) e lieve ipocalcemia (Ca 8 mg/dl). Gli altri elettroliti e gli indici di funzionalità renale ed epatica erano nella norma. A causa di un iniziale sospetto clinico di sindrome di SSJ-TEN, per l'esordio rapidamente ingravescente con disepitelizzazioni e presenza di compromissione generale, la terapia con idrossiclorochina fu immediatamente sospesa e fu intrapresa terapia steroidea sistemica, terapia di supporto ed infusione di Ig ad alte dosi per via endovenosa. Durante la degenza il paziente fu sottoposto a biopsia cutanea per esame istologico, che mostrava presenza di focali fenomeni di esocitosi neutrofila, ipercheratosi compatta, acantosi moderata ed infiltrato infiammatorio perivascolare superficiale con presenza di linfociti e neutrofili. Non erano presenti cheratinociti necrotici. Tali reperti, più che per un quadro di malattia di Lyell, risultavano coerenti con una diagnosi di dermatite pustolosa generalizzata, nell'ambito di uno spettro comprendente in particolare la PEAG e la psoriasi pustolosa generalizzata. Alla luce dell'esame istologico, fu instaurata terapia immunosoppressiva con Ciclosporina A 200 mg/die, con rapida risoluzione dell'eritema e della desquamazione, assenza di nuove pustole e miglioramento della sintomatologia. Ai successivi controlli, effettuati a distanza di uno e due mesi, il paziente manteneva la completa remissione clinica.

## Discussione

La PEAG è indotta in oltre il 90% dei casi da farmaci. I farmaci maggiormente implicati sono gli antibiotici, come aminopenicilline, macrolidi, ceftriaxone, clindamicina, levofloxacina, [3-6]; tuttavia può anche essere indotta da altre categorie di farmaci come anticonvulsivanti (carbamazepina, clobazam) [7], anti-infiammatori non steroidei (paracetamolo, piroxicam) [9], antipertensivi (nifedipina, metildopa, enalapril, diltiazem) [10], corticosteroidi, allopurinolo, e idrossiclorochina [4]. È inoltre noto il ruolo patogenetico dei derivati mercuriali in alcune forme di pustolosi, e in particolare nell'eritema mercuriale, recentemente riconsiderato come una forma di PEAG [2, 12-13]. In meno del 10% dei casi la pustolosi può essere indotta da infezioni, sia virali (parvovirus B19, enterovirus, coxiackevirus B4 e A9, Ebstein-Barr virus, cytomegalovirus, virus dell'epatite B) che batteriche (streptococchi, *Mycoplasma pneumoniae*) [11-13]. La latenza tra la somministrazione del farmaco e l'insorgenza delle lesioni è solitamente breve, spesso inferiore a due giorni ma talora anche di poche ore (2), forse per una precedente sensibilizzazione del paziente al farmaco in causa, anche solo per uso topico. Più raramente è stata descritta una latenza di 2-3 settimane dall'inizio dell'assunzione del farmaco, presumibilmente in pazienti non precedentemente sensibilizzati [2].

L'esame istologico delle lesioni cutanee evidenzia la presenza di pustole spongiformi intraepidermiche o sub cornee, edema del derma papillare, vasculite leucocitoclastica con depositi fibrinoidi, infiltrato perivascolare polimorfo costituito prevalentemente da linfociti con presenza di numerosi eosinofili; è possibile la presenza focale di cheratinociti necrotici [3, 9].

Il meccanismo patogenetico della PEAG non è ancora del tutto chiarito. Le forme iatrogene vengono attualmente considerate come espressione di una reazione di ipersensibilità ritardata, dimostrata dalla frequente positività ai *patch tests* per il farmaco implicato [16].

