Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

MUDr. Alena Stumpfová

Kožní oddělení, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) je vzácné, závažné onemocnění kůže vyznačující se rychle progredujícími nefolikulárně vázanými sterilními pustulami na erytémovém podkladu. Vzniká převážně jako reakce na nový lék do několika hodin až dnů po nasazení a hojí se zhruba do dvou týdnů po jeho vysazení. V některých případech byla vypořádována souvislost mezi mutací genu pro antagonistu interleukinu 36 (IL-36Ra), cytokinu hrajícím úlohu v protizánětlivé odpovědi, a vývojem generalizované pustulární erupce v závislosti na užití nového léku (1). Tato kazuistika pojednává o pacientovi, u kterého se onemocnění vyskytlo v souvislosti s užíváním solifenacinu. Stanovit diagnózu se nám podařilo až s určitou latencí, neboť nástup symptomů byl nestandardně pomalý, bez vyjádřených celkových příznaků. Nebyla zde ani zprvu jasná příčinná farmakologická anamnéza charakteristického vyvolávajícího léku.

Klíčová slova: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, poléková reakce, nežádoucí účinek, solifenacin.

Acute generalised exantematous pustulosis

Acute generalised exantematous pustulosis (AGEP) is a rare, severe skin condition characterised by acute onset of sterile pustules. It is triggered mainly by new medication and resolves approximately 2 weeks after its withdrawal. It seems to be a connection between mutation of interleukin 36 antagonist receptor (IL-36Ra) and development of generalised pustular eruption after intake of new medication in some cases (1). This case reports AGEP caused by solifenacin. It took us longer time to set the right diagnosis as in the beginning the clinical features were not quite clear and, moreover, the onset of the symptoms was slower. Also there was no specific medication that could trigger the skin disease of AGEP.

Key words: acute generalised exantematous pustulosis, drug reaction, adverse event, solifenacin.

Úvod

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (také známá jako generalizovaná pustulární erupce či toxická pustulóza) patří do skupiny kožních hypersenzitivních syndromů – reakcí vznikajících nadměrnou imunologickou odpovědí na cizí látku. V případě AGEP jsou nejčastějším etiologickým agens léky (až v 90 %), méně často infekce (coxsackie virus, cytomegalovirus, parvovirus B19, *Chlamydia pneumoniae*, *E. coli*), v americké literatuře byly popsány i případy způsobené kontaktní alergií (např. po rtuti) nebo po kousnutí pavoukem (2). U dětí může AGEP vzniknout i jako reakce po očkování (3). Teoreticky může AGEP vyvolat jakýkoliv nově

nasazený lék, většinou to jsou však antibiotika (betalaktamy, makrolidy, klindamycin), antiepileptika (terbinafin), antiepileptika, antimalarika, blokátory kalciového kanálu, nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy či bylinné přípravky. Onemocnění se vyskytuje převážně v dospělém věku, minimálně u dětí (3). Z patogenetického hlediska se jedná o sterilní neutrofilní zánět zprostředkovaný T-buněčnou populací (imunitní reakce typu IV). Ačkoliv přesná genetická dispozice pro AGEP není známá, v některých případech byla vypořádána souvislost mutace v genu IL-36RN kódující receptor pro antagonistu interleukinu 36 (IL-36Ra) s vývojem generalizované pustulární erupce v závislosti na nově nasaze-

ném léku. IL-36Ra má zásadní protizánětlivou funkci – blokuje proinflamatorní cytokiny IL-36α, IL-36β, IL-36γ, jeho mutací tak dochází k nekontrolovatelné produkci dalších prozánětlivých cytokinů a chemokinů indukujících apoptózu keratinocytů (perforin, granzym B, granulysin) následovanou vznikem subkorneálních vesikul. Jiné prozánětlivé cytokiny a chemokiny (IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, IL-17, tumor necrosis alfa aj.) zvyšují migraci a aktivaci neutrofilů. Asi u 30 % pacientů je přítomna eozinofilie způsobená T-buňkami produkovaným IL-5 (1).

Klinický obraz AGEP je charakteristický svým průběhem i objektivním nálezem. Exantém začíná erytémem a edémem obličeje či flexurálních

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Alena Stumpfová, alena.stumpfova@kzcr.cz
Kožní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem
Sociální péče 3 316/12A, 401 13 Ústí nad Labem

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2018; 12(1): 40–42
Článek přijat redakcí: 3. 7. 2017
Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2017

oblastí a rychle se šíří na ostatní oblasti těla. Následuje výsev četných drobných sterilních pustul, které subjektivně pálí a svědí. Mohou být přítomny febrilie nad 38 °C s jinými doprovodnými celkovými příznaky. Laboratorně je přítomna leukocytóza s neutrofilii, někdy i s eozinofilii. Po vysazení léku či odeznění vyvolávající příčiny dochází do 10–14 dnů ke kompletnímu zhojení (3).

