

Sistemik Tutulumlu Püstüler Toksidermi: DRESS ya da AGEP?

Pustular Toxiderma with Systemic Involvement: DRESS or AGEP?: Case Report

Murat YILMAZ,^a
Ayşe KAVAK,^a
Bilgen ERDOĞAN,^a
Ayşe Gül AKTAŞ^b

^aDeri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,
^bTıbbi Patoloji Kliniği,
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 24.10.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 11.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Murat YILMAZ
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
drmauriceonchis@gmail.com

ÖZET Fenitoin, farklı deri döküntüleri yapabilen bir ilaçtır. “drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)” sendromu ve daha az olarak bildirilmiş akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) da bu ilaçla ortaya çıkabilen döküntüler arasındadır. DRESS sendromu daha geç başlangıçlı olup, seyri daha yavaşken, AGEP günler içinde ortaya çıkar ve hızla iyileşir. Çalışmamızda, fenitoin kullanan bir hastada, tedavinin üçüncü haftasında ortaya çıkan yaygın, eritemli zeminde nonfoliküler püstüllerle karakterize, sistemik tutulum ve eoziofil ile seyreden bir toksidermi sunduk. Bu hastada mevcut özelliklerin hem DRESS sendromu hem AGEP ile uyumlu olması, tanımlanan skorlama sistemleri açısından her iki antite için de tanı kriterlerinin uygun bulunması nedeniyle bu iki hastalığın birlikte olabileceği bir “overlap sendromu” olasılığını tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Fenitoin; akut jeneralize ekzantematöz püstülozis; hepatit; ilaç döküntüleri

ABSTRACT Phenytoin may induce different cutaneous eruptions. DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome and less reported acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) are among these eruptions. Whereas DRESS syndrome is later onset and slower course, AGEP occurs within days and resolves quickly. We report a toxiderma case, with widespread erythema and nonfollicular milimetric sterile pustular eruption, systemic involvement and eosinophilia starting in third week of phenytoin treatment. Because of this patients characteristics are compatible with both DRESS syndrome and AGEP, and described scoring criteria of both diseases are present in our patient, we discussed possibility of an “overlap syndrome”.

Key Words: Phenytoin; acute generalized exanthematous pustulosis; hepatitis; drug eruptions

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2014;24(1):19-23

Fenitoin tedavisi alan hastalarda çok çeşitli deri döküntüleri görülebilir. Antikonvülzan tedavi alan hastalarda (DRESS) (drug induced eosinophilia and systemic symptoms) sendromu fazla görülürken, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) olgusu daha az bildirilmiştir.¹⁻⁴ AGEP, ilaç tedavisi başladıktan sonra günler içinde ortaya çıkar ve genellikle sistemik tutulum eşlik etmez. DRESS sendromu tedavinin ikinci-altıncı haftaları arasında başlar, deri döküntüsü, eozinofili, iç organ tutulumu ile seyreder. Deri döküntüleri en sık ekzantematöz döküntü şeklinde olmakla beraber, püstüler döküntüyle de seyredebilir.^{2,4,5} Çalışmamızda, fenitoin tedavisinin üçüncü haftasında ortaya çıkan, jeneralize

püstüler döküntü, çoklu iç organ tutulumu, eozinofili ile seyreden bir ilaç reaksiyonu olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kırk beş yaşında erkek hasta, bir gün önce başlayan yüksek ateş, yüzde ve gözlerde ödem, yaygın deri döküntüsü nedeniyle kliniğimize başvurdu. Dört yıldır miyotonik distrofi tanısı olan hasta yirmi gündür fenitoin kullanmaktaydı. Dermatolojik muayenesinde, belirgin fasiyal, periorbiküller, perioral ve heliks ödemi, yüz ve vücutta yaygın eritem, yüzde, boyunda ve gövdede yaygın, ekstremitelerde daha az sayıda nonfoliküler milimetrik püstüler döküntüler saptandı (Resim 1a). Ateş 38,7°C, sistemik muayenesi normal bulundu. Lenfadenopati saptanmadı. Nöroloji ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonrası fenitoin tedavisi kesildi, ek tedavi önerilmedi.

