

Acute generalized exanthematous pustulosis in temporal association with COVID-19 vaccine

Ostra uogólniona osutka krostkowa w związku czasowym ze szczepieniem przeciw COVID-19

Simay Bayrak Ozturk¹, Melike Ordu²

¹Department of Dermatology, Aksaray Training and Research Hospital, Aksaray University, Aksaray, Turkey

²Department of Pathology, Aksaray Training and Research Hospital, Aksaray University, Aksaray, Turkey

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 464–468

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.126606>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Simay Bayrak Ozturk
Department of Dermatology
Aksaray University
Aksaray Training
and Research Hospital
Aksaray, Turkey
E-mail: dr.simay@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Acute generalized exanthematous pustulosis is characterized by small, sterile, non-follicular, and sudden-onset pustular reactions on an erythematous surface. It typically involves intertriginous regions and the trunk and is usually accompanied by itching and a feeling of pain in the lesion areas. Often pharmacological treatments and frequent viral eruptions, including enterovirus, coxsackie, Epstein-Barr virus, and hepatitis B, play a role in the etiology of the disease.

Case report: Here, we present the case of acute generalized exanthematous pustulosis in a 17-year-old young woman triggered by the 1st dose of COVID19 mRNA BioNTech vaccine.

Conclusions: We are reporting a rare case of vaccine-related acute generalized exanthematous pustulosis, associated with a COVID-19 vaccination.

Key words: acute generalized exanthematous pustulosis, BioNTech, COVID19 vaccine, virus, treatment.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Ostra uogólniona osutka krostkowa jest dermatozą, która charakteryzuje się nagłym wysiewem niewielkich, jałowych, nieprzymieszkowych zmian krostkowych na podłożu rumieniowym. Wykwity zwykle umiejscawiają się w okolicach wyprzeniowych i na tułowiu. Zazwyczaj towarzyszy im świąd i dolegliwości bólowe. Pod względem etiologicznym ostra uogólniona osutka krostkowa często rozwija się w następstwie odczynów polekowych lub osutek wirusowych, m.in. wywoływanych przez enterowirusy, wirusa Coxsackie, wirusa Epsteina-Barr oraz wirusa zapalenia wątroby typu B.

Opis przypadku: W niniejszym artykule przedstawiamy przypadek ostrej uogólnionej osutki krostkowej, która wystąpiła u młodej 17-letniej kobiety w związku czasowym z przyjęciem pierwszej dawki szczepionki mRNA przeciw COVID-19 firmy BioNTech.

Wnioski: Opisujemy rzadki przypadek ostrej uogólnionej osutki krostkowej związanej ze stosowaniem szczepionki przeciw COVID-19.

Słowa kluczowe: ostra uogólniona osutka krostkowa, BioNTech, szczepionka przeciw COVID-19, leczenie.

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The US Food and Drug Administration (FDA) approved for use of the Pfizer-BioNTech (BNT162b2) COVID-19 vaccine in 2 doses at a 21-day interval. BNT162b2 is an mRNA vaccine that targets the spike protein of SARS-CoV-2 [1]. Clinical studies have reported different cutaneous adverse events, mainly local injection site reactions that develop within the 10 days of injection or in the later periods [2].

CASE REPORT

A 17-year-old female patient presented to the Aksaray University Training and Research Hospital Dermatology Outpatient Clinic with a complaint of rash accompanied by fever, itching, and pain on October 21st, 2021, 1 week after she had the first dose of the Pfizer-BioNTech (BNT162b2) vaccine. In the anamnesis, it was learned that her rash started in the axillary region and then spread to her back, upper arm, and lumbar region within 2 days. Her physical examination revealed multiple pinhead-sized pustular and

WPROWADZENIE

Choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19) jest wywoływana przez wirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2). 11 grudnia 2020 r. amerykańska Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) zaakceptowała stosowanie szczepionki Pfizer-BioNTech (BNT162b2) przeciw COVID-19, podawanej w 2 dawkach w odstępie 21 dni. BNT162b2 jest szczepionką zawierającą mRNA, która celuje w tzw. białko kolca wirusa SARS-CoV-2 [1]. W badaniach klinicznych obserwowano różne skórne zdarzenia niepożądane, głównie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które pojawiają się w czasie 10 dni od podania szczepionki lub w okresie późniejszym [2].