Popis případu

75letý muž byl hospitalizován ve dnech 14. 9.–30. 9. 2014 na Kožním oddělení MNUL pro progredující erytém s otokem genitálu a následným výsevem generalizovaného pustulózního exantému. V anamnéze uváděl kontaktní alergii na neomycin, tixocortol, resorcin, framykoin a lanolin, zjištěnou před desítkami let, nepamatoval si však okolnosti zjištění ani důvod provedení epikutánních testů v minulosti. Pacient byl důchodce a kouřil dlouhodobě 5 cigaret denně, stran kožních onemocnění s negativní rodinnou anamnézou. V době přijetí k hospitalizaci užíval celkově Dapril (lisinopril) 10 mg tbl. 1x denně a Nitrepres (nitrendipin) 20 mg tbl. 1x denně k léčbě arteriální hypertenze, pro benigní hyperplazii prostaty užíval lék Urizia (solifenacin 6 mg + tamsulosin 0,4 mg) tbl. 1x denně. S jinými interními chorobami se ve stejnou dobu neléčil. Jeho známá předchozí kožní anamnéza zahrnovala léčbu dyshidrotického ekzému dlaní a plosků v roce 2009–2010. Ve stejné době byla zjištěna elevace cIgE 819 kU/l (0–150 kU/l) a v opakovaných rutinních epikutánních testech kontaktní alergie pouze na tixocortol. Na doporučené alergologické vyšetření se nedostavil, neboť projevy dyshidrózy se po roční léčbě zhojily bez recidiv.

Onemocnění AGEP vzniklo začátkem září 2014. Dne 4. 9. 2014 byl pacient vyšetřen u spádového dermatologa pro několik dní trvající erozi na dorzu penisu s mírným okolním erytémem. Provedené serologie lues (TPHA) a HIV 1,2 byly negativní. Doporučená lokální léčba Imacort krémem neúčinkovala, proto se po třech dnech dostavil v rámci víkendové služby k akutnímu vyšetření na Kožní oddělení MNUL. Při vyšetření byl objektivně na dorzu penisu patrný erytém s edémem, na žaludu oválná eroze velikosti 1,2 × 0,8 mm, spodina bez povlaku, inguinální uzliny byly nehmátelné. Pacient byl afebrilní. Negoval rizikový pohlavní styk, žil dlouhodobě s manželkou. Po

změně lokální terapie na Fucidin H krém však ke zlepšení nedošlo, následující den se opět dostavil akutně pro progresi vícečetných erozí na genitálu, subjektivně udával pálení projevů i skrota. Dysurie či uretrální sekreci negoval. Pro podezření na herpetickou infekci mu byla empiricky nasazena terapie aciclovirem, kterou užíval do 13. 9. 2014 – tento den opět přišel akutně pro výrazný difúzní otok penisu, skrota a okolí, s tvorbou ragád na preputiu. Docházelo i k šíření erytému na stehna a do podbřišku. Pacientovi byl nasazen Zodac tbl. (cetirizin) 1x denně a tentýž den byl vyšetřen urologem. Pro residuum v močovém měchýři byl zaveden močový katetr a nasazen Aescin tbl. (escin) perorálně. Následující den 14. 9. 2014 byl hospitalizován na Kožním oddělení k dovyšetření a léčbě.

V den přijetí byla mimo výše zmíněného lokálního nálezu v perigenitální oblasti pozorována již i neostře ohraničená erytematózní ložiska na krku a v obličeji, bez cervikální, axilární či inguinální lymfadenopatie. Pacient byl nadále bez teplot a celkových příznaků. Ve vstupní laboratoři byla nalezena leukocytóza ($15,1 \times 10^9/l$) s neutrofilii (74,5 %) a eozinofilii (5,5 %), bez elevace CRP (3,9 mg/l) a zvýšené celkové IgE 194 kU/l (norma 0–150). Byly prokázány pouze anamnestické titry viru herpes simplex 1,2 ve třídě IgG, protilátky IgM byly negativní stejně jako zopakovaný odběr TPHA. Ze stěru z eroze na glans penis byl kultivačně prokázán *hemolytický kmen Escherichia coli* a *Staphylococcus koagulanznegativní*, mykologická kultivace téhož stěru byla negativní. Pro asymptomatickou močovou infekci *Escherichia coli* hemolytický kmen byl pacient přeléčen dle citlivosti perorálně Ofloxinem (ofloxacinum) 200 mg tbl. 2x denně po dobu 7 dnů. Během hospitalizace kožní nálezy progredovaly, docházelo ke vzniku splývajících erytemových ploch, postiženy byly oblasti trupu, končetin, krku a obličeje. Od 15. 9. 2014 proto byla zahájena celková kortikosteroidní terapie Prednisolem (prednisolum) v úvodní dávce 60 mg tbl. denně p.o. Pro progresi exantému dne 16. 9. 2014 byl aplikován Solu-Medrol (methylprednisolon) 80 mg inj. i.m. Přes celkovou kortikoidní léčbu došlo k výsevu pustul zprvu v oblasti třísel a břicha, později i na celém trupu a končetