



Akut Generalize Ekzantematöz Püstülozis

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

**Hikmet Tekin Nacaroğlu,
Demet Can**

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Alerji Ve Immunoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hikmet Tekin Nacaroğlu
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk
Alerji Ve Immunoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 411 63 19
E-posta: tekin212@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12.12.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2013

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by
Galenos Publishing.

ÖZET

Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), klinik olarak ani başlayan, ateşle birlikte tüm vücutta yaygın püstüller döküntü ile seyreden nadir bir dermatozdur. Vakaların %90'unda ilaç kullanım öyküsü mevcut olmakla birlikte etyopatogeneizde nadiren viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları da suçlanmaktadır. Klinik olarak eritemli zemin üzerinde, foliküler yerleşimli olmayan, çok sayıda steril püstülle karakterizedir. Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur, altta yatan nedenin ortadan kaldırılması ile spontan iyileşme gözlenir. Bu makalede AGEP'in etiyolojik, klinik ve histopatolojik özellikleri gözden geçirilmiştir. (Güncel Pediatri 2013; 11: 77-80)

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

SUMMARY

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a rare cutaneous rash characterized by the abrupt onset of a widespread generalized pustular rash 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. Nonfollicular eruptions on a erythematous surface spreading on a large scale are clinical features. There is no specific treatment when underlying cause cured spontaneous healing occurs. AGEP's etiology clinical and histopathologic characteristics are reviewed here. (Journal of Current Pediatrics 2013; 11: 77-80)

Key words: acute generalized exanthematous pustulosis, drug hypersensitivity, childhood

Giriş

Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), ilk kez 1980 yılında Beylot ve arkadaşları (1) tarafından "generalize püstüller psöriazise çok benzemekle birlikte sıklıkla ilaçlara bağlı olarak gelişen farklı bir püstüller ilaç erupsiyonu" olarak tanımlanmıştır (1,2). Sistemik ateşle birlikte eritemli ve ödemli zemin üzerinde çok sayıda püstüller lezyonlarla seyreden AGEP'in görülme sıklığı yılda 1-5:1.000.000'dur (3). European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions (EuroSCAR) çalışmasının ortaya koyduğu tanı skorlaması ile püstüller psoriasis başta olmak üzere diğer püstüller erupsiyonlardan ayırıcı tanısı yapılmıştır. Etiyolojisinde ilk sırada ilaçlar sıklıkla da antibiyotikler bildirilmekle birlikte viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları da suçlanmaktadır (2-5).

Etyoloji

Vakaların %90'unda ilaç kullanım öyküsü mevcuttur (1,2). 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 (1-5). Sistemik ilaçların dışında özellikle Parvovirüs B19, Cocksackie virüs B4, Epstein Barr virüsü, Sitomegalovirüs, Hepatit B virüsü gibi viral enfeksiyonlar ile Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumonia ve Escherichia coli gibi bakteriyel enfeksiyonlar, civa maruziyeti ve PUVA tedavisi AGEP etyolojisinde yer almaktadır (2-0).

Patogenez

AGEP'in patogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte yardımcı T hücreleri tarafından salınan sitokinlerin ve ilaca ya da enfeksiyona bağlı antijen-antikör komplekslerinin deride birikimi suçlanmaktadır. Vakaların çoğunda şüpheli ilacın topikal formuyla uygulanan yama testlerinin pozitif reaksiyon vermesi tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunun da hastalığın patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir (13). 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 kanıtlanmıştır (14). Halevy ve arkadaşlarının (14) yaptığı 102 serilik bir çalışmada etyopatogenezinde rol oynayan dört anahtar özellik üzerinde durulmuştur;

1- AGEP'li hastaların üçte birinde deride, püstül içinde ve dermiste eozinofil infiltrasyonu ile kanda eozinofili birlikte görülmektedir. Dokuda ve kanda eozinofil varlığı AGEP'in bir hipersensitivite reaksiyonu, büyük olasılıkla da ilaç ile ilişkili bir reaksiyon olduğunu gösteren bir bulgu olarak kabul edilmiştir. AGEP'deki bu eozinofili, IL-8/CXCL8 üreten T hücre klonlarının Th-2 cevabını artırmasıyla açıklanmıştır.

2- AGEP'de görülen nekrotik keratinosit varlığı diğer ilaç ile ilişkili erupsiyonlarda da bildirilmiştir. Bu nekrotik keratinositlerin sitotoksik ilaca spesifik T hücreler tarafından yapıldığı gösterilmiştir.

