

Olgu Sunumu

FENİTOİN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN AKUT JENERALİZE EKZANTEMATÖZ PÜSTÜLOZİS (AGEP) OLGUSU

Hülya ANIL¹, Eylem KIRAL², Koray HARMANCI¹, Işıl BULUR³, Abdülkadir KOÇAK¹

ÖZET

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), genellikle ilaçlara bağlı olarak gelişen ciddi ve seyrek bir erüpsiyondur. AGEP, ateşle karakterize, akut başlayan ve foliküler olmayan eritematöz zemin üzerinde püstüller erüpsiyonlar ile karakterizedir. Etiyopatogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Burada yoğun bakım servisinde kontrol altına alınamayan nöbetler nedeniyle takip edilirken, fenitoine bağlı gelişen AGEP'li bir olguyu sunduk. Anamnez tekrar sorgulandığında, hastanın 2 yıl önce farklı bir serviste yatarken fenitoin sonrası makülopapüler döküntülerinin geliştiği öğrenildi. Bu olguyu sunmamızdaki amacımız AGEP'in çocuk yaş grubunda nadiren görülebildiğini vurgulamak, hastalığın klinik özelliklerini, tanı ve tedavisini gözden geçirmek ve hasta takibinde anamnezin, tutulan kayıtların önemini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, fenitoin, anamnez

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) due to the use of Phenytoin: Case Report

SUMMARY

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a severe and rare eruption that develops mostly from factors related to

drugs. It is characterized by a fever and a pustular eruption on the erythematous skin with an acute onset and without follicular localization. Etiopathogenesis has not yet been fully explained. In this article, we present a case of AGEP associated with phenytoin that developed in a patient followed up in the intensive care unit for uncontrolled seizures. Two years ago, maculopapular rash occurred after receiving phenytoin at another service in our hospital so in this presentation; we aimed to emphasize that AGEP can rarely be seen in childhood age and to review the clinical properties, diagnosis, treatment of disease. Also we aimed to emphasize the importance of anamnestic reports.

Key Words: Acute generalized exanthematous pustulosis, phenytoin, anamnestic reports.

GİRİŞ

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), nadir görülen eritemli zeminde küçük, steril püstüller ile karakterize bir deri reaksiyonudur. AGEP olgularına %80'in üzerinde ilaç, özellikle de antibiyotik kullanımı sonrası rastlanmakta iken, viral infeksiyonlar, örümcek ısırığı, civa maruziyeti de etyolojide yer almaktadır. En sık suçlanan antibiyotik grubunu beta laktam grubu oluştursa da pek çok ilaç bu tabloya sebep olabilmektedir¹.

1. Çocuk Allerji ve İmmünoloji BD, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

2. Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

3. Dermatoloji Bilim Dalı, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

AGEP ilk kez 1980 yılında Beylot ve arkadaşları tarafından "generalize püstüler psöriazise çok benzemekle birlikte sıklıkla ilaçlara bağlı olarak gelişen farklı bir püstüler ilaç erupsiyonu" olarak tanımlanmıştır².

Sistemik ateşle birlikte seyreden AGEP'in görülme sıklığı yılda 1-5:1.000.000'dur³. European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions (EuroSCAR) çalışmasının ortaya koyduğu tanı skorlaması ile püstüler psoriasis başta olmak üzere diğer püstüler erupsiyonlardan ayırıcı tanısı yapılmıştır⁴.

Bu olguyu sunmamızdaki amaç, nadir de olsa AGEP'in çocukluk yaş grubunda görülebildiğini vurgulamak, farklı servislerde yatan, kronik ilaç kullanımı olan hastalarda anamnezin ve ilaç reaksiyonları açısından tutulması gereken kayıtların ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktır.

