

Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση μετά από λήψη σιπροφλοξασίνης: Περιγραφή περίπτωσης και σύντομη ιστορική αναδρομή

Κορφίτης Χ.

Ράλλης Ε.

Βέρρος Κ.

Ρηγόπουλος Δ.

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική Νοσοκομείου "Α. Συγγρός", Αθήνα

Δερματολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Δερματολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική Νοσοκομείου "Α. Συγγρός", Αθήνα

Περίληψη

Η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση είναι μια δερματική αντίδραση που οφείλεται συνήθως στη λήψη κάποιου φαρμάκου. Το εξάνθημα εμφανίζει αιφνίδια έναρξη, συνοδεύεται από πυρετό και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη στείρων μη θυλακικών φλυκταινιδίων σε ερυθματώδες δέρμα. Παρουσιάζουμε το τρίτο περιστατικό οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης μετά από λήψη σιπροφλοξασίνης.

Ciprofloxacin-induced Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Case Report and Brief History Review

Korfitis C., Rallis E., Verros C, Rigopoulos D.

Summary

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a common cutaneous reaction pattern related to medication administration in most cases. The eruption is of sudden onset, accompanied by fever and is characterized by the development of sterile miliary pustules over erythematous skin. We present the third case of ciprofloxacin-induced AGEP.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, σιπροφλοξασίνη, φαρμακευτικό εξάνθημα

KEY WORDS • Acute generalized exanthematous pustulosis, ciprofloxacin, drug eruption

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), επίσης γνωστή και ως τοξικό φλυκταινόδερμα (toxic pustuloderma), χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη ταχέως εξελισσόμενων εκτεταμένων πολλαπλών στείρων, μη θυλακικών φλυκταινιδίων πάνω σε ερυθματώδη βάση που συνοδεύεται από πυρετό. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της AGEP είναι ακόμη άγνωστοι και αρκετοί αιτιολογικοί παράγοντες έχουν αναφερθεί.

Η σιπροφλοξασίνη είναι ένα αντιβιοτικό ευρείας χρήσης που ανήκει στην κατηγορία των φθοριοκινολονών. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μικροβιακών λοιμώξεων όπως σε πνευμονία, βρογχίτιδα, τυφοειδή πυρετό καθώς και σε λοιμώξεις των οστών, αρθρώσεων, δέρματος, προστάτη και των ουροφόρων οδών.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας 54 ετών χωρίς προηγούμενο ιστορικό ψωρίασης προσήλθε στην κλινική μας εξαιτίας της εμφά-

νισης γενικευμένου φλυκταινώδους εξανθήματος που συνοδευόταν από πυρετό (38,5°C). Λίγες μέρες νωρίτερα, σύμφωνα με το ιστορικό του ασθενή, είχε διαγνωσθεί ότι έπασχε από κυστίτιδα για την οποία ξεκίνησε αγωγή με σιπροφλοξασίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως απ' το στόμα. 72 ώρες μετά την έναρξη της αγωγής παρουσίασε διάχυτο ερυθηματώδες εξάνθημα στην κοιλιακή χώρα, το οποίο μέσα σε λίγες ώρες επεκτάθηκε στη ράχη και στα άκρα. Μερικές βλάβες προσομοίαζαν με "στόχο" όπως στο πολύμορφο ερύθημα, αλλά στην πλειοψηφία τους εμφανίζονταν ως μη θυλακικά φλυκταινίδια διαμέτρου μικρότερης από 5 mm πάνω σε ερυθματώδη βάση. Τα φλυκταινίδια έσπαζαν αφήνοντας περιοχές με απολέπιση (Εικόνες 1, 2), ενώ το σημείο Nikolsky ήταν αρνητικό. Δεν παρατηρήθηκε συμμετοχή των βλεννογόνων.