3- AGEP'de görülen nötrofilik inflamasyon ilaç reaksiyonlarında pek görülmez. Dermal nötrofil varlığı ilaca spesifik T hücre (CD4+ ve CD8+) tarafından salınan güçlü bir nötrofil kemoatraktan sitokin olan IL-8/CXCL8 varlığı ile açıklanmıştır. T hücrelerinden salınan IL8/CXCL8 tarafından üretilen faktörlerin, nötrofil apoptozisini azaltarak nötrofil yaşamını kolaylaştırmak yoluyla AGEP'teki steril püstüleri erupsiyonlara neden olduğu bildirilmiştir.

4- İlacın tetiklediği AGEP erupsiyonlarında görülen orta-derin dermal perivasküler infiltrasyon ve eritrosit ekstrasvazyonu da etyolojide ilaç hipersensivitesinin rol oynayabileceğini göstermektedir.

Klinik Bulgular

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 püstüleri 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 (11,12,14). Lezyonlar özellikle yüz ile beraber parmak aralarından başlar ve saatler içerisinde gövde ve ekstremitelere yayılır (4,14). Bazen püstüleri birleşir ve yalancı Nikolsky bulgusuna sebep olabilir (8,14). Hastalar yüzde oluşan ödem,

purpura, atipik olan hedef lezyonlar ve büller gibi diğer deri bulguları ile de gelebilir. Ancak genelde bu döküntüleri AGEP için tipik değildir. Olguların %25'inde muköz membranların tutulumu görülebilir ve genelde avuç içi ve ayak tabanları tutulmaz (9,11-4). Hastalarda genellikle 38°C ve üzerinde ateş görülür ve vakaların %80'ninde 7000/mm³ üzerinde olan nötrofili bulunur. Vakaların üçte birinde hafif eozinofili bildirilmiştir (2,4,12-14). Hastaların klinik bulguları on beş günden az bir süre içinde kendini sınırlar ve püstüleri döküntüleri deskuamasyon ile düzelir. Genellikle iç organlar tutulmamasına rağmen sekonder enfeksiyonlar sonucunda %5 civarında mortalite bildirilmiştir (14).

Histopatoloji

Histopatolojik incelemelerde intraepidermal ve/veya subkorneal spongiyiform püstüleri saptanır. Papiller dermiste ödem, vaskülit, perivasküler eozinofil infiltrasyonu ve fokal keratinosit nekrozu gözlenen diğer bulgulardır (4,9,15,16). İmmüfloresan çalışmalar genellikle nonspesifiktir (16).

Tanı

AGEP tanısı hastanın öyküsü ve klinik bulgulara göre konulur, histopatolojik bulgular ancak tanıyı desteklemeye yardımcı olur. Aynı zamanda tanıda kullanılmak üzere çok uluslu farmako-epidemiolojik vaka-kontrol çalışma grubu olan EuroSCAR tarafından oluşturulan AGEP tanı doğrulama skorlamasından da yararlanılabilir (14,19,20). AGEP tanısı için 8 ile 12 arasında alınan bir puan kesin tanı koydurucu olarak belirtilmiştir (Tablo 1). Patogenezinde 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 arkadaşları (13), Watsky (17) ve Beylot ve arkadaşları (18) AGEP vakalarının yaklaşık olarak %50'sinde yama testi ile pozitif sonuç elde etmişlerdir. Pozitif reaksiyonlarda klinik ve histolojik olarak benzer püstüleri lezyonlar görülür. Literatürde diltiazem hidroklorür ile ilişkili bildirilen AGEP olgusunda yama testi yapılan alanın dışında da klinik olarak benzer püstüleri lezyonların yayıldığı bildirilmiştir (16). Ülkemizden Özmen ve arkadaşlarının (21) yaptıkları çalışmada 6, 9, 11 ve 16 yaşındaki olgularda; sulbaktam-ampisilin, klindamisin, amikasin ve sefiksime kullanımı sonrası gelişen AGEP olguları bildirilmiş olup, bir olguda ampisilin ile yama testi pozitifliği göstermişlerdir. Yine antibiyotik dışı diğer ajanlarla tetiklenen AGEP olgularında da yama testi pozitifliği bildirilmiştir. Literatürde Poliak ve arkadaşları (22) tarafından radyokontrast madde kullanımı ile tetiklenen ve yama testi ile duyarlılığı gösterilen bir pediatrik olgu bildirilmiştir.

