

ОСТРЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ЭКЗАНТЕМАТОЗНЫЙ ПУСТУЛЕЗ: КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ДЕЛЯН ВИКТОРИЯ ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6816-4253, SPIN-код: 5562-4056, канд. мед. наук, руководитель городского центра аллергологии и иммунологии ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова», Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54; доцент кафедры аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36. E-mail: viktoria_delyan@mail.ru

КЛЮЧАРОВА АЛИЯ РАФАИЛОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9045-5831; канд. мед. наук, аллерголог-иммунолог городского центра аллергологии и иммунологии ГАУЗ «Городской клинической больницы №7 имени М.Н. Садыкова», Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54; доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, 74. E-mail: alilua@yandex.ru

ЗАКИРОВА ГУЗЕЛЬ НАКИПОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7980-9165; заведующая консультативно – диагностическим отделением городского центра аллергологии и иммунологии ГАУЗ «Городской клинической больницы имени М.Н. Садыкова», 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54; ассистент кафедры аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 36. E-mail: zakirova.guzel@gmail.com

ЯКОВЛЕВА КСЕНИЯ АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0006-85298855; клинический ординатор кафедры аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36. E-mail: dr.yakovlevaka@gmail.com

Реферат. Введение. Острый генерализованный экзантематозный пустулез – редкая кожная побочная реакция, вызываемая, в подавляющем большинстве случаев, лекарственными препаратами, имеющая сложный механизм развития с участием различных субпопуляций Т-клеток, а также моноцитов на фоне генетически обусловленного дисбаланса передачи сигналов IL-36. Данная реакция характеризуется острым началом, разнообразием клинических проявлений и самокупирующимся течением на фоне отмены причинно-значимого лекарственного средства.

Цель. Представить алгоритм диагностики и лечения острого генерализованного экзантематозного пустулеза на примере собственного клинического наблюдения. **Материал и методы.** Пациент Х, 55 лет, госпитализирован в отделение сосудистой неврологии по поводу ишемического инсульта в системе задней циркуляции, в форме вестибулопатии, гемипатаксии слева, неуточненного патогенетического подтипа. На фоне проводимой терапии, на 4-ый день лечения, на коже туловища, верхних и нижних конечностей появились обильные зудящие пустулы, слабость, вялость, повышение температуры тела до 38–38,5°C. Проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. **Результаты и их обсуждение.** При осмотре и обследовании выявлены обширные очаги отечной эритемы, на фоне которой определяются множественные нефолликулярные мелкие пустулы, увеличение в периферическом кровотоке абсолютного числа нейтрофилов до 18 500 клеток/мкл, эозинофилов до 1 250 клеток/мкл, умеренное повышение уровня печеночных трансаминаз, а также необильный выпот в плевральной полости справа. Использование шкалы EuroSCAR, основанную на оценке клинических симптомов, морфологии кожных поражений и гистологической картины заболевания позволило установить правильный диагноз и выбрать тактику ведения пациента. Пациент получил лечение системными и местными глюкокортикостероидами с хорошей положительной динамикой. **Выводы.** Использование шкалы EuroSCAR, разработанной группой международных экспертов, облегчает постановку диагноза острого генерализованного экзантематозного пустулеза, а незамедлительная отмена лекарственного препарата, виновного в развитии данной реакции является обязательным условием успешного ведения пациентов. Местная поддерживающая терапия с использованием дезинфицирующих растворов, топических глюкокортикостероидов и увлажняющих лосьонов является стартовой тактикой ведения пациента с острым генерализованным экзантематозным пустулезом.

Ключевые слова: тяжелые кожные реакции, индуцированные медикаментозными средствами, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная аллергия, реакция лекарственной гиперчувствительности, Т-клетки.

Для ссылки: Делян В.Ю., Ключарова А.Р., Закирова Г.Н., Яковлева К.А. Острый генерализованный экзантематозный пустулез: краткий обзор литературы и собственное наблюдение // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, прил. 1. – С.90–100. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(suppl.1).90-100.

ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS: A SHORT REVIEW AND CASE REPORT

DELIAN VICTORIA Y., ORCID ID: 0000-0001-6816-4253, SPIN-code: 5562-4056, Cand. sc. med., Head of the City Center of Allergology and Immunology, City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia; Associate Professor, Department of Allergology and Immunology, Kazan State Medical Academy, 36 Butlerova str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: viktoria_delyan@mail.ru

KLYUCHAROVA ALIYA R., ORCID ID: 0000-0001-9045-5831; Cand. sc. med., Allergy and Immunology Specialist at the City Center of Allergology and Immunology, City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia; Associate Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: alilua@yandex.ru

ZAKIROVA GUZEL N., ORCID ID: 0000-0002-7980-9165; Head of the Consultative and Diagnostic Department, City Center of Allergology and Immunology, City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia; Assistant Professor at the Department of Allergology and Immunology, Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: zakirova.guzel@gmail.com

IAKOVLEVA KSENIYA A., ORCID ID: 0009-0006-85298855; Resident Physician, Department of Allergology and Immunology, Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: dr.yakovlevaka@gmail.com