OLGU SUNUMU

Ondört yaşında epilepsi ve nöromotor gelişim geriliği ile takip edilen kız hasta, anti epileptik tedavisine rağmen devam eden nöbetleri nedeniyle yoğun bakım servisinde izleme alındı. Hastanın fiziki incelemesinde; vücut ağırlığı 22 kg (<3p), boy 112.5 cm (<3p) solunum sayısı 18/dakika, ateşi 37°C idi. Hastanın almakta olduğu levitirasetam dozu artırıldı, midazolam infüzyonu ve fenitoin eklendi. Yatışının 3. gününde nöbetleri kontrol altına alınan hastanın tüm vücutta yaygın, alnında daha belirgin olmak üzere, eritemli zemin üzerinde püstüler lezyonları gelişti (Resim 1-2). Beraberinde ateş yüksekliği de olan (39°C) laboratuvar incelemesinde; beyaz küre sayısı:22.400/mm³, mutlak nötrofil sayısı:21200/mm³, total eozinofil sayısı:200/mm³, C-reaktif protein:13.7 mg/dl, AST:25 U/L ALT: 20 U/L BUN:8 mg/dl, kreatinin:0.35 mg/dl, sodyum:135 mmol/L, potasyum:4 mmol/L ve kalsiyum:9 mg/dl idi. Hastada fenitoina bağlı gelişen AGEP ön tanısı düşünülerek, fenitoinin kesilip, antihistaminik ve 1mg/kg/gün dozunda sistemik steroid başlanmasına karar verildi. Hastanın anamnezi derinleştirilip, eski kayıtları incelendiğinde 2 yıl önce farklı bir serviste yatarken, nöbetlerini kontrol altına almak için başlanan fenitoinden iki gün

sonra döküntüsünün olduğu ve fenitoinin kesilmesi sonrasında bu döküntünün gerilediği öğrenildi. Hastaya mevcut klinik bulgu ve eski kayıtları sonucunda EuroSCAR değerlendirme sistemine göre 8 puan ile AGEP tanısı konuldu. Hastanın 6.günde lezyonları tamamen iyileşti.

TARTIŞMA

Klinik olarak AGEP akut başlayan ateş ile beraber ödemli, kaşıntılı ve eritemli yüzeyde beliren, geniş yayılım yapan, yer yer birleşmeler gösteren, foliküler olmayan, 5 mm'den küçük çok sayıda steril püstüler lezyon ile karakterizedir. Klinik bulgular şüpheli ilaç kullanımı sonrası genellikle ilk 24 saat içinde başlar, ancak bazı olgularda klinik bulguların çıkması 3 haftaya kadar uzayabilir^{5,6,7}. Antibiyotikler AGEP'e en sık neden olan ajanlardır (%65). Özellikle beta laktam grubu antibiyotikler (%22) ve makrolidler (%24) başta olmakla birlikte tetrasiklinler, kinolonlar, aminoglikozidler ve sülfonamidler AGEP'e en sık neden olan ajanlar olarak bildirilmiştir. AGEP'e neden olan diğer ilaçlar arasında, metronidazol, nistatin, izoniazid, furosemid, diltiazem, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kodein, deksametazon, karbamazepin ve fenitoin gibi antikonvülzan ilaçlar belirtilmiştir^{2,3,8-10}. AGEP'in patogenezi tam olarak anlaşılacakla birlikte yardımcı T hücreleri tarafından salınan sitokinlerin ve ilaca ya da enfeksiyona bağlı antijen-antikor komplekslerinin deride birikimi suçlanmaktadır. Vakaların çoğunda şüpheli ilacın topikal formuyla uygulanan yama testlerinin pozitif reaksiyon vermesi tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunun da hastalığın patogeneziinde rol aldığını düşündürmektedir¹¹. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda deride ve dolaşımında ilaç ile ilişkili T hücre klonlarının ürettiği, güçlü bir nötrofil kemoatraktan sitokin olan interlökin-8 (IL-8) üretiminin AGEP gelişiminde önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır⁷.