Secondo tale modello, il processo coinvolge i linfociti T sia CD4+ che CD8+, con conseguente reclutamento e attivazione dei neutrofili [17-18]. In particolare, i linfociti T esprimono perforine e grandzime B, che facilitano le reazioni citotossiche cellulo-mediate provocando la necrosi dei cheratinociti [19-20], oltre ad alcune citochine come l'interleuchina (IL) 5 e l'IL-8 [19]. L'interleuchina 5 regola la crescita, la differenziazione e l'attivazione degli eosinofili, mentre l'IL-8 induce la chemiotassi dei neutrofili [17]. Una caratteristica specifica della PEAG sono gli alti livelli di IL-8 a livello delle lesioni, a differenza di quanto si può osservare in altre reazioni da farmaci, in cui la produzione di IL-8 è modesta o assente nel sito delle lesioni [18]. Questo renderebbe conto della marcata presenza di neutrofili e della pustolazione.

Una teoria meno accreditata chiama in causa la formazione di immunocomplessi antigene-anticorpo indotta da infezioni o da farmaci: tali immunocomplessi sarebbero poi in grado di attivare il complemento e di conseguenza la chemiotassi dei neutrofili [9, 11].

La PEAG deve essere differenziata dalle altre forme di pustolosi generalizzata, sia caratterizzate da spongiosi come la psoriasi pustolosa generalizzata, l'impetigine erpetiforme, la pustolosi acuta generalizzata, che prive di segni istologici di spongiosi, come la pustolosi subcornea (Sneddon-Wilkinson), la pustolosi intradermica a IgA. Tra queste malattie, quella per cui la diagnosi differenziale è più complessa è la psoriasi pustolosa generalizzata, che presenta numerose analogie sia dal punto di vista clinico, eziologico, laboratoristico ed istologico con la PEAG, al punto che originariamente erano considerate un'unica patologia.

La psoriasi pustolosa generalizzata, descritta per la prima volta da Von Zumbusch, è una rara forma di psoriasi con prognosi potenzialmente grave [20], che si può presentare come forma di esordio o come complicanza di una psoriasi preesistente. È caratterizzata da esordio improvviso, con febbre elevata (40°C), alterazione dello stato generale ed eruzione cutanea con pustole superficiali nell'ambito di ampie chiazze eritematose localizzate in particolare al tronco. La mucosa orale può essere coinvolta,

con lesioni erosive o francamente pustolose. L'eruzione è seguita, da una desquamazione scarlattiniforme ad ampi brandelli, con risoluzione della febbre. L'andamento è a episodi subentranti, con una rapida successione di nuove gittate eritemato-pustolose accompagnate da febbre, che conferiscono alla malattia un aspetto polimorfo. Sono frequenti le manifestazioni reumatologiche (poliartrite) che possono esacerbarsi in concomitanza con le gettate pustolose. Il quadro clinico è accompagnato da leucocitosi neutrofila, proteinuria, a volte anche da ipocalcemia [23].

Generalmente la psoriasi pustolosa insorge in associazione a fattori scatenanti, come infezioni [24], gravidanza [25], e assunzione di farmaci (sulfonamidi, aminopenicilline, morfina, potassio iodato, propanololo, amiodarone, litio, salicilati) [26-30], o (frequentemente) in seguito alla sospensione di una terapia steroidea sistemica [24].

L'istologia mostra nelle fasi iniziali la presenza di edema ed infiltrato pervasale linfoistiocitario nel derma superficiale, seguiti dalla comparsa di esocitosi di neutrofili tendenti ad aggregarsi nelle cosiddette pustole spongiformi multiloculari di Kogoj. Nella psoriasi pustolosa possono non essere presenti le caratteristiche istologiche considerate tipiche della forma più comune di psoriasi, quella a placche, e cioè la paracheratosi, l'acantosi e papillomatosi. Probabilmente l'incostanza di tali reperti dipende dallo stadio evolutivo e dalla sede delle lesioni sottoposte a biopsia [22, 31].

La prognosi della psoriasi pustolosa generalizzata è grave. Le cause di morte più frequenti sono la grave compromissione sistemica o complicanze legate alle terapie immunosoppressive. Negli ultimi anni, con l'introduzione di nuovi farmaci immunosoppressori (ciclosporina A, metotressato) e con i retinoidi (acitretina), si è ottenuto un netto miglioramento della prognosi anche in queste gravi forme di psoriasi.

