

# Amoksisilin-klavulanik aside bağlı gelişen akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) olgusu

## A case of acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) induced by amoxicillin-clavulanic acid

Elif ŞENBABA<sup>1</sup>, Ferhat ÇATAL<sup>1</sup>, Erdem TOPAL<sup>1</sup>, Halime ERMIŞTEKİN<sup>1</sup>, Fatma İlknur VAROL<sup>1</sup>, Nusret AKPOLAT<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Division of Pediatric Allergy and Asthma, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Inonu University, Turgut Ozal Medical Center, Malatya, Turkey

### ÖZ

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), eritematöz zemin üzerinde küçük, steril püstüller ile karakterize nadir görülen bir deri reaksiyonudur. Etyolojide başlıca antibiyotikler olmak üzere en sık ilaçlar yer almaktadır. Hastalığın tanısı, "European Severe Cutaneous Adverse Reactions (EuroSCAR)" çalışma grubunun belirlemiş olduğu skorlama sistemi ile konulmaktadır. Dört yaşında erkek hasta, eritematöz zemin üzerinde çok sayıda püstüller döküntü şikayetiyle başvurdu ve hastanın iki gündür amoksisilin + klavulanik asit kullanımı öyküsü mevcuttu. Hastanın püstüller lezyonlarından biyopsi örneği alındı. Hastanın klinik özellikleri ile biyopsi örneğinin incelenmesi sonucu EuroSCAR skorlamasına göre AGEP tanısı konuldu. Bu olguyu sunmamızdaki amacımız AGEP'in çocuk yaş grubunda nadiren görülebildiğini vurgulamak, hastalığın klinik özelliklerini, tanı ve tedavisini gözden geçirmektir.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:45-49*)

**Anahtar kelimeler:** AGEP, amoksisilin, steril

Geliş Tarihi: 07/08/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 19/10/2013

### ABSTRACT

Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) is a rare skin reaction characterized by sterile, small pustules on the erythematous background. Drugs, especially antibiotics are major caustic factors in etiology. The diagnosis of disease is made by the scoring system which determined by "European Severe Cutaneous Adverse Reactions (EuroSCAR)"s' working group. The four-year-old patient applied with the complaint of numerous pustular skin eruptions on the erythematous background and had the history of amoxicillin-clavulanic acid treatment which was given two days ago. The biopsy samples were taken from pustular lesions. The diagnosis of AGEP was made according to EuroSCAR score, evaluating clinical feature and the histopathological examination of the biopsy sample. In this presentation, we aimed to emphasize that AGEP can rarely be seen in childhood age and to review the clinical properties, diagnosis and treatment of disease.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:45-49*)

**Key words:** AGEP, amoxicillin, steril

Received: 07/08/2013 • Accepted: 19/10/2013

## GİRİŞ

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), ateş ve lökositozun eşlik ettiği, ödemli eritematöz zemin üzerinde, hızla gelişen çok sayıda nonfolliküler steril püstüller ile karakterize bir hastalıktır. Akut jeneralize ekzantematöz püstülozisin %90'ından fazlasında başlıca antibiyotikler olmak üzere ilaçlar sorumlu iken viral infeksiyonlar, örümcek ısırığı, cıva maruziyeti de etyolojide yer almaktadır<sup>[1]</sup>. İlaçlar içerisinde en sık ampicilin, amoksisilin, kinolonlar, prestinomisin, terbinafin, sülfonamidler ve diltiazem yer almaktadır<sup>[2]</sup>. Hastalığın tanısı "European Severe Cutaneous Adverse Reactions (EuroSCAR)" çalışma grubunun belirlemiş olduğu skorlama sistemiyle konulmaktadır<sup>[2]</sup>. Hastalık iyi prognozlu olup mortalitesi %5'tir<sup>[3]</sup>. Genellikle yetişkinleri tutan bu tablo pediatrik yaş grubunda oldukça nadir görülür<sup>[4]</sup>. Bu olguyu sunmamızdaki amacımız, AGEP'in nadir de olsa çocuk yaş grubunda görülebildiğini vurgulamak, hastalığın klinik özellikleri, tanı ve tedavisini gözden geçirmektir.

Bu hastanın sunulması için hasta ve ebeveyninden "bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.