OPIS PRZYPADKU

Siedemnastoletnia pacjentka zgłosiła się do poradni dermatologicznej przy Szpitalu Klinicznym w Aksaray (Turcja) z powodu osutki, której towarzyszyły gorączka, świąd i dolegliwości bólowe. Wizyta miała miejsce 21 października 2021 roku – tydzień po przyjęciu przez pacjentkę pierwszej dawki szczepionki Pfizer-BioNTech (BNT162b2) przeciw COVID-19. Podczas wywiadu usta-

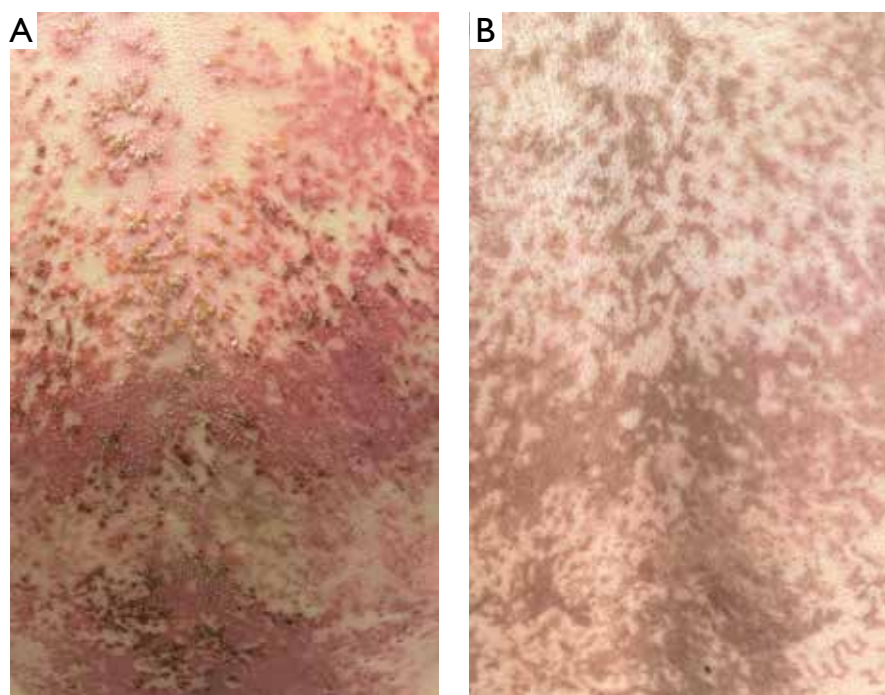


Figure 1. Clinical picture of acute generalized exanthematous pustulosis after the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. **A** – Pinhead-sized pustules that tend to coalesce in the upper extremity, on the back, axillary area, and upper arm on an erythematous surface. **B** – Most of the pustules regressed with post-inflammatory pigmentation after the desquamation period within 10 days of the start of the systemic and topical glucocorticosteroid treatment

Rycina 1. Obraz kliniczny ostrej uogólnionej osutki krostkowej po przyjęciu pierwszej dawki szczepionki Pfizer-BioNTech przeciw COVID-19. **A** – Krostki wielkości główki od szpilki na podłożu rumieniowym, z tendencją do zlewania się, umiejscowione na skórze kończyny górnej, pleców, w okolicy pachowej i na ramieniu. **B** – Większość krostek uległa złuszczeniu i ustąpiła, pozostawiając przebarwienia popazpalne, w czasie 10 dni od rozpoczęcia ogólnoustrojowego i miejscowego leczenia glikokortykosteroidami

