

## **Pustulosis Eksantematosa Generalisata Akut Tinjauan Pustaka**

**Thigita A. Pandaleke, Herry E. J. Pandaleke**

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado  
Email: th\_pandaleke@yahoo.com

**Abstract:** Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a rare skin disorder commonly caused by drugs. Skin lesions can occur within 1-2 days after drug consumption in the form of sterile pustules on erythematous skin base and accompanied by fever. Mortality rate reaches 5%, especially in elderly patients who have significant comorbid factors. Etiopathogenesis is still unclear, presumed to be drugs (beta-lactam and macrolide antibiotics), although it can also be caused by infection and hypersensitivity to mercury. Incidence of AGEP approximately 1-5 million cases per year. It can occur at all ages, and more common in females than in males. The typical clinical features are non-follicular pustules erupting on erythematous skin and fever. In most cases, the skin lesions begin from the face or intertriginous areas and then within a few hours the pustules will spread to the lower trunk and limbs, accompanied by mild burning and minimal itching complaints. Histopathology provides an overview of sub-corneal spongiform and or intraepidermal pustules which are often accompanied by edema of the dermal papilla and perivascular neutrophil infiltration along with exocytosis of eosinophils. The management of AGEP is to stop the suspected drugs, continued with symptomatic therapy. Prognosis PEGA is generally good, unless secondary infection is present.

**Keywords:** AGEP, sterile pustules

**Abstrak:** Pustulosis eksantematosa generalisata akut (PEGA) merupakan kelainan kulit langka yang umumnya disebabkan oleh obat. Lesi kulit dapat timbul dalam 1-2 hari setelah mengonsumsi obat berupa pustul steril di atas dasar kulit yang eritematosa dan disertai dengan keluhan sistemik berupa demam. Angka kematian akibat PEGA mencapai 5% terutama pada pasien usia lanjut dengan faktor komorbid yang jelas. Etiopatogenesis PEGA belum jelas, diduga obat (antibiotik golongan beta laktam dan makrolid), meskipun juga dapat diakibatkan oleh infeksi dan hipersensitivitas terhadap merkuri. Insiden terjadinya PEGA kurang lebih 1-5 juta kasus pertahun, dapat terjadi pada semua usia, dan lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki. Gambaran klinis khas PEGA ialah pustul-pustul non-folikular yang timbul diatas kulit yang eritematosa dan disertai demam. Pada kebanyakan kasus keluhan kulit diawali dari area wajah atau lipatan kemudian dalam beberapa jam pustul akan menyebar ke trunkus dan ekstremitas bagian bawah, kadang disertai rasa terbakar ringan dan gatal minimal. Gambaran histopatologik menunjukkan pustul spongiformis subkorneal dan atau pustul intraepidermal disertai dengan edema pada papila dermis dan infiltrasi neutrofil perivaskular bersamaan dengan eksositosis eosinofil. Penatalaksanaan PEGA ialah menghentikan obat yang dicurigai, dilanjutkan dengan terapi simptomatik. Prognosis umumnya baik dan dapat sembuh sendiri, kecuali bila terdapat infeksi sekunder.

**Kata kunci:** PEGA, pustul steril

Pustulosis eksantematosa generalisata akut (PEGA) atau dikenal sebagai *pustular drug rash*, *pustular eruption*, atau *toxic pustuloderma* adalah suatu keadaan inflamasi pada kulit dan membran mukosa yang jarang terjadi, ditandai oleh onset

yang akut dari pustul-pustul steril non-folikular dan disertai resolusi yang cepat.<sup>1-3</sup>

Kasus pertama kelainan ini dilaporkan di Brazil oleh Campbell dan Furtado yang mendeskripsikan kasus PEGA pada seorang perempuan setelah mengonsumsi ampisilin.<sup>4,5</sup> Roujeau et al.<sup>6</sup> menyatakan bahwa PEGA sering ditemukan pada pasien dengan riwayat psoriasis, akan tetapi pernyataan ini diperdebatkan oleh peneliti lainnya. Pada tahun 1980, Beylot et al. menyebutkan bahwa pada beberapa kasus PEGA awalnya timbul sebagai psoriasis, yang kemudian diagnosis disingkirkan bila tidak terjadi rekurensi dalam 2 tahun pasca gejala.<sup>4,5</sup>