Inoltre, poiché le piccole pustole possono confluire insieme, mimando uno scollamento epidermico (positività del segno di Nikolsky), la PEAG deve essere differenziata clinicamente dalla sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e dalla Necrolisi Epidermica Tossica (TEN), che richiedono provvedimenti terapeutici tempestivi. Queste sindromi sono caratterizzate dalla necrosi acuta dell'epidermide su tutto lo spessore del Malpighiano: se questa è inferiore al 10% della superficie tegumentaria si tratta di SSJ, di una forma intermedia se è colpito il 10-30% di tale superficie; e di una TEN se l'area interessata supera il 30%. L'estensione finale degli scollamenti è imprevedibile: le condizioni che esordiscono come una SSJ possono evolvere verso una TEN. Si tratta infatti di uno spettro di affezioni che condividono la medesima eziologia da farmaci ed esordiscono con macule rosse scure, talvolta purpuriche, disposte sul tronco o, se diffuse, esordienti a livello della superficie anteriore del torace. I prodromi sovente consistono in malessere e febbre a cui fanno seguito manifestazioni mucose presenti in oltre il 90% dei casi, che abitualmente precedono l'insorgenza delle lesioni cutanee. Possono esordire con eritema diffuso ma più spesso si presentano macule rosso scuro che si diffondono in 2-5 giorni, mentre compaiono gli scollamenti, con segno di Nikolsky positivo e conseguente denudamento del derma, essudante e di color rosso carico [4]. Le turbe dell'equilibrio idro-elettrolitico s'instaurano rapidamente e sono aggravate dalle difficoltà accusate del paziente nell'alimentarsi per le lesioni mucose che generalmente precedono quelle cutanee. Inoltre la prognosi può essere aggravata soprattutto da complicanze ematologiche (leucopenia, trombocitopenia, anemia da disturbi dell'eritropoiesi, o da distruzione e perdita periferica delle emazie) e polmonari (edema polmonare e sovrainfezioni), ma possono anche essere coinvolti fegato, pancreas e tubo digerente. L'esame istologico mostra la necrosi totale dell'epidermide, nonché la presenza nel derma di un infiltrato linfocitario di consistenza ridotta o minima. La prognosi è sfavorevole nel 30% dei casi, a causa di infezioni polmonari o di una setticemia da germi predominanti a livello cutaneo, o ancora allo scompenso di un'insufficienza d'organo preesistente. Nei casi che evolvono favorevolmente, la riepitelizzazione è rapida, eccetto che nelle zone d'appoggio o interessate da sovrainfezione. La prognosi è funzione dell'età del soggetto, della comorbilità, dell'entità della compromissione generale, dell'insorgenza di interessamenti viscerali gravi (polmone) e dell'estensione dello scollamento [45].

Le eruzioni pustolose generalizzate sono manifestazioni rare [2, 5, 31]. Storicamente, sono state tutte a lungo considerate dalla maggior parte degli Autori come espressioni di psoriasi, e quindi incluse nell'ambito della psoriasi pustolosa generalizzata (di Von Zumbusch) [1].

Nel 1968 Baker e Rayn definirono "psoriasi pustolosa esantematica" la psoriasi pustolosa generalizzata caratterizzata da occorrenza in singolo episodio con decorso acuto ed estremamente rapido in soggetti senza apparente storia di psoriasi, che osservarono in cinque casi in una serie di 104 casi di psoriasi pustolosa generalizzata. Inoltre suggerirono un possibile ruolo di infezioni e farmaci come possibile causa scatenante per tali forme [24].

Nel 1980, Beylot e collaboratori introdussero il termine di "pustolosi esantematica acuta generalizzata" (PEAG) per descrivere l'occorrenza di unico episodio di eruzione pustolosa diffusa in soggetti con anamnesi apparentemente negativa per psoriasi. Gli episodi risultavano tutti caratterizzati da esordio acuto in seguito all'assunzione di farmaci o ad infezioni, e da guarigione spontanea. Inoltre, Beylot mise in evidenza la presenza nei campioni bioptici di una marcata vasculite dermica in associazione alle pustole subcornee [7].

