

Penisiline Bağlı Olarak Gelişen Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstülozis: Olgu Sunumu

Evren Sarıfakioğlu, Tülin Güleç, Deniz Seçkin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis yakın zamanda tanımlanmış, nadir görülen püstüler bir dermatozdur. Etiyopatogenezinde başlıca antibiyotikler olmak üzere ilaçlar, virüsler, civaya maruz kalma ve besin zehirlenmesi suçlanmaktadır. Klinik bulgular, akut başlangıç gösteren, yaygın eritemli bir zeminde ortaya çıkan, foliküler yerleşimli olmayan, çok sayıda, steril, yüzeysel püstüllerle karakterizedir. Ateş ve lökositozun sıklıkla eşlik ettiği bu dramatik tabloda kısa sürede spontan düzelme olması tipiktir.

Burada, oral penisilin tedavisi sonrasında akut jeneralize ekzantematöz püstülozis gelişen 24 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, penisilin, püstüler psöriazis.

Sarıfakioğlu E, Güleç T, Seçkin D. Penisiline bağlı olarak gelişen akut jeneralize ekzantematöz püstülozis: olgu sunumu. TÜRKDERM 2002; 36: 213-216.

Summary

Acute generalized exanthematous pustulosis is a rare pustular dermatosis that has been recently described. Drugs mainly antibiotics, viruses, contact with mercury and food poisoning have been implicated in the etiopathogenesis of this disorder. The clinical manifestations are characterized by the acute onset of numerous, non-follicular, sterile, superficial pustules located on widespread erythema. Fever and leukocytosis may frequently accompany this dramatic situation where rapid spontaneous recovery is typical.

Herein, we present a 24-year-old male patient who had acute generalized exanthematous pustulosis after penicilline treatment.

Key Words: Acute generalized exanthematous pustulosis, penicilline, pustular psoriasis.

Sarıfakioğlu E, Güleç T, Seçkin D. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by penicilline: case report. TÜRKDERM 2002; 36: 213-216.

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) ilk kez 1980 yılında tanımlanmış¹ ve günümüze kadar "püstüler ilaç erupsiyonu", "toksik püstülozoderma" gibi farklı isimler altında sınıflandırılmıştır²⁻⁶. AGEP, eritemli bir zeminde ortaya çıkan, foliküler yerleşimli olmayan çok sayıda steril püstüllerle karakterizedir^{1,2,7-9}. Etiyolojisinde ilaçlar, özellikle β -laktam grubu antibiyotikler ilk sırada yer almaktadır^{1,2,6,10}. Çok çeşitli klinik görünlere yol açan ilaç reaksiyonlarından biri olarak kabul edilmeye başlanan AGEP, püstüler dermatozların ayırıcı tanısında mutlaka akla gelmesi gereken bir hastalıktır.

Olgu Sunumu

Yirmidört yaşında erkek hasta, 2 gün önce vücudunda ortaya çıkan kırmızı renkli, kaşıntılı döküntüler nedeni ile başvurdu. Üç gün önce diş çekimi için profilaktik olarak

2 gün süreyle benzatin-fenoksümetil penisilin (2x1.000.000 IU, p.o) kullandığı öğrenildi. Hasta karaciğer kist hidatik hastalığı nedeniyle 1 aydır sistemik albendazol tedavisi de almaktaydı. Kronik böbrek yetmezliği olan hastanın kendisinde ve ailesinde psöriazis ya da ilaç döküntüsü öyküsü yoktu. Dermatolojik muayenede, gövde ve bacakların üst kısımlarında yaygın eritemli zemin üzerinde, çok sayıda, 3-4 mm çapında papüller ve püstüler lezyonlar izlendi (Şekil 1a ve b). Mukozal tutulum saptanmadı. Ateşi olmayan hastanın periferik kan tablosunda, lökositoz (11.700/mm³), eritrosit sedimentasyon hızında artış (66 mm/saat) ve CRP değerinde yükselme (45mg/dl) olduğu görüldü. Total eozinofil sayısı normaldi. Püstülden yapılan yaymaların KOH ile incelenmesi ve Gram boyaması sonucunda mantar hifleri veya bakteri görülmedi, kültürlerde üreme olmadı. Püstüler lezyondan alı-

