

Akut generalizált exanthemás pustulosis két eset kapcsán

Acute generalized exanthematous pustulosis with two case reports

HANYECZ ANITA DR.¹, KINYÓ ÁGNES DR.¹, KÁLMÁN ENDRE DR.²,
GYULAI ROLLAND DR.¹

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹,
Pécs, Magyarország
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Patológiai Intézet²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az akut generalizált exanthemás pustulosis akutan jelentkező, lázzal, kiterjedt erythemával, oedemával, valamint nem follicularis elrendeződésű, különösen a hajlatokra és végtagok hajlító felszínére lokalizálódó, nagyszámú pustulaképződéssel járó kórkép, melyet a szerzők két beteg esete kapcsán ismertetnek. Kiváltásáért az esetek döntő többségében gyógyszer-, leggyakrabban antibiotikum-szedés tehető felelőssé. A prognózis jó, az etiológiai tényező elhagyásakor a bőrtünetek gyors regressziója várható.

Tárgyalásra kerülnek a betegség diagnosztikai kritériumai, ritkán fellépő, lehetséges szövődményei, a leggyakrabban kiváltó gyógyszerek és azok kóroki szerepét bizonyító vizsgálati lehetőségek, a differenciáldiagnosztikában fontosabb kórképek, továbbá a szerzők röviden összefoglalják a betegség háttérben álló, feltételezett immunológiai történéseket is.

Kulcsszavak:

akut generalizált exanthemás pustulosis -
adverz gyógyszerreakció

SUMMARY

Acute generalized exanthematous pustulosis is characterized by acute appearance of disseminated non follicular pustules on erythematous, oedematous background located dominantly on body fold regions and flexural surfaces, accompanied with fever. The disease is discussed by presenting two case reports. In the vast majority of cases it is caused by drugs, mainly by antibiotics. The prognosis is good, rapid resolution of skin symptoms takes places after withdrawing the evoking drug.

The diagnostic criteria, rare complications, the most common evoking drugs, diagnostic tools, and the main differential diagnoses are discussed, furthermore, the authors briefly summarize the possible immunological background of the disease.

Key words:

acute generalized exanthematous pustulosis -
adverse drug reaction

Az akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) elsőként Beylot és munkatársai írták le 1980-ban az akut generalizált pustulosis psoriasisra nagyban emlékeztető pustulosis jellegű gyógyszerreakcióként (1). Az AGEP akutan jelentkező, lázzal, kiterjedt erythemával, oedemával, valamint apró, nem follicularis elrendeződésű, különösen a hajlatokra és végtagok hajlító felszínére lokalizálódó, nagyszámú pustulaképződéssel járó kórkép. A betegség kiváltásáért az esetek döntő többségében gyógyszeres eredet, leggyakrabban antibiotikum-szedés tehető felelőssé. A prognózis jó, a pustulák a gyógyszer elhagyását követően, szupportív terápia mellett gyorsan regrediálnak (2).

Esetismertetés

I. beteg

A 64 éves nőbeteg testszerte jelentkező erythemás alapú, nagyszámú pustulák jelentkezése miatt került felvételre. Anamnézisében

polyvalens gyógyszer-, köztük ciprofloxacin-érzékenység szerepel, a bőrtünetek előtt 6 nappal uroinfekció miatt alkalmazott norfloxacin kezelés szerepel. A laboratóriumi vizsgálatokkal leukocytosis (16600/mm³), balratolt vérkép és mérsékelt emelkedett CRP érték volt észlelhető. A pustula leoltása kórokozót nem igazolt. Szöveti mintavétel nem történt.

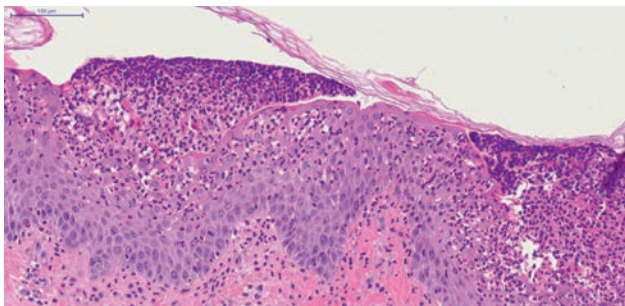
II. beteg

Az 50 éves férfibetegnél pharyngitis miatt indított amoxicillin/klavulánsav terápia kezdetét követően egy nappal erythroderma alakult ki, könyökhajlatban, combok hajlító felszínén, mellkason nagyszámú pustula megjelenésével kísértén (1. ábra). A beteg lázas állapotban került felvételre, laboratóriumi vizsgálatokkal leukocytosis (18800/mm³), balratolt vérkép, kifejezetten emelkedett LDH- és kreatininszint volt detektálható. A pustula leoltásából baktérium nem tenyésztett ki. A szövettani vizsgálat során a hámban kifejezett neutrophil spongiosis, eosinophil leukocyták, subcornealis pustulaképződés volt megfigyelhető. A papillaris dermisben a capillarisokban, illetve interstitialis jelleggel döntően granulocytákból álló reakció volt látható (2. ábra).



