

Amoksisilin-klavulanat kullanımına bağlı gelişen akut generalize ekzantematöz püstülozis olgusu

Acute generalized exanthematous pustulosis induced by amoxicillin-clavulanate

Hikmet Tekin NACAROĞLU¹, Sultan BENT², Yasemin CEYLAN², Özlem BOSTAN GAYRET², Meltem EROL²

¹Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji, İstanbul

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul

ÖZ

Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), ani başlayan, ateşle birlikte tüm vücutta yaygın püstüler döküntü ile seyreden ender bir dermatozdur. Etiyopatogeneizde olguların %90'unda ilaç kullanımı mevcut olmakla birlikte, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları da suçlanmaktadır. Bu makalemizde, EuroSCAR çalışma grubunun skorlama sistemine göre klinik olarak AGEP tanısı konan, etken olduğu düşünülen amoksisilin-klavulanat tedavisinin kesilmesiyle semptomları gerileyen AGEP olgusu sunulmuştur. Ender olduğunu bildiğimiz bu reaksiyonların çocukluk çağında sık kullandığımız ilaçlara bağlı ortaya çıkması nedeniyle çocukluk döneminde görülen döküntülerin etiyojisinde enfeksiyonlar kadar ilaç reaksiyonlarının da düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: Akut generalize ekzantematöz püstüloz, amoksisilin-klavulanat, çocukluk çağı, ilaç hipersensitivitesi

ABSTRACT

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a rare cutaneous rash characterized by the abrupt onset of a widespread generalized pustular rash all over the body often accompanied by fever. In the etiopathogenesis, there is a history of drug use in 90% of the cases, and occasionally hypersensitivity reactions to mercury or viral and bacterial infections are accused. Herein, a patient under amoxicillin-clavulanate therapy is presented who was diagnosed clinically as AGEP according to the scoring system by EuroSCAR group. As these reactions are known to emerge rarely emerge depending upon frequently used drugs, we have intended to draw attention to infections seen in childhood in the etiology of the rashes and drug reactions as well.

Key words: Acute generalized exanthematous pustulosis, amoxicillin-clavulanate, children, drug hypersensitivity

Alındığı tarih: 02.08.2016

Kabul tarihi: 23.09.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hikmet Tekin Nacaroglu, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 34212-İstanbul

e-mail: tekin212@yahoo.com

GİRİŞ

Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), sistemik ateşle birlikte, eritemli ve ödemli zemin üzerinde çok sayıda püstüler lezyonlarla seyreden ender görülen kutanöz reaksiyondur ⁽¹⁾. İlk kez 1980 yılında Beylot ve ark. ⁽²⁾ tarafından tanımlanan AGEP'in görülme sıklığı yıllık 1-5/milyondur ⁽³⁾. Etiyolojisinde ilk sırada ilaçlar sıklıkla da antibiyotikler bildirilmekle birlikte viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları suçlanmaktadır ^(1,4). Antibiyotikler içerisinde 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

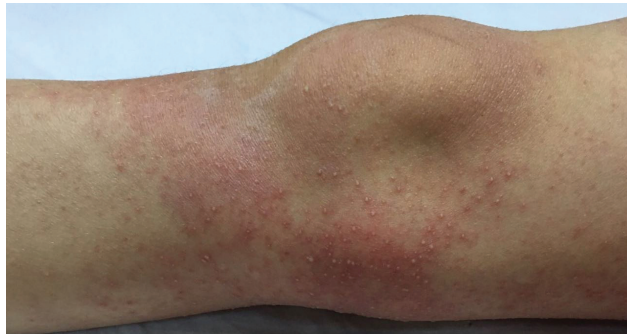
siyonlar ile civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları suçlanmaktadır ^(1,4). Antibiyotikler içerisinde beta laktam grubu antibiyotikler (%22) ve makrolidler (%24) başta olmakla birlikte, tetrasiklinler, kinolonlar, aminoglikozidler ve sülfonamidler AGEP'e en sık neden olan ajanlar olarak bildirilmiştir. AGEP'e neden olan diğer ilaçlar arasında, metronidazol, nistatin, izoniazid, furosemid, diltiazem, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kodein, deksametazon, karbamazepin ve fenitoin gibi antikonvülzan ilaçlar

