

Bir Akut Generalize Ekzantematöz Püstüloz Olgusu

ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS: A CASE REPORT

Güneş GÜR-TOY*, Nuran ALLI**, Aylin ÖZEL***

* Uz.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,
** Doç.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,
***Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, ANKARA

Özet

Akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP), yaygın eritemli zemin üzerinde, çok sayıda folliküler olmayan püstüllerle karakterize, yüksek ateşin eşlik ettiği, sıklıkla ilaç kullanımı sonrası, akut olarak gelişen bir klinik tablodur. İlaç kesimi ile tablo hızla kendini sınırlar. Burada, ampisilin kullanımı sonrası gelişen bir AGEP olgusu sunuyor, konuyla ilgili literatürü gözden geçiriyoruz.

Anahtar Kelimeler: AGEP, püstüloz, ilaç erüpsiyonu

T Klin Dermatoloji 2003, 13:41-45

Summary

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), is a relatively new clinical entity characterized by numerous nonfollicular pustules on a background of erythema associated with high fever. It usually develops acutely following drug ingestion. Rapid recovery following the withdrawal of the offending drug is the rule. Here we present a case of AGEP that was triggered by ampicillin ingestion and review the literature.

Key Words: AGEP, pustulosis, drug eruption

T Klin J Dermatol 2003, 13:41-45

Az rastlanan bir antite olan aseptik püstüler erüpsiyon, sıklıkla ilaç kullanımı sonrasında gelişmesi nedeniyle 1980 yılına kadar püstüler ilaç döküntüsü veya toksik püstüloz gibi farklı isimler altında toplanmaktaydı. Etyolojide ilaçların haricinde viral enfeksiyonlar, civa maruziyeti ve besin zehirlenmesi gibi faktörlerin de bulunması sebebiyle bu tablo için 1980 yılında Beylot ve arkadaşlarının önerdiği, 'pustuloses exanthematiques agues generalisees', akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP), terimi kabul edilmiştir (1).

Tipik olarak ilaç alımından kısa süre sonra yüksek ateşle birlikte canlı eritem ve takiben yaygın, folliküler olmayan püstüllerin çıkmasıyla karakterize olan AGEP tablosu, etkenin uzaklaştırılması ile hızla geriler (1). Burada ampisilin kullanımı sonrası AGEP tablosu gelişen 39 yaşındaki bayan olguyu sunuyoruz.

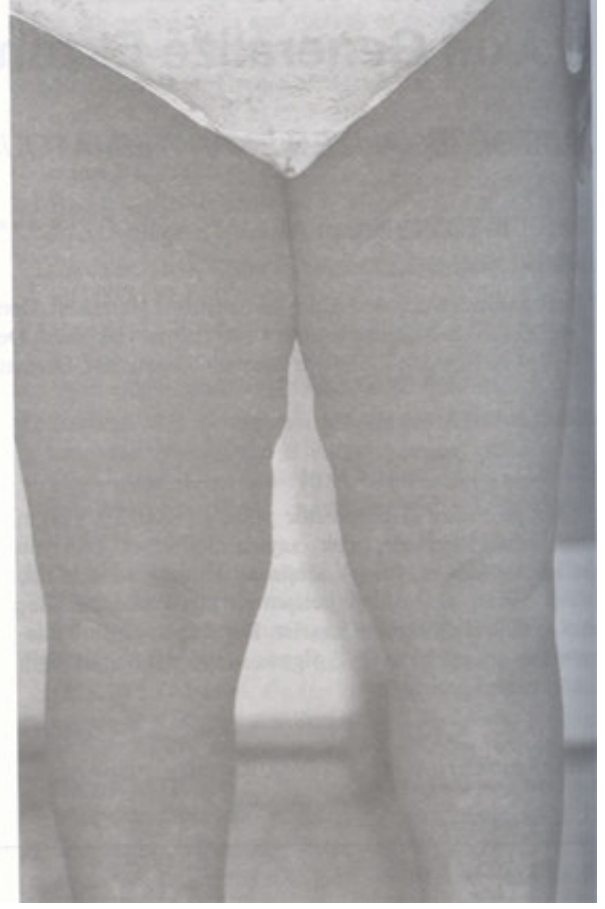
Olgu

39 yaşındaki bayan hasta polikliniğimize yüksek ateş ve döküntü şikayetiyle başvurdu. Hastanın