Fu proprio Beylot a introdurre l'ipotesi, ripresa in seguito anche da altri Autori, che la PEAG e la psoriasi pustolosa iatrogena che insorge in soggetti psoriasici possano rientrare entrambe nel concetto di una pustolosi acuta disseminata farmaco-indotta come reazione stereotipata in soggetti affetti da psoriasi a placche o con una predisposizione genetica alla psoriasi [1, 7, 32].

Nel 2001 Sidoroff propose una serie di criteri diagnostici della PEAG, includendo: 1) eruzione su base eritematosa di piccole pustole non follicolari; 2) febbre intorno ai 38°C; 3) neutrofilia con o senza eosinofilia; 4) evidenza istologica di pustole subcorneali o intraepidermiche; 5)evoluzione acuta con risoluzione spontanea in 15 giorni [4].

Di particolare interesse è lo studio retrospettivo di Roujeau e collaboratori, su 63 casi di PEAG (11 dei quali con storia di psoriasi) che ha indagato la possibilità di una diagnosi differenziale fra PEAG e psoriasi pustolosa sulla base di una serie di criteri [3]. Roujeau ha osservato una maggior frequenza della PEAG nei soggetti affetti da psoriasi a placche (11 casi su 63 considerati), sostenendo che la PEAG è un tipo di reazione stereotipata, potenzialmente favorita dal "background psoriasico", ma clinicamente ed istologicamente differente dalla psoriasi pustolosa [2].

L'idrossiclorochina (HCQ), è un farmaco dotato di proprietà immunosoppressive e antinfiammatorie, che viene largamente impiegato in ambito reumatologico e dermatologico. Gli effetti avversi cutanei sono moltissimi e comprendono alopecia, prurito, pigmentazione cutanea e mucosa, fotosensibilità, esacerbazione di psoriasi, eruzioni polimorfe a carattere orticarioide, morbilliforme, lichenoidale, maculo papulare, purpuriche, SSJ, TEN e PEAG [4]. In letteratura sono riportati circa una decina di casi di PEAG da HCQ, tuttavia l'incidenza di tale fenomeno potrebbe essere sottostimata a causa di diversi fattori confondenti: HCQ può esacerbare una psoriasi preesistente; esistono, come accennato, numerose analogie cliniche, eziologiche ed anatomopatologiche con le forme di psoriasi pustolosa; è possibile una somiglianza clinica, come nel nostro caso, con una dermatite esfoliativa (SSJ/TEN) per la tendenza alla disepitelizzazione e allo scollamento dermo-epidermico [45].

Un importante studio retrospettivo condotto su 207 pazienti con eruzioni pustolose, promosso dal Centro di Farmacovigilanza Francese, ha concluso che l'HCQ è il terzo farmaco associato più frequentemente alla PEAG e questo tipo di reazione da farmaco presenta una mortalità del 2% [45].

Negli ultimi anni numerosi Autori hanno descritto delle eruzioni cutanee simili con il termine eruzioni pustolose da farmaci, o di pustoloderma tossico, classificandole come nuova forma di reazioni cutanee da farmaci [33-37]. Anche la PEAG, attualmente considerata una reazione cutanea da farmaci con un meccanismo immunologico di ipersensibilità ritardata (tipo IV secondo la classificazione di Gell e Coombs), andrebbe considerata in tale novero.

I *patch test* possono essere utili per identificare le reazioni avverse da farmaci [38-39], tuttavia un *patch test* farmacologico risultato negativo non garantisce la sicurezza di un'ulteriore assunzione del farmaco da parte del paziente [22]. Inoltre è importante ricordare che i *patch test* hanno il potenziale rischio di scatenare anche essi una reazione cutanea come è stato riportato in seguito alla somministrazione di *patch test* con carbamazepina e con diltiazem [40-41].