Abstract. Introduction. Acute generalized exanthematous pustulosis is a rare cutaneous adverse drug reaction. The disease has a complex development mechanism, involving various subpopulations of T cells and monocytes, characterized by a genetically determined imbalance in IL-36 signaling. This reaction has an acute onset, a variety of clinical manifestations, and a self-limited course after drug discontinuation. **Aim:** Exemplifying by our own clinical observation, to present an algorithm for diagnosing and managing acute generalized exanthematous pustulosis. **Material and Methods.** Patient Kh., 55 years old, was hospitalized in the vascular neurology department due to ischemic stroke in the posterior circulation system, in the form of vestibulopathy, and left hemiataxia, unspecified pathogenetic subtype. Abundant itchy pustules appeared on the skin of the trunk, upper and lower extremities, weakness, lethargy, and body temperature increase up to 38–38.5°C on the 4th day of treatment. General clinical, laboratory, and instrumental examination methods were used. **Results and Discussion.** Examination revealed extensive foci of edematous erythema, multiple non-follicular small pustules, an increase in the absolute number of neutrophils to 18,500 cells/ μ l and eosinophils to 1,250 cells/ μ l in the general blood test, a moderate increase in the levels of liver transaminases in the biochemical analysis, and a slight pleural effusion on the right in ultrasound. The use of the EuroSCAR scale, based on the assessment of clinical symptoms, morphology of skin lesions, and histological picture of the disease, helped set a correct diagnosis and choose a patient management approach. The patient received treatment with systemic and local glucocorticosteroids, manifesting with good positive changes. **Conclusions.** Using the EuroSCAR scale developed by a team of international experts helps set the diagnosis of acute generalized exanthematous pustulosis. Immediate discontinuation of the causally significant drug is a prerequisite for successful patient management. Local therapy using disinfectant solutions, topical glucocorticosteroids, and moisturizing lotions is the initial approach to managing a patient with acute generalized exanthematous pustulosis.

Keywords: severe cutaneous adverse reactions, acute generalized exanthematous pustulosis, drug allergy, drug hypersensitivity reactions, T cells.

For reference: Delian VY, Klyucharova AR, Zakirova GN, Iakovleva KA. Acute generalized exanthematous pustulosis: A short review and case report. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (suppl.1): 90-100.

DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(suppl.1).90-100.

Введение. Острый генерализованный экзантематозный пустулез (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) – это редкая острая тяжелая кожная реакция, возникающая, в подавляющем большинстве случаев, на лекарственные средства, характеризующаяся образованием миниатюрных нефолликулярных стерильных пустул на эритематозно-отечном фоне кожи с последующим шелушением и спонтанным разрешением в течение 15 дней [1]. Острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) первоначально рассматривали как форму пустулезного псориаза, однако, в 1968 году Baker and Ryan заподозрили, что ОГЭП является самостоятельным состоянием, не связанным с псориазом. В 1980 году Beylot и соавт. предложили для описания заболевания название «острый генерализованный экзантематозный пустулез» [1]. ОГЭП, наряду с синдромом Стивенса-Джонсона, токсическим эпидермальным некролизом (синдром Лайелла) и лекарственной гиперчувствительностью с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), входит в группу тяжелых кожных побочных реакций на лекарственные препараты (*Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) [2]. ОГЭП встречается с частотой 1-5 случаев на миллион в год [3]. ОГЭП чаще регистрируется у женщин, средний возраст которых составляет 56 лет [4,5]. Отмечено, ОГЭП чаще встречается у пациентов с повышенным индексом массы тела, что может быть связано активацией провоспалительных цитокинов, избыточно синтезируемых при ожирении [5, 6].

Выделяют несколько групп факторов, приводящих к развитию ОГЭП, однако более 90% всех

случаев данной острой реакции связано с приемом лекарственных средств, из которых противомикробные средства занимают лидирующие позиции [7,8,9]. Также описана связь между развитием ОГЭП и приемом лекарств, используемых для химиотерапии и иммунотерапии [9]. Неоднократно в литературе сообщалось о развитии ОГЭП на фоне приема прямых пероральных антикоагулянтов, включая апиксабан и дабигатран, а также непероральных антикоагулянтов, а именно энноксапарин [10,11]. Следует отметить, что некоторые медикаментозные средства, такие как ампициллин, амоксициллин, хинолоны, гидроксихлорохин, сульфаниламиды, тербинафин и дилтиазем имеют более высокий эпидемиологический риск индуцировать ОГЭП, чем другие лекарственные препараты [4].

Медикаментозные средства, о связи которых с развитием ОГЭП сообщалось в литературе, а также время начала острой лекарственной реакции суммированы в *таблице 1* [8].

Приблизительно в 10% случаев развитие ОГЭП связано с бактериальными, вирусными, грибковыми и паразитарными инфекциями. Сообщалось, что триггерами острого генерализованного экзантематозного пустулеза могут выступать *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, кокцидиомикоза, COVID-19, цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барра (EBV), парвовирус В19, вирус Коксаки В4, *Escherichia coli* и эхинококк [4,8].