### Epidemiologi

Insidens PEGA lebih sedikit dibandingkan reaksi alergi obat lainnya.<sup>1</sup> Data dari studi retrospektif tahun 1992-2007 yang dilakukan di satu pusat kesehatan di Taiwan mendapatkan 16 pasien yang memenuhi kriteria EuroSCAR *scoring system* dan dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan etiologinya; 10 pasien diduga disebabkan oleh obat sistemik dan 6 pasien yang bukan disebabkan karena obat. Semua pasien tersebut diterapi dengan kortikosteroid sistemik, baik oral maupun injeksi.<sup>7</sup> Tahun 2009 ditemukan 7 kasus PEGA yang disebabkan kombinasi obat parasetamol dilaporkan dalam *database WHO Global Individual Case Safety Reports (ICSR)*.<sup>8</sup> Meskipun kasus PEGA jarang ditemukan pada anak<sup>1,9</sup> tetapi sebuah studi retrospektif dari Cina menemukan 20 kasus selama periode tahun 1990-2008.<sup>2</sup>

Data karakteristik demografik dari populasi studi yang dilakukan oleh EuroSCAR tahun 2007 menunjukkan bahwa pasien PEGA lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan rerata usia 56 tahun.<sup>10</sup>

### Etiologi

Sekitar 90% kasus PEGA disebabkan oleh reaksi hipersensitifitas terhadap obat.<sup>1,3,11,12</sup> Berdasarkan hasil penelitian EuroSCAR, obat-obatan dibagi atas yang

berisiko tinggi, kurang berisiko, maupun yang tidak berhubungan dengan PEGA.<sup>10</sup> Obat-obatan yang berisiko paling tinggi untuk menyebabkan PEGA meliputi pristinemisin, aminopenisilin, kuinolon, hidrosiklorokuin, golongan sulfonamide, terbinafrin, dan diltiazem.<sup>9,10,12,13</sup> Obat yang kurang berisiko antara lain ialah kortikosteroid, antibiotik golongan makrolid, *oxicam* anti-inflammasi non-steroid (AINS), dan semua antiepilepsi kecuali *valproic acid*.<sup>10,13</sup> Dilaporkan pula obat-obatan yang sering digunakan atau diketahui berisiko menimbulkan sindrom Steven-Johnson/nekrosis epidermal toksik (NET) tetapi tidak berhubungan secara bermakna terhadap angka kejadian PEGA ialah asetaminofen, benzodiazepin, inhibitor ACE, beta bloker, asam asetilsalisilat, *calcium channel blocker* (CCB), diuretik golongan tiazid, alopurinol, dan sefalosporin.<sup>13</sup>

Reaksi sensitivitas terhadap merkuri, pemberian vaksinasi pada populasi pediatri<sup>5</sup> serta gigitan laba-laba juga diduga menjadi faktor penyebab PEGA.<sup>3,11,13</sup> Infeksi diduga dapat menyebabkan terjadinya PEGA namun belum didapatkan banyak bukti, tetapi beberapa laporan menyebutkan bahwa infeksi virus (infeksi parvovirus, sitomegalovirus, dan coxackie B4 virus) berhubungan dengan PEGA. Infeksi saluran kemih berulang serta pneumonia juga pernah dilaporkan sebagai penyebab PEGA. Pada analisis multivariat yang dilakukan oleh EuroSCAR tahun 2007 tidak ditemukan faktor risiko yang bermakna terhadap infeksi yang dapat menyebabkan PEGA. Reaksi tersebut diduga kuat karena penggunaan terapi anti-infeksi yang diresepkan untuk penanganan penyakit dan bukan karena infeksi tersebut.<sup>10,13</sup>

### Patofisiologi

Patofisiologi erupsi obat pada kulit belum diketahui secara jelas namun dapat disebabkan oleh proses imunologik, klasifikasi mekanisme imun dari Gell dan Coombs, maupun non imunologik.<sup>1,7</sup> Salah satu yang melibatkan proses imunologik