Come nel caso presentato, in alcune forme gravi di PEAG la confluenza delle pustole può generare confusione e mimare la positività al segno di Nikolsky con formazione di bolle anche per minimi traumi epidermici, ponendo difficoltà di diagnosi differenziale con la necrolisi epidermica tossica. L'esame istologico in questi casi è sempre dirimente [43-44], ma talvolta, soprattutto a causa delle potenziali implicazioni prognostiche di una malattia grave come la necrolisi epidermica tossica, è necessario prendere rapidamente dei provvedimenti terapeutici, che possono comprendere, oltre a terapia di supporto, Ig ad alte dosi, Steroidi, Talidomide, Ciclosporina A, Antagonisti del TNF, Plasma Exchange e Ciclofosfamida [45].

Nel caso qui presentato, non essendo possibile effettuare clinicamente una diagnosi di certezza, considerando l'evenienza clinica più minacciosa, e quindi la necrolisi epidermica tossica, il paziente è stato sottoposto tempestivamente a terapia di supporto e con immunoglobuline ad alte dosi e.v., risultata di scarso beneficio. Solo alla luce dell'esame istologico, che ha permesso la diagnosi di certezza di PEAG, è stato intrapreso trattamento immunosoppressivo con Ciclosporina A, risultato rapidamente efficace.

Si sottolinea infine come il trattamento con idrossiclorochina fosse stato prescritto, nel caso qui proposto per una forma di artrite di recente insorgenza.

Nell'ipotesi che la PEAG sia una possibile reazione stereotipata a stimoli farmacologici o infettivi in pazienti con substrato di tipo psoriasico, come appare più verosimile secondo gli studi finora presentati, tale artrite potrebbe essere reinquadrata come una forma di artropatia psoriasica, che può precedere anche di anni l'insorgenza delle lesioni cutanee classiche della psoriasi, a dimostrazione di un possibile substrato di tipo psoriasico del paziente.

---

### **Bibliografia**

1. Arroyo MP, Heller P, Pomeranz MK. Generalized pustoles in a health women. *J Drugs Dermatol* 2002;1:63-65.
2. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C et al. Acute generalized exanthematous pustolosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333.
3. Agache P. *Arch Belges Dermatol. Syph* 1970;26:115.
4. Park JJ, Yun SJ, Lee JB. A case of Hydroxychloroquine induced acute generalized exanthematous pustolosis confirmed by accidental oral provocation. *Ann Dermatol* 2010;1:102-105.
5. MacDonald KJS, Green CM, Kenicer KJA. Pustular dermatosis induced by co-trimoxazole. *BJM* 1986;293:1279-1280.
6. Criton S, Sofia B. Acute generalized exanthematous pustolosis. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2001;67:93-95.
7. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Pustoloses exanthématiques aiguës généralisées: à propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venerol* 1980;107:37-48.
8. Commens CA, Fisher GO. Toxic Pustoloderma following carbamazepina therapy. *Arch Dermatol* 1988;124:178-179.
9. De Coninck AL, Van Strubbarq AS, Pipleers-Marichal MA. Acute generalized exanthematous pustolosis induced by paracetamol. A case with severe hemodynamic disturbance. *Dermatol* 1996;193:338-341.
10. Lambert DG, Dalac S, Beer F et al. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis induced by diltiazem. *Br J Dermatol* 1988;118:308-309.
11. Delavierre C, Milpied B, Bureau B et al. Les pustoloses exanthématiques aiguës generalisees: a propos de 5 cas. *Semin Hop Paris* 1988;64:365-367.
12. Plantin P, Piette F, Le Roy JP et al. Toxicodermies exanthématiques et pustuleuses: a propos de 6 cas, revue de la littérature. *Rech Dermatol* 1988;1:385-394.
13. Rouchouse B, Bonnefoy M, Pallot B et al. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis and viral infection. *Dermatologica* 1986;173:180-184.
14. Feio AB, Apetato M, Costa MM et al. Acute generalized exanthematous pustolosis due to Coxsackie B4 virus. *Acta Med Port* 1997;10:487-491.