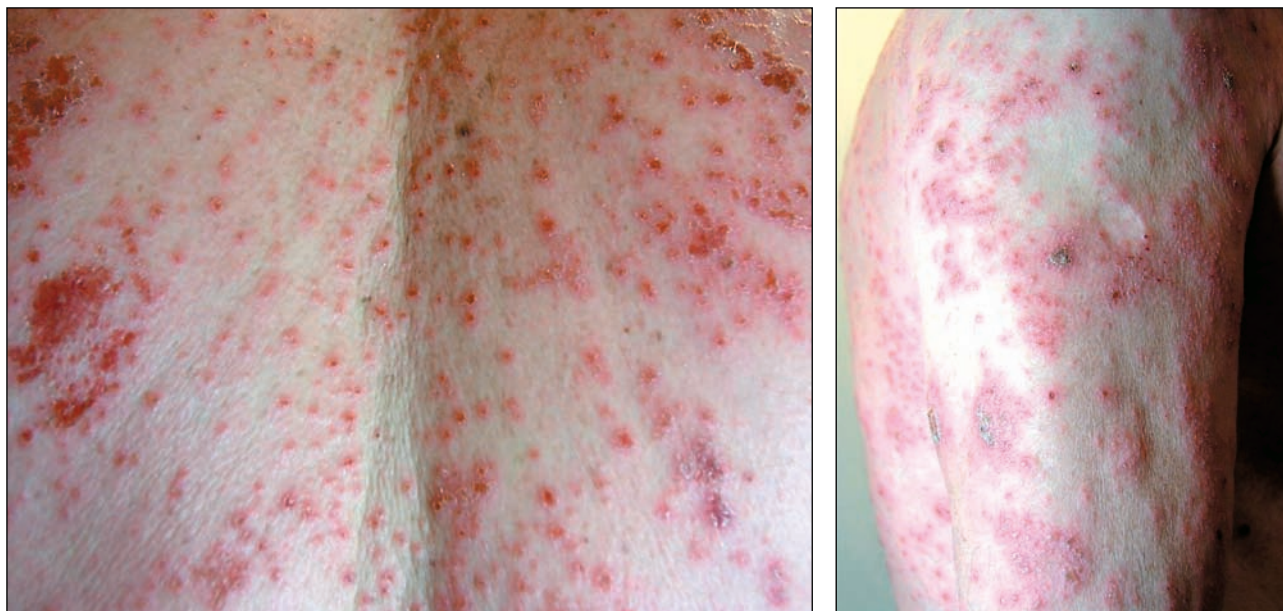
Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν λευκοκυττάρωση με ουδετεροφιλία ($7,5 \times 10^9/L$) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) 80 mg/L (φυσιολογικές τιμές ΦΤ <12 mg/L). Η σιπροφλοξασίνη διακόπηκε και 30 mg ημερησίως πρεδνιζόνης χορηγήθηκαν, ενώ ελήφθη ιστοτεμάχιο δέρματος από την κοιλιακή χώρα. Η ιστολογική εξέταση έδειξε την παρουσία υποκεράτιας ενδοεπιδερμικής φλύκταινας με ήπια σπογγίωση στα όρια της και παρουσία ουδετεροφίλων πλησίον των φλυκταινών. Το θηλώδες χόριο ήταν οίδηματώδες με παρουσία φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης ενώ πωσινόφιλα παρατηρούνταν περιαιγειακά. Τα κλινικά και ιστολογικά ευρήματα ήταν συμβατά με AGEP. Η πρεδνιζόνη τότε μειώθηκε σταδιακά μέχρι διακοπής και το εξάνθημα υποχώρησε μέσα σε 10 μέρες χωρίς υποτροπή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το AGEP πιθανόν περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Baker και Ryan¹ το 1968, όταν απομόνωσαν 5 περιστατικά ανάμεσα σε 104 ασθενείς με γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση. Αυτοί οι ασθενείς είχαν ένα οξύ και σύντομο επεισόδιο χωρίς υποτροπή ή προηγούμενο ιστορικό ψωρίασης. Οι συγγραφείς αναφέρθηκαν σ' αυτές τις περιπτώσεις σαν "εξανθηματική φλυκταινώδης ψωρίαση" (exanthematic pustular psoriasis) και υπέθεσαν ότι λοιμώξεις ή φάρμακα μπορεί να είχαν παίξει ρόλο στην παθογένεση της νόσου τους. Το 1973 ο Macmillan περιέγραψε μια παρόμοια περίπτωση και την ονόμασε "φλυκταινώδες εξάνθημα εκ φαρμάκου" (drug-induced pustular rash).²

Το εξάνθημα της AGEP έχει οξεία, αιφνίδια έναρξη και συνήθως εμφανίζεται μέσα σε 5 ημέρες από την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, όπως στο περιστατικό που περιγράφουμε. Μερικοί ασθενείς αναφέρουν προηγούμενο ιστορικό ψωρίασης και παρόμοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σαν ψωρίαση εκλυθείσα από φάρμακα. Η πορεία και εξέλιξη της AGEP διαφέρει από της φλυκταινώδους ψωρίασης, παρότι ασθενείς με ψωρίαση θα μπορούσαν να έχουν αυξημένο κίνδυνο γι' αυτό το είδος φαρμακευτικής αντίδρασης.