ialah PEGA dan dikategorikan dalam reaksi hipersensitifitas tipe IV Gell dan Coombs yaitu reaksi hipersensitifitas yang tertunda (*delayed hypersensitivity*) karena dimediasi oleh sel T.<sup>14</sup> Setelah konsumsi obat, *antigen-presenting cells* (APCs) mengaktivasi sel T reaktif spesifik obat yaitu *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I (CD4+) dan MHC kelas II (CD8+) di kelenjar getah bening. Obat akan terikat secara kovalen pada kompleks peptida/MHC dan non-kovalen, diikuti dengan migrasi ke dermis dan epidermis. Fase II, *drug-presenting keratinocytes* di MHC kelas I dan sel-sel Langerhans (di MHC kelas I dan II) menstimulasi sel T untuk memproduksi kemokin poten CXCL8 (interleukin 8) yang bertanggung jawab untuk mengawali proses aktivasi dan perekrutan neutrofil dalam proses peradangan dimediasi oleh nerofil pada kulit yang disebabkan oleh sitotoksitas obat dan sitokin inflamasi serta faktor kemotaktik seperti IL-5, interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), yang akan mengubah faktor pertumbuhan (TGF- $\beta$ ) dan *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted* (RANTES). Sel T spesifik obat baik CD4(+) maupun CD8(+) keduanya bersifat sitotoksik dan akan mengakibatkan sekresi sitokin. Sel T menghasilkan perforin/granzyme B dan mengaktifkan mekanisme Fas/FasL-*killing* yang akan mengakibatkan kematian keratinosit sehingga terjadi kerusakan jaringan dan memungkinkan pembentukan vesikel subkorneal yang berisi sel CD4+. Fase lanjut ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil di lokasi peradangan ke molekul adesi (misalnya ICAM-1). Migrasi neutrofil polimorfonuklear (PMN) ini bersamaan dengan meningkatnya CXCL8 melewati dermis dan epidermis masuk ke dalam dan mengisi vesikel sehingga terbentuk pustul yang steril.<sup>13,15</sup>

Studi akhir-akhir ini menyatakan kemungkinan keterlibatan IL-8 keratinosit dan obat yang dapat mengaktivasi sel Th17 pada patogenesis PEGA. Sel Th17 dan IL-22 sebagai produk utamanya ditemukan

meningkat nilainya pada pasien PEGA bila dibandingkan kelompok kontrol. Interleukin-17 dan IL-22 menstimulasi keratinosit untuk memproduksi IL-8 sehingga terbentuk infiltrat subkorneal berisi neutrofil yang merupakan karakteristik dari PEGA.<sup>13</sup>

Predisposisi genetik juga diduga menjadi dasar pemicu reaksi serta perubahan neutrofil tetapi masih sedikit data yang mendukung hal ini. Bernhard et al. menemukan peningkatan ekspresi HLA pada pasien dengan PEGA bila dibandingkan dengan populasi umum.<sup>13,14</sup>

### Gambaran klinis

Gambaran klinis yang khas dari PEGA berupa erupsi akut pustul steril non-folikular diatas kulit yang eritematosa, diawali ataupun disertai keluhan pruritus dan demam (>38°C). Timbul pustul kecil seperti kepala peniti berukuran <5 mm, berwarna putih, di atas dasar kulit yang eritema edematous dan kadang-kadang didapatkan gambaran seperti tanda Nikolsky yang positif. Predileksi lesinya pada area lipatan tetapi pada umumnya tersebar.<sup>1,3,13,16</sup> Walaupun jarang, lesi PEGA bisa atipikal termasuk edema wajah, purpura, blister, maupun menyerupai lesi target.<sup>3,13</sup> Kelainan PEGA dapat sembuh sendiri namun erupsi pustular pada kulit dapat bertahan hingga 9 hari (rerata 4-14 hari) kemudian diikuti oleh resolusi spontan yang disertai deskuamasi. Keterlibatan membran mukosa ditemukan pada 20% kasus, umumnya ringan dan hanya mengenai salah satu area mukosa (kebanyakan berupa erosi di mulut dan lidah).<sup>15-17</sup> Limfadenopati dilaporkan pada beberapa kasus.<sup>15</sup> Periode waktu setelah minum obat sampai timbul kelainan kulit bervariasi. Sidorof et al. membagi dalam dua kelompok berdasarkan pola reaksi PEGA: kelompok pertama dengan onset yang cepat yaitu hanya dalam beberapa jam hingga 2-3 hari setelah minum obat (terutama antibiotik) dan kelompok kedua dengan interval waktu yang lebih lambat yaitu 1-3 minggu. Pada onset yang cepat diduga akibat sensitisasi yang pernah terjadi sebelumnya dan pola reaksi yang

lebih lambat merupakan hasil dari sensitisasi primer.<sup>13,15</sup> Skor validasi dari studi EuroSCAR digunakan untuk membantu penegakan diagnosis PEGA.<sup>2,18,19</sup>

**Tabel 1.** Skor Validasi PEGA oleh Kelompok Studi EuroSCAR<sup>2,18,19</sup>

	<b>Morfologi</b>	<b>Skor</b>
Pustul	Tipikal	+2
	Kompatibel	+1
	Insufisien	0
Eritema	Tipikal	+2
	Kompatibel	+1
	Insufisien	0
Pola distribusi	Tipikal	+2
	Kompatibel	+1
	Insufisien	0
Deskuamasi pasca pustular	Ya	+1
	Tidak/insufusien	0
Keterlibatan mukosa	Ya	-2
	Tidak	0
Onset akut (<10 hari)	Ya	0
	Tidak	-2
Resolusi ≤15 hari	Ya	0
	Tidak	-1
Demam ≥38 <sup>0</sup> C	Ya	+1
	Tidak	0
PMN >7.000/mm <sup>3</sup>	Ya	+1
	Tidak	0
<b>Histologi</b>		
Penyakit lain		-10
Tidak representatif/tidak ada gambaran histologik		0
Eksositosis PMN		+1
Pustul subkorneal dan/atau intraepidermal non spongiform atau pustul NOS (S) dengan edema papila atau pustul subkorneal dan/atau intraepidermal spongiform atau pustul NOS (s) tanpa edema papila (NOS tidak dispesifikasikan)		+2
Pustul spongiform subkorneal dan/atau pustul intraepidermal (s) dengan edema papila		+3

**Interpretasi**

0: Not AGEP, 1-4: possible, 5-7: probable, 8-12: definite

\*Tipikal: Morfologi tipikal seperti yang digambarkan pada gambaran klinis

\*\*Kompatibel: Tidak tipikal, tetapi diduga kuat penyakit lain

\*\*\*Insufisien: Lesi tidak dapat ditentukan (umumnya karena fase lanjut dari penyakit atau gambaran yang berkualitas kurang)

**Pemeriksaan histopatologik**

Pemeriksaan histopatologik diambil dengan cara biopsi dari pustul kecil kemerahan yang umumnya subkorneal sampai intraepidermal.<sup>20,21</sup> Pemeriksaan histopatologik menunjukkan gambaran khas pustul spongiformis sub/intrakorneal, intraepidermal maupun gabungan keduanya yang ditemukan lebih dari 90% kasus.<sup>20</sup>

Meskipun pustul umumnya non-folikular namun pada sekitar seperempat pasien PEGA didapatkan pustul folikular.<sup>20</sup> Gambaran utama dari epidermis berupa keratinosit nekrotikan dan spongiosis yang disertai eksositosis neutrofil, sedangkan pada dermis didapatkan edema papila. Daerah superfisial, intersisial, *mid/deep* dermis dipenuhi oleh infiltrat berisi

campuran neutrofil dan eosinofil.<sup>20-22</sup> Meskipun tidak khas tetapi bisa ditemukan gambaran vaskulitis leukositoklastik.<sup>21-23</sup>

### Pemeriksaan laboratorium

Abnormalitas hasil laboratorium pada pasien PEGA umumnya tidak spesifik. Kenaikan hitung neutrofil ( $>7.109/l$ ) dari pemeriksaan laboratorium ditemukan pada 90% kasus. Adanya peningkatan eosinofilia ringan di sekitar 30% kasus PEGA. Fungsi renal sedikit menurun (bersihan kreatinin  $<60$  mL/min) pada 30% kasus, dengan gambaran pre-renal azotemia. Hipokalsemi dan peningkatan ringan dari aminotransferase ( $<2x$  nilai tertinggi normal). Pada umumnya tidak didapatkan keterlibatan organ internal. Pada beberapa studi didapatkan HLA B 51, DRB 1\*07, DR 11, dan DQ 3 lebih banyak pada pasien PEGA dibandingkan populasi umum sehingga diduga terdapat hubungan antara kejadian PEGA dengan genetik tertentu.<sup>15,24</sup>

### Diagnosis banding

Diagnosis banding pada kasus PEGA meliputi psoriasis pustulosa tipe Von Zumbusch, subkorneal pustular dermatosis, vaskulitis pustular, sindroma reaksi hipersensitifitas, atau pada kasus PEGA yang berat dapat menyerupai NET.<sup>1,13</sup> Diagnosis banding yang paling mendekati yaitu psoriasis pustulosa tipe Von Zumbusch dan subkorneal pustular dermatosis.

### Psoriasis pustulosa tipe Von Zumbusch

Psoriasis pustulosa tipe Von Zumbusch atau psoriasis pustulosa generalisata akut (PPGA) memiliki gambaran lesi kulit berupa pustul steril dengan diameter 2-3 mm yang timbul diatas plak eritematosa tersebar merata dari batang tubuh, ekstremitas, dan seluruh tubuh. Perbedaan gambaran klinis yaitu pada PPGA, pustul berkonfluen membentuk formasi *lake of pus* berukuran beberapa sentimeter. Sebelum timbul lesi kulit dapat diawali dengan keluhan sistemik yaitu demam, menggigil, nyeri kepala, malaise, dan

anoreksia.<sup>14,24-26</sup> Perubahan gambaran histopatologik seperti hiperkeratosis, parakeratosis, stratum granulosum menipis, pemanjangan *rete ridge*, indeks mitosis tinggi, dan penipisan *suprapapillary plate* jauh lebih menonjol pada PPGA.<sup>20</sup>

### Subkorneal pustular dermatosis

Subkorneal pustular dermatosis (SPD) adalah penyakit inflamasi kulit yang jarang terjadi dan bersifat kronik-rekuren. Penyakit ini umumnya didapatkan pada jenis kelamin perempuan berusia di atas 40 tahun dengan etiologi belum diketahui. Gambaran klinis yang khas berupa pustul ataupun vesikel yang dengan cepat berubah menjadi pustul di atas dasar kulit eritematosa, menyebar ke perifer, *central healing*, dan menyembuh meninggalkan area eritematosa berbentuk polisiklik disertai munculnya lesi baru. Lesi mengenai area intertriginosa, batang tubuh, dan daerah fleksural ekstremitas.<sup>27,28</sup>

Pemeriksaan histopatologik ditemukan pustul subkorneal dengan neutrofil dan sedikit eosinofil. Pada epidermis hampir tidak didapatkan adanya perubahan, bila ada hanya berupa edema intresel ringan. Pada lesi yang matang didapatkan akatolitik, pembuluh darah superfisial disertai infiltrasi sel radang berisi neutrofil polimorfik dan sel mononuklear di dermis.<sup>29</sup>

### Penatalaksanaan

Pengobatan spesifik pada PEGA umumnya tidak diperlukan dikarenakan karakter penyakit yang dapat sembuh sendiri. Tidak ada terapi yang tersedia untuk mencegah perluasan lesi dan penurunan lebih lanjut dari kondisi umum pasien.<sup>15</sup>

Penghentian terapi obat yang diduga penyebab merupakan pilihan utama. Pengobatan simptomatis seperti antipiretik maupun antihistamin dapat digunakan untuk meringankan keluhan pasien. Antibiotik harus digunakan ketika terdapat diagnosis infeksi yang jelas. Pada kebanyakan kasus dapat digunakan kortikosteroid sistemik, dan kasus yang

jarang dapat diberikan infliximab dan etanercept yang dapat dengan cepat menghentikan terbentuknya pustul dan mempercepat resolusi putul.<sup>12</sup>

### Prognosis

Prognosis PEGA umumnya baik dan dapat sembuh sendiri, terutama setelah penghentian obat yang diduga sebagai penyebab, kecuali bila didapatkan adanya infeksi sekunder pada lesi atau pasien usia lanjut dengan demam tinggi.<sup>6,16</sup>

### Simpulan

Pustulosis eksantematosa generalisata akut (PEGA) merupakan kelainan kulit yang umumnya disebabkan oleh obat, dapat timbul dalam 1-2 hari setelah mengonsumsi obat. Etiopatogenesis PEGA belum jelas, diduga obat (antibiotik golongan beta laktam dan makrolid), meskipun juga dapat diakibatkan oleh infeksi dan hipersensitivitas terhadap merkuri. Gambaran klinis khas PEGA ialah pustul-pustul non-folikular yang timbul di atas kulit yang eritematosa dan disertai demam. Gambaran histopatologik menunjukkan pustul spongiformis subkorneal dan atau pustul intraepidermal disertai dengan edema pada papila dermis dan infiltrasi neutrofil perivaskular bersamaan dengan eksositosis eosinofil. Penatalaksanaan PEGA ialah menghentikan obat yang dicurigai, dilanjutkan dengan terapi simptomatik. Prognosis umumnya baik dan dapat sembuh sendiri, kecuali bila terdapat infeksi sekunder.