Alındığı Tarih: 02.01.2001 - **Kabul Tarihi:** 09.07.2001

Yazışma Adresi: Dr. Evren Sarıfakioğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 12. Sok. No: 7/6, 06490, Bahçelievler/ Ankara, Tel: (0312) 2120434-191, Fax: (0312) 2127572, E.posta: esarifakioğlu@yahoo.com

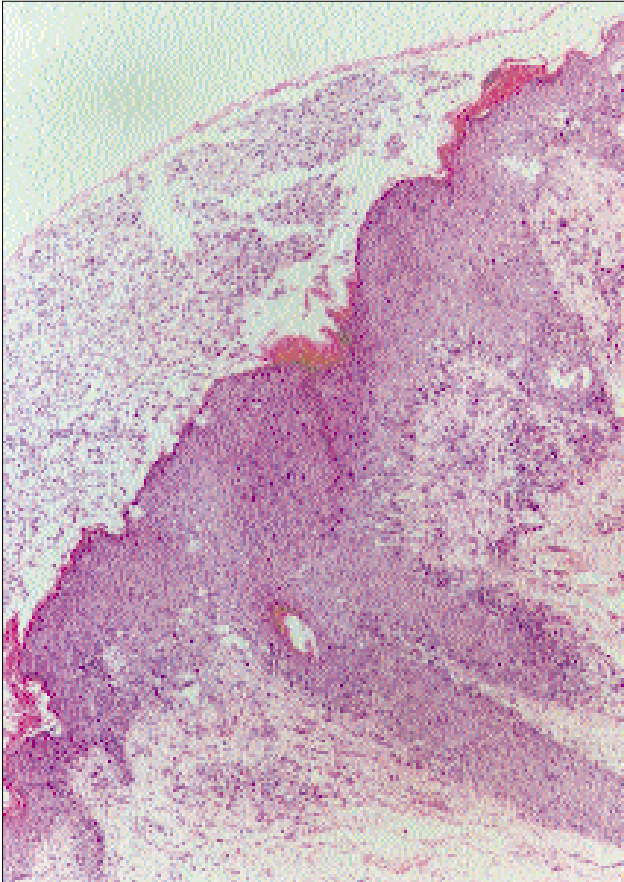
nan punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde geniş bir alanda subkorneal püstül oluşumu, nadir fokal keratinosit nekrozu, üst dermiste nötrofil lökositleri içeren, eozinofil lökositten zengin perivasküler infiltrasyon izlendi (Şekil 2 ve 3). Kaşıntısı için oral hidrokortizon başlanan hastanın lezyonları 1 hafta içinde deskuamasyon göstererek tamamen geriledi.

Tartışma

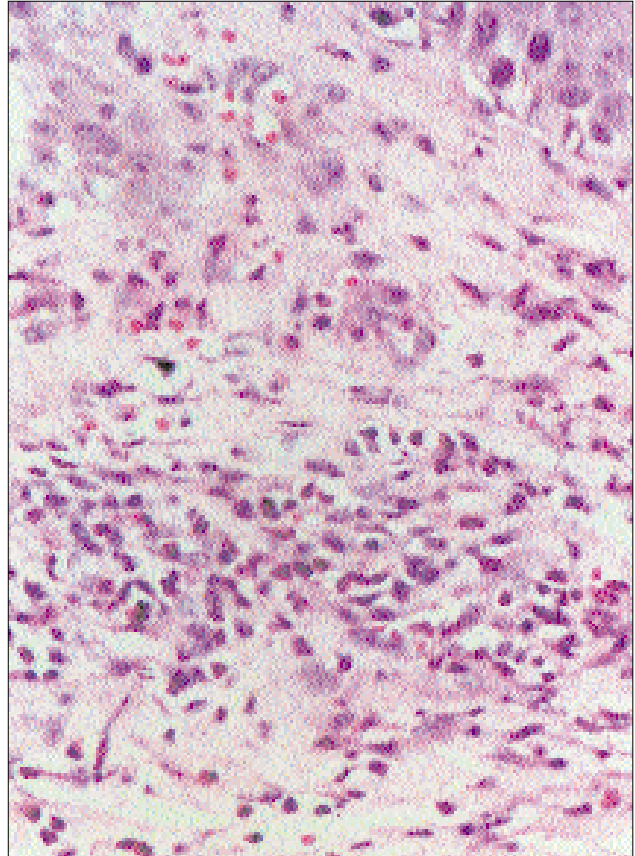
Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis terimi ilk kez 1980 yılında Beylot ve arkadaşları¹ tarafından jeneralize püstüler psöriazise (JPP) çok benzeyen püstüler bir ilaç erüpsiyonunu tanımlamak için kullanılmıştır. Hastalığın karakteristik özellikleri, Roujeau ve arkadaşları² tara-



Resim 1a ve b: Sırtta eritemli zeminde çok sayıda papül ve püstüller.



Resim 2: Subkorneal püstül oluşumu. (HE x 46)



Resim 3: Üst dermiste nötrofil lökositleri de içeren, eozinofil lökositten zengin perivasküler infiltrasyon. (HE x 460)

findan 1991 yılında yayınlanan 63 olguyu kapsayan bir çalışma sonrasında belirlenmiştir (Tablo I). Patogenezi halen iyi bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar AGEP'in psöriatik bir zeminde oluşan spesifik bir reaksiyon olduğunu ileri sürerken², diğerleri bunun bir ilacın veya enfeksiyonun neden olduğu antijen-antikor kompleksinin, kompleman sistemini aktive etmesiyle ortaya çıktığını düşünmektedirler. Direkt immünfloresan tetkiki yapıldığında damar duvarında C3 ve bazen de IgM depolanmasının görülmesi, olayın bir aşırı duyarlılık reaksiyonu (Tip III Arthus fenomeni) olduğunu desteklemektedir¹. Ancak hastaların çoğunda şüpheli ilacın topikal formuyla uygulanan yama testlerinin pozitif reaksiyon vermesi tip IV geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun da hastalığın patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir^{9,11}. Etiyolojisinde, özellikle β -laktam^{1,2,6,10,12} ve makrolid grubu antibiyotikler^{1,2,12} olmak üzere ilaçlar ilk sırada yer almaktadır (Tablo II). Enteroviral enfeksiyonlar^{2,13,14}, besin zehirlenmesi⁵, kortikosteroid enjeksiyonu⁹, kemoterapi¹⁵, civa ile temas^{2,16} ve PUVA¹⁷ tedavisi sonrasında da AGEP geliştiği bildirilmiştir. Klinikte püstüler lezyonlara vezikülobülöz, hedef benzeri, purpurik lezyonlar ve mukozal tutulum da eşlik edebilir^{2,7,9,15,18}.

AGEP'in histopatolojik olarak, vasküitle birliktelik gösteren ve göstermeyen olmak üzere 2 subtipi vardır. Hastaların çoğunda, subkorneal veya intraepidermal spongiform püstül oluşumu, papiller dermiste şiddetli ödem ve vaskülit olmaksızın perivasküler mikst tipte il-

tihabi hücre infiltrasyonu izlenirken bazı olgularda lökositoklastik vaskülit de görülebilmektedir^{2,7,9,19}.