Hastalarda genellikle 38°C ve üzerinde ateş görülür ve vakaların %80'ninde 7000/mm³ üzerinde olan nötrofili bulunur. Vakaların üçte birinde hafif eozinofili bildirilmiştir^{6-9,11}. Hastaların klinik bulguları on beş günden az bir süre içinde kendini sınırlar ve püstüler

Tablo 1: AGEP tanısı için kullanılan EuroSCAR skorlama sistemi

Klinik Bulgular	Skor
Morfoloji	
Püstül	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
Eritem	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
Dağılım	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
Postpüstüler deskuamasyon	
Evet	+1
Hayır	0
Seyir	
Mukozal tutulum	
Evet	-2
Hayır	0
Akut başlangıç (≤ 10 gün)	
Evet	0
Hayır	-2
İyileşme (≤ 15 gün)	
Evet	0
Hayır	-4
Ateş ($\geq 38^\circ\text{C}$)	
Evet	+1
Hayır	0
Nötrofil sayısı ($\geq 7000/\text{mm}^3$)	
Evet	+1
Hayır	0
Histoloji	
Başka hastalık	-10
Histolojik bulgu yok	0
Polimorfonükleer hücrelerin ekzositozu	+1
Nonspogioform intradermal ve/veya subkorneal püstül	+2
Spongiform subkorneal ve/veya intradermal püstüller ile birlikte papiller ödemin olması	+3
Alınan puanların yorumu: Olası AGEP: 1-4 puan, Muhtemel AGEP: 5-7 puan, Kesin AGEP :8-12	

döküntüler deskuamasyon ile düzelir. Genellikle iç organlar tutulmamasına rağmen sekonder infeksiyonlar sonucunda %5 civarında mortalite bildirilmiştir⁷.

Hastalığın ortaya çıkmasında ilaçların suçlandığı olgularda, ilacın standart topikal preparatlarıyla veya sistemik formundan

uygun şekilde hazırlanan topikal formu ile yama testi yapılabilir. Olguların %50'sinde pozitif sonuç elde edilebilmektedir. Pozitif reaksiyonlarda klinik ve histolojik olarak benzer püstüler lezyonlar ortaya çıkar¹². Hastalığın ayırıcı tanısında püstüler nekrotizan anjiit, intraepidermal IgA püstülozisi, püstüler



Resim 1: Alın bölgesinde eritematöz zemin üzerinde püstüler lezyon



Resim 2: Tüm vücutta yaygın eritem ve yer yer püstüler dokular

eritema multiforme, subkorneal püstüler dermatoz, impetigo herpetiformis, toksik şok sendromu, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ve özellikle püstüler psöriazis düşünülmelidir^{13,14}. Aktif psöriazis'i olan ya da psöriazise genetik yatkınlığı olan kişilerde de sık görülebilen AGEP'i püstüler psöriazisten ayırt edilebilmek çok zordur. Her iki hastalıkta da benzer püstüler lezyonlar izlenir, ancak AGEP' te ek olarak vezikül, bül, purpura tarzında farklı lezyonlar da görülebilir^{15,16}. Klinik olarak da AGEP, akut başlangıç göstermesi, öncesinde ilaç kullanımı olması ve püstüllerin ortalama 9 gün içinde kaybolması ile püstüler psöriazisten ayrılır^{14,17}.