В патогенез ОГЭП вовлечено несколько механизмов, каждый из которых приводит к повышенной секреции интерлейкина 8 (IL-8) с последующей миграцией и увеличению продолжительности

Лекарственные триггеры острого генерализованного экзантематозного пустулеза

Table 1

Drug triggers of acute generalized exanthematous pustulosis

Группа ЛП	Лекарственные препараты	Время развития клинических проявлений
Антибиотики		
β-лактамы	Амоксициллин, ампициллин, оксациллин, пиперациллин-тазобактам, диклоксациллин, фаропенем	2 - 15 дней
Ингибиторы β-лактамаз	Клавулановая кислота, тазобактам	2 - 5 дней
Цефалоспорины	Цефиксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим	0 дней – 1 месяц
Циклические липопептиды	Даптомицин	3 - 24 дня
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин, тосуфлоксацин	1 - 4 дня
Гликопептиды	Телаванцин, ванкомицин	1,5 – 5 дней
Линкозамиды	Клиндамицин	2 – 8 дней
Макролиды	Азитромицин	7 дней
Сульфонамиды	Триметоприм-сульфаметоксазол	8 дней
Тетрациклины	Тигецилин	2 дня
Другие антимикробные ЛП	Метронидазол, Пристинамицин	2 дня
Антивирусные препараты	Ритонавир	4 – 10 дней
	Ацикловир	1 день
	Ремдесивир	1 месяц
	Фавипиравир	7 дней
Противогрибковые препараты	Тербинафин	2 дня – 2 месяца
	Флуконазол	1 день
	Миконазол гель для перорального применения	2 дня
	Нистатин	7 дней
Противопаразитарные средства	Празиквантел	1 день
	Бензнидазол	6 недель
Противомалярийные средства	Гидроксихлорохин	4 – 122 дня
	Атоваквон-прогуанил	3 недели
Противораковые лекарственные препараты		
ЛП для химиотерапии	Бендамустин, доцетаксел, гемцитабин, микофенолата мофетил, паклитаксел	1 день – 9 недель, второй цикл химиотерапии
Таргетная терапия	Цетуксимаб, эрлотиниб, ритуксимаб, сорафениб, висмодегиб	8 дней – 8 недель
Иммунотерапия	Пембролизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, атезолизумаб, интерлейкин-2	2 дня – 20 недель
Антикоагулянты	Прямые оральные антикоагулянты: апиксабан	10 часов
	Прямые антикоагулянты парентерального применения: эноксапарин	2 дня
	Ингибитор агрегации тромбоцитов: клопидогрел, тикагрелор	2-5 дней
Другие ЛС из разных групп	Антиаритмические: амиадарон, пропופенон	2-10 дней
	Противосудорожные: леветирацетам, вальпроевая кислота	5 дней-8 недель
	Гипотензивные средства: дилтиазем, гидроксизин, ранолазин	2-12 дней
	Нейролептики: карипразин, галоперидол, оланзапин, кветиапин	1-7 дней
	Противодиабетические средства: гликлазид, линаглиптин	3-6 дней
	НПВС: целекоксиб, ибупрофен, лорноксикам, пироксикам	0-4 дня
	Гормональная терапия: летрозол, мифепристон	часы-15 дней

жизни нейтрофилов. Один из путей опосредован Т-клетками. По своей сути ОГЭП представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа на определенный лекарственный препарат. Под воздействием медикаментозного средства антигенпрезентирующие клетки представляют на своей поверхности антиген в сочетании с молекулой гистосовместимости, что становится толчком для

формирования пула активированных лекарственно-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток. Затем активированные Т-клетки мигрируют в дерму и эпидермис. В эпидермисе лекарственно-специфические CD8+ используя перфорин, гранзим В и Fas-лиганд индуцируют апоптоз кератиноцитов, что приводит к разрушению тканей и образованию эпидермальных везикул [12]. На начальной стадии ОГЭП везикулы

состоят в основном из лекарственно-специфичных CD4+ Т-клеток и кератиноцитов. Эти клетки выделяют большое количество IL8, который является мощным хемоаттрактантом нейтрофилов, вызывая их миграцию в эпидермис с последующей трансформацией везикул в стерильные пустулы, а также развитие периферической нейтрофилии [13]. Анализ лекарственно-специфичных CD4+ Т-клеток пациентов с ОГЭП показал преобладание Th1-клеток, продуцирующих в большом количестве интерферон гамма (INF- γ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, что способствует увеличению выживаемости нейтрофилов и усилению образования пустул, а также образованию и высвобождению кератиноцитами IL-8, что в дальнейшем приводит к еще большему накоплению нейтрофилов [1]. У пациентов с ОГЭП также было выявлено участие в патогенезе Th2 и Th17 популяции Т-лимфоцитов. Повышенная продукция Th2-лимфоцитами IL-5, который является мощным стимулятором роста и дифференцировки эозинофилов, может объяснить эозинофилию, наблюдаемую примерно в 30% случаев ОГЭП. Th17-лимфоциты высвобождают IL-17 и IL-22, которые оказывают синергетический стимулирующий эффект на выработку кератиноцитами IL-8 [14].

Другое направление в развитии ОГЭП связано с нарушением баланса регуляции передачи сигналов IL-36. IL-36 представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый макрофагами и кератиноцитами, а рецепторы к нему были идентифицированы на поверхности антигенпрезентирующих клеток кожи [15]. Антагонист рецептора IL-36 обычно блокирует передачу сигналов провоспалительных цитокинов, а именно IL-36 α , IL-36 β и IL-36 γ [15, 16]. Нарушение регуляции этого пути приводит к усилению передачи сигналов IL-36, что в свою очередь обуславливает увеличение продукции IL-6, IL-8, IL-1 α и IL-1 β . В литературных источниках имеются сообщения о том, что дисбаланс в передаче сигналов IL-36 связан с мутацией в гене IL-36RN. Данный ген кодирует синтез антагониста рецептора IL-36, а его мутация чаще встречается у пациентов с диагнозом ОГЭП и пустулезный псориаз [15,16,17]. И наконец, В. Meier-Schiesser с соавторами в своем исследовании показали, что моноциты периферической крови пациентов, взятой через 6 месяцев после перенесенной ОГЭП, и обработанной лекарственным препаратом, вызвавшим острую реакцию лекарственной гиперчувствительности, усиливают секрецию IL-36 γ уже через 1 час после контакта с медикаментозным средством. При этом моноциты пациентов с макуло-папулезной сыпью, сенсibilизированных к этому же лекарственному препарату или здоровых доноров не были способны продуцировать IL-36 γ даже в ответ на самые высокие концентрации виновных медикаментозных средств [15]. Подобные результаты позволяют предположить, что препараты, вызывающие ОГЭП, могут напрямую специфически запускать выработку цитокина IL-36 γ моноцитами периферической крови, очевидно через toll-подобный рецептор 4. Именно быстрый избирательный провоспалительный ответ

врожденной иммунной системы на лекарственный триггер, обуславливает быстрое развитие клинических проявлений ОГЭП [3, 15].

Симптомы ОГЭП обычно появляются в течение 24 – 48 часов после приема причинно-значимого лекарственного средства. Так, для большинства антибиотиков среднее время между началом приема лекарства и началом симптомов составляет 24 часа, хотя для некоторых лекарств оно может достигать 10–22 дней [1,18]. Клиническая картина стартует с синдрома интоксикации, который включает в себя общее недомогание, слабость, вялость и лихорадку >38°С. Кожный синдром характеризуется появлением множественных, от десятков до сотен, зудящих мелких нефолликулярных стерильных пустул на отечном эритематозном фоне кожи с последующим шелушением пораженных участков. Для сыпи характерна определенная динамика распространения: она появляется на интертригинозных участках кожи, таких как, подмышечные впадины, зона под молочными железами, область паха, а затем распространяется на туловище и конечности. Приблизительно в 20% случаев имеется поражение слизистых оболочек, которое затрагивает, как правило, один участок, чаще всего это область губ или слизистой оболочкой щек [4,8]. Исследования показали, что приблизительно в 17–20% случаев ОГЭП имеют место поражения внутренних органов, чаще всего печени, почек и/или легких [1,19,20]. Изменения в печени характеризуются повышением уровня ферментов либо по гепатоцеллюлярному типу (повышение уровня аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в два и более раз выше верхней границы нормы), либо по холестатическому типу (повышение уровня щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы) [3]. По результатам УЗИ органов брюшной полости выявляется стеатоз и/или гепатомегалия, оба эти изменения носят неспецифический характер. В ряде случаев возможно острое поражение почек, которое характеризуется повышением уровня креатинина в 1,5 и более раз по сравнению с верхней границей нормы. Поражения легких проявляются формированием плеврального выпота, который может носить как односторонний, так и двухсторонний характер и приводить к гипоксемии и повышенной потребности в кислороде [1,20]. Вовлечение нескольких органов было зарегистрировано в 17% случаев [20]. Другие неспецифические признаки системного поражения включают лейкоцитоз более 10 000 клеток/мкл, повышение абсолютного количества нейтрофилов до 7500 клеток/мкл и более, а также увеличение уровня С-реактивного белка, кроме того, около 30% пациентов имеют эозинофилию [4,20,21,22,23]. Полиорганная дисфункция при ОГЭП может иногда требовать лечения в отделении интенсивной терапии [20,22,23]. ОГЭП, как правило, имеет легкое течение и после прекращения приема причинно-значимого лекарственного средства кожные проявления исчезают обычно в течение двух недель, оставляя после себя выраженное шелушение. Зарегистрированная смертность при ОГЭП составляет менее 5%, и, если смерть действительно наступает,

то она обычно является результатом полиорганной дисфункции и развития на ее фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Пациенты с самым высоким риском смерти имеют сопутствующие заболевания и диффузное поражение слизистых оболочек [24].

Для гистологической картины ОГЭП характерно появление внутрироговичных, субкорнеальных и/или внутриэпидермальных пустул с папиллярным отеком дермы, а также формирование нейтрофильного и эозинофильного периваскулярного и интерстициального инфильтрата [25, 26]. Внутриэпидермальные пустулы преимущественно локализируются в верхних слоях эпидермиса и могут сочетаться с субкорнеальными пустулами. Также может наблюдаться спонгиоз, особенно во внутрироговичных и субкорнеальных пустулах, часто присутствуют некротические кератиноциты [25].

Для диагностики ОГЭП международная группа экспертов EuroSCAR предложила систему оценки, основанную на клинических симптомах, морфологии кожных поражений и гистологической картине

заболевания (таблица 2) [27]. Согласно этому инструменту оценки все пациенты с подозрением на данную острую реакцию лекарственной гиперчувствительности классифицируются как пациенты с определенным, вероятным, возможным ОГЭП и пациенты без заболевания.

Для выявления лекарственного препарата, вызвавшего ОГЭП, рекомендовано проведение патч-тестирования с подозреваемым лекарством, однако, его чувствительность относительно невысока и оценивается в 50-58% [25, 28]. В случае отрицательных результатов патч тестирования на фоне типичной клинической картины заболевания, рекомендуется проведение внутрикожных тестов с подозреваемым причинно-значимым лекарственным средством.