popular lesions on the upper extremities that tended to coalesce (fig. 1 A). The patient did not have any chronic disease. She was not on any medication during the last month. In addition, there was no history of contact with a contact allergen that could cause a reaction at the lesion site. Her axillary temperature was measured as 37.3°C. No additional pathology was detected in the whole-body examination. The complete blood cell count parameters, with the exception of neutrophil rate of 46% (typical range: 50–70% of the white blood cells), lymphocyte rate of 42.4% (typical range: 20–40% of the white blood cells), sedimentation of 39 (typical range: 1–23 mm), and C-reactive protein of 36 mg/dl (typical range: 0–5 mg/dl), did not reveal any pathology. The histological examination revealed subcorneal pustule, neutrophil-rich lymphohistiocytic inflammatory reaction in fibrin material, perivascular eosinophils, and papillary dermis edema (fig. 2). Systemic glucocorticosteroids (in doses of 0.5 mg/kg gradually reduced to 0.1 mg/kg) and high potent topical corticosteroid treatment were given to the patient for 10 days. An oral antihistamine was added to the patient's treatment regimen to relieve the itching and burning sensations. The pustules diffused on the erythematous surfaces were desquamated and healed in 10 days with post-inflammatory pigmentation (fig. 1 B).

lono, że osutka pojawiła się najpierw w okolicy pachowej, a następnie w czasie 2 dni rozprzestrzeniła się na skórę pleców, ramion i okolicy łędźwiowej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono liczne zmiany krostkowe i grudkowe wielkości główki od szpilki, umiejscowione na kończynach górnych. Wykwity miały tendencję do zlewania się (ryc. 1 A). Pacjentka nie chorowała na żadną chorobę przewlekłą. W czasie miesiąca poprzedzającego wizytę w poradni nie przyjmowała żadnych leków. Ponadto w wywiadzie nie stwierdzono narażenia na żaden alergen kontaktowy, który mógłby wywołać odczyn w miejscu wystąpienia zmiany. Temperatura ciała wynosiła 37,3°C. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono żadnych innych nieprawidłowości. W parametrach morfologii krwi, z wyjątkiem odsetka neutrofilów – 46% (zakres referencyjny: 50–70% krwinek białych), limfocytów – 42,4% (zakres referencyjny: 20–40% krwinek białych), OB – 39 (zakres referencyjny: 1–23 mm) i białka C-reaktywnego – 36 mg/dl (zakres referencyjny: 0–5 mg/dl), nie wykazano żadnych odchyliń. Badanie histologiczne uwidocznilo obecność umiejscowionych podrogowo krostek, bogatego w neutrofile limfohistiocytarnego odczynu zapalnego w materiale fibrynowym, rozmieszczonych okołonaczyniowo eozynofilów oraz obrzęku warstwy brodawkowatej skóry właściwej (ryc. 2). W leczeniu pacjentki zastosowano glikokortykosteroidy ogólnie (w dawce 0,5 mg/kg, stopniowo zmniejszanej do

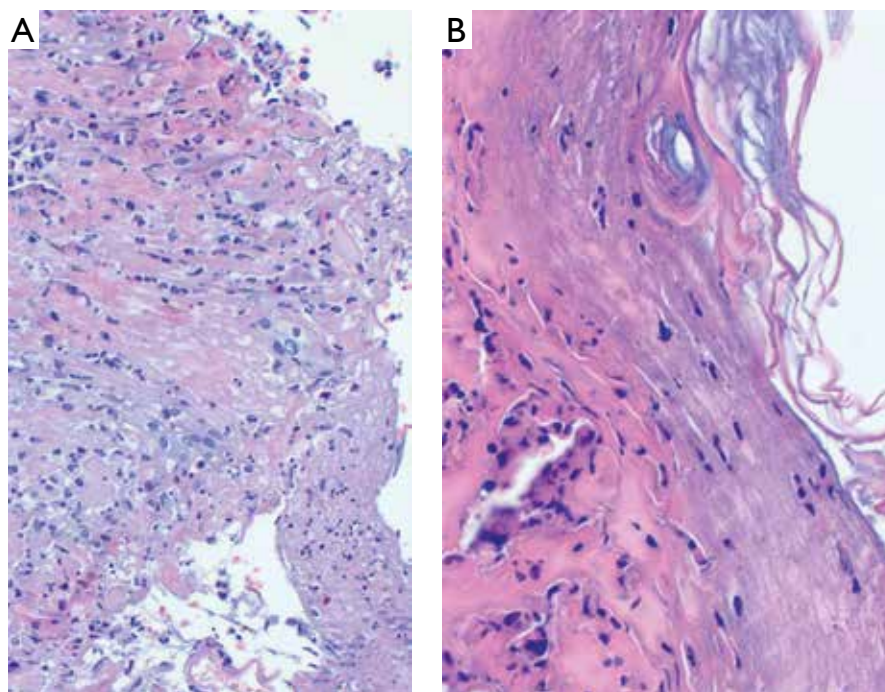


Figure 2. Hematoxylin and eosin (H&E) stain, 10×. Histological examination revealed subcorneal pustule, neutrophil-rich lymphohistiocytic inflammatory reaction in fibrin material and perivascular eosinophil. The papillary dermis was edematous (A). (H&E) stain, original magnification 40×. Subcorneal pustules were observed (B)