## OLGU SUNUMU

Dört yaşında erkek hasta bir gün önce başlayan özellikle fleksural bölgelerde yoğunlaşan eritematöz zemin üzerinde küçük kırmızı renkli, kaşıntılı püstül ile başvurdu. Hastaya iki gün önce akut üst solunum yolu infeksiyonu tanısıyla amoksisilin + klavulanik asit tedavisi başlanılmıştı. Hasta daha önce üst solunum yolu infeksiyonu nedeniyle amoksisilin + klavulanik asit tedavisi almıştı ve herhangi bir şikayeti olmamıştı. Hastanın kendisinde, ailesinde allerjik hastalık öyküsü ve ilaç allerjisi öyküsü yoktu. Hastanın fiziki incelemesinde; vücut ağırlığı 18 kg (75-90 p), boy: 103 cm (50-75 p), kalp tepe atımı 94 atım/dakika, dakika solunum sayısı; 28 ve ateşi 38.7°C idi. El ve ayaklarında, aksiller ve intergluteal bölgelerinde eritemli zemin üzerinde çok sayıda, 2-3 mm çapında püstüller ve papüler lezyonları mevcuttu (Resim 1). Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu ve mukozal tutulum saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde; beyaz küre sayısı

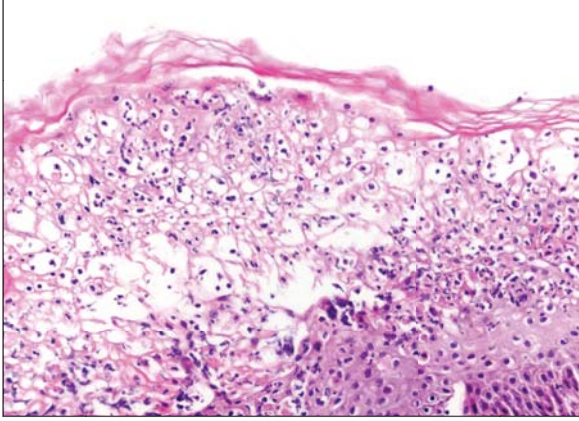


**Resim 1. Fleksural bölgede eritematöz zemin üzerinde püstüller lezyonlar.**

9100/mm<sup>3</sup>, mutlak nötrofil sayısı 6900/mm<sup>3</sup>, total eozinofil sayısı 200/mm<sup>3</sup> (%1.8), C-reaktif protein: 9.36 mg/dL, AST: 31 U/L, ALT: 18 U/L, BUN: 7 mg/dL, kreatinin: 0.49 mg/dL, sodyum: 133 mmol/L, potasyum 4.3 mmol/L ve kalsiyum: 9.7 mg/dL idi. Hasta, amoksisilin + klavulanik aside bağı gelişen AGEP ön tanısı düşünülerek yatırıldı. Lezyondan biyopsi ve kültür örneği alındı. Amoksisilin + klavulanik asit tedavisi kesilip, antihistaminik ve 1 mg/kg/gün dozunda sistemik steroid tedavisi başlandı. İzleminin dördüncü gününde lezyonları solmaya başladı ve yedinci günde parmaklarında deskuamasyon gelişti (Resim 2). Lezyondan alınan kültür sonucu steril kaldı. Biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde; subkorneal püstül, epidermiste şiddetli nötrofil egzozitozu ve ödem tespit edil-



**Resim 2. Parmak uçlarında deskuamasyon.**



**Resim 3. Subkorneal püstül, epidermiste şiddetli nötrofil egzositozu ve ödem.**

di (Resim 3, HE, X200). Hasta, dört hafta sonra amoksisilin + klavulanik asit ile yama testi yapmak üzere çağrıldı. Amoksisilin + klavulanik asidin granülür formu, %0.9 SF ile %30'luk konsantrasyonda hazırlandı. Hazırlanan solüsyon alüminyum diske emdirildi ("Finn chamber") ve negatif kontrol ile birlikte (%0.9 SF) hastanın sırtına yapıştırıldı. 48. saate alüminyum disk çıkarıldı ve 72. saatte bakılan reaksiyon yanıtı negatifti. Hastaya, mevcut klinik bulgu ve histopatolojik incelemesi sonucunda EuroSCAR değerlendirme sistemine göre 10 puan ile kesin AGEP tanısı konuldu. Hastanın 12. gününde lezyonları tamamen iyileşti.

#### TARTIŞMA

AGEP klinikte ateşin eşlik ettiği, kaşıntılı eritematöz zeminde gelişen çok sayıda küçük (< 5 mm) nonfolliküler steril püstüllerle karakterizedir<sup>[3]</sup>. Deri lezyonları genellikle kıvrım alanlarında bulunmaktadır. Hastaların %20'sinde hafif, noneroziv mukozal tutulum bulunmakla birlikte, iç organ tutulumu nadirdir<sup>[3]</sup>. Akut jeneralize ekzematöz püstülozisin %90'ından fazlasında başlıca antibiyotikler olmak üzere ilaçlar sorumludur<sup>[2]</sup>. Akut jeneralize ekzematöz püstülozisin etyolojisinde ilaçlar dışında viral infeksiyonlar, cıvaya maruziyet, radyasyon ve örümcek sokması da yer almaktadır<sup>[1,5]</sup>. Akut jeneralize ekzematöz püstülozise neden olan ilaçlar içerisinde antibiyotiklerin sıklığı %65 olup beta-laktam grubu antibiyotikler %80'inden sorumludurlar<sup>[6]</sup>.