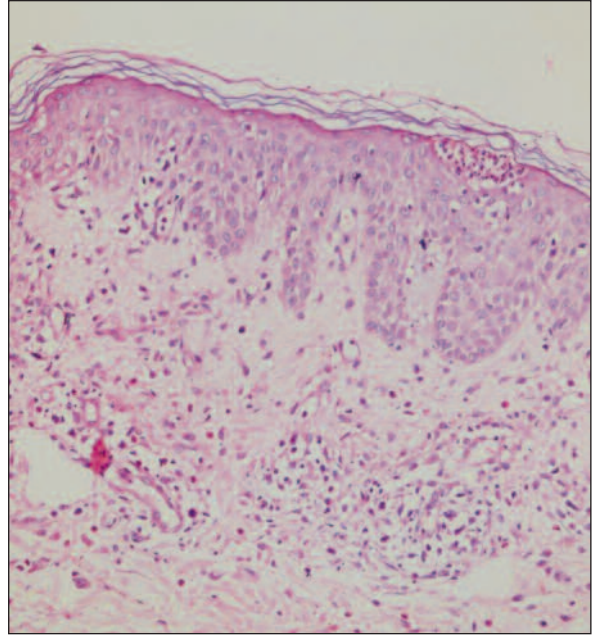
İlk başvuru tetkiklerinde hafif lökositoz ($12\ 700/\text{mm}^3$), nötrofili (%90), lenfopeni (%5), gama glutamil transferaz (GGT) düzeyi 330 U/L (normal değer aralığı 9-64 U/L), C-reaktif protein düzeyinde 20 kat yükseklik, idrarda hafif albuminüri görüldü. Transaminaz düzeyleri ve pankreas enzimleri normal düzeydeydi. Eozinofil oranı %2 idi. Kan kültürü ve doku kültürü alınarak, ampirik seftriakson 1x2 g başlandı. Hastaya 40 mg/gün metilprednizolon, ıslak pansuman, antihistaminik ve antipiretik tedavi uygulandı. Kan kültürü ve doku kültürlerinde üreme görülmedi. Histopatolojik incelemede sepetsi ortokeratoz gösteren ödemli ve ekzositoz izlenen epidermis, subkorneal alanda polimorf lökositlerden oluşan mikroapse formasyonları ve papiller, retiküler dermiste dilate kapiller damar yapıları, dağınık lenfosit ve eozinofil lökositlerden oluşan mikst inflamasyon görüldü (Resim 2).

Tedavinin üçüncü gününde fasiyal ve heliks ödeminde gerileme başladı, beşinci günde lezyon bölgelerinde ince deskuamasyonla iyileşme görüldü (Resim 1b). Günlük yapılan kontrol tetkiklerinde dördüncü günden itibaren alanin aminotransferaz düzeyinde üç kat, aspartat aminotransferaz düzeyinde iki kat, GGT'de 14 kata



RESİM 1: 1a. Belirgin yüz ödemi ve nonfoliküler milimetrik püstüler erüpsiyonu. 1b: Tedavi sonrası ikinci haftada deri bulgularında tam iyileşme.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)



RESİM 2: Sepetsi ortokeratoz, spongiyoz ve egzositoz görülen epidermis. Subkorneal alanda polimorf lökositlerden oluşan mikroapseler. Dermiste dağınık lenfositik ve eozinofilik inflamasyon. (HE, 100x büyütme)

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

kadar, alkalen fosfataz düzeyinde başlangıç değerine göre iki kat, amilaz değerinde başlangıç değerine göre altı kat yükselme görüldü. Eozinofili oranı steoid tedavisi altında olmasına rağmen %8 ($1,100/\text{mm}^3$)'e yükseldi. Batın ultrasonografisi, hepatit serolojisi, seruloplazmin ve demir paramet-

relerinde anormallik saptanmadı. Yedinci günden sonra karaciğer enzim düzeylerinde gerileme görüldü. Klinik ve laboratuvar değerlerinde iyileşme görülen hasta, yatışının sekizinci gününde ayakta takip edilmek üzere taburcu edildi. Kontrol takiplerinde hasta döküntüsüz ve tetkikleri normaldi.