Rycina 2. Barwienie hematoksylina i eozyną (H&E), 10×. W badaniu histologicznym wykazano obecność umiejscowionych podrogowo krostek, bogatego w neutrofile limfohistiocytarnego odczynu zapalnego w materiale fibrynowym oraz rozmieszczonych okołonaczyniowo eozynofilw. Stwierdzono także obrzęk warstwy brodawkowatej skóry właściwej (A). Barwienie hematoksylina i eozyną (H&E), powiększenie pierwotne 40×. Obecność umiejscowionych w warstwie podrogowej krostek (B)

DISCUSSION

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is characterized by small, sterile, and sudden-onset pustular reactions on an erythematous surface. It typically involves intertriginous regions and the trunk and is usually accompanied by itching and a feeling of pain in the lesion areas [3]. Primary features of AGEP are fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), neutrophilia, and leukocytosis. Often pharmacological treatments, including penicillin and macrolide antibiotics, anti-epileptics, hypertensives, antimycotic treatments, and less frequent viral eruptions, including enterovirus, coxsackie, Epstein-Barr virus, and hepatitis B, play a role in the etiology of the disease. A rapid recovery period after the elimination of the causative agent is typical of AGEP. Its histological features are characterized by intraepidermal pustules containing eosinophils, neutrophils, and perivascular lymphocytic inflammation [1].

It has recently been reported that AGEP developed in COVID-19 patients following treatment with hydroxychloroquine and cefepime [4]. Development of AGEP following measles-rubella-mumps, diphtheria-pertussis, tetanus, influenza, and pneumococcal vaccines has been rarely reported [5]. Various skin reactions, i.e., urticaria, morbilliform purpuric and/or edematous rash, erythromelalgia, pernio/chilblains, vasculitis, have been observed following vaccination with Pfizer-BioNTech or Moderna COVID-19 vaccines [6, 7]. Only a few vaccine-related AGEP cases have been reported in the literature [8–10]. The observation of AGEP and similar pustular rashes in COVID-19 patients or following vaccination with an mRNA vaccine against COVID-19 suggests a similar immune activation leading to the development of AGEP/pustular psoriasis. AGEP-like pustular eruptions have started to be reported more frequently along with the increase in mass vaccination, suggesting that vaccines play a role in cutaneous eruptions. However, more studies are needed to establish the said role of vaccines.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

0,1 mg/kg) oraz silnie działające glikokortykosteroidy miejscowe. Do leczenia dołączono także doustny lek przeciwhistaminowy, aby złagodzić świąd i uczucie pieczenia. Krostki rozsiane na podłożu rumieniowym uległy złuszczeniu i ustąpiły w czasie 10 dni, pozostawiając przebarwienia pozapalne (ryc. 1 B).

OMÓWIENIE

Ostra uogólniona osutka krostkowa (*acute generalized exanthematous pustulosis* – AGEP) jest dermatozą, która charakteryzuje się nagłym wysiewem niewielkich, jałowych zmian krostkowych na podłożu rumieniowym. Wykwity zwykle umiejscawiają się w okolicach wyprzeniowych i na tułowiu. Zazwyczaj towarzyszy im świąd i ból w obszarach objętych zmianami chorobowymi [3]. Do głównych objawów AGEP należą także: gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), neutrofilia i leukocytoza. Pod względem etiologicznym AGEP często rozwija się u pacjentów przyjmujących penicylinę i antybiotyki makrolidowe, jak również leki przeciwpadaczkowe, przeciwnadciśnieniowe, przeciwgrzybicze, a rzadziej także w związku z infekcjami wirusowymi, m.in. wywołanych przez enterowirusy, wirusa Coxsackie, wirusa Epsteina-Barr oraz wirusa zapalenia wątroby typu B. Charakterystyczne dla przebiegu AGEP jest szybkie ustępowanie zmian po wyeliminowaniu czynnika wywołującego. Obraz histologiczny odznacza się występowaniem śródskórkowo krostek zawierających eozynofile i neutrofile oraz obecnością okołonaczyniowego limfocytarnego nacieku zapalnego [1].