Viral etkenlerden ise enterovirüs, adenovirüs, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs ve hepatit B virüsü AGEP ile ilişkili bulunan virüslerdir<sup>[6]</sup>. Olgumuzda ise etyolojide viral infeksiyon ekarte edilemedi ancak hem önceden sorumlu ilacı kullanma hikayesinin olması, lezyonların süresi ve AGEP'in seyri yönünden hem de literatür verilerine bakarak bu olguda AGEP'in amoksisilin-klavulanik asit ile ilişkili olduğu düşünüldü.

AGEP çoğunlukla yetişkin yaş grubunda görülmekle birlikte son yıllarda çocuk yaş grubunda da bildirilmeye başlandı<sup>[8,9]</sup>. Akut jeneralize ekzematöz püstülozis genelde etyolojik ajanla karşılaştıktan sonra ilk 2-3 gün içinde (1-5 gün) gelişmektedir<sup>[2]</sup>. "EuroSCAR"ın yapmış olduğu çalışmada AGEP gelişimi için geçen süre ilaçtan ilaca farklılık göstermektedir<sup>[2]</sup>. Bu çalışmada özellikle amoksisilin ve pristinamisin ile AGEP'in daha kısa sürede geliştiği rapor edilmiştir<sup>[10]</sup>. Lezyonlar çıktıktan sonra ortalama 9.7 gün devam etmektedir ve çoğunluğu 15 gün içerisinde deskuamasyon ile düzelmektedir<sup>[2,11]</sup>. Olgumuzda ise amoksisilin + klavulanik asit tedavisinin ikinci gününde lezyonlar ortaya çıkmıştı, dördüncü gününde deskuamasyon başlamıştı ve 12. gününde tamamen iyileşmişti.

Günümüzde AGEP tanısı EuroSCAR çalışma grubunun belirlemiş olduğu beş kriterden oluşan skorlama sistemi kullanılarak konulmaktadır. Bu kriterler yaygın ödematöz eritemli zemin üzerinde çok sayıda, küçük, çoğunlukla nonfolliküler püstül varlığı, histopatolojik bulgular, ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), kan nötrofil sayısı ( $\geq 7000/\text{mm}^3$ ) ve akut gelişen püstüllerin 15 gün içinde kendiliğinden düzelmesini içermektedir. Histopatolojik değerlendirme ise spongioform süperfisyal püstül, papiller ödem, eozinofili ile beraber polimorf perivasküler infiltrasyon, lökoklastik vaskülit ve keratonisitlerde fokal nekroz bulgularını içermektedir. EuroSCAR'ın skorlama sistemine göre 0 puan AGEP değil, 1-4 puan arası olası AGEP, 5-7 puan arası muhtemelen AGEP ve 8-12 puan arası kesin AGEP olarak değerlendirilmektedir (Tablo 1)<sup>[12]</sup>. Olgumuzun fizik muayenesinde eritemli zemin üzerinde özellikle kıvrım alanlarında çok

**Tablo 1. AGEP tanısı için kullanılan EuroSCAR skorlama sistemi**

Klinik bulgular	Skor
<b>Morfoloji</b>	
Püstül	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
Eritem	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
Dağılım	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
Postpüstüler deskuamasyon	
Evet	+1
Hayır	0
<b>Seyir</b>	
Mukozal tutulum	
Evet	-2
Hayır	0
Akut başlangıç ( $\leq 10$ gün)	
Evet	0
Hayır	-2
İyileşme ( $\leq 15$ gün)	
Evet	0
Hayır	-4
Ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	
Evet	+1
Hayır	0
Nötrofil sayısı $\geq 7000/\text{mm}^3$	
Evet	+1
Hayır	0
<b>Histoloji</b>	
Başka hastalık	-10
Histolojik bulgu yok	0
Polimorfonükleer hücrelerin ekzositozu	+1
Nonspongioform intradermal ve/veya subkorneal püstül	+2
Spongioform subkorneal ve/veya intradermal püstüller ile birlikte papiller ödemin olması	+3

Alınan puanların yorumu: Olası AGEP: 1-4 puan, Muhtemel AGEP: 5-7 puan, Kesin AGEP: 8-12.

sayıda püstül vardı, ateşi  $38.7^{\circ}\text{C}$ , lezyonlar akut olarak başlamış ve 15 gün içinde deskuamasyon ile iyileşmişti. Biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde; subkorneal püstül, epidermiste şiddetli nötrofil egzositozu ve ödem bulguları mevcuttu. Olgumuza EuroSCAR skorlama sistemine göre 10 puan ile kesin AGEP tanısı konuldu.