TARTIŞMA

Fenitoine bağlı çok çeşitli ilaç reaksiyonları görülebilmektedir. Aromatik antikonvülsanlara bağlı olarak DRESS sendromu çok sık görülmekle birlikte, nadiren AGEP de bildirilmiştir.¹⁻³

DRESS sendromu, ilaç tedavisinin ikinci-üçüncü haftaları arasında ortaya çıkan, ateş, deri döküntüsü, eozinofili, lenfadenopati, iç organ tutulumuyla beraber giden bir ilaç hipersensitivite sendromudur.^{1,2} Etiyolojide aromatik antikonvülsanlar önemli yer tuttuğu için antikonvülsan hipersensitivite sendromu olarak da isimlendirilir.¹ DRESS sendromu tanısı koyabilmek için şüpheli ilaç anamnezi ile birlikte DRESS sendromunun yedi kriterinden üç tanesinin varlığı yeterlidir (Tablo 1).² Deri döküntüleri en sık ekzantematöz döküntü şeklinde olmakla beraber, ekfoliyatif dermatit, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve püstüler erüpsiyon şeklinde de olabilmektedir.^{1,4-6} Histopatolojik incelemede genelde bazal vakuolizasyon, diskeratoz, lenfosit egzositozu, dermal ödem, perivasküler lenfosit infiltrasyon görülmekle beraber, eşlik eden deri döküntüsüne yönelik bulgular

da görülebilir.² Deri döküntüsüne çoğu zaman şiddetli yüz ödemi eşlik eder.² Hematolojik olarak en sık eozinofili görülmektedir.¹ En sık iç organ tutulumu karaciğer ve böbrekte olmakla beraber diğer organlar da tutulabilir.²

AGEP ise ateş, yüz ödemi, yaygın eritem, non-foliküler steril püstüler döküntü ve nötrofili ile seyreden, selim seyirli bir ilaç reaksiyonudur.⁷ Tanı için beş kriter tanımlanmıştır (Tablo 1).⁸ Ayrıca EuroSCAR skorlama sistemi de kullanılabilir (Tablo 2). Etiyolojide en sık görülen ilaçlar antibiyotiklerdir, fakat nadiren antikonvülsanlara ve diğer ilaçlara bağlı olarak da görülebilir.^{3,7} Latent periyoda göre erken ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayrılır.⁷ Daha önce duyarlanmış ilaçlarla saatler-günler içinde, duyarlanmamış ilaçlarda haftalar sonra görülebilir.⁷ AGEP'te %30 oranında hafif eozinofili, benzer oranda böbrek tutulumu ve %10 oranında karaciğer tutulumu olabilir.⁶ Histopatolojisinde subkorneal veya intraepidermal spongiyotik püstüller ve perivasküler nötrofil ve eozinofil inflamasyonu tipiktir.⁷

Her iki tabloda da öncelikli olarak şüpheli ilaç kesilmelidir. AGEP, spontan iyileşmenin görülebildiği selim seyirli bir tablodur. Yüksek ateş görülmesi nedeniyle zaman zaman gereksiz antibiyotik tedavisi verilebilmektedir. Enfeksiyon varlığı doğrulanmadan antibiyoterapi başlanmamalıdır. Şiddetli olgularda bile sistemik steroid tedavisi gerekmeden ve destek tedavisiyle sekelsiz iyileşmeler bildirilmiştir.⁹ Ateş düşürücü, sistemik antihistaminik ve topikal nemlendirme şeklinde

TABLO 1: Sunulan olguda AGEP ve DRESS sendromu tanı kriterlerinin doğrulanması.

AGEP ⁸	+	DRESS ²	
1. Tipik püstüler döküntü	+	1. Deri döküntüsü	+
2. Tipik histopatoloji	+	2. Ateş > 38°C	+
3. Ateş >38°C	+	3. Lenfadenopati >2	-
4. Nötrofili >7000/mm ³	+	4. İç organ tutulumu ≥ 1	+
5. Akut başlangıç ve hızlı iyileşme	+	5. Lenfositoz / lenfopeni	+
		6. Eozinofili >%10 ya da 700/mm ³	+
		7. Trombositopeni <120 000/mm ³	-

TABLO 2: EuroSCAR AGEP skorlaması.