Основой лечения ОГЭП является быстрая отмена лекарственного средства, индуцировавшего развитие реакции гиперчувствительности. В подавляющем большинстве случаев ОГЭП имеет доброкачественное и самокупирующееся течение, поэтому объема терапии, основанного на применении дезинфицирующих растворов и топических

Таблица 2

Система диагностической оценки острого генерализованного экзантематозного пустулеза, адаптированная исследовательской группой EuroSCAR [28]

Table 2

Diagnostic scoring system for assessment of acute generalized exanthematous pustulosis, adapted from EuroSCAR [28]

Характеристика		Баллы*
Пустулы	Типичные	+2
	Совместимы с заболеванием	+1
	Недостаточно типичные	0
Эритема	Типичные	+2
	Совместимы с заболеванием	+1
	Недостаточно типичные	0
Распространение	Типичные	+2
	Совместимы с заболеванием	+1
	Недостаточно типичные	0
Пост-пустулезная десквамация	Да	+1
	Нет/Недостаточная	0
Вовлеченность слизистых оболочек	Есть	-2
	Нет	0
Острое начало в течение 10 дней после начала терапии	Да	0
	Нет	-2
Разрешение кожного процесса в течение 15 дней	Да	0
	Нет	-4
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Да	+1
	Нет	0
Уровень полинуклеарных лейкоцитов > 7000 в мм^3	Да	+1
	Нет	0
Гистология	Сочетается с другим заболеванием	-10
	Не репрезентативно/нет гистологии	0
	Экзоцитоз полиморфноядерных лейкоцитов	+1
	Субкорнеальная и/или внутриэпидермальная негубчатая форма или пустулы с сосочковым отеком или субкорнеальная и/или внутриэпидермальная губчатая форма или пустулы без сосочкового отека	+2
	Губчатые субкорнеальные и/или внутриэпидермальные пустулы с сосочковым отеком	+3

Примечание: * Интерпретация баллов: ≤ 0 = не AGEP; 1–4 = возможен AGEP; 5–7 = вероятный AGEP; 8–12 = окончательный AGEP

глюкокортикостероидов во время пустулезной фазы и увлажняющих лосьонов во время десквамативной фазы, а также жаропонижающих средств и антигистаминных препаратов обычно бывает достаточно [22, 29, 30]. В тяжелых случаях, сопровождающихся полиорганной дисфункцией и/или обширными высыпаниями, используются короткими курсами системные глюкокортикостероиды [3,4]. У пациентов с тяжелым стероидорефрактерным течением ОГЭП или у пациентов с противопоказаниями к стероидной терапии возможно использование циклоспорина, который по своей эффективности аналогичен системным глюкокортикостероидам [29, 31]. Учитывая иммунологическую природу развития ОГЭП логично использовать для лечения тяжелых рефрактерных случаев, не реагирующих на отмену причинно-значимого лекарственного препарата, топическую терапию или системные глюкокортикостероиды, генно-инженерные биологические препараты, нацеленные на описанные ранее механизмы развития данной реакции. В литературе сообщалось об успешном применении в подобных случаях секукинумаба и инфликсимаба [32, 33].

Цель исследования. Информирование врачей о редко встречающемся проявлении реакции лекарственной гиперчувствительности, принципах его диагностики и лечения на примере клинического случая.

Материал и методы. В отделение сосудистой неврологии поступил пациент Х., 55 лет, с жалобами на головокружение, сопровождающееся чувством нестабильности окружающего пространства, ощущением неустойчивости, повышение артериального давления (АД) до 178/120 мм рт. ст., головную боль давящего характера в теменно-затылочной области с иррадиацией в левую параорбитальную область интенсивностью по визуально-аналоговой шкале до 7 баллов, общую слабость, тошноту, сопровождающуюся рвотой, не приносящей чувства облегчения. Для стабилизации своего состояния до госпитализации самостоятельно однократно принял лозартан 50 мг, Тромбо АСС 100 мг, с положительным эффектом. На основании указанных жалоб, данных осмотра врача-невролога и врача анестезиолога-реаниматолога, а также проведенного инструментального обследования выставлен диагноз: Ишемический инсульт в системе задней циркуляции, в форме вестибулопатии, гемиатаксии слева, неуточненный патогенетический подтип. Атеросклероз брахиоцефальных артерий: стеноз общей сонной артерии слева 30%, внутренней сонной артерии слева 40%, справа 35%. Гипертонический болезнь 3 стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), целевое АД 130-139/70-79 мм рт. ст. Целевой уровень холестерина - липопротеинов низкой плотности – менее 1,4 ммоль/л. Риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 1. Функциональный класс 2. Хронический холецистит вне обострения. Киста правой почки. Начато лечение: сульфат магнезии (MgSO₄) 25% 10 мл в/в капельно, проинин 250 мг/сутки в/в, фуросемид 10 мг/мл 2 мл в/в, аторвастатин 20 мг/сутки внутрь, аспирин 325 мг/сутки, дротаверин 40 мг/сутки в/м,

метоклопрамид 10 мг × 2 раза в сутки, кеторол 60 мг в/м однократно, омепразол 40 мг/сутки в/в. На 4-ый день лечения поднялась температура тела до 38,0-38,7°C, появилась слабость, вялость, обильная зудящая эритематозная сыпь в области нижних конечностей и боковых поверхностей туловища. Проконсультирован врачом аллергологом-иммунологом, выставлен диагноз: Генерализованный дерматит, вызванный лекарственными средствами (L27.0). Назначено лечение: преднизолон 60 мг/сутки в/в, хлорпирамин 20 мг × 2 раза/сутки. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика – температура тела нормализовалась, количество и интенсивность элементов эритематозной сыпи значительно уменьшилась, в связи с чем преднизолон и хлорпирамин отменены; общая продолжительность их применения составила 3 дня. Однако, на следующий день вновь повысилась температура тела до фебрильных значений (38,5-38,7°C, кожный процесс усилился, в связи с чем на консультацию был повторно вызван врач аллерголог-иммунолог.

