

Pustulosis Eksantema Generalisata Akut

Hari Darmawan^{1,2,*}, Sarah Diba^{2,3}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

²Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

³Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moh. Hoesin Palembang, Indonesia

*korespondensi email: dr.haridarmawan@yahoo.com

ABSTRAK

Pustulosis eksantema generalisata akut (PEGA) adalah salah satu erupsi obat alergi berat ditandai pembentukan pustul steril nonfolikular cepat dengan dasar eritem, umum disebabkan penggunaan obat-obatan terutama antibiotik. Pasien mengalami demam mendadak disertai pustulosis dan leukositosis dalam 48 jam setelah konsumsi obat kemudian resolusi spontan dalam 2 minggu dengan gambaran histopatologik khas. Insiden PEGA menurut EuroSCAR sebesar 1-5 kasus persatu juta individu setiap tahun dan dapat terjadi pada semua umur. Diagnosis ditegakkan berdasar skor EuroSCAR. Prognosis PEGA baik karena bersifat self limiting disease dengan menghentikan penggunaan obat pencetus.

Kata kunci: pustulosis eksantema generalisata akut, erupsi obat alergi, EuroSCAR

PENDAHULUAN

Erupsi obat alergi dapat memberikan berbagai macam gejala klinis berbeda. Salah satu bentuk erupsi obat alergi berat adalah pustulosis eksantema generalisata akut (PEGA) atau *acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP).^{1,2} Lebih dari 90% kasus PEGA disebabkan obat namun terkadang disebabkan etiologi lain seperti infeksi atau pajanan merkuri.^{3,4} Obat yang sering menyebabkan PEGA adalah antibiotik golongan β -laktam dan makrolida, antikonvulsan, serta antihipertensi golongan β -blocker dan *calcium channel blocker*.^{1,5}

Acute generalized exanthematous pustulosis merupakan istilah yang pertama kali dicetuskan Beylot pada tahun 1980. Sebelumnya digunakan istilah dalam bahasa Perancis yaitu

pustuloses exanthematique aigues generalizes (PEAG).⁶ Insiden PEGA menurut *EuroSCAR* sebesar 1-5 kasus persatu juta individu setiap tahun dan dapat terjadi pada semua umur. Angka kejadian pada perempuan lebih sering dibanding laki-laki meskipun perbedaan tidak terlalu besar.⁷ Laporan mengenai insiden PEGA dan obat penyebab di Asia masih sangat terbatas.⁸ Jumlah pasien rawat inap dengan diagnosis PEGA di RS Dr. Moh Hoesin Palembang dari Januari 2014 - Desember 2018 tercatat 5 kasus. Manifestasi PEGA ditandai dengan pustul steril non folikular yang muncul tiba-tiba di atas kulit eritem dengan gambaran laboratorik dan histopatologik khas.⁹ Setelah 48 jam konsumsi obat, klinis muncul di wajah atau daerah intertriginosa disertai demam serta pada pemeriksaan darah didapatkan

leukositosis.¹⁰ Lesi biasa mengalami deskuamasi dalam dua minggu.^{11,12} Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas etiologi, patogenesis, manifestasi klinis, pemeriksaan penunjang, diagnosis, diagnosis banding, dan penatalaksanaan dengan tujuan mengingatkan kembali mengenai gambaran lesi PEGA dan beberapa penyakit lain yang serupa sehingga dapat bermanfaat dalam penegakkan diagnosis dan pemberian terapi.

ETIOLOGI

Beberapa literatur menulis sejumlah besar obat telah dapat menyebabkan PEGA baik dalam laporan maupun serial kasus. Namun demikian, obat penyebab PEGA berbeda secara substansial dari Sindrom Stevens-Johnson/Nekrolisis Epidemal Toksik (SSJ/NET) atau erupsi obat alergi lain.^{7,11} Penyebab PEGA paling sering adalah antibiotik golongan β -laktam dan makrolida, antikonvulsan, serta anti hipertensi golongan β -blocker dan *calcium channel blocker*.^{1,5} Obat lain yang jarang seperti, pristinamisin (pengobatan stafilokokus yang digunakan di Eropa), kuinolon, sulfonamid, *non-steroid anti inflammatory drug* (NSAID), hidrosiklorokuin, terbinafin, diltiazem, ketokonazol, dan flukonazol telah dilaporkan pada beberapa kasus.⁷ Paparan terhadap obat hingga timbul reaksi butuh

waktu 48 jam namun antibiotik dapat menimbulkan reaksi hanya dalam 24 jam.⁷

Beberapa agen infeksius yang diduga memiliki korelasi etiologi dengan PEGA antara lain enterovirus, epstein-barr virus¹¹, hepatitis B virus¹², parvovirus B19¹³, sitomegalovirus¹⁴, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumoniae*¹⁵, *Escherichia coli*, dan *Echinococcus granulosus*¹². Namun demikian, penelitian EuroSCAR tidak menemukan risiko signifikan untuk infeksi dalam analisis multivariat termasuk 97 kasus PEGA yang divalidasi dari 1009 kontrol. Temuan ini menunjukkan bahwa dugaan hubungan infeksi dengan PEGA mungkin disebabkan oleh pengobatan antiinfeksi yang dikonsumsi dan bukan pada agen infeksi.⁷

PATOGENESIS

Patogenesis PEGA membuktikan sel T berperan dalam mekanisme penyakit ini. Setelah terpapar agen penyebab, APC akan mengaktivasi antigen menggunakan molekul MHC sehingga terjadi aktivasi spesifik sel T CD4 dan CD8.^{9,10} Setelah teraktivasi, sel T ini (sering disebut *drug-specific T cells*) proliferasi dan migrasi ke dermis dan epidermis. Sel CD8 menggunakan perforin/granzim B dan ligan Fas menyebabkan apoptosis keratinosit pada epidermis sehingga

menyebabkan kerusakan jaringan dan pembentukan vesikel epidermal.¹²

Pada stadium awal, vesikel tersebut berisi sel CD4 dan keratinosit. Sel ini meningkatkan pelepasan Interleukin 8 (CXCL8) yang merupakan sitokin neutrofilik poten dan menimbulkan kemotaksis netrofil menuju vesikel-vesikel tersebut. Hal ini menyebabkan vesikel berubah menjadi pustul-pustul steril.^{12,15,16} Analisis sel CD4 pada pasien PEGA menunjukkan besarnya peran sitokin Th1 dengan peningkatan interferon (IFN)- γ dan produksi *granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*.¹² Peningkatan dua komponen tersebut menyebabkan augmentasi neutrofil sehingga terbentuk pustul steril. Kedua komponen tersebut juga menginduksi pelepasan CXCL8 oleh keratinosit sehingga menyebabkan akumulasi neutrofil. Pada beberapa pasien terkadang ada kelompok sel CD4 memproduksi CXCL8. Hal ini menunjukkan pola sitokin Th2 menghasilkan IL-4 dan IL-5 dalam jumlah besar.¹⁶ IL-5 adalah stimulator poten pertumbuhan serta diferensiasi eosinofil dan peningkatan faktor ini diduga berperan dalam pembentukan PEGA. Sel-sel Th17 melepaskan IL-17 dan IL-22 yang memiliki efek sinergis terhadap produksi CXCL8 oleh

keratinosit. Analisis darah perifer pasien menunjukkan peningkatan produksi jumlah sel Th17 dan IL-22.^{9,12,16}

