

OLGU BİLDİRİLERİ

Akut Generalize Ekzantematöz Püstülozis (Bir Olgu Bildirisi)

ACUTE GENERALIZED EXANTHEMA TO US PUSTULOSIS

Prof.Dr.Aysel GÜRLER, Doç.Dr.Aynur AKYOL, Uz.Dr.Hatice ERDİ, Dr.İlknur PAKSOY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), psoriatik zeminde geliştiği düşünülen bir reaksiyon paternidir ve en sık nedenleri, ilaç reaksiyonları, akut enfeksiyonlar ve civa hipersensitivitesidir. Akut başlayan ateş, nonfolliküler yüzeye! püstüller, peteşial purpura, eritema multiforme benzeri hedef lezyonlar, vezikül veya büllerle birlikte seyredip hızla spontan olarak düzelme ile karakterdedir. Yeni bir antite olması ve nadir görülmesi nedeniyle AGEP tanısı konan hastayı literatürü kısaca gözden geçirerek sunduk.

Anahtar Kelimeler: Akut generalize ekzantematöz püstülozis

T Klin Dermatoloji 1994, 4:28-31

Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), etitemli ve ödemli bir zeminde, çok miktarda 5 mm'den küçük nonfolliküler püstüller ve beraberinde purpura, hedef hücre benzeri lezyonlar, 38 C ateş ile seyredip 15 günden kısa sürede akut spontan rezolüsyon ile karakterize bir tablodur (1).

1980 yılında Beylat ve arkadaşlarının Fransız literatürüne "akut jeneralize ekzantematöz püstülozis" tanımlamasını sunmalarının öncesi ve sonrasında da benzer döküntüler değişik araştırmacılar tarafından "püstüler ilaç erüpsiyonu", "toksik püstüloz" ve "akut püstüler derrnatoz" başlıkları altında incelenmiştir (1-3).

Generalize aseptik püstüler erüpsiyonlar nadir görülmele beraber olguların çoğu yıllardır püstüler psoriasis, subkorneal püstüler derrnatoz (Sneddon-VVilkinson)

Geliş Tarihi: 29.6.1993

Kabul Tarihi: 23.3.1994

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Aysel GÜRLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA

SUMMARY

*Acute generalized pustulosis (AGEP) is a reaction pattern, perhaps **favore** by a psoriatic background and the most frequent causes of it seen to be drug reactions, acute course of fever, **non-follicular superficial pustules, petechial purpura, erythema multiformelike target lesions, vesicles or blister with rapid spontaneous healing.** As it is a new entity and seen rarely, we presented a patient who **v/as** diagnosed as AGEP, with reviewing the literature briefly.*

Key Words: Acute generalized exanthematous pustulosis

Turk J Dermatol 1994, 4:28-31

ve civaaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak kabul edildiğinden insidansı tam olarak bilinmemektedir (1).

Etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemekle beraber ilaçlar, akut enfeksiyonlar ve civa hipersensitivitesinin rol oynadığı kabul edilmektedir, ilaçlar %87 oranında birinci sırada rol oynarken bunların da %80'ini antibakteriyel preparatlar oluşturmaktadır. Bu nedenle AGEP'in ilaçlara bağlı deri döküntüleri listesinde yerini alması beklenmektedir (1,3-7). Etyolojide ikinci sırada rol alan virüslere bağlı akut enfeksiyonlar arasında en sık rastlanan ajanlar; enterovirüsler, adenovirüsler, ebstein-barr virüs, hepatit B virüsü ve ayrıca mikoplazma pnömonidir (1,8). Üçüncü sıradaki civa hipersensitivitesi ise kırık termometre ile temas, organik civa içeren antiseptik solüsyonlar ve topik antiparazitik preparatlarla kontakt sonucu birkaç günde ortaya çıkabilmektedir (1).