Результаты. При осмотре состояние пациента средней степени тяжести за счет синдрома интоксикации (гипертермия, слабость, вялость) и выраженного кожного процесса, сознание ясное, поведение адекватное обстановке. На коже туловища (грудь, спина, живот), верхних и нижних конечностей, ягодиц отмечаются обширные очаги отечной эритемы, на фоне которой определяются множественные нефолликулярные пустулы диаметром 1-2 мм (рис. 1, рис. 2). Поражения слизистых нет. Пальпируются поднижнечелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы, размером 0,5 × 0,2 см, все пальпируемые лимфоузлы мягко-эластичной консистенции, безболезненные, подвижные, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Частота дыхания (ЧД) 18 в минуту. Перкуторный звук легочной, дыхание проводится по всем полям, везикулярное, хрипов нет. Границы сердца не изменены, тоны сердца ясные, сердцебиение ритмичное, пульс 70 в минуту, АД 130/82 мм.рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены, при пальпации также безболезненные. Мочевыделение и стул в норме.

Пациенту были выполнены общий и биохимический анализы крови, их результаты представлены в *таблицах 3,4* соответственно. Также выполнен общий анализ мочи в динамике, каких-либо отклонений не выявлено.

Выполнен ряд инструментальных методов обследования: рентгеновская компьютерная томография (РКТ) головного мозга, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, РКТ головного мозга с контрастированием, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковые исследования гепатобилиарной системы, почек, сосудов шеи (ЭКДС), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография сердца, гистологическое исследование кожи. Ниже приводятся результаты некоторых инструментальных исследований, которые могут иметь значение при верификации диагноза реакции лекарственной гиперчувствительности.



а



б

Рис. 1. Множественные нефолликулярные пустулы на отечном эритематозном фоне кожи (а, б).
Fig. 1. Multiple non-follicular pustules on an edematous, erythematous background of skin (a, b).



а



б

Рис. 2. Нефолликулярные пустулы на эритематозном фоне кожи (а, б).
Fig. 2. Non-follicular pustules on an erythematous background of skin (a, b).

Рентгенография органов грудной клетки: на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции легочный рисунок четкий, без особенностей. Корни легких структурные, не расширены. Контур правого купола диафрагмы четко не дифференцируется, наружный синус справа затемнен за счет выпота. Границы сердца и аорты не расширены.

ЭКГ. Заключение: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС)=71 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Замедление внутрижелудочковой проводимости.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени: печень с четкими, ровными контурами. Правая доля – 132 мм, левая – 65 мм. Паренхима гиперэхогенная, однородная. Желчный пузырь – 6×25 мм, стенки не изменены, не утолщены, содержимое негетерогенное, конкременты не визуализируются, холедох – 5 мм.

Поджелудочная железа имеет неровные контуры, нечеткие границы, однородную гиперэхогенную структуру, размер в области головки – 23 мм, тела – 13 мм, хвост не визуализируется.

УЗИ почек: почки имеют ровные контуры, четкие границы. Размеры почек: правая 98×52 мм, левая

Общий анализ крови в динамике

Table 3

General blood tests over time

Показатели ОАК	Дни развития острой реакции				
	День появления высыпаний	Третий день высыпаний	Пятый день высыпаний	Седьмой день высыпаний	Девятый день высыпаний
RBC×10 ¹² /L	4,87	4,53	4,72	4,27	4,44
HGB, g/L	155	143	155	135	138
PLT, ×10 ⁹ /L	327	254	464	450	515
WBC, ×10 ⁹ /L	17,42	19,94	18,90	21,96	18,95
LYM, %	9,7	9,9	13,2	9,4	6
MON, %	6,7	6,40	7,2	3,4	6
EOS, %	1,5	2,3	2,1	2,9	4
NEUT, %	81	81	77,5	84,3	83
Палочкоядерные нейтрофилы		4%	6%	13%	7%
Сегментоядерные нейтрофилы		77%	71,5%	71,3%	76%
LYM, ×10 ⁹ /L	1,69	1,97	2,5	2,06	4,56
MON, ×10 ⁹ /L	1,17	1,28	1,4	0,72	1,06
EOS, 10 ⁹ /L	0,26↑	0,46↑	0,39↑	0,64↑	1,25↑
NEUT, 10 ⁹ /L	14,3↑	16,2↑	15,0↑	18,5↑	12,0↑

RBC – эритроциты, HGB – гемоглобин, PLT – тромбоциты, WBC – лейкоциты, LYM – лимфоциты, MON – моноциты, EOS – эозинофилы, NEUT – нейтрофилы.

Таблица 4

Показатели биохимического анализа крови в динамике

Table 4

Some indicators of a biochemical blood test over time

Показатели	Дни развития острой реакции				
	День появления высыпаний	Третий день высыпаний	Пятый день высыпаний	Седьмой день высыпаний	Девятый день высыпаний
Белок общий, г/л	77,4	72,5	73,4	73,2	71,6
Билирубин общий, мкмоль/л	50,9	32,7	21,0	9,5	8,9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	70,1	89,2	108,0	151,0↑	142,1
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	46,6	40,8	33,0	55,8↑	47,8
Креатинин	77,2	74,7	71,3	70	76,9

104×61 мм. Дифференциация слоев паренхимы не нарушена, толщина паренхимы справа 13 мм, слева 14 мм. Эхогенность коркового слоя не изменена, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, конкременты не визуализируются.