Morfoloji		Sunulan olgu
Püstül		
Tipik	+2	✓
Uyumlu	+1	
Uyumsuz	0	
Eritem		
Tipik	+2	✓
Uyumlu	+1	
Uyumsuz	0	
Yayılım paterni		
Tipik	+2	✓
Uyumlu	+1	
Uyumsuz	0	
Postpüstüler deskuamasyon		
Evet	+1	✓
Hayır	0	
Seyir		
Mukoza tutulum		
Evet	-2	
Hayır	0	✓
Akut başlangıç (≤10 gün)		
Evet	0	
Hayır	-2	✓
İyileşme (≤15 gün)		
Evet	0	✓
Hayır	-4	
Ateş ≥38°C		
Evet	+1	✓
Hayır	0	
PNL ≥7000/mm³		
Evet	+1	✓
Hayır	0	
Histoloji		
Başka hastalık		
Histolojisi yok	-10	
PNL egzozitozu		
Papiller ödem ile birlikte nonspesifik subkorneal veya intraepidermal püstül ya da papiller ödem olmaksızın intraepidermal veya subkorneal spongiform püstül	2	
Papiller ödem ile beraber subkorneal veya intraepidermal spongiform püstül	+3	✓
Değerlendirme:		
≤0: AGEP değil,		
1-4: Şüpheli,		
5-7: Muhtemel,		10 puan
8-12: Kesin		

destek tedaviler kullanılabilir. DRESS sendromunun seyri daha şiddetli ve yavaştır. Şüpheli ilacın kesilmesi ile birlikte sistemik steroid tedavisi başlanması önerilir, ancak yine de mortalitesi %10 oranındadır.^{1,2}

Hastamızın döküntü morfolojisi, histopatolojisi ve prognozu değerlendirildiğinde EuroSCAR skorlamasına göre 10 puan ile kesin AGEP tanısı koyduk (Tablo 2). Reaksiyonun geç başlangıçlı olması, hastanın daha önce fenitoin ile duyarlanmadığı ile açıklanabilir. Fakat döküntüye eşlik eden eozinofili, lenfopeni, hepatit, albuminüri ve pankreatit olmasıyla birlikte DRESS sendromu açısından değerlendirildiğinde yedi kriterin beşi mevcuttu.

Kriterler açısından bakıldığında, aslında mevcut kriterlerin iç içe girebildiği, bizim hastamızda olduğu gibi, bu iki antite arasındaki ayrımın bazı vakalarda kolay olmadığı sonucuna varılabilir. Literatürde AGEP kliniğinde seyreden DRESS sendromu vakaları bildirilmiştir.^{4,5} Bouvresse ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, ciddi ilaç reaksiyonlarının birlikte görüldüğü overlap sendromları saptanmıştır.¹⁰ Bizim hastamızda da hem AGEP hem DRESS sendromlarının kriterlerinin mevcut olması, aslında bir “overlap” olasılığını desteklemektedir.

Antikonvülsanlara bağlı gelişen AGEP’in, DRESS sendromunun bir varyantı olabileceği göz önüne alınarak bu hastalarda iç organ tutulumu açısından dikkatli olmak uygun olabilir.

İlaç reaksiyonlarında seyir ve prognozun takibi açısından ayırım önemli olmakla beraber, sunulan olguda olduğu gibi bu ayırım her zaman kolay olmayabilir. Böyle durumlarda kriterlerin “işlerliği” ve bir “overlap sendromu” sorgulanabileceği gibi, belki “overlap sendromu” için de bir kriterleme gündeme gelebilir.

KAYNAKLAR

1. Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, et al.; Network of the French Pharmacovigilance Centers. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155(2):422-8.
2. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol* 2010;146(12):1373-9.
3. Aziz N, Toerge S, Nigra T. Phenytoin-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):718-9.
4. Ben Salem C, Fathallah N, Saidi W, Jeddi C, Ghariani N, Hmouda H, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis as a manifestation of anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Ann Pharmacother* 2010;44(10):1681-2.
5. Son CH, Lee CU, Roh MS, Lee SK, Kim KH, Yang DK. Acute generalized exanthematous pustulosis as a manifestation of carbamazepine hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(6):461-4.
6. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82(6):1826-32.
7. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28(3):113-9.
8. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127(9):1333-8.
9. Leclair MA, Maynard B, St-Pierre C. Acute generalized exanthematous pustulosis with severe organ dysfunction. *CMAJ* 2009;181(6-7):393-6.
10. 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. doi: 10.1186/1750-1172-7-72.