belirtilmiştir. Etiyolojisinde enfeksiyon nedenleri arasında özellikle Parvovirüs B19, Coxsackie virüs B4, Epstein Barr virüsü, Sitomegalovirüs, Hepatit B virüsü gibi viral enfeksiyonlar ile Mycoplasma enfeksiyonları yer almaktadır (5-7).

Bu makalemizde çocukluk çağında sıklıkla kullanılan bir antibiyotik olan amoksisilin-klavulanat kullanımına bağlı olarak gelişen, tipik klinik bulgular ile prezente olan AGEP olgusu sunulmuştur.

OLGU

Yedi yaşında erkek hasta acil servisimize ateşle beraber gövde ve genital bölgede başlayan döküntü



Resim 1a-b. Eritemli zemin üzerinde foliküler olmayan, steril püstüller.

yakınması ile başvurdu. Öyküsünde iki gün önce öksürük ve burun akıntısı yakınması ile sağlık kuruluşuna başvurduğu ve akut üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile amoksisilin-klavunat tedavisi kullanmaya başladığı öğrenildi. Özgeçmişi ve soygeçmişinde özellik olmayan olgunun daha önce bilinen ilaç

Tablo 1. EuroSCAR çalışma grubunun AGEP doğrulama skoru.

Morfoloji	
Püstül	
Tipik*	+2
Uyumlu**	+1
Yetersiz***	0
Eritem	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
Dağılım paterni	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
Postpüstüler deskuamasyon	
Evet	+1
Hayır/ Yetersiz	0
Seyir	
Mukozal tutulum	
Evet	-2
Hayır	0
Akut başlangıç (≤10 gün)	
Evet	0
Hayır	-4
İyileşme ≤15 gün	
Evet	0
Hayır	-4
Ateş ≥38°C	
Evet	+1
Hayır	0
Polimorfonükleer nötrofil ≥7,000/mm ³	
Evet	+1
Hayır	0
Histoloji	
• Diğer hastalıklar	-10
• Tanımlayıcı değil/histolojik incelemesi yok	0
• Polimorfonükleer nötrofil ekzositozu	+1
• Papiller ödemle birlikte subkorneal ve/veya intraepidermal non-spongiyoformyada başka türlü tanımlanmış püstüller ya da papiller ödem olmaksızın subkorneal ve/veya intraepidermal spongiyoformyada başka türlü tanımlanmış püstül varlığı	+2
• Papiller ödemle birlikte, spongiyoform subkorneal ve/veya intraepidermal püstüller	+3

*Tipik: Tipik morfoloji gösteren, **Uyumlu: Tipik olmayan fakat başka hastalık da düşündürmeyen, ***Yetersiz: Lezyonları değerlendirilemeyen. Yorumlama: ≤0: AGEP yok; 1-4: olası AGEP; 5-7: kuvvetle olası AGEP; 8-12: Kesin AGEP