öyküsünden myoma uteri tanısıyla histerektomi geçirdiği, ardından kendisine profilaktik olarak ampisilin 1gr 4x1,p.o başlandığı öğrenildi. Ampisilin kullanımından bir gün sonra yüksek ateş ve döküntüsü olan hastanın tedavisine enfeksiyon şüphesiyle klindamisin ve gentamisin eklenmiş, ancak hastanın döküntüsünün şiddetlenmesi üzerine 60 mg metilprednizolon iv olarak ve üç ampul feniramin maleat verilerek hasta bölümümüze yönlendirilmiştir. Hastanın sistemik muayenesinde, patolojik olarak ateşi 39°C idi. Dermatolojik muayenesinde ise özellikle üst ekstremitelerde distali, gövde ve alt ekstremitelerde belirgin olmak üzere tüm vücutta, hafif ödemli canlı eritem ve bu zeminde, özellikle antekubital fossada yoğunluk gösteren, çok sayıda folliküler olmayan püstül varlığı dikkati çekmekteydi (Şekil 1-3). Yapılan laboratuvar incelemelerinde, patolojik olarak, hastanın beyaz küresinin %77 nötrofili ve %4.29 eozinofili ile 24100 olduğu, sedimentasyon hızınının 30mm/saat ile, C reaktif protein (CRP) düzeyinin ise 113mg/l değerleri ile yüksek olduğu gözlemlendi. Hastanın albümin



Şekil 1. Antekubital fossada yoğunluk gösteren, canlı eritemli zeminde, folliküler olmayan, tüm vücuda yayılan püstüller.



Şekil 2. Püstül formasyonunun ekstremitelerde belirgin olması dikkat çekiciydi.

düzeği 32 g/l olarak düşüktü. Sırttaki eritemli zemindeki püstüllerden alınan deri biyopsisinin incelenmesinde, fokal parakeratoz, akantoz gösteren epidermiste iki alanda yüzeysel spongiform püstül varlığı dikkati çekmekteydi. Altta yüzeysel dermiste damar yapıları çevresinde eozinofil lökositten zengin mikst iltihabi hücre infiltrasyonu gözlenmekte, eozinofil lökositler yer yer damar duvarını infiltrate etmekteydiler.

Bu belirti ve bulgularla AGEP tanısı koyduğumuz hastanın aldığı ilaçlar kesilerek, eau boriqve ile topikal bakım yapıldı ve sistemik olarak antihistaminik tedavisi verildi. Beş gün sonra hastanın lezyonlarının gerileyerek deskuamasyonla iyileştiği gözlemlendi (Şekil 4).

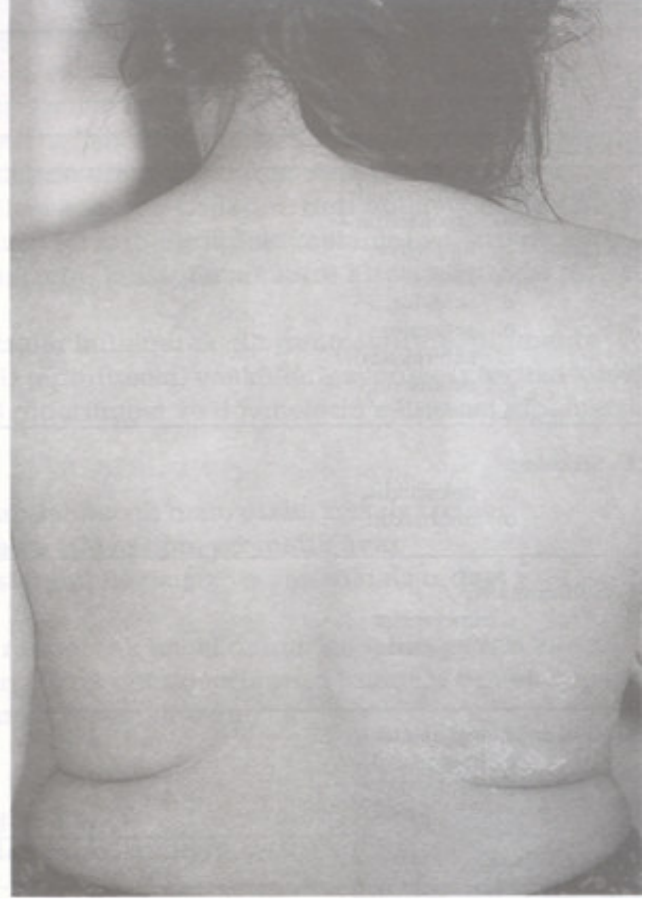
Tartışma

Roujeau ve arkadaşları, 1991 yılında, 63 vakanın retrospektif analizini yaparak bu özgül

linikopatolojik tablonun karakteristik özelliklerini belirlemişlerdir (Tablo 1) (1). Bu tablonun tipik özelliği döküntünün ilaç alımından sonra çok kısa bir sürede, genellikle bir gün veya daha kısa sürede gelişmesidir. Genellikle yüksek ateş ve yaygın, ödemli, canlı kırmızı renkteki eritemli döküntü eş zamanlı olarak başlar ve bu eritem, hızla, yüzlerce küçük püstül ile kaplanır. Erüpsiyon sıklıkla intertriginöz bölgelerden veya yüzden başlayarak birkaç saat içinde yaygın hale gelir. Yanma ve kaşıntı hissi eşlik edebilir. Eritem ve püstüller yanında purpura, vezikül, bül, ve eritema multiforme benzeri hedef lezyonlara rastlanabilir. Ateş 41°C ye kadar çıkabilmektedir (1). Hastamızda da ampisilin kullanımından bir gün sonra yüksek ateşle birlikte (39°C) başlayan, iki gün içinde yaygın hale gelen canlı eritemli zeminde çok sayıda folliküler olmayan püstül varlığı gözlenmekteydi.



Şekil 3. Sırtta, eritemli zeminde folliküler olmayan püstüller.



Şekil 4. Eritemin gerilediği, lezyonların deskuamasyonla iyileştiği gözlemlendi.

AGEP'te laboratuvar tetkiklerinde hiperlökositoz gözlenir. Lökosit değerleri 30000'lere çıkabildiğinden bu terim kullanılmaktadır. Lökositozda nötrofil hakimiyeti tipiktir. Yaklaşık olarak %30 olguda eozinofili eşlik eder. Sistemik olarak hipoalbuminemi gözlenir. Böbrek yetmezliğine rastlanabilse de bu durum akut olarak gelişip geçici karakterdedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde de hafif yükselmeler gözlenebilir (1). Hastamızın yapılan laboratuvar incelemelerinde de, patolojik olarak, beyaz küresinin %77 nötrofili ve %4.29 eozinofili ile 24100 olduğu, sedimentasyon hızının 30mm/saat ile, CRP düzeyinin ise 113mg/dl değerleri ile yüksek olduğu gözlemlendi. Albümin düzeyi 32 g/l olarak düşüktü.

Tipik olarak hastalık, etkenin uzaklaştırımı ile hızla kendini sınırlar. Ateş ve püstüller en fazla 7-10 gün sürdükten sonra deskuamasyonla iyileşir

Tablo 1. 1991 Roujeau ve ark. 63 vakanın retrospektif analizi (1)

1	Yaygın ödemli eritem zemininde çok sayıda, küçük (< 5mm), çoğu folliküler olmayan püstüller. Purpura ve hedef lezyonu-benzeri lezyonlar eşlik edebilmektedir.
2	>38 °C ateş
3	Kan nötrofil sayısı >7 x 10 ⁹ /L
4	İntraepidermal / subkorneal püstüller ve aşağıdakilerden bir ya da birden fazlası: Dermal ödem, vaskülit, perivasküler eozinofiller, fokal nekrotik keratinositler
5	Akut gelişim ardından 15 günden kısa sürede spontan gerileme

(1). Hastamızda da tablo, verilen tedavinin kesilmesiyle hızla kendini sınırlamış, 5 gün içinde deskuamasyonla gerilemiştir.

Tablo 2. AGEP-etyolojik ajanlar (1-3, 5,7-13)

I. Viral enfeksiyonlar		
II. Civa Maruziyeti		
III. İlaçlar		
A. Beta laktam antibiyotikler		B. Makrolidler
a. amoksisilin		i. spiramisin
b. ampisilin		j. eritromisin
c. penisilin		k. roksitromisin
d. sefaklor		l. pristinamisin
e. sefazolin		m. azitromisin
f. sefuroksim		
g. sefaleksim		
h. sefradin		
C. Siklinler		D. Kinolonlar
n. doksisisiklin		p. siprofloksazin
o. minosiklin		p. norfloksazin
		q. ofloksazin
E. Sulfanamidler		F. Diğer antibiyotikler
r. trimetoprim		a. kloramfenikol
s. sülfasalazin		b. izoniazid
		c. streptomisin
		d. vankomisin
G. Oral antifungal ajanlar		
a. itrakonazol		
b. terbinafin		
c. nistatin		
H. Diğer ilaçlar		
allopurinol	disulfiram	nadoksolol
amoksapin	enalapril	nifedipin
asetaminofen	fenitoin	parasetamol
asetozolamid	furosemid	piperazin
bufeksamak	hidroksiklorokin	primetamin
bufenin	karbamezepin	pnömokok aşısı
dekstropropoksifen	karbutemid	PUVA
deksametazon	kinidin	Simetidin
diklofenak	klobazam	sulbutiamin
diltiazem	kromiyum pikolinat	

AGEP'in histopatolojisinde ise rastlanan başlıca histopatolojik bulgular yüzeysel spongiform püstüller, papiller ödem, perivasküler, polimorf, eozinofil lökositlerden zengin infiltrat, vaskülit ve fokal keratinosit nekrozlarıdır (1). Hastamızdan alınan deri biyopsisinin histopatolojik incelenmesi de AGEP'i destekler nitelikteydi.

AGEP olgularına %80'in üzerinde ilaç, özellikle de antibiyotik kullanımı sonrası rastlanmaktadır. En sık suçlanan antibiyotik grubunu beta laktam grubu oluştursa da pek çok ilaç bu tabloya

sebebi olabilmektedir (Tablo2). (1) Nadir de olsa civa maruziyeti, PUVA tedavisi sonrası (2) ve kromiyum alımı sonrasında (3) da AGEP gelişimi bildirilmiştir. AGEP'in ayırıcı tanısında başta generalize püstüler psoriasis olmak üzere, subkorneal püstüler dermatoz (Sneddon Wilkinson hastalığı), toksik epidermal nekroliz, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, ve nekrotizan vaskülitte bağlı püstüler erüpsiyonlar yer almaktadır (3-5). Püstüler psoriasis ile karşılaştırıldığında AGEP lehine olan bulgular arasında tipik akut başlangıç,

kısa süre öncesinde ilaç alımı öyküsü ile spontan ve hızlı düzelme yer alır. AGEP'te ateşin daha yüksek seyredediği, artrit yakınmasının püstüler psoriasis göre daha nadir olduğu gözlenmiştir. Hiperlökositozun ve eozinofilinin AGEP'e eşlik ettikleri gözlenmiştir (1,5). Histopatolojik olarak AGEP'i destekleyen bulgular ise başta eozinofillerin görülmesi olmak üzere, yüzeysel dermisin daha ödemli olması, fokal keratinosit nekrozu gözlenmesi, belirgin epidermal hiperplazinin olmayışı ve vaskülit görülebilmelidir (1,5). Bu bulguların yanında yine de AGEP vakalarının kendilerinde veya akrabalarında psoriasis öyküsünün sık olması dikkat çekicidir (1,5). Hastamızın öz ve soygeçmişinde psoriasis öyküsüne rastlanmadı.

Etyolojik tanı açısından provakasyon testi tehlikeli olup, etik olmadığından (6-8) hastamızda yapılmadı. Yama testi ise sensitivitesinin düşük olması (%50), sistemik emilim riski olması, negatif sonuçların hergangi bir şekilde yönlendirici olmaması nedeniyle (6-8) tipik klinik belirtilerinin ampisilinin rolünü desteklediği olgumuzda tercih edilmedi.

AGEP'in patogenezinde baktığımızda, %50 olguda yama testiyle klinik ve histolojik olarak pozitif sonuç alınması, tip 4 gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunu düşündürürken (3), bazal mebranda ve dermal damarlar çevresinde C3 depozisyonuna rastlanması, vaskülit bulgularının gözlenmesi ise tip 3 reaksiyonun da rol alabileceğine işaret etmektedir (9).

Tedavi olarak sıklıkla etkenin uzaklaştırımı ile tablo kendini sınırlasa da zaman zaman semptomatik tedaviye veya düşük doz kortikosteroid tedavisine de başvurulmaktadır (1,3,5). Hastamızın durumu da semptomatik tedavi ile hızla kendini sınırlamıştır.

AGEP tablosunun tanınması, ayırıcı tanısında yer alan birçok dermatozun aksine kendini sınırlayan iyi seyirli bir tablo olup, agresif tedavi gerektirmediğinden dolayı özellikle önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-8.
2. Yip J, Sheedan-Dare R, Cotteril J. Toxic pustuloderma due to PUVA treatment. *Br Med J* 1991; 125: 401-2.
3. Young PC, Turiansky GW, Bonner MW et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by chromium picolinate. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 820-3.
4. Spencer JM, Silvers DN, Grossman ME. Pustular Eruption after drug exposure: is it pustular psoriasis or a pustular drug eruption? *Br J Dermatol* 1994; 130: 514-9.
5. De coninck AL, Van Strubarq AS, Pipeleers-Marichal MA et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by paracetamol. A case with severe hemodynamic disturbances. *Dermatology* 1996; 193: 338-41.
6. Wolkenstein P, Chosiidow O, Flechet ML et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 234-6.
7. Leger F, Machet L, Jan V et al. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with paracetamol. *Acta Derm Venereol (Stock)* 2000; 78: 222-3.
8. L Machet, Martin L, Machet MC et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by dextropropoxyphene and confirmed by patch testing. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 224-5.
9. Demitsu T, Kosuge A, Yamada T et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by dexameazone injection. *Dermatology* 1996; 193: 56-8.
10. Rouchouse B, Bonnefoy M, Pallot B et al. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis and viral infection. *Dermatologica* 1986; 73:180-4.
11. Kuchler A, Hamm H, Weidenthaler B et al. Acute generalized exanthematous pustulosis following oral nystatin therapy: a report of three cases. *Br J Dermatol* 1997; 137: 808-11.
12. Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by salazosulfapyridine a patient with ulcerative colitis. *Journal of Dermatology* 1999; 26: 359-62.
13. Yamamoto T, Minatohara K. Minocycline induced acute generalized exanthematous pustulosis in a patient with generalized pustular psoriasis showing elevated levels of sELAM-1. *Acta Derm Venereol (Stock)* 1996; 77:168-9.

Geliş Tarihi: 15.10.2001

Yazışma Adresi: Dr.Güneş GÜR-TOY
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği
ANKARA
gunesgur@hotmail.com