Mutasi genetik dapat menyebabkan seseorang memiliki predisposisi terkena PEGA. Mutasi pada antagonis reseptor IL-36 (IL36RN) ditemukan memiliki korelasi terhadap psoriasis pustulosa generalisata. Akibat kemiripan klinis dan imunologik psoriasis pustulosa dan PEGA kemudian dilakukan berbagai penelitian mengenai IL36RN.¹⁷ Gen IL36RN mengkode antagonis reseptor IL-36 yang merupakan molekul dalam menghambat sitokin proinflamasi seperti IL-36 α , IL-36 β , dan IL-36 γ . Mutasi gen IL36RN menyebabkan antagonis reseptor IL-36 berkurang atau tidak efektif sehingga berdampak jalur IL-36 tidak terkontrol. Peningkatan sinyal IL-36 berujung pada peningkatan produksi IL-6, IL-8, IL-1 α , dan IL-1 β sehingga menjadi predisposisi erupsi pustular.¹⁸ Mutasi IL36RN ditemukan jauh lebih tinggi pada pasien PEGA dibanding populasi kontrol (1,6% banding 0,4%). Pasien dengan mutasi gen IL36RN lebih sering mengalami keterlibatan daerah mukosa oral dibanding pasien tanpa mutasi gen tersebut. Hasil ini menunjukkan mutasi gen IL36RN merupakan predisposisi PEGA.^{17,18}

MANIFESTASI KLINIS

Gambaran mukokutaneus PEGA meliputi puluhan hingga ratusan pustul non-folikular kecil steril dasar eritematosa dengan atau tanpa keterlibatan membran mukosa (Gambar 1). PEGA umum bersifat pruritik disertai demam di atas 38°C. Pada 20% kasus jika ada keterlibatan membran mukosa, biasa hanya terbatas pada satu area yaitu tersering bibir atau mukosa bukal.^{3,11}



Gambar 1. Pustul steril nonfolikular di atas kulit eritem (arsip foto Divisi Alergo Imunologi DV RSMH)

Pada kebanyakan kasus, pustul nonfolikular mulai timbul di wajah atau daerah intertriginosa kemudian menyebar ke trunkus dan ekstremitas dalam beberapa jam. Pustul timbul di atas dasar kulit eritem dengan sensasi terbakar atau gatal kadang memberi gambaran Nikolsky's positif. Rerata pustul timbul dalam 5-14 hari diikuti deskuamasi kulit. Kisaran 50% kasus menunjukkan manifestasi kulit lain seperti edem wajah, lesi purpura (terutama di ekstremitas inferior), lesi target, bula, dan vesikel.

Namun, diagnosis klinis sulit jika erupsi terjadi monomorfik di tangan dan kaki.^{1,12} Demam tinggi dapat terjadi bersama dengan erupsi pustul nonfolikular atau 2-3 hari sebelum atau sesudah erupsi muncul. Limfadenopati dilaporkan terjadi pada beberapa kasus.^{11,12} Sidoroff dkk., mengidentifikasi dua pola reaksi berbeda PEGA dari awal administrasi hingga timbul manifestasi klinis. Pertama reaksi cepat, gejala timbul hanya 2-3 jam setelah minum obat terutama antibiotik. Kelompok kedua adalah reaksi lambat dengan interval 1-3 minggu (rerata 10 hari) untuk semua obat.⁷ Jika penggunaan obat penyebab dihentikan, resolusi pada kulit dapat terlihat dalam beberapa hari kurang dari 2 minggu berupa deskuamasi kulit (Gambar 2).



Gambar 2. Deskuamasi kulit pada resolusi PEGA (arsip foto Divisi Alergo Imunologi DV RSMH)

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Laboratorik

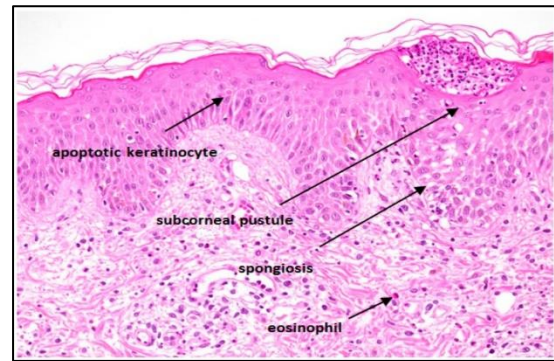
Gambaran klinis PEGA adalah leukositosis dengan peningkatan jumlah neutrofil ($>7,5 \times 10^9/L$) dan demam

($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Sebuah penelitian oleh Hotz dkk., di Perancis yang melibatkan 58 pasien PEGA, dijumpai keterlibatan organ dalam pada 17% kasus dan tersering adalah disfungsi hepar, ginjal, dan paru.¹⁹ Pada hepar meliputi peningkatan enzim hepatoselular (peningkatan SGOT/SGTP) atau kolestatik (peningkatan alkali fosfatase dan gamma-glutamyltransferase). Pada beberapa kasus terjadi sedikit peningkatan fungsi ginjal ureum dan kreatinin.^{20,21} Dampak paru meliputi efusi pleura bilateral menyebabkan hipoksemia dan perlu suplementasi oksigen. Disfungsi organ multipel akibat PEGA dengan bukti peningkatan jumlah neutrofil absolut dan CRP kadang perlu tatalaksana di unit perawatan intensif.^{22,23} Peningkatan jumlah neutrofil dan kadar protein C reaktif dikaitkan dengan keterlibatan organ sistemik.¹⁹

Histopatologik

Gambaran histopatologik PEGA ditandai pustul intrakorneal, subkorneal, dan/atau intraepidermal dengan edema papila dermis berisi infiltrat neutrofil dan eosinofil.^{24,25} Mayoritas pustul intraepidermal terletak pada epidermis bagian atas dan sering menyatu dengan pustul subkorneal. Pustul tersebut cenderung berukuran besar dan mengandung eosinofil. Perubahan

spongiform terjadi pada pustul intrakorneal dan subkorneal. Perubahan epidermal juga meliputi spongiosis dengan eksositosis neutrofil dan apoptosis keratinosit (Gambar 3).



Gambar 3. Gambaran histopatologik PEGA¹

Beberapa gambaran histologik psoriasis tipe plakot seperti peningkatan gambaran sel mitotik dan pembuluh darah berkelok-kelok jarang dijumpai pada pasien PEGA. Pada penelitian di Perancis dan Belanda yang mencakup 102 laporan kasus, ditemukan tidak ada perbedaan bermakna statistik antara histopatologik PEGA dengan riwayat psoriasis dibanding PEGA tanpa riwayat psoriasis.²⁵

Patch Test

Banyak kasus PEGA memberikan hasil positif saat dilakukan *patch test*. Sebagai penyakit yang merupakan hipersensitifitas tipe IV/lambat (diperantarai sel T), PEGA cocok untuk dilakukan *patch test* karena ketika berkontak dengan kulit, obat penyebab menimbulkan respon sel T lokal. *Drug-*

specific T cells (CD4 dan CD8) telah berhasil diisolasi dari *patch test* positif pasien PEGA.⁹ Namun demikian, hasil tidak selalu positif dan terbatas karena beberapa faktor seperti metodologi uji tempel, fungsi sawar kulit, faktor metabolisme obat, berat molekul obat dan kelarutan. Obat-obat dengan frekuensi tinggi *patch test* positif termasuk antikonvulsan aromatik (karbamazepin dan fenitoin), beta-laktam (terutama amoksisilin) dan aminopenisilin, kotrimoksazol, diltiazem, diazepam, tetrazepam dan pristinamisin. Sebagian besar obat ini merupakan etiologi PEGA dibanding erupsi obat alergi lain.²⁶

Uji Provokasi Oral

Uji provokasi oral (UPO) merupakan administrasi terkontrol obat yang digunakan untuk diagnostik reaksi hipersensitivitas. Tes ini dilakukan dengan memberikan obat dosis lebih kecil dari dosis yang diduga akan menimbulkan reaksi berat, kemudian dosis ditingkatkan dan diberikan jarak tertentu sampai tercapai dosis penuh sesuai dengan yang diharapkan. Pemeriksaan ini merupakan baku emas (*gold standard*) untuk diagnostik hipersensitivitas zat tertentu.²⁷ Tes ini merupakan salah satu upaya pendekatan diagnostik dari erupsi obat

alergi yang sederhana namun harus dikerjakan di bawah pengawasan ketat serta siap antisipasi jika terjadi reaksi lebih berat seperti anafilaksis.⁶ Tes UPO baik dikerjakan di bawah pengawasan tenaga kompeten yang memiliki fasilitas resusitasi lengkap. *European Network for Drug Allergy* (ENDA) dari *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) merekomendasi UPO sebagai alternatif upaya pendekatan diagnostik erupsi obat alergi.¹¹