Пациент осмотрен дерматологом, выдано следующее заключение: на коже спины, груди, подмышечных впадин, локтевых сгибов обнаружены множественные нефолликулярные пустулы диаметром 0,1-0,2 мм, расположенные на фоне очагов отежной эритемы, диагноз: Острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Выполнено прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного материала (кожа), получен следующий результат исследования: покровный плоский эпителий с участками гиперплазии. В верхних отделах дермы с распространением в придатки периваскулярный лимфоцитарный ин-

фильтрат с примесью сегментоядерных элементов. В эпидермисе обнаруживаются множественные пустулезные полости, содержащие в просвете нейтрофилы. Отек верхних отделов дермы.

Проведено исследование на ВИЧ, гепатит В, гепатит С – антител к ВИЧ, гепатиту С не обнаружено, антигена вируса гепатита В (HbsAg) в сыворотке крови не обнаружено.

Учитывая наличие множественных нефолликулярных пустулезных высыпаний на эритематозном фоне кожи в сочетании с гипертермией, нейтрофилией, эозинофилией, сделано предположение о развитии у пациента острого генерализованного экзантематозного пустулеза на фоне терапии ишемического инсульта.

Обсуждение. При оценке показателей общего анализа крови выявляется лейкоцитоз, выраженный максимально на 7-ой день от момента появ-

ления сыпи, обусловленный увеличением гранулоцитов. Обращает на себя внимание значительное увеличение абсолютного количества нейтрофилов до 18 500 клеток/мкл, а также увеличение до 7% количества молодых клеток (палочкоядерных лейкоцитов). Кроме этого, отмечается увеличение эозинофилов в периферическом кровотоке, которое развивалось постепенно и достигло максимальных показателей (1 250 клеток/мкл) на девятый день с момента появления сыпи. На фоне кожного синдрома у пациента появилась дисфункция печени, которая протекала по гепатоцеллюлярному типу и характеризовалась повышением уровня трансаминаз и билирубина, однако, их увеличение не соответствовало диагностическим критериям лекарственно индуцированного поражения печени и не сопровождалось изменением ультразвуковой картины печени. Поражение легких характеризовалось наличием правостороннего плеврального выпота, который не привел к развитию гипоксии и повышению потребности в кислороде. В гистологической картине кожного лоскута имелись изменения, характерные для ОГЭП в виде наличия множественных интраэпидермальных пустул, содержащих нейтрофилы, в сочетании с отеком дермы.

Для верификации диагноза ОГЭП нами использована шкала EuroSCAR (таблица 2), согласно которой клинические симптомы и показатели лабораторно-инструментального обследования расценены следующим образом: пустулы +2 балла, типичная эритема + 2 балла, типичная распространенность кожного процесса +1 балл, постпустулезная десквамация +1 балл, отсутствие вовлечения слизистых оболочек – 0 баллов, острое начало в течение 10 дней с момента применения лекарственных пре-

паратов – 0 баллов, Быстрое разрешение кожного процесса – 0 баллов, лихорадка $>38^{\circ}\text{C}+1$ балл, уровень полинуклеаров $>7\ 000$ клеток/мкл +1 балл, типичная гистологическая картина +2 балла. Суммарная оценка паттернов составила 10 баллов, что позволяет интерпретировать симптомы, имеющиеся у пациента как острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Пациенту были отменены все лекарственные препараты, которые он получал в отделении неотложной неврологии до момента появления высыпаний и назначена терапия для купирования ОГЭП, а именно: обработка кожи в области пустулезных высыпаний водным раствором хлоргексидин биглюконата 0,05%×3 раза в день, крем бетаметазона дипропионат 0,05% × 2 раза в день, преднизолон 60 мг в сутки в течение 5 дней. На фоне проводимой терапии отмечалась быстрая положительная динамика – снижение температуры тела, улучшение общего состояния и купирование кожного синдрома с появлением мелкопластинчатого шелушения на месте поражений кожи, а также отмечалась тенденция к нормализации лабораторных показателей крови (рис.3).

Пациент выписан на 9-ый день от момента появления признаков ОГЭП. При выписке ему даны рекомендации исключить прием лекарственных препаратов, на фоне которых произошло развитие острой кожной реакции, а именно: проинина, фуросемида, аторвастатина, аспирина, дротаверина, метоклопрамида, кеторола, омепразола. Пациент запланирован на проведение аллергологического обследования с указанными лекарственными препаратами методом патч-тестирования не ранее, чем через 8 недель и не позднее чем через 1 год после полного купирования симптомов ОГЭП.



а



б

Рис. 3. Мелкопластинчатая постпустулезная десквамация эпидермиса на 9-ый день от момента появления сыпи (а, б).

Fig. 3. Fine-lamellar post-pustular desquamation of the epidermis on the 9th day from the rash onset (a, b).

Выводы:

Острый генерализованный экзантематозный пустулез является редкой острой, сложной для диагностики реакцией лекарственной гиперчувствительности.

Шкала EuroSCAR, разработанная группой международных экспертов, является удобным и надежным инструментом для верификации диагноза ОГЭП.

Пациенты с множественными нефолликулярными пустулами, развивающимися на фоне лекарственной терапии, должны быть обследованы для выявления признаков полиорганной дисфункции.