1. ábra

Axillaris hajlatban, felkar hajlító felszínén, erythaemás alapon nagyszámú, nem follicularis jellegű, konfluáló pustula (II. beteg)



2. ábra

A hámban kifejtett neutrophil spongiosis, eosinophilek, subcornealis pustulaképződés, a papillaris dermisben döntően granulocytákból álló reakció látható (HE, 20x)

Az AGEP diagnosztikus kritériumai ¹	1. beteg	2. beteg
1. Pustulák jelenléte	✓	✓
2. Erythema	✓	✓
3. Jellegzetes lokalizáció	Hajlító felszínek	Hajlító felszínek
4. Pustulák eltűnését követő hámlás	✓	✓
5. Akut megjelenés (≤10 nap)	6 nap	1 nap
6. Tünetek gyors regressziója (≤5 nap)	3 nap	5 nap
7. Láz (≥38 °C)	–	✓
8. Leukocytosis (≥7000/mm ³)	16600/mm ³	18800/mm ³
9. Jellegzetes szövettani kép	–	✓

1. táblázat

Sidoroff és mtsai. 2001

A kritériumok közül az I. esetben 7, a II. esetben 9 teljesül



3. ábra

Az alsó végtag hajlító felszínén a pustulák regresszióját követő hámlás (II. beteg)

A Sidoroff által leírt kritériumrendszer alapján (Sidoroff és mtsai., 2001) mindkét beteg esetében az AGEP diagnózisa került felállításra, az I. beteg a kritériumok közül 7, a II. beteg 9 kritériumnak felelt meg egyértelműen (1. táblázat). Szisztémás, nagy dózisú kortikoszteroid és lokális antiphlogisztikus terápia hatására a pustulák 3, illetve 5 nap alatt hámló maradványtüneteket hátrahagyva regrediáltak (3. ábra).

A későbbiekben a II. beteg esetében amoxicillin/klavulánsavval epikután tesztelés történt (20 mg/ml koncentrációban hidrofíl, illetve vazelin alapú készítményekben, 48 órás okklúzióban), melynek során mind a 48, mind pedig a 96 órás leolvasás során pozitív eredményt (izomorf reakció) kaptunk (4. ábra). A teszt egyértelmű pozitívítására tekintettel a 7. napon történő leolvasástól eltekintettünk.



4. ábra

Epikután tesztelés a II. beteg esetében
Balra: pozitív eredmény amoxicillin/klavulánsavval (20 mg/ml koncentrációban – fent hidrofíl, lent vazelin alapú készítményben).
Jobbra: negatív kontroll a vívőanyagokkal

Megbeszélés

Az AGEP akutan jelentkező, lázzal, kiterjedt oedemával, erythaemával kezdődő megbetegedés, melyet nagyszámú, döntően a hajlatokra és a végtagok hajlító felszínére lokalizálódó, nem folliculáris eloszlású, steril, <5mm átmérőjű pustula megjelenése követ. Ritkán erythaema multiforme-szerű target léziók, vesiculák, hólyagok és purpurák is előfordulhatnak (2, 3). Kezdeté típusosan igen gyors, általában 1-3 nappal a gyógyszer bevezetése után jelentkezik. Az esetek 25%-ában nyálkahártya érintettség előfordulhat, mely általában enyhe és csak egy lokalizációban észlelhető. A tenyerek, talpak általában megkíméltek. A pustulák időnként összefolyhatnak pseudo-Nikolsky jelenséget képezve. A folyamat önkorlátozó jellegű, a prognózis jó, a gyógyszer elhagyását követően a pustulák hámlás hátrahagyásával általában 1-2 héten belül felszívódnak. Szisztémás érintettség nem jellemző, de ritkán lymphadenopathia, hepatosplenomegalia, enyhe vesekárosodás előfordulhatnak, melyek szintén spontán gyógyulnak a kiváltó tényező eliminálását követően. Életet veszélyeztető állapot ritkán, leginkább szekunder infekció miatt jöhet létre. A mortalitás 5 % körül van (2, 4, 5).