DIAGNOSIS DAN DIAGNOSIS BANDING

Walaupun diagnosis PEGA mudah ditegakkan berdasar anamnesis dan manifestasi klinis, pemeriksaan penunjang seperti laboratorik, histopatologik dan imunologik diperlukan untuk memastikan diagnosis.²⁶ Pemeriksaan imunologik *in vivo* (*patch test*) dan *in vitro* (*LTT test*) dapat mengidentifikasi *drug-specific T cells* substansi penyebab.¹² EuroSCAR membuat skoring penegakkan diagnosis PEGA (Tabel 1) berupa skema standar berdasar manifestasi klinis dan gambaran histopatologik yang mengklasifikasikan pasien suspek PEGA menjadi kasus *definite*, *probable*, *possible*, atau bukan PEGA.⁶

Tabel 1. Skoring diagnostik untuk PEGA dari penelitian EuroSCAR⁶

Variabel	Nilai
Manifestasi klinis	
Pustul	
Tipikal	+2
Cocok dengan gambaran penyakit	+1
Tidak cukup diagnostic	0
Eritema	
Tipikal	+2
Cocok dengan gambaran penyakit	+1
Tidak cukup diagnostic	0
Distribusi	
Tipikal	+2
Cocok dengan gambaran penyakit	+1
Tidak cukup diagnostic	0
Perjalanan penyakit	
Keterlibatan membran mukosa	
Ya	-2
Tidak	0
Onset yang akut	
Ya	0
Tidak	-2
Sembuh dalam 15 hari	
Ya	0
Tidak	-2
Demam di atas sama dengan 38°C	
Ya	+1
Tidak	0
Jumlah sel PMN di atas sama dengan 7000 sel/mm ³	
Ya	+1
Tidak	0
Gambaran Histologik	
Penyakit lain	-10
Tidak representative	0
Eksositosis sel-sel PMN	+1
Nonspongiosis subkorneal dan/atau intraepidermal atau Pustul tidak khas dengan edema papila dermis atau Spongiosis subkorneal dan/atau intraepidermal atau pustul tidak khas tanpa edema papila dermis	+2
Spongiosis subkorneal dan/atau pustul intraepidermal dengan edema papila dermis	+3

Interpretasi penilaian:

≤ 0 : Bukan PEGA

1-4 : *Possible* PEGA

5-7 : *Probable* PEGA

8-12 : *Definitife* PEGA

Diagnosis banding PEGA adalah penyakit pustular tipikal seperti psoriasis pustular generalisata (PPG), subkorneal pustulosis (*Snedon-Wilkinson disease*), dan impetigo bulosa serta penyakit pustular atipikal seperti *drug reaction*

with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), sindrom Steven-Johnson/nekrolisis epidermal toksik (SSJ/NET), eritem multiforma, sindrom Sweet's, dan pemfigus.¹¹

Manifestasi klinis PPG sulit dibedakan dengan PEGA. Lesi PPG muncul lebih perlahan dan pustul timbul di atas dasar eritematosa. Seringkali, pustul psoriasis menyatu menjadi gambaran “*lake of pus*” (Gambar 4) dengan fase resolusi lebih lama dibanding PEGA. Penyakit PPG berhubungan dengan kehamilan, obat-obatan, dan infeksi. Sebagai tambahan, pasien memiliki riwayat atau keluarga dengan psoriasis. Temuan histopatologik PPG meliputi parakeratosis, peningkatan gambaran mitotik, mikroabses Munro, dan pembuluh darah dermis berkelok-kelok.²⁵



Gambar 4. Manifestasi “*lake of pus*” psoriasis pustular generalisata (arsip foto Divisi Alergo Imunologi DV RSMH)