При своевременной отмене причинно-значимого лекарственного препарата ОГЭП заболевание имеет самокупирующееся течение, поэтому местной терапии и короткого курса средне-терапевтических доз системных стероидов, в подавляющем большинстве случаев, бывает достаточно для быстрого и полного выздоровления пациента.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73 (5): 843-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.07.017
2. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet.* 2017; 390 (10106): 1996-2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6
3. Oh DAQ, Yeo YW, Choo KJL, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: Epidemiology, clinical course, and treatment outcomes of patients treated in an Asian academic medical center. *JAAD Int.* 2021; 3: 1–6. DOI: 10.1016/j.jdin.2020.12.004
4. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (8): 1214. DOI: 10.3390/ijms17081214
5. Gallardo MA, Mallela T, Gilkey T, et al. Demographic and laboratory differences seen between acute generalized exanthematous pustulosis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cross-sectional analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 88 (5): 1142-1145. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.11.034
6. Nusbaum KB, Walker TD, Himed S, et al. Patient care outcomes in hospitalized patients with acute generalized exanthematous pustulosis: a cross-sectional database study. *Am J Clin Dermatol.* 2023; 24 (2): 299–304. DOI:10.1007/s40257-022-00737-5
7. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007; 157 (5): 989-96. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x
8. Parisi R, Shah H, Navarini AA, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Clinical Features, Differential Diagnosis, and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2023; 24 (4): 557-575. DOI: 10.1007/s40257-023-00779-3
9. Vallejo-Yagüe E, Martinez-De la Torre A, Mohamad OS, et al. Drug Triggers and Clinic of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP): A Literature Case Series of 297 Patients. *J Clin Med.* 2022; 11 (2): 397. DOI: 10.3390/jcm11020397
10. Fernando SL, Li J, Toon CW, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis to a novel oral anticoagulant (apixaban). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127 (5): 588-589. DOI: 10.1016/j.ana.2021.07.022
11. Assier H, Gener G, Chosidow O, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by enoxaparin: 2 cases. *Contact Dermatitis.* 2021; 84 (4): 280-282. DOI: 10.1111/cod.13734
12. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol.* 2002; 161 (6): 2079-86. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64486-0
13. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest.* 2001; 107 (11): 1433-41. DOI: 10.1172/JCI12118
14. Kakeda M, Schlapbach C, Danelon G, et al. Innate immune cells express IL-17A/F in acute generalized exanthematous pustulosis and generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2014; 306 (10): 933-8. DOI: 10.1007/s00403-014-1488-0
15. Meier-Schiesser B, Feldmeyer L, Jankovic D, et al. Culpit Drugs Induce Specific IL-36 Overexpression in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2019; 139 (4): 848-858. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.023
16. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci.* 2014; 74 (3): 187-92. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.02.006
17. Song HS, Kim SJ, Park TI, et al. Immunohistochemical Comparison of IL-36 and the IL-23/Th17 Axis of Generalized Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Ann Dermatol.* 2016; 28 (4): 451-6. DOI: 10.5021/ad.2016.28.4.451
18. Mofarrah R, Mofarrah R, Oshriehye M, et al. The necessity of patch testing in determining the causative drug of AGEP. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20 (7): 2156-2159. DOI: 10.1111/jocd.13841
19. Aiempnakit K, Apinatriyo B. Clindamycin-induced acute generalized exanthematous pustulosis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (21): e20389. DOI: 10.1097/MD.00000000000020389
20. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (6): 1223-32. DOI: 10.1111/bjd.12502
21. Hioki T, Kamiya K, Tsuda H, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by amoxicillin/clavulanic acid, manifesting as severe laryngeal edema. *J Dermatol.* 2019; 46 (11): e443-e444. DOI: 10.1111/1346-8138.15016

22. Syed T, Abdullah AS, Mubasher M, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis with Multiple Organ Failure. *Case Rep Dermatol*. 2021; 13 (1): 47-53. DOI: 10.1159/000511369
23. Mohyuddin GR, Al Asad M, Scratchko L, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Crit Care*. 2013; 22(3): 270-3. DOI: 10.4037/ajcc2013987
24. Krishna S, Ortega-Loayza A, Malakouti N, et al. A rapidly progressive and fatal case of atypical acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (3): e89-90. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.007
25. de Groot AC. Results of patch testing in acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature review. *Contact Dermatitis*. 2022; 87 (2): 119-141. DOI: 10.1111/cod.14075. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35187690.
26. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, et al. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol*. 2010; 37 (12): 1220-1229. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2010.01612.x
27. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001; 28 (3): 113-9. DOI: 10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x
28. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. *Contact Dermatitis*. 2022; 86 (5): 344-356. DOI: 10.1111/cod.14063
29. Shear NH, Dodiuk-Gad RP. *Advances in diagnosis and management of cutaneous adverse drug reactions: current and future trends*. Singapore: Adis. 2019; 326 p. DOI: 10.1007/978-981-13-1489-6
30. Milman Lde M, Müller GP, Souza PR, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with spider bite. *An Bras Dermatol*. 2016; 91 (4): 524-7. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164045
31. Yanes D, Nguyen E, Imadojemu S, et al. Cyclosporine for treatment of acute generalized exanthematous pustulosis: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83 (1): 263-265. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.069
32. Zhang L, Xu Q, Lin T, et al. Case Report: Successful Treatment of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis With Secukinumab. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 758354. DOI: 10.3389/fmed.2021.758354
33. Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, et al. Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: response to antitumour necrosis factor-alpha antibody infliximab: report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21 (5): 717-9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.02026.x