A pustulák bakteriológiai és mycológiai vizsgálata jellemzően negatív (2). Neutrophilia a betegek 80%-ában észlelhető, kísérő eosinophiliával (30%) vagy anélkül (4, 5). A szövettani vizsgálat során neutrophil, illetve eosinophil leukocytákat tartalmazó subcornealis pustulák, epidermalis spongiosis, a papillaris dermis oedemája, polymorf perivascularis infiltrátum és a keratinocyták fokális nekrozisa észlelhető. Néhány esetben leukocytoclasticus vasculitistről is beszámolnak (2).

Az AGEP kiváltásában az esetek közel 90%-ában gyógyszerek tehetők felelőssé. Leggyakrabban antibiotikumok, főként béta-laktám antibiotikumok és makrolidek okozzák, de többek között kinolonok, tetracyclinek, aminoglikozidok, szulfonamidok, metronidazol, terbinafin, kalcium-csatorna-blokkolók, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, paracetamol, furosemid, carbamazepin kóroki szerepét is leírták (6). Az EuroSCAR (European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions) tanulmány kétféle mintázatot ír le a betegség kezdetével kapcsolatban. Az

antibiotikumokra adott reakció általában egy napon belül kezdődött, míg az összes többi gyógyszer esetében ezen időtartam átlagosan 11 nap volt. A különbség oka, illetve, hogy a háttérben esetleg előzetes szenzitizáció állhat-e, további vizsgálatok tárgyát képezik (7). Nem gyógyszeres eredetű, egyedi eseteket közöltek parvovírus B19 infekció, higany-, lakkexpozíció, illetve pókcsepés kapcsán (6).

Habár a betegség pathomechanizmusa nem teljesen tisztázott, számos elmélet létezik erre vonatkozóan. *Britschgi és mtsai.* T sejt-mediált mechanizmust feltételeznek, mely szerint az infiltráló gyógyszer-specifikus T sejtek nagymennyiségű neutrophil-aktiváló kemokint, CXCL8-t termelnek, neutrophil-gazdag gyulladási reakciót hozva létre. A T sejtek továbbá interferon- γ -t, interleukin-4-et és interleukin-5-öt is szekretálnak, melyek további eosinophil és neutrophil aggregációt váltanak ki. A T-helper sejtek valószínűleg a vesiculaképződésért, a cytotoxikus T sejtek a helyi szövetdestrukcióért, a neutrophil granulocyták pedig a steril pustulaképződésért tehető felelőssé (8, 9). Mindezen történéseket tehát feltehetően egy kezdeti szenzitizáció előzi meg, amely alapján az AGEP a késői típusú (IV/d) hiperszenzitivitási reakcióba sorolandó be (10). Egy másik lehetséges mechanizmus szerint gyógyszer vagy infekció által indukált antigén-antitest komplexek a komplement rendszert aktiválják, és ez okozza a neutrophilek kemotaxisát (11). Egy korábbi közleményben az AGEP és a HLA-B*51 allél közötti lehetséges kapcsolatról számolnak be, jelenleg azonban a betegség szigorúan HLA-függő entitása nem bizonyított (12, 13).

Mivel a patogenezisben a T sejtek központi szerepet játszanak, a kiváltó szer azonosításának lehetséges módjai a lymphocytá transzformációs teszt és az epikután tesztelés. Ez utóbbi során a feltételezett kiváltó gyógyszerrel az irodalomban ajánlott koncentrációban 48 órás okklúziót követően a 48. és 96. órában, valamint a 7. napon történik a leolvasás. II. betegünk esetében a *Brockow és mtsai.* által ajánlott amoxicillin tesztkoncentrációt (20 mg/ml) alkalmaztuk, azonban a fals reakciók elkerülése érdekében ajánlott több koncentráció tesztelése (ez amoxicillin esetében 2,5-25 mg/ml közötti tartományt jelent). Pozitív esetben az AGEP alapjelenségeihez hasonló, erythaemás ala-

	AGEP	Psoriasis pustulosa
Psoriasis az anamnézisben	Lehetséges	Többnyire igen
Lokalizáció	Döntően hajlatok	Generalizáltabb
Pustulák fennállásának ideje	Rövidebb	Hosszabb
Láz fennállásának ideje	Rövidebb	Hosszabb
Gyógyszeres anamnézis	Nagyon gyakori	Kevésbé gyakori
Arthritis	Ritka	30%-ban
Szövettan	Subcornealis/intraepidermalis pustulák, papillaris dermis oedemája, neutrofil-gazdag infiltrátum a dermisben	Subcornealis/intraepidermalis pustulák, papillomatosis, acanthosis, parakeratosis

2. táblázat

Az AGEP és az akut generalizált pustulosus psoriasis differenciáldiagnosztikája

pon megjelenő pustulák kialakulása várható. Az értékelést bővíti továbbá a pozitív epikután próbából vett minta szövettani vizsgálata, melyben az AGEP-nek megfelelő hisztológiai képet látunk (8, 14, 15, 16, 17, 18).