Το 1980 οι Beylot και συν.³ πρότειναν τα κριτήρια που έκαναν δυνατή τη διάκριση μεταξύ AGEP και φλυκταινώδους ψωρίασης. Εισήγαγαν τον όρο "pustulose exanthematique aigue generalisee" για να περιγράψουν φλυκταινώδη εξανθήματα με τα παρακάτω χαρα-



Εικόνες 1, 2 – Ερυθματώδεις πλάκες με μη θυλακικά στείρα φλυκταινίδια στη ράχη του ασθενή (Εικόνα 1) και στο δεξί του χέρι (Εικόνα 2).

κτηριστικά: οξεία έναρξη σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό ψωρίασης, μετά από λήψη φαρμάκου ή κατόπιν λοίμωξης και με αυτόματα ίαση. Επίσης ύπαρξη μη θυλακικών υποκεράτιων φλυκταινών μαζί με αγγείτιδα του χορίου στην ιστοπαθολογική μελέτη.

Το 1991 οι Roujeau και συν.⁴ σε μια αναδρομική μελέτη 63 περιπτώσεων διέκριναν την AGEP από τη φλυκταινώδη ψωρίαση βασιζόμενοι στη φαρμακευτική αιτιολογία του AGEP. Από τότε πολλά φάρμακα και άλλοι παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ως αίτια AGEP μεταξύ των οποίων αντιβιοτικά,⁵⁻⁸ αντιμυκητιασικά,^{9,10} η διλτιαζέμη,¹¹ ιοί¹²⁻¹⁴ και η φωτοχημειοθεραπεία.¹⁵ Οι κινολόνες έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση AGEP μόνο σε 4 περιπτώσεις. Δυο περιστατικά ανέφεραν την σιπροφλοξασίνη,^{16,17} ένα την νορφλοξασίνη⁸ και ένα την οφλοξασίνη¹⁸ ως αίτια.

Η επιβεβαίωση του εάν ένα δεδομένο φάρμακο είναι υπεύθυνο για μια φαρμακευτική αντίδραση είναι δύσκολη υπόθεση. Συνήθως απαιτεί τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, την ενδελεχή κλινική εξέταση, πληροφορίες σχετικά με τα χορηγούμενα φάρμακα, ιστολογικές εξετάσεις και μπορεί να χρειαστεί *in vitro* δοκιμασίες και δοκιμασίες επαναπρόκλησης.¹⁶ Ωστόσο σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις οι επιδερμικές δοκιμασίες, όπως patch και prick test, είτε δεν είναι εφικτές, είτε ενέχουν κινδύνους.^{19,20}