Tanı, hastanın öyküsü ve klinik görünümle konur, histopatolojik bulgular tanıyı destekler. Hastalığın ortaya çıkmasında ilaçların suçlandığı olgularda, ilacın standart topikal preparatlarıyla veya sistemik formundan uygun şekilde hazırlanan topikal formu ile yama testi yapılabilir. Olguların %50'sinden fazlasında pozitif sonuç elde edilebilmektedir. Pozitif reaksiyonlarda klinik ve histolojik olarak benzer püstüler lezyonlar ortaya çıkar¹⁸. Hastalığın ayırıcı tanısında püstüler nekrotizan anjiit, intraepidermal IgA püstülozisi, püstüler eritema multiforme, subkorneal püstüler dermatoz, impetigo herpetiformis, toksik şok sendromu, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ve özellikle JPP düşünülmelidir^{12,20}. Aktif psöriazisi olan ya da psöriazise genetik yatkınlığı olan kişilerde de sık görülebilen^{2,13} AGEP'i JPP'den 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. Histopatolojik incelemede benzer intraepidermal veya subkorneal spongiform püstüller saptanır. Papiller dermiste yaygın ödem, vaskülit, perivasküler eozinofil infiltrasyonu ve/veya fokal keratinosit nekrozu olması AGEP lehine kabul edilirken, epidermiste düzenli akantoz varlığı ise psöriazisi destekler. Lökositoz ve sıklıkla eozinofilinin eşlik ettiği AGEP'te, ateş ve püstüler lezyonlar JPP'e göre çok daha kısa sürede ve spontan olarak geriler^{2,7,18}.

Tablo I: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozisin karakteristik özellikleri^{2,8,9}.

- Yaygın eritemli zeminde çok sayıda, küçük çaplı (< 5mm), foliküler yerleşimli olmayan steril püstüller, bazen purpura ve hedef benzeri lezyonlar
- Patolojik incelemede intraepidermal veya subkorneal püstüllerin aşağıda sayılan özelliklerden bir veya birden fazlası ile birlikte görülmesi: dermal ödem, vaskülit, perivasküler eozinofil veya fokal keratinosit nekrozu
- İlaç kesildikten sonra 15 gün içinde döküntülerin kaybolması
- Ateş (>38°C)
- Nötrofil ($7 \times 10^9/L$ ' den yüksek)

Tablo II: Akut jeneralize ekzantematöz püstüloziste etken olan ilaçlar ^{2,7,11,14,18,20,21}

- β -laktam antibiyotikler: penisilinler (amoksisilin, ampisilin), sefalosporinler (sefaklor, sefazolin, sefuroksim,sefaleksim,sefradin)
- Siklinler: doksisiklin
- Makrolid antibiyotikler: azitromisin, eritromisin
- Sülfonamidler: trimetoprim, sülfasalazin
- Kinolonlar: siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin
- Diğer antibiyotikler: kloramfenikol, izoniazid, streptomisin, vankomisin
- Oral antifungaller: itrakonazol, terbinafin, nistatin
- Antikonvülzanlar: karbamazepin, fenitoin
- Kalsiyum kanal blokörleri: diltiazem, nifedipin
- Diğer ilaçlar: asetaminofen, parasetamol, allopürinol, diklofenak, disülfiram, enalapril, furosemid, hidroksiklorokin, civa, metronidazol, kinidin, asetazolamid, amoksapin, ko-trimoksazol, diafenilsulfon, bufexamac, buphenine, carbutamide, simetidin, clobazam, josamycine, pipemidic acid, pristinamycin, roxithromycin, spiramycin, nadoxolol, piperazin, pirimetamin, sulbutiamin, krominyum pikolinat

Tedavi genellikle semptomlara yönelik olarak yapılmaktadır. Etken olan ilaç hemen kesilerek, lezyonların yaygınlığına ve hastanın genel durumuna göre sistemik antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler kullanılabilir.

Hastamıza AGEP tanısı ilaç öyküsünün bulunması, tipik klinik ve histopatolojik bulguların varlığı nedeni ile kondu. Bir aydır sistemik albendazol tedavisi alan hastanın döküntülerinin penisilin alımını izleyen 2 gün içinde ortaya çıkması AGEP'in penisiline ikincil olarak geliştiğini düşündürdü. Riskli olabileceği için hastaya tekrar penisilin verilerek provokasyon testi yapılması uygun görülmedi. Penisilin standart topikal bir preparatı olmadığı için yama testi yapılmadı. Penisilin kesildikten sonra döküntülerin bir hafta gibi kısa bir süre içinde gerilemesi de AGEP tanısını destekledi.