Differenciáldiagnosztikai szempontból a két kórkép hasonlósága miatt legfontosabb az akut generalizált pustulosis psoriasistól (von Zumbusch típus) történő elkülönítése. A szövettani vizsgálat során a dermisben vagy pustulákban lévő eosinophilek, nekrotikus keratinocyták, neutrophil dermalis infiltráció jelenléte, illetve az epidermalis psoriasiform eltérések hiánya jellemzőek az AGEP-re. A differenciáldiagnózisban a 2. táblázatban feltüntetett szempontok közti különbségek mind segítségünkre lehetnek. Fontos továbbá az AGEP DRESS-szindrómától (drug reaction, rash, eosinophilia, systemic symptoms), toxicus epidermalis necrolisistól, illetve subcornealis pustulosis dermatosistól (Sneddon-Wilkinson betegség) történő differenciálása (19).

Az akut generalizált exanthemás pustulosis ritkán előforduló, gyógyszer által kiváltott adverz reakció, melynek ismerete fontos a gyakorló bőrgyógyász számára. Mint ahogy azt II. bemutatott esetünkben láthattuk, a kiváltásért felelős gyógyszer azonosításának egyik lehetséges és egyszerűen kivitelezhető módja az epikután tesztelés. Differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet, azonban felismerve a kórképet és minél előbb elhagyva a kiváltó gyógyszert, a tünetek gyors regressziójára, jó prognózisra számíthatunk.

IRODALOM

1. Beylot C., Bioulac P., Doutre M. S.: Acute generalized exanthematous pustulosis (four cases). *Ann Dermatol Venereol* (1980) *107*, 37-48.
2. Roujeau J. C., Bioulac-Sage P., Bourseau C. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* (1991) *127*, 1333-1338.
3. Kim H. J., Jung K. D., Lee K. T. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis caused by diltiazem. *Ann Dermatol* (2011) *23*, 108-110.
4. Halevy S., Kardaun S. H., Davidovici B. és mtsai.: 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*, 1245-1252.
5. Sidoroff A., Halevy S., Bavinck J. N. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical pattern. *J Cutan Pathol* (2001) *28*, 113-119.
6. Lee D., Kang J. N., Hwang S. H. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by Parvovirus B19 infection. *Ann Dermatol* (2014) *26*(3), 399-400.
7. Sidoroff A., Dunant A., Viboud C. és mtsai.: Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): results of a multinational case-control study (EuroSCAR) *Br J Dermatol* (2007) *157*, 989-996.
8. Britschgi M., Steiner U. C., Schmid S. és mtsai.: T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* (2001) *107*, 1433-1441.
9. Britschgi M., Pichler W. J.: Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2002) *2*, 325-331.
10. Moreau A., Dompormartin A., Castel B. és mtsai.: Drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis with positive patch tests. *Int J Dermatol* (1995) *34*, 263-266.
11. Beylot C., Doutre M. S., Beylot-Barry M.: Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* (1996) *15*, 244-249.
12. Bernard P., Lizeveaux-Parneix V., Miosecc V. és mtsai.: HLA et prédisposition génétique dans les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) et dans les exanthèmes maculopapuleux (EMP). *Ann Dermatol Venereol* (1995) *122*, 38-39.
13. Pavlos R., Mallal S., Ostrov D. és mtsai.: Fever, rash and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2014) *2*(1), 21-33.
14. Lazarov A., Livni E., Halevy S.: Generalized pustular drug eruption: confirmation by in vitro test. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (1998) *10*, 36-41.
15. Wolkenstein P., Chosidow O., Flechet M. L. és mtsai.: Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnsons syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* (1996) *35*, 234-236.
16. Vicente-Calleja J. M., Aguirre A., Landa N. és mtsai.: Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltiazem: confirmation by patch testing. *Br J Dermatol* (1997) *137*, 837-839.
17. Brockow K., Garvey L. H., Aberer W. és mtsai.: Skin test concentrations for systemically administered drugs – ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* (2013) *68*(6), 702-712.
18. Naisbitt D.: Drug hypersensitivity reactions in the skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. *Toxicology* (2004) *194*, 179-196.
19. Alkhachroum A. M., Kazzaz N.: A case of acute generalized exanthematous pustulosis associated with polyarteritis nodosa, responding to systemic steroids. *J Community Hosp Intern Med Perspect* (2015) *5*(2), 10.3402/jchimp.v5.26645.

Érkezett: 2015. 06. 11.

Közlésre elfogadva: 2015. 06. 15.