alerjisi ve dermatöz öyküsü yoktu. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı 22 kg (25-50p), boy: 120 cm (25-50p) idi. Hastanın başvurusunda genel durumu iyi, bilinci açık, 38.5°C ateş dışında diğer vital bulguları stabildi. Fizik muayenesinde orofarenks hiperemik, tüm vücutta yaygın, özellikle gövde, ekstremiteler ve genital bölgesinde yoğunlaşmış eritemli zemin üzerinde çok sayıda foliküler olmayan püstüler lezyonlar mevcuttu (Resim 1a-b) Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Herhangi bir mukozal tutulum saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 12.9 g/dl, Hct: %40, beyaz küre: 12.400/mm³ (periferik yaymasında %76 parçalı, %20 lenfosit, %4 monosit), trombosit: 327.000/mm³, C-reaktif protein: 7.7 mg/dl olarak saptandı. Hastanın bakılan EBV, Hepatit A, B, C serolojisi negatif olarak saptandı. Boęaz kültüründe normal boğaz florası saptandı. European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions (EuroSCAR) çalışma grubunun AGEP doğrulama skoruna göre klinik olarak 9 puan olarak AGEP ile uyumlu değerlendirilen olgunun amoksisilin-klavulanat tedavisi kesildi (Tablo 1). Olguya cilt biyopsisi yapılması önerildi, ancak aile onam vermediği için yapılmadı. Antihistaminik ve topikal nemlendirici tedavisi başlandı. İzlemede ateş semptomları bir günde gerileyen olgunun, sonraki 3 gün içerisinde döküntüleri geriledi ve 1 hafta içinde lezyonların deskuamasyonla tamamen gerilediği gözlemlendi. Olgumuza klinik düzelme gözlemlendikten 6 hafta sonra amoksisilin-klavulanat ile yama testi yapılması planlandı, ancak ailenin onamı olmadığı için yapılmadı.

TARTIŞMA

Akut generalize ekzantematöz püstülozis ilk kez 1980 yılında Beylot ve ark. (2) tarafından jeneralize püstüler psöriazise çok benzeyen ancak sıklıkla ilaçlara bağlı olarak gelişen farklı bir püstüler ilaç erupsiyonu olarak tanımlanmıştır. Etiyolojisinde olguların %90'ında ilaç kullanım öyküsü mevcuttur (1,2). Klinik bulgular süpheli ilaç kullanımı sonrası genellikle ilk 24 saat içinde başlar, ancak bazı olgularda

klinik bulguların çıkması 3 haftaya kadar uzayabilir. AGEP'in patogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte yardımcı T hücreleri tarafından salınan sitokinlerin ve ilaca ya da enfeksiyona bağlı antijen-antikor komplekslerinin deride birikimi suçlanmaktadır (5-8). Klinik olarak AGEP akut başlangıçlı, ateş ile beraber ödemli ve kaşıntılı, eritemli yüzeyden kabaran, birleşmeler gösteren ve geniş bir yayılım yapan, foliküler olmayan, 5 mm'den küçük çok sayıda steril püstüllerin, yüz ile beraber parmak aralarından başlayarak hızla saatler içerisinde gövdeye yayılması ile karakterizedir (4). Otuz sekiz derecenin üzerinde olan ateş genelde vardır ve olguların %80'inde 7000mm³ üzerinde olan nötrofili görülür. Püstüller birkaç gün içerisinde deskuamasyonlar ile kendiliğinden düzelirler. Reaksiyonlar on beş günden az bir süre içinde kendini sınırlar (8). Olgumuzda ilaç alımını takiben iki gün içerisinde ortaya çıkan döküntüler gövdede ve ekstremitelerde dağılım göstermekteydi. Mukozal tutulum saptanmadı. İlaç alımının kesilmesiyle de lezyonlar gerileyerek deskuamasyonla iyileşti.

AGEP tanısı hastanın öyküsü ve klinik görünümle konur, histopatolojik bulgular tanıyı desteklemeye yardımcı olur. Histopatolojik incelemelerde intraepidermal subkorneal spongiyiform püstüller saptanır. Papiller dermiste ödem, vaskülit, perivasküler eozinofil infiltrasyonu ve fokal keratinosit nekrozu gözlenen diğer bulgulardır (7,9,10). Tanıda aynı zamanda çok uluslu farmako-epidemiolojik olgu-kontrol çalışma grubu olan EuroSCAR grubunu tarafından oluşturulan AGEP tanı doğrulama skorlamasıda kullanılmaktadır (9,10). AGEP tanısı için 8 ile 12 arasında alınan bir puan kesin tanı olarak belirtilmiştir (Tablo 1). Olgumuzda bu skorlama sistemine göre 9 puan olarak klinik olarak AGEP tanısı doğrulanmıştır. Olgumuzun ebeveynleri cilt biyopsisini kabul etmediği için histopatolojik inceleme yapılamamıştır.