Subkorneal pustulosis dermatosis atau penyakit Sneddon-Wilkinson mempunyai manifestasi erupsi pustul timbul di atas kulit normal atau eritem dengan pola anular atau serpiginosa (Gambar 5). Tempat predileksi di trunkus, intertriginosa, fleksor tungkai, telapak tangan, dan kaki. Penyakit ini sering disertai gejala neurologis namun lesi mukosa oral jarang terkena.²⁸



Gambar 5. Pustul pola serpiginosa pada subkorneal pustular dermatosis²⁷

Impetigo bulosa umum ditemukan pada anak dan dewasa muda. Manifestasi kutaneus berupa vesikel dan pustul kecil berkembang menjadi bula purulen dengan dasar eritem (Gambar 6). Predileksi di daerah intertriginosa dan kadang disertai limfangitis atau limfadenopati. Pemeriksaan Gram dengan menemukan kokus Gram positif dapat menyingkirkan diagnosis PEGA.²⁹



Gambar 6. Impetigo bulosa pada anak-anak²⁹

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan PEGA terutama terapi simptomatis maupun suportif. Penyakit PEGA bersifat *self limiting disease* dengan menghentikan obat penyebab kemudian akan diikuti dengan fase resolusi. Pada kasus dengan lesi luas atau

mengancam jiwa dapat dipertimbangkan pemberian kortikosteroid sistemik.¹

Dressing lembab dan cairan antiseptik dapat digunakan saat fase pustular untuk mencegah infeksi. Pelembab topikal dapat diberikan saat fase resolusi pada kulit kering berskuama. Antibiotik sistemik dan topikal tidak diberikan kecuali terdapat bukti infeksi.³⁰

Berdasarkan Panduan Praktik Klinis Perdoski 2017 pengobatan PEGA menggunakan prednison 40-60 mg/hari setara dengan prednison 1-2 mg/kgBB/hari.² Pengobatan dengan kortikosteroid sistemik telah diteliti memperpendek durasi rawat inap. Antipiretik dan antihistamin diberikan untuk mengurangi demam dan pruritus selama bukan sebagai obat penyebab.¹

Beberapa obat seperti etanercept dan infliximab telah dicoba dalam beberapa kasus individual. TNF- α menstimulasi peradangan dan apoptosis terkait p53 dalam patofisiologi AGEp sehingga secara teoritis inhibitor TNF- α efektif dan dapat digunakan dalam pengobatan. Namun demikian, pengalaman klinis dengan agen-agen ini masih jarang dan membutuhkan penelitian lebih lanjut.³⁰

PROGNOSIS

Mortalitas pasien PEGA di bawah 5%. PEGA memiliki prognosis baik karena cepat mengalami resolusi setelah

mendapat pengobatan dan penghentian obat penyebab.⁶ Prognosis buruk sering berkaitan dengan usia lanjut, infeksi sistemik, disfungsi organ multipel, dan koagulasi intravaskular diseminata.^{8,16,19} Pasien dengan risiko kematian tertinggi adalah yang memiliki komorbid dan keterlibatan difus membran mukosa dan kulit.^{20,22,23}

KESIMPULAN

Pustulosis eksantema generalisata akut (PEGA) adalah salah satu erupsi obat alergi berat ditandai pembentukan pustul steril nonfolikular (<5 mm) cepat dengan dasar eritem, perubahan histopatologik, demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), neutrofilia ($> 7,5 \times 10^9/\text{L}$), dan lesi mengalami deskuamasi dalam dua minggu. Diagnosis ditegakkan berdasar skor EuroSCAR. PEGA memiliki prognosis baik karena bersifat *self limiting disease*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shear NH, Knowles SR. Cutaneous reactions to drugs. In: Goldsmith LA., Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012. p. 449-57.
2. Widaty S, Soebono H, Nilasari H, Listiawan MY, Siswati AS, Rosita C, et al. Erupsi obat alergik. In: Panduan Praktik Klinis. Jakarta: Perdoski; 2017. p. 217-20.
3. Walsh S, Lee Hy, Creamer D. Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs. In: Burns T, Breatnach S, Cox N, Griffiths C, eds. Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. London: Willey-Blackwell Ltd; 2016. p. 119 (1-23).