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	
Mukoza 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-spongiyofom ya da başka türlü tanımlanmış püstüller ya da papiller ödem olmaksızın subkorneal ve/veya intraepidermal spongiyofom ya da başka türlü tanımlanmış püstül varlığı	+2
Papiller ödemle birlikte spongiyofom subkorneal ve/veya intraepidermal püstüller	+3

Ayırıcı Tanı

AGEP'in ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken ilk hastalık püstüler psöriasis'tir. Klinik olarak psöriasis ve AGEP'teki püstüller ayırt edilemez. Histopatolojik olarak her iki hastalıkta da intraepidermal subkorneal püstüller gözlenir. Farklı olarak AGEP'de gösterilen eosinofil, nekrotik keratinosit, intersitisyel-dermal perivasküler infiltrat varlığı ve tortiyoze/dilate damar yokluğu püstüler psöriasis'te bulunmamaktadır. Ayrıca püstüler psöriasis'te farklı olarak dermiste papillomatosis ve akantoz vardır (5,15,22-26). Klinik olarak da AGEP, akut başlangıç göstermesi, öncesinde ilaç kullanımı olması ve püstüllerin ortalama 9 gün içinde kaybolması ile püstüler psöriasis'ten ayrılır (15). Non-foliküler püstülozis ile karakterize olan AGEP, foliküler püstüllerin gözlemlendiği (bakteriyel folikülit, fronkül, akne benzeri erüpsiyonlar, püstüler kontak dermatit, dermatofit enfeksiyonları, primer vesiküler ve sekonder püstülasyon gösteren viral ekzantem, impetigo, Sweet sendromu ve stafilokokal haşlanmış deri sendromu) hastalıklardan kolaylıkla ayrılabilir (25,26). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer iki hastalık da Sneddon-Wilkinson hastalığı (subkorneal püstülozis) ve subkorneal IgA dermatozudur. Bu hastalıklar subakut gelişen büyük püstüller olması ile AGEP'ten ayrılırlar (26). AGEP ve benzer hastalıkların ayırımı için EuroSCAR tarafından morfolojik özelliklere dayanılarak oluşturulan tanı doğrulama skorlamasında kullanılabilir (5,11,20,25,26).

Tedavi

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 yeterlidir (10,11,16-21).

Nadir olduğunu bildiğimiz bu kutanöz reaksiyonun pediatri pratiğinde sık kullandığımız ilaçlara bağlı olarak da ortaya çıkması nedeniyle, çocukluk döneminde görülen püstüler döküntülerin etiyolojisinde enfeksiyonlar kadar ilaç reaksiyonlarının da düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Kaynaklar

1. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases). *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:37-48.
2. 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.
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. 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.
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.
6. Trevisi P, Patrizi A, Neri I, Farina P. Toxic pustuloderma associated with azithromycin. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:280-81.
7. Davidovici BB, Naveh HP, Cagnano E, Halevy S; RegiSCAR Study Group. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) following intake of furosemide. *Harefuah* 2006;145:477-9.
8. Feio AB, Apetato M, Costa MM, Sá J, Alcantara J. Acute generalized exanthematous pustulosis due to Coxsackie B4 virus. *Acta Med Port* 1997;10:487-91.
9. Manzano S, Guggisberg D, Hammann C, Laubscher B. Acute generalized exanthematous pustulosis: first case associated with a Chlamydia pneumoniae infection. *Arch Pediatr* 2006; 13:1230.
10. Klein N, Hartmann M, Helmbold P, Enk A. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with recurrent urinary tract infections. *Hautarzt* 2009;60:226.
11. Momin SB, Del Rosso JQ, Michaels B, Mobini N. Acute generalized exanthematous pustulosis: an enigmatic drug-induced reaction. *Cutis* 2009;83:291.
12. Samel AD, Dellavalle RP, Mockenhaupt M, et al. Drug eruptions. www.uptodate.com. Accessed 02.01.2013.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Vicente-Calleja JM, Aguirre A, Landa N, Crespo V, González-Pérez R, Díaz-Pérez JL. Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltiazem: confirmation by patch testing. *Br J Dermatol* 1997;137:837-9.
17. Watsky K.L. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by metronidazole: the role of patch testing. *Arch Dermatol* 1999;135:93-4.
18. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin. Cutan. Med. Surg* 1996;15:244-9.
19. 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.
20. 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;157:989-96.
21. Ozmen S, Misirlioglu ED, Gurkan A, Arda N, Bostanci I. Is acute generalized exanthematous pustulosis an uncommon condition in childhood? *Allergy* 2010;65:1490-2.
22. Poliak N, Elias M, Cianferoni A, Treat J. Acute generalized exanthematous pustulosis: the first pediatric case caused by a contrast agent. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:242-3.
23. Belda Junior W, Ferolla AC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005;47:171-76.
24. Kaya A, Yıldız S, Balkan II, Eyvazov H, Bavunoglu I, Mert A. Acute generalized exanthematous pustulosis after ceftriaxone use resembling sepsis. *J Infect Chemother* 2012;18:112-4.
25. Cohen AD, Cagnano E, Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 2001;40:458-61.
26. Fernando SL. Acute generalised exanthematous pustulosis. *Australasian Journal of Dermatology* 2012;53:87-92.