15. Jacob M, Sarah B. A systemic reaction pattern to patch testing for evaluation of acute generalized exanthematous pustolosis. *Arch Dermatol* 2003;139:1182-1183.
16. Moreau A, Dompmartin A, Castel B et al. Drug-induced acute generalized exanthematous pustolosis with positive patch test. *Int J Dermatol* 1995;34:263-266.
17. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustolosis. *J Clin Invest* 2001;107:1433-1341.
18. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-693.
19. Yawalkar N, Egli F, Hari Y et al. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:847-855.
20. Stepp SE, Mathew PA, Bennett M et al. Perforin: more than just an effector molecule. *Immunol Today* 2000;21:254-256.
21. Brander C, Mauri-Hellweg D, Bettens F et al. Heterogeneous T cell responses to beta-lactam-modified self structures are observed in penicillin-allergic individuals. *J Immunol* 1995;155:2670-2678.
22. Whittam LR, Wakelin SH, Barker JNWN. Generalized pustular psoriasis or drug-induced toxic pustuloderma? The use of patch testing. *Clinical and Experimental Dermatology* 2000;25:122-124.
23. Von Zumbusch L. Psoriasis and pustolosis exanthema. *Arch F Dermatol Syphilol* 1910;99:335-346.
24. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis: a clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968;80:771-793.
25. Pierard GE, Pierand-Franchimont C, de la Brassine M. Impetigo herpetiformis and pustular psoriasis during pregnancy. *Am J Dermatopathol* 1983;5:215-220.
26. Ryan TJ, Baker H. The prognosis of generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1971;85:407-411.
27. Shelly WB. Generalized postural psoriasis induced by potassium iodide. *Jama* 1967;201:133-138.
28. Hu CH, Miller CM, Peppercorn R et al. Generalized pustular psoriasis provoked by propranolol. *Arch Dermatol* 1985;121:1325-1327.
29. Lowe NJ, Ridgeway HB. Generalized pustular psoriasis precipitated by lithium carbonate. *Arch Dermatol* 1978;114:1788-1789.
30. Katz M, Seidenbaum M, Weinrauch L. Penicillin-induced generalized pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:918-920.
31. Spencer JM, Silvers DN, Grossaman ME. Pustular eruption after drug exposure: is it a pustular psoriasis or a pustular drug eruption? *Br J Dermatol* 1994;130:514-519.
32. Bernard P, Fayol J, Bonnafoux A et al. Toxicodermies apres prise orale de pristinamycine. *Ann Dermatol Venerol* 1988;115:63-66.
33. MacMillan AL. Generalized pustular drug rash. *Dermatologica* 1973;146:285-291.
34. Braun-Falco O, Luderschmidt C, Maciejewski W et al. Pustolosis acuta generalisa. *Hantarzt* 1978;29:371-377.
35. Staughton RCD, Rowland-Payne CME, Harper JI et al. Toxic pustuloderma: a new entity. *JR Soc Med* 1984;77(suppl. 4):6-8.
36. Shelly ED, Shelly WB. The subcorneal pustular drug eruption: an example induced by norfloxacin. *Cutis* 1988;42:24-27.
37. Felix RH, Comaish JS. The value of patch and other skin tests in drug eruption. *Lancet* 1974;1:1117-1119.
38. Calkin JM, Maibach HI. Delayed hypersensitivity drug reactions diagnosed by patch testing. *Contact Dermatitis* 1993;29:223-233.
39. Vaillant L, Camene I, Lorette G. Patch testing with carbamazepine: reinduction of an exfoliative dermatitis. *Arch Dermatol* 1989;125:299.
40. Nishimura T, Yoshioka K, Katoh J et al. Pustular drug eruption induced by diltiazem HCL. *Skin Res* 1991;33(10):251-254.
41. Sneddon IB, Wilkinson DS. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1979;100:61-68.
42. Bernard P, Amici JM, Catanzaro G et al. Toxidermie pustuleuse aiguë généralisée, a propos de cas induit par la josamycine. *Ann Dermatol Venerol* 1989;116:31-33.
43. Martins A, Lopes LC, Rodrigues JC. Acute generalized exanthematous pustolosis induced by Hydroxychloroquine. *Eur J Dermatol* 2000;16:317-318.
44. Evans CC, Bergsresser PR. Acute generalized exanthematous pustolosis precipitated by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 2000;50(4):650-652.
45. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson sindrom. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2010;5:39.