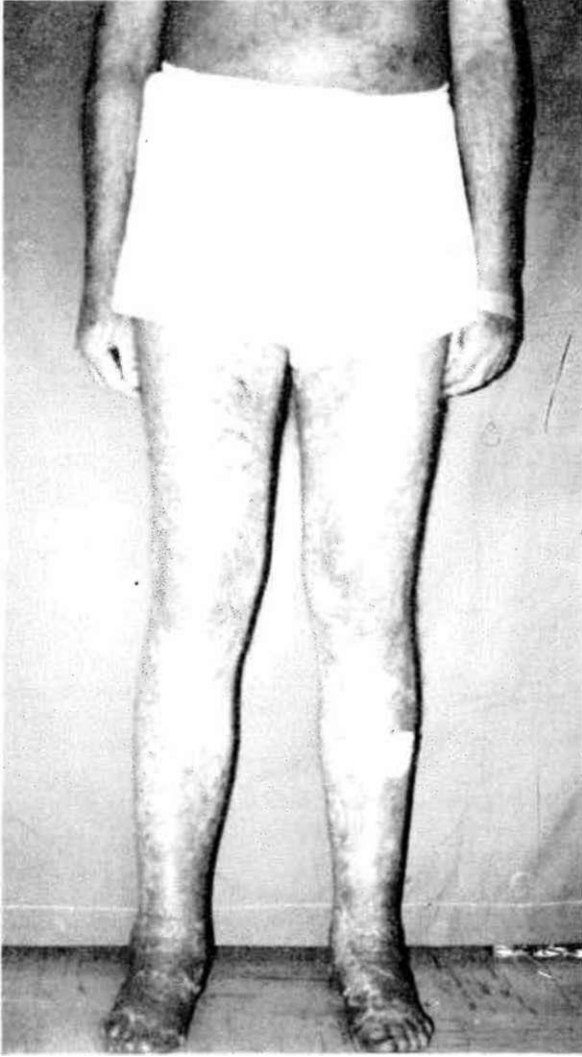
Biz de üst solunum yolu enfeksiyonu ve ilaç alımını takiben AGEP tablosu gelişen bir olguyu literatürü gözden geçirerek bildirdik.

OLGU

RC, 68 yaşında erkek hasta; 2 hafta önce boğaz ağrısı, halsizlik ve burun akıntısı nedeniyle üst solunum

yolu enfeksiyonu tanısı konulup linkomisin ampul ve bir hafta önce gut hastalığı için ürikolik tablet ve naprosyn tablet kullanılmasını takiben bir haftadır ellerinden başlayıp tüm vücuduna yayılan kaşıntılı döküntüler nedeniyle kliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde gastrik ülser, gut hastalığı, prostat hipertrofisi; soy geçmişinde ise annesinde hipertansiyon, kalp hastalığı olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde 38.2°C ateş ve splenomegali dışında başka bir patolojik bulgu saptanmadı. Dermatolojik muayenesinde baş saçlı derisi, yüz, gövde ön ve arka yüzü, genital bölgesinde, ellerinde ve üst ekstremitelerinde yaygın eritemli zemin üzerinde 2-3 mm çapında nonfolliküler çok sayıda püstüller, yer yer krutlu yer yer skuamh lezyonlarına ek olarak alt ekstremitelerinde eritemli zemin üzerinde palpabl purpuralar, ayak tabanında hiperkeratoz vardı. Oral mukoza doğaldı (Şekil 1).



Şekil 1. AGEP tanısı alan olgunun klinik görünümü

Yapılan laboratuvar incelemelerinde açlık kan şekeri, hemogram, immunglobulinler ve kompleman düzeyleri, akciğer grafisi ve EKG normal olarak değerlendirildi. İdrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Gaitada parazit saptanmadı. Üst abdomen ultrasonografisinde sağ böbrekte kortikal kist, splenomegali, karaciğerde yerel eko alanlarında artma gözlemlendi. Tam idrar incelemesinde az bilirubin, 15 mg/dl keton, 30 mg/dl protein, eser lökosit ve eritrosit, total protein 5.1 gr/dl, kan üre azotu 31 mg/dl, kreatinin 1.5 mg/dl, ALT 130 IU/l, AST 40 IU/l, total bilirubin 1.5 mg/dl olması dışında normaldi. ASO 200 IU/l altında, CRP (+), RF (-), eritrosit sedimentasyon hızı 30 mm/1 saat, ANA (+) granüler, hepatit markerlarından anti HBs, anti HBe, anti HAV IgG (+); rubella IgG, sitomegalovirus IgG, mitokondrial ve düz kas antikoları (+) bulundu. Ayak parmak arası, ayak tabanı ve ayak tırnağında nativ preparatta dermatofit (+) olarak saptandı.

Elinden ve bacağından alınan lezyonun dermatopatolojik incelemesinde (848-849/92) epidermiste belirgin spongiöz, spongiotik vezikül içinde akantolitik diskeratotik hücreler, tek tük nekroze keratinositler, subkorneal olarak eozinofil ve çoğu nötrofil içeren püstüller, hiperkeratoz ve hafif hiperplaziyle birlikte lökositoklastik vaskülitte uyumlu bulgular saptanmıştır.

ilaç erüpsiyonu ön tanısıyla yatırılan hastaya topik tedavi olarak gövde için kepek banyosu ve sonrasında nemlendirici uygulaması; sulanma olan bölgelere %2'lik asit borik ve asetat de aliminyumlu merhem ile kapama tedavisi; saçlı deriye de steroidli losyon uygulandı ve oral antihistamin tedavisine başlandı,

TARTIŞMA

AGEP ilaçlar, kimyasal maddeler, gıdalar ve enfeksiyonlara bağlı olarak allerjik ve toksik cevaplar sonucu oluşan steril milier püstüllerle beraber jeneralize eritodermi, ateş ve peteşilerle karakterize bir tablodur. İlk defa 1968 yılında Baker ve Ryan; 104 jeneralize püstüler psoriazisli hastada yaptıkları araştırmada Zumbusch, anüler, lokalize ve ekzantematöz diye 4 farklı klinik tablo tanımlamışlardır. Ekzantematöz tipinin önceden psoriazis öyküsü olmayan, orta yaşlı kişilerde, ilaç alımını, üst solunum yolu enfeksiyonunu ve diğer enfeksiyonları takiben ortaya çıktığı; sıklıkla el içi ve ayak tabanlarından başlayıp jeneralize hal alan steril intraepidermal püstüllerden oluşup birkaç hafta içinde tamamen düzeldiği belirtilmiştir. Kısa süreli olması, anı başlaması ve kişinin hayatı boyunca bir kere oluşması nedeniyle bir enfeksiyon hastalığı gibi davrandığı vurgulanmıştır (9). Bu tipin gerçek bir psoriazis olduğu konusundaki şüpheler belirtilip genetik olarak psoriazis predispozisyonuna gerek olmadan derinin geçici olarak psoriaziform sekide reaksiyonu ile karakterize farklı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır (9). Ancak hala AGEP ile psoriazis arasındaki ilişki kesin olarak belirlenmemiştir. Roujeau ve arkadaşlarının 63 olguluk

AGEP serisinde hastaların %83'ünde önceden psoriasis öyküsü saptanmıştır. Buna rağmen; bu hastalardaki püstüller döküntü, klinik ve histopatolojik özellikleri ile püstüler psoriasisden farklı bulunmuştur (1). Bizim olgumuzda da psoriasis öyküsü yoktur.

Böyle jeneralize ekzantematöz erüpsiyonları 1978'de Ogine ve arkadaşları "toksik eritem" başlığı altında incelemiştir (2). 1981'de ise Stoughton ve arkadaşları "toksik püstüloz" adını verdikleri tablonun şiddetli toksik eritemin bir varyantı olabileceğini bildirmişlerdir (3). 1980'de Beylot ve arkadaşları da psoriasis öyküsü olmayan kişilerde ortaya çıkan bu tabloya akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) adını vermişlerdir (1).

AGEP'in etyolojisi hala tartışmalıdır. Bazı olgulara göre gripal enfeksiyona benzer semptomları nedeniyle antibiyotik kullanımını takiben ortaya çıkan AGEP; ilaçlardan ziyade enfeksiyonlara bağlı oluşabilmektedir. Özellikle viral enfeksiyonların dissimine püstülozise neden olabileceğini vurgulayıp yayınladıkları üç olgudan birinde echo virus 30, birinde coxsaki virus A9 ve diğerinde de echo virus II'ye karşı immünglobulin M tipi nötralizan antikorları göstermişlerdir. Böylece geçici vireminin vaskülite yol açıp sekonder olarak püstüler köbner benzeri fenomeni indüklediği hipotezini savunmuşlardır (8). Bizim hastamızın da öyküsünde üst solunum yolu enfeksiyonu bulunmaktadır. Diğer taraftan Overall; septik odağın ortadan kaldırılmasının erüpsiyonu düzeltmediğine dikkati çekmiştir (10), Tan ve arkadaşları ise viral enfeksiyonun yanısıra bakteriyel enfeksiyonların da etyolojide rol oynayabileceğini bildirip olguların akut jeneralize püstüler bakterid olarak kabul edilmesi için bazı kriterlerin olması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu kriterler Tablo 1'de görülmektedir.

Bu olgularda belirgin antiDNase ve ASO titrelerinde yükseklik olduğu için etyolojide başlıca A grup streptokokların rol oynadığı düşünülmektedir. Streptokok ürünlerinin kan dolaşımına katılıp yüzeysel dermal damarlarda birikip direkt toksik etki ile komşu dokuya hasarın, nötrofiller için kemotaksise yol açmasına bağlı nonallerjik mekanizma ile püstüllerin oluştuğu belirtilmiştir. Bu tablonun nadir görülmesinin nedeni ise sadece belirli streptokok tiplerinin enfeksiyona yol açan toksinleri salgılaması olarak görülmektedir (10). Bizim hastamızda boğaz kültüründe üreme olmamış, ASO seviyesi normal olarak bulunmuştur.

AGEP'in etyolojisinde yer alan diğer bir faktör de ilaçlar olduğu ileri sürülmektedir (1,3-7). Sorumlu tutulan ilaçlar Tablo 2'de görülmektedir.

AGEP'in ilaç erüpsiyonları arasında yer almasının nedeni Mac Millan'a göre akut başlayan klinik tablonun ilaç kesimini takiben ani, sponian rezolüsyonu, beraberinde diğer ilaç reaksiyonu belirtilerinin varlığı ve diğer alternatif tanıların ekarte edilmesine bağlıdır (7). Bizim olgumuzda da yeni bir ilaç olarak linkomisin kullanım öyküsü vardı. Hastalarda ilaç alımını takiben klinik be-

Tablo 1. Akut generalize püstüler bakterid tanı kriterleri

- Boğaz ağrısı öyküsüyle birlikte streptokoklara karşı aşırı antikor cevabı
- * Antikor litresinde düşmeyle beraber döküntüde ani rezolüsyon
- * Sadece erüptif fazda, görülen orta derecede sistemik ateş
- * Antikor cevabı pik yaptıktan sonra yeni püstül formasyonunun olmaması

Tablo 2, AGEP etyolojisinde sorumlu tutulan ilaçlar

- * Beta Lak tam Antibiyotikler
- * Makrolidler
- * Pipemidik Asit
- Vankomisin
- * Nadaksoiol
- * Bufeksamak
- * Carbamazepin
- * Klobazam
- * Nifedipin
- * Asetaminofen
- * Kirildin
- * Suibitamin
- * Kloramfenikol
- * Piperazin
- * Primetamin
- * Furosemid
- * Oksitetrasiklin
- * Sefazolin, Sefradin
- * Meksiletin Hidroklord

liflilerin ortaya çıkışındaki lalenin periyod ortalama 5 gün gibi kısa bir süre olarak bulunmuştur. Bu süre antibakteriyel ilaçlarda ortalama 2.5 gün iken diğer ilaçlarda ortalama 18 gün olarak belirlenmiştir. Ayrıca ilacın ilk almımında latent periyodun 2-3 hafta olması "primer sensitizasyonu" gösterirken aynı ilacın ikinci kez almımından sonra bu sürenin iki güne kadar kısalması ise "recail fenomeni" olarak değerlendirilmektedir (1). Bizim hastamızda da iki haftalık latent periyod bulunması primer sensitizasyonu desteklemektedir.

AGEP klinik olarak 38°C ateş, halsizlik ve boğaz ağrısını takiben sıklıkla el ve ayaklardan başlayıp birkaç saat içinde tüm vücuda yayılan eritemli, ödemli zeminde yanma ve kaşıntı hissiyle beraber 5 mm'den küçük çaplı nonfolliküler yerleşimli 100'den fazla püstüllerle karakterize bir tablodur. Püstüllere ilaveten purpura, vezikül, bül, eritema multiforme benzeri hedef lezyonlar, mukoz membranların tutulumu gibi polimorfik lezyonların varlığı da tipiktir. Ateş ortalama 7 günde kaybolurken, püstüllerin ortalama süresi 9 gündür (4-30 gün). Lezyonlar sonuçta deskuamasyonla hızla sontan olarak düzelirler (1). Olgumuzda da tablo halsizlik, boğaz ağrısı ve 38.2°C ateşle birlikte ellerden başlayıp bir gün içinde tüm vücuda yayılan eritemli, ödemi zeminde kaşıntılı 2-3 mm'lik multiple nonfolliküler püstül-

ler, palpabl purpuralar ile kendini göstermiştir. Genital mukoza tutulumu olmasına rağmen oral mukoza tutulumu bulunmamıştır. Ateş 3 günde, püstüller ise 10 günde hızla düzelmıştır.

Hastalarda nötrofil ve eozinofillerin hakim olduğu hiperlökositoz, püstüllerin çıkışından sonra 4. günde pik yapıp ortalama 12 günde normale dönmektedir (1). Bizim olgumuzda ise hiperiökositoza rastlanmamıştır.

Klinik tabloya akut prerenal böbrek yetmezliği (%32), hipoalbümiemi (%50), hipokalsemi (%73) eşlik edebilmektedir. Hipokalseminin, genellikle hipoalbüminemi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Çünkü albumin seviyesinin düzeltilmesiyle kan kalsiyum düzeyinin de normal döndüğü gözlenmiştir (1). Nadiren de hipokalseminin, deri hastalığına sekonder olarak gelişen geçici malabsorbsiyona bağlı olabileceği düşünülmektedir (9). Olgumuzda da böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında geçici bir bozulma, hipoalbüminemi saptanmakla beraber kan kalsiyum düzeyi normal olarak bulunmuştur.

Püstüllerin bakteriyolojik incelemesinde %80 üreme olmakla birlikte, %20 olguda sıklıkla stafiokok, Clostridium perfringens ve saprofit basillere rastlanmaktadır (1). İlaveten bazı olgularda ASO litresinde, antiDNAse türesinde, Immunglobulin G ve A düzeylerinde, protein elektroforezinde ise alfa ve gama fraksiyonlarında yükseklik olduğu bildirilmiştir (10). Bu değerler bizini olgumuzda normal olarak saptanmıştır.

AGEP'in histopatolojik incelemesinde intradermal veya subcorneal püstüller ve çevrelerinde epidermal ödem; subkorneal kavitenin tabanını oluşturan granüler tabakada eozinofii infiltrasyonu, eozinofillerden oluşan intraepidermal abseler; papillalarda ödem; keratinositlerde depozitler; perivasküler polimorf mi veli lökosit ve eozinofii infiltrasyonları görülmektedir (1,3,10,11). Epidermis normal görünümde ya da psoriasisdeki hiperplazl olmadan spongiotik özellikte olup nadiren yer yer eritrosit korpuskülleri içerebilmektedir (1,10). Bizim olgumuzun da dermatopatolojik incelemesinde subkorneal eozinofii ve çoğu nötrofil içeren püstüller, epidermis's belirgin spongiotik vezikül içinde akantolitik diskeratotik hücreler, tek tük nekroze keratinositler görülmüştür. Hipokeratoz ve hafif hiperplaziyle birlikte iökositoklasik vaskülitte uyumlu bulgular saptanmıştır.

AGEP'in tedavisinde etyolojide rolü olduğu düşünülen ilacın kesilmesi yeterli olmakla birlikte bazı araştırmacılar 60 mg/gün dozunda prednizolone tedavisini de önermektedirler (9). Bizim olgumuzda da şüphelenilen ilaçlar kesilmiş ve oral antihistaminle beraber topik tedavi uygulanarak klinik tablonun düzelmesi sağlanabilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Roujeau JC, Biouloc-Soge P, Boureau C. Acute generalized exanthematous pustulosis. Arch Dermatol 1991; 127:1333-38.
2. Ogino A, Togom H, Takahashi C, Higuchi T. Generalized pustular toxic erythema: Pathogenetic relationship between pustules and epidermal appendage (Hair follicle or sweat duct). Acta Dermato Verier 1978; 58:257-61.
3. Staughton RCD, Roculand Payne CME, Harper JI, Michen HMC. Toxic pustuloderma-A new entity? journal of the Royal Society of Medicine Supplement 1984; 77(4):6-8,
4. Foyal J, Bernard P, Bonnectblanc JM. Pustuler eruption following administration of cefazoline: A second case report to the editor. J Am Acad Dermatol 1988; 3:571.
5. Lambert DG, Dalac S, Beer F, Chavannet P, Portier H. Acute generalized exanthematous pustuler dermatitis induced by ditiiazem. Br J Dermatol 1988; 118:308-9,
6. Kikuchi K, Tsunoda T, Togami H. Generalized drug eruption due to mexiletine hydrochloride topical provocation on previously involved skin. Contact Dermatitis 1991; 25:70-1.
7. Macmillan AL. Generalized pustular drug rash. Dermatológica 1973; 146:285-91.
8. Rouchouse B, Bonnefay M, Fallot B, Jacquelin L, Dimoux-Dime G, Claudy AL, Acute generalized exanthematous pustuler dermatitis and viral infection. Dermatológica 1986; 173:180-4,
9. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustuler psoriasis a clinical and epidemiological study of 104 cases. Br J Derm 1968; 80:771-93.
10. Tan H, Acute generalized pustular bacterid. Br J Derm 1974; 91:209-15,
11. Stevanovic DV. Pustular eruption with eosinophilic abscesses, Br J Dermatol 1971; 85:134-9.