AGEP patogeneğinde yardımcı T hücrelerinden salınan sitokinler ve immünkompleks birikimi suçlanmaktadır<sup>[13]</sup>. İlaç ilişkili AGEP tanısı için atopi yama testi kullanılabilir<sup>[14]</sup>. Wolkenstein ve arkadaşları AGEP tanısı koydukları 14 hastanın yarısında atopi yama testinin pozitif olduğunu rapor etmişlerdir<sup>[15]</sup>. Barbaud ve arkadaşları AGEP'li hastaların %58'inde yama testini pozitif bulmuşlardır<sup>[16]</sup>. Olgumuzda ise dört hafta sonra yaptığımız yama testini negatif bulduk. Bu nedenle de AGEP tanısı için şüpheli allerjenle yapılan atopi yama testinin pozitif bulunması tanı için değerliyken, negatif bulunması tanıyı dışlamamaktadır.

AGEP ayırıcı tanısında başta akut püstüler psöriyazis olmak üzere, subkorneal püstüler dermatoz, püstüler vaskülit, toksik epidermal nekrozis ve DRESS yer almaktadır<sup>[12]</sup>. Püstüllerin klinik olarak akut püstüler psöriyazis ile AGEP arasında ayırımını yapmak zordur. AGEP'de püstüllerin ve ateşin süresi akut püstüler psöriyazisten daha kısadır. AGEP'de püstüllerin devam süresi ortalama 9.4 gün iken, akut püstüler psöriyaziste ise 37 gündür. Ateşin görülme süresi AGEP'te ortalama 7.5 gün iken püstüler psöriyaziste 16.1 gündür<sup>[11]</sup>. Olgumuzda ateş üç gün sürdü ve döküntü 12. günde tamamen kayboldu.

Tedavi genellikle semptomlara yönelik olarak yapılmaktadır. Etken olan ilaç kesilmeli, lezyonların yaygınlığına ve hastanın genel durumuna göre antihistaminikler ve/veya sistemik kortikosteroidler kullanılabilir<sup>[17]</sup>. Olgumuza antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi verdik.

Sonuç olarak, AGEP çocuklarda nadir görülen, etyolojisinde de sıklıkla ilaçların yer aldığı T hücre aracılı bir ilaç reaksiyonudur. Hastalık genelde iyi prognozlu olup, ağırlıklı olarak fleksural bölgelerde, eritamatoz zemin üzerinde steril püstüllerle seyretmektedir. Bu nedenle de ilaç alımı sonrası püstüler döküntüsü gelişen hastaların ayırıcı tanısında AGEP de düşünülmalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Choi MJ, Kim HS, Park HJ, Park CJ, Lee JD, Lee JY, et al. Clinicopathologic manifestations of 36 korean patients with acute generalized exanthematous pustulosis: a case series and review of the literature. *Ann Dermatol* 2010;22:163-9.
2. Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:322-8.
3. Fernando SL. Acute generalised exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol* 2012;53:87-92.
4. Uğşal Ü. Çocuklarda görülen ilaç döküntüleri. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007;1:15-20.
5. George J, De D, Mahajan R, Saikia UN, Kanwar AJ. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by gemcitabine. *Int J Dermatol*. 2013 Apr 28. doi: 10.1111/ij.1365-4632.2012.005781.
6. 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.
7. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-8.
8. Van der Meulen M, van Veen L, van der Lely N. Acute generalised exanthematous pustulosis in a 2-year-old girl following treatment with amoxicillin. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2004;148:2030-2.
9. Lee UH, Yang JH, Choi JC, Chun DK. Acute generalized exanthematous pustulosis in a six-year-old boy. *J Dermatol* 2004;31:497-9.
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;157:989-96.
11. Meadows KP, Egan CA, Vanderhooft S. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), an uncommon condition in children: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2000;17:399-402.
12. 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.
13. Söğüt A, Yılmaz Ö, Yıldırım Ş, Özen S, Temiz P, Yüksel H. Amoksisilin-klavulanata bağlı akut yaygın ekzantematöz püstüloz. *Türk Ped Arşivi* 2010;45:150-2.
14. Arochena L, Zafra MP, Fariña MC, Del Pozo V, Fernández-Nieto M. Acute generalized exanthematic pustulosis due to ibuprofen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:386-7.
15. Wölkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dume 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.
16. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. Toxidermies group of the French Society of Dermatology. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555-62.
17. Sarıfakıoğlu E, Güleç E, Seçkin D. Penisiline bağlı olarak gelişen akut generalize ekzantematöz püstüloz: olgu sunumu. *TÜRKDERM* 2002;36:213-6.