Στην παρούσα περίπτωση το ιστορικό της λήψης φαρμάκου καθώς και τα κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα ήταν συμβατά με AGEP. Χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης των Sidoroff et al²¹ το εν λόγω περιστατικό χαρακτηρίζεται ως βέβαια AGEP (definite). Η AGEP θα πρέπει να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση σε κάθε περίπτωση οξέος γενικευμένου φλυκταινώδους εξανθήματος και η διακοπή του ύποπτου παράγοντα μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή περιττών θεραπευτικών μέτρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis: a clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968; 80:771-793.
- Macmillan AL. Generalised pustular drug rash. *Dermatologica* 1973; 146:285-291.
- Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Pustuloses exanthematiques aiguës generalisées: a propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1980; 107:37-48.
- Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127:1333-1338.
- Grieco T, Cantisani C, Innocenzi D et al. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by piperacillin/tazobactam. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:732-733.
- Valois M, Phillips EJ, Shear NH et al. Clindamycin-associated acute generalized exanthematous pustulosis. *Contact Dermatitis* 2003; 48:169.
- De Their F, Blondeel A, Song M. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by amoxicilline with clavulanate. *Contact Dermatitis* 2001; 44:114-115.
- Shelley ED, Shelley WB. The subcorneal pustular drug eruption: An example induced by norfloxacin. *Cutis* 1988; 42:24-27.
- Greco M, Plantin P. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by terbinafine with involuntary positive reintroduction. *Eur J Dermatol* 2005; 15:116.
- Beltraminelli HS, Lerch M, Arnold A et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2005; 152:780-783.
- Jan V, Machet L, Gironet N et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by diltiazem: value of patch testing. *Dermatology* 1998; 197:274-275.
- Haro-Gabaldon V, Sanchez-Sanchez-Vizcaino J, Ruiz-Avila P et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with cytomegalovirus infection. *Int J Dermatol* 1996; 35:735-737.
- Feio AB, Apetato M, Costa MM et al. Acute generalized exanthematous pustulosis due to Cocksackie B4 virus. *Acta Med Port* 1997; 10:487-491.
- Janier M, Jayle D, Laloux S et al. Acute generalized exanthematous pustulosis accompanied by manifestations simulating infectious mononucleosis. *Ann Dermatol Venereol* 1985; 112:719-720.
- Yip J, Sheehan-Dare R, Cotterill J. Toxic pustuloderma due to PUVA treatment. *Br J Dermatol* 1991; 125:401-402.
- Hausermann P, Scherer K, Weber M et al. Ciprofloxacin-induced acute generalized exanthematous pustulosis mimicking bullous drug eruption confirmed by a positive patch test. *Dermatology* 2005; 211:277-280.
- Sanchez Sanchez-Vizcaino J, Haro Gabaldon V, Galvez Moreno M et al. Pustulosis exantematica generalizada aguda: A proposito de dos casos inducidos por diltiazem y ciprofloxacin. *Actas Dermosifiliogr* 1994; 85:243-245.
- Tsuda S, Kato K, Karashima T et al. Toxic pustuloderma induced by ofloxacin. *Acta Derm Venereol* 1993; 73:382-384.
- Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 2003; 139:1181-1183.
- Rallis E, Balatsouras D, Kouskousis C et al. Drug eruptions in children with ENT infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:53-57.
- Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:113-119.

Αλληλογραφία: Χ. Κορφίτης

Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
Ι. Δραγούμη 5, Καισαριανή, ΤΚ 16121
e-mail: ckorfitis@gmail.com

Αντιπιτυριδική καινοτομία.

Αποτελέσματα που διαρκούν
6 εβδομάδες χωρίς
υποτροπή.

KERIUM

Αντιπιτυριδικό σαμπουάν εντατικής
περιποίησης και μικροαπολέπισης

Απομακρύνει την επίμονη πιτυρίδα μέσω
μικροαπολέπισης στις ρίζες.

- > LHA™: δραστικό συστατικό με 7 φορές πιο ισχυρή κερατολυτική δράση από το σαλικυλικό οξύ.
- > Τεχνολογία επικεντρωμένη στη ρίζα, που αντιμετωπίζει την αιτία της πιτυρίδας.

Αποτελεσματικότητα που διαρκεί 6 εβδομάδες μετά
την αγωγή*.

- > Ρυθμίζει την απολέπιση του τριχωτού της κεφαλής.
- > Εξουδετερώνει τον κνησμό.

Εξαιρετική ανοχή και καλλυντικές ιδιότητες.

- > 7 στους 10** χρήστες προτιμούν το KERIUM.
- > Αφήνει τα μαλλιά απαλά και λαμπερά.

*2 τυφλές κλινικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε 90 άτομα με έντονη πιτυρίδα και κνησμό, εκ των οποίων τα 60 ακολούθησαν αγωγή με KERIUM Antipelluculaire Intensif και τα 30 με KERIUM Antipelluculaire Καθημερινής Χρήσης. Χρήση δύο φορές την εβδομάδα.

**Τεστ χρήσης πραγματοποιήθηκαν σε 480 γυναίκες και άνδρες με πιτυρίδα. Προτίμηση σε σχέση με το συνθιμισμένο σαμπουάν.