Patogenezi tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunun rol aldığı bilindiğinden, hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu düşünölen ilacın standart topikal preparatlarıyla veya sistemik formundan uygun şekilde hazırlanan topikal formu ile yama testi yapılabilir. Wolkestein ve ark. (11), Watsky (12) ve Beylot ve ark. (13)

AGEP olgularının yaklaşık olarak %50'sinde yama testi ile pozitif sonuç elde etmişlerdir. Ülkemizden Özmen ve ark.'nın ⁽⁶⁾ yaptıkları çalışmada, 6, 9, 11 ve 16 yaşındaki olgularda, sulbaktam-ampisilin, klindamisin, amikasin ve sefiksım kullanımı sonrası gelişen AGEP olguları bildirilmiş olup, bir olguda ampisilin ile yama testi pozitifliği göstermişlerdir. Olgumuza amoksisilin-klavulanat ile klinik düzleme gözlemlenince 6 hafta sonra yama testi yapılması planlanmış ancak ailesi onam vermediği için yapılamamıştır.

AGEP'in özgül bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi genellikle semptomlara yönelik olarak yapılmaktadır. Alta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıyla birlikte spontan düzleme gözlenir. Genellikle lezyonun yaygınlığına ve hastanın genel durumuna göre sistemik antihistaminikler, topikal nemlendiriciler ve kortikosteroidli losyonlar tedavide yeterlidir ⁽⁷⁻¹⁰⁾. Olgumuzda da ilaç tedavisi kesilerek topikal nemlendirici ve antihistaminik tedavisi uygulandı. Döküntüleri 2-3 içinde gerileyen olgunun lezyonları 1 haftanın sonunda deskuamasyonla kayboldu.

Sonuç olarak, ender olduğunu bildiğimiz bu reaksiyonların çocukluk çağında sık kullandığımız ilaçlara bağlı ortaya çıkması nedeniyle çocukluk döneminde görülen döküntülerin etiyolojisinde enfeksiyonlar kadar ilaç reaksiyonlarının da düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Chaabane A, Aouam K, Gassab L, Njim L, Boughattas NA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by cefotaxime. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24(4):429-32. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00794.x>
2. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthemat-ic pustuloses (four cases). *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:37-48.

3. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003: 625-7.
4. Roujeau JC1, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-1338. <https://doi.org/10.1001/archderm.1991.01680080069004>
5. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01306.x>
6. Ozmen S, Misirlioglu ED, Gurkan A, Arda N, Bostanci I. Is acute generalized exanthematous pustulosis an uncommon condition in childhood? *Allergy* 2010;65(11):1490-2. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02377.x>
7. Nacaroglu HT, Celegen M, Ozek G, Umac O, Karkiner CSU, Yıldırım HT, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by ceftriaxone use. *Advances in Dermatology and Allergology/Postepy Dermatologii Alergologii* 2014;31(4):269-271. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40938>
8. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J; 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(6):1245-52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09967.x>
9. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)- a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x>
10. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP results of a multinational case-control study (EuroSCAR)). *Br J Dermatol* 2007;157:989-996. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x>
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. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1996.tb02364.x>
12. Watsky K.L. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by metronidazole: the role of patch testing. *Arch Dermatol* 1999;135:93-4. <https://doi.org/10.1001/archderm.135.1.93>
13. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:244-9. [https://doi.org/10.1016/S1085-5629\(96\)80037-X](https://doi.org/10.1016/S1085-5629(96)80037-X)