4. Revuz J, Allanore LV, Obeid G. Drug reactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. 4th ed. New York: Elsevier Saunders; 2012. p. 348-59.
5. Grekin RC, Neuhaus Im, Wei ML. Contact dermatitis and drug reactions. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrew's disease of the skin clinical dermatology*. 12th ed. Toronto: Saunders Elsevier; 2015. p. 106-52.
6. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) clinical reaction pattern. *J Cutan Phatol*. 2001; 28: 113-9.
7. Sidoroff A, Dunan A, Viboud C, Halevy S, Naldi L, Mockenhaupt M, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-result of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007; 157: 989-96.
8. Konyoung P, Tassaneeyakul W. Incidence of drug induced-acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) reported in Udonthani Hospital. *Sri Nag Med J*. 2014; 29(3): 283-7
9. Girardi M, Duncan KO, Tigelaar RE, Imaeda S, Watsky KL, McNiff JM. Cross-comparison of patch test and lymphocyte proliferation responses in patients with a history of acute generalized exanthematous pustulosis. *Am J Dermatopathol*. 2005; 27: 343-346.
10. Lazarov A, Livni E, Halevy S. Generalized pustular drug eruptions: confirmation by in vitro tests. *Eur J Acad Dermatol Venereol*. 1998; 10: 36-41.
11. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Acad Dermatol Venereol*. 2010; 20(3): 1-9.
12. Szatkowski J, Schwartz R. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *Am J Acad Dermatol*. 2015; 1:1-6.
13. Calistru AM, Lisboa C, Cunha AP, Bettencourt H, Azevedo F. Acute generalized exanthematous pustulosis to amoxicillin associated with parvovirus B19 reactivation. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012; 31: 258-61.
14. Haro GV, Sanchez VJ, Ruiz AP, Gutierrez FJ, Linares J, Naranjo SR. Acute generalized exanthematous pustulosis with cytomegalovirus infection. *Int J Dermatol*. 1996; 35: 735-737.
15. Manzano S, Guggisberg D, Hammann C, Laubscher B. Acute generalized exanthematous pustulosis: first case associated with a Chlamydia pneumoniae infection. *Arch Pediatr*. 2006; 13: 1230-2.
16. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 1214-23.
17. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci*. 2014; 74: 187-92.
18. Capon F. IL36RN mutations in generalized pustular psoriasis: just the tip of the iceberg? *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 2503-4.
19. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol*. 2013;169: 1223-32.
20. Treudler R, Grunewald S, Gebhardt C, Simon J-C. Prolonged course of acute generalized exanthematous pustulosis with liver involvement due to sensitization to amoxicillin and paracetamol. *Acta Derm Venereol*. 2009; 89: 314-5.
21. Mohyuddin GR, Al Asad M, Scratchko L, Khaleeq G. Acute generalized exanthematous pustulosis with multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Crit Care*. 2013; 22: 270-3.
22. Leclair MA, Maynard B, St-Pierre C. Acute generalized exanthematous pustulosis with severe organ dysfunction *An J Bras Dermatol*. 2009; 181: 393-6.
23. Brandenburg VM, Kurts C, Eitner F, Hamilton-Williams E, Heintz B. Acute reversible renal failure in acute generalized exanthematous pustulosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1857-8.
24. 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: 1245-52.

25. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *Cutan J Pathol.* 2010;37: 1220-9.
26. Friedmann PS, Andern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Clin Immunol.* 2008; 18: 119-22.
27. Chriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. *All Ast J Clin Immunol.* 2013; 9(12): 1-5.
28. Jardin M, Cunha T, Diniz T, Valente N. Subcorneal pustular dermatosis in the pediatric age. *An J Bras Dermatol.* 2018; 93(1): 116-8.
29. Travers JB, Mousdicas N. Gram-positive infections associated with toxin production. In: Goldsmith LA., Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, eds. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine.* 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012. p. 2148-59.
30. Thienvibul C, Vachiramon V, Chanprapah K. Five year retrospective review of acute generalized exanthematous pustulosis. *Dermatol Res J Prac.* 2015; 1: 1-8.