Günümüzde AGEP tanısı EuroSCAR çalışma grubunun belirlemiş olduğu beş kriterden oluşan skorlama sistemi kullanılarak konulmaktadır. Bu kriterler yaygın ödematöz eritemli zemin üzerinde çok sayıda, küçük, çoğunlukla nonfolliküler püstül varlığı, histopatolojik bulgular, ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), kan nötrofil sayısı ($\geq 7000/\text{mm}^3$) ve akut gelişen püstüllerin 15 gün içinde kendiliğinden düzelmesini içermektedir. Histopatolojik değerlendirme ise, spongioform süperfisyal püstül, papiller ödem, eozinofili ile beraber polimorf perivasküler infiltrasyon, lökoklastik vaskülit ve keratinositlerde fokal nekroz bulgularını içermektedir. EuroSCAR'ın skorlama sistemine göre 0 puan AGEP

değil, 1-4 puan arası olası AGEP, 5-7 puan arası muhtemelen AGEP ve 8-12 puan arası kesin AGEP olarak değerlendirilmektedir (Tablo 1)¹⁸. Olgumuzun fizik muayenesinde eritemli zemin üzerinde çok sayıda püstül vardı, ateş 39°C, lezyonlar akut olarak başlamış idi. Olgumuza EuroSCAR skora göre 7 puan ile muhtemel AGEP tanısı konuldu. Fakat iki yıl önce aynı ilaçla, aynı tablonun ortaya çıkması ve fenitoin kesiminden 3 gün sonra lezyonların kaybolması AGEP tanımını kesinleştirdi.

Etyolojik tanı açısından provakasyon testi gerekli olmadığından, hastamızda yapılmadı. Yama testi ise sensitivitesinin düşük olması (%50), negatif sonuçların herhangi bir şekilde yönlendirici olmaması, fenitoinin standart topikal bir preparatının olmaması ve hastanın yoğun bakım şartlarında izlenmesi nedeniyle olgumuzda tercih edilmedi.

Hastalığın özgül bir tedavisi yoktur ve tedavi genellikle semptomlara yönelik olarak yapılmaktadır. Hastaların çoğunda alta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıyla birlikte spontan düzelme gözlenir. Genellikle lezyonun yaygınlığına ve hastanın genel durumuna göre sistemik antihistaminikler, topikal nemlendiriciler ve kortikosteroidli losyonlar tedavide yeterlidir¹⁹.

Diğer tüm hastalıklarda da olduğu gibi, tedavide ilk ve en önemli basamak ayrıntılı bir öykü alınması ve özellikle ilaç reaksiyonlarında kayıtların düzenli tutularak güncellenmesidir.

Kaynaklar

1. Choi MJ, Kim HS, Park HJ, Park CJ, Lee JD, Lee JY, et al. Clinicopathologic manifestations of 36 Korean patients with acute generalized exanthematous pustulosis: a case series and review of the literature. *Ann Dermatol* 2010;22:163-9.
2. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthematous pustulosis (four cases). *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:37-48.
3. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 6th ed. New York: McGraw-Hill 2003:625-7.
4. Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:322-8.
5. Momin SB, Del Rosso JQ, Michaels B, Mobini N. Acute generalized exanthematous pustulosis: an enigmatic drug-induced reaction. *Cutis* 2009;83:291.
6. Samel AD, Dellavalle RP, Mockenhaupt M, et al. Drug eruptions. www.uptodate.com. Accessed 02.01.2013.
7. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J; EuroSCAR and RegiSCAR study group. 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.
8. Chaabane A, Aouam K, Gassab L, Njim L, Boughattas NA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by cefotaxime. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:429-32.
9. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-8.
10. Belhadjali H, Mandhouj S, Moussa A, Njim L, Amri M, Zakhama A, et al. Mercury-induced acute generalized exanthematous pustulosis misdiagnosed as a drug related case. *Contact Dermatitis* 2008;59:52-4.
11. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234-6.
12. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 244-249.
13. Moreau A, Domp Martin A. Drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis with positive patch test. *Int J Dermatol* 1995; 34: 263-266.
14. Küchler A, Hamm H, Weidenthaler-Barth B, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis following oral nystatin therapy: a report of three cases. *Br J Dermatol* 1997; 137: 808-811.
15. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-1338.
16. Rouchouse B, Bonnefoy M, Pallot B, et al. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis and viral infection. *Dermatologica* 1986; 173: 180-184.
17. 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.
18. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-a