### Daftar Pustaka

1. Shear NH, Knowles SR. Cutaneous reactions to drugs. In: Goldsmith LA, Katz LI, Gilchrist BA, Paley AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (8th ed). New York: McGraw Hill Companies, 2012; p. 449-57.
2. Fernando SL. Severe cutaneous adverse reactions. 2013. [cited 2015 Aug 8]. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/44415.pdf>
3. Revuz J, Allanore LV. Drug reactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology (2nd ed). London: Mosby, 2008; p. 301-20.
4. Belda W, Ferolla AC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) case report. Rev Inst Med Trop S. Paulo 2005;47(3):171-6.
5. Sousa AS, Papaiordanou F, Tebcherani AJ, Lara OA, Marchioro FG. Acute generalized exanthematous pustulosis x von Zumbusch's pustular psoriasis: a diagnostic challenge in a psoriatic patient. An Bras Dermatol 2015;90(4):557-60.
6. Roujeau JL, Allanore L, Liss Y, Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR): definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. Dermatol Sinica. 2009; 27:203-9.
7. Chang SL, Huang YH, Yang CH, Hu S, Hong HS. Clinical manifestation and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. Acta Derm Venereol 2008;88:363-5.
8. WHO pharmaceuticals newsletter. World Health Organization. 2009;5:1-17.
9. Paller AS, Mancini AJ, editors. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology (4th ed). Toronto: Elsevier Saunders Inc., 2011; p. 454-82.
10. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavink JN, Naldi L et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). British J Dermatol. 2007;157:989-96.
11. Budianti WK. Erupsi obat alergik. In: Menaldi SL, Bramono K, Indriatmi W, editors. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin (7th ed). Jakarta: Badan Penerbit FKUI, 2015; p. 190-5.
12. James WD, Berger TG, Elston D, editors. Andrews' Disease of the Skin Clinical Dermatology (12th ed). Pennsylvania: Elsevier Inc., 2011; p. 119-120.
13. Marina S, Kristina Semkova K, Guleva D, Kazandjieva J. Acute generalized exanthematous pustulosis AGEPE: a literature review. Scripta Scientifica Medica. 2013;45(4):7-12.
14. Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Konstantinou MP, Kardaun SH, Bagot M, et al. Toxic epidermal

- necrolysis, DRESS, AGEP: do overlap cases exist? *Orphanet J Rare Dis* 2012;7(72):1-5.
15. **Speeckaert MM, Speeckaert S, Lambert J, Brochez L.** Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol.* 2010;20(4):425-33.
  16. **Razera F, Bonamigo RR, Olm GS.** Neutrophilic dermatoses—part II. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):195-211.
  17. **Verma R, Vasudevan B, Pragasam V.** Severe cutaneous adverse drug reactions. *MJAFL.* 2013;69:375-83.
  18. **Liquate E, Ali S, Kammo R, Ali M, Alaii F, Challa H, et al.** Acute generalized exanthematous pustulosis induced by erlotinib (tarceva) with superimposed staphylococcus aureus skin infection in a pancreatic cancer patient: a case report. *Case Rep Oncol.* 2012;5:253-59.
  19. **Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau J-C.** Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28:113-9.
  20. **Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF.** The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol.* 2010;37:1220-9.
  21. **Crowson AN, Magro CM.** Cutaneous drugs eruption. In: Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, Piepkorn MW, editors. *New York: McGraw-Hill Companies, 2010; p. 281-300.*
  22. **Ramdial PK, Naidoo DK.** Drug-induced cutaneous pathology. *J Clin Pathol* 2009;62:493-504.
  23. **Lee YY, Chung WH.** Acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study of 51 cases in Taiwan. *Dermatologica Sinica.* 2014;32:137-40.
  24. **Black J, Kruger R, Lehloeny R, Mendelson M.** Acute generalized exanthematous pustulosis secondary to cotrimoxazole or tenofovir. *SAJHIVMED.* 2012;13(4):198-200.
  25. **Gudjonsson JE, Elder JT.** Psoriasis. In: Goldsmith LA, Katz LI, Gilchrist BA, Paleer AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (8th ed).* New York: McGraw Hill Companies, 2012; p. 197-231.
  26. **Griffith CEM, Barker JNWN.** Psoriasis. In: Burns T, Breathnach SM, Cox N, Griffith C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology (8th ed).* London: Blackwell publishing Ltd, 2010; p. 20.1-60.
  27. **Marks JG, Miller JL.** Lookingbill and Marks' Principles of Dermatology (5th ed). London: Elsevier Inc., 2013.
  28. **Trautinger F, Honingsmann H.** Sub-corneal pustular dermatosis (Sneddon - Wilkinson disease). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (8th ed.).* New York: McGraw-Hill, 2012; p. 383-5.
  29. **Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH,** editors. *McKees's Pathology on the Skin.* Edinburg: Elsevier, 2012.