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis nadir görülen selim bir hastalıktır. Etkilenen hastaların kendileri ve/veya ailelerinde psöriazis öyküsü sıklıkla bulunmasına rağmen, AGEP klinik ve histopatolojik olarak JP-P'ten farklı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. AGEP'li hastaların psöriazise yönelik agresif bir tedavi almalarını önlemek için bu ilaç reaksiyonunu JPP'ten ayırt etmek çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS: Acute generalized exanthematic pustuloses. *Ann Dermatol Venereol* 1980; 107: 37-48.
2. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al: Acute generalized exanthematic pustulosis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-1338.
3. Straughton RCD, Rowland Payne CME, Harper JJ, et al: Toxic pustuloderma: a new entity. *J R Soc Med* 1984; 77: 6-8
4. Commens CA, Fischer GO: Toxic pustuloderma following carbamazepine therapy. *Arch Dermatol* 1988; 124:178-179.
5. Rustin MHA, Robinson TWE, Dowd PH: Toxic pustuloderma: a self-limiting eruption. *Br J Dermatol* 1990; 123:119-124.
6. Ogoshi M, Yamada Y, Tani M: Acute generalized exanthematic pustulosis induced by cefaclor and acetazolamide. *Dermatology* 1992; 184:142-144.
7. De Coninck AL, Van Strubarc AS, Pipeleers-Marichal MA, et al: Acute generalized exanthematic pustulosis induced by paracetamol. *Dermatology* 1996; 193: 338-341.
8. Haro-Gabaldón V, Sánchez-Sánchez Vizcaino J, Ruiz-Avila P, et al: Acute generalized exanthematic pustulosis with cytomegalovirus infection. *Int J Dermatol* 1996; 35: 735-737.
9. Demitsu T, Kosuge A, Yamada T, et al: Acute generalized exanthematic pustulosis induced by dexamethasone injection. *Dermatology* 1996; 193:56-58.
10. Escallier F, Dalac S, Foucher JL, et al: Acute generalized exanthematic pustulosis imputability of imipenem. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116: 407-409.
11. Young PC, Turiansky GW, Bonner MW, et al: Acute generalized exanthematic pustulosis induced by chromium picolinate. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:820-823.
12. Moreau A, Domp Martin A: Drug-induced acute generalized exanthematic pustulosis with positive patch test. *Int J Dermatol* 1995; 34: 263-266.
13. Rouchouse B, Bonnefoy M, Pallot B, et al: Acute generalized exanthematic pustular dermatitis and viral infection. *Dermatologica* 1986; 173: 180-184.
14. Watsky KL: Acute generalized exanthematic pustulosis induced by metronidazole: the role of patch testing. *Arch Dermatol* 1999; 135: 93-94.
15. Valks R, Fraga J, Muñoz E, et al: Acute generalized exanthematic pustulosis in patients receiving high-dose chemotherapy. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1418-1420.
16. Bolzinger T, Ducombs G, Labreze C, et al : Acute generalized exanthematic pustulosis in a child and epicutaneous tests with mercurials. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 223-225.
17. Yip J, Sheedan-Dare R, Cotteril J: Toxic pustuloderma due to PUVA treatment. *Br Med J* 1991; 125: 401-402.
18. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M: Acute generalized exanthematic pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 244-249.
19. 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: 514-519.
20. Küchler A, Hamm H, Weidenthaler-Barth B, et al: Acute generalized exanthematic pustulosis following oral nystatin therapy: a report of three cases. *Br J Dermatol* 1997; 137: 808-811.
21. Trüeb RM, Burg G: Acute generalized exanthematic pustulosis due to doxycycline. *Dermatology* 1993; 186: 75-78.