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o występowaniu AGEP u pacjentów z COVID-19 po leczeniu hydroksychlorochiną i cefepimem [4]. W piśmiennictwie dostępne są także sporadyczne doniesienia o AGEP w następstwie przyjęcia szczepionki skojarzonej przeciw odrze, różyczce i śwince, a także błonicy i krztuścowi, jak również szczepionek przeciwko tężcowi, grypie i pneumokokom [5]. Różne zmiany skórne obserwowano także po szczepieniu szczepionką Pfizer-BioNTech lub Moderna przeciw COVID-19, takie jak pokrzywka, odropodobna osutka wybroczynowa lub obrzękowa, erytromelalgia, zmiany typu pernio oraz zapalenia naczyń [6, 7]. W piśmiennictwie można znaleźć zaledwie kilka doniesień o wystąpieniu AGEP w związku ze stosowaniem szczepionek [8–10]. Obserwowane przypadki rozwoju AGEP i podobnych osutek krostkowych u pacjentów z COVID-19 lub po szczepieniu szczepionką mRNA przeciwko COVID-19 sugerują zbliżony mechanizm aktywacji immunologicznej prowadzący do rozwoju AGEP lub łuszczyca krostkowej. Wysypki krostkowe przypominające AGEP zaczęły być zgłaszane częściej wraz ze wzrostem masowości szczepień, co mogłoby wskazywać, że szczepionki

odgrywają pewną rolę w rozwoju wykwitów skórnych. Potrzebne są jednak dalsze badania, aby określić rolę szczepionek w występowaniu AGEP.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. **Feldmeyer L., Heidemeyer K., Yawalkar N.:** Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants, and therapy. *Int J Mol Sci* 2016, 17, 1214.
2. **Annabi E., Dupin N., Sohier P., Garel B., Franck N., Aractingi S., et al.:** Rare cutaneous adverse effects of COVID-19 vaccines: a case series and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35, e847-e850.
3. **Szatkowski J., Schwartz R.A.:** Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015, 73, 843-848.
4. **Gisoni P., Plaserico S., Bordin C., Alaibac M., Girolomoni G., Naldi L.:** Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, 34, 2499-2504.
5. **Matsuo S., Nishizawa A., Oshio-Yoshii A., Satoh T.:** Influenza vaccine-induced acute generalized exanthematous pustulosis during pregnancy. *J Dermatol* 2017, 44, 598-599.
6. **Annabi E., Dupin N., Sohier P., Garel B., Franck N., Aractingi S., et al.:** Rare cutaneous adverse effects of COVID-19 vaccines: a case series and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35, e847-e850.
7. **McMahon D.E., Amerson E., Rosenbach M., Lipoff J.B., Moustafa D., Tyagi A., et al.:** Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol* 2021, 85, 46-55.
8. **Agaronov A., Makdesi C., Hall C.S.:** Acute generalized exanthematous pustulosis induced by Moderna COVID-19 messenger RNA vaccine. *JAAD Case Rep* 2021, 16, 96-97.
9. **Kang S.Y., Park S.Y., Kim J.H., Lee S.M., Lee S.P.:** COVID-19 vaccine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Korean J Intern Med* 2021, 36, 1537-1538.
10. **Mitri F., Toberer F., Enk A.H., Hartmann M.:** Acute generalized exanthematous pustulosis in close temporal association with mRNA-1273 vaccine. *Acta Dermatovenereol* 2021, 101, adv00596.

Received: 11.10.2022

Accepted: 27.11.2022

Otrzymano: 11.10.2022 r.

Zaakceptowano: 27.11.2022 r.

How to cite this article

Ozturk S.B., Ordu M.: Acute generalized exanthematous pustulosis in temporal association with COVID-19 vaccine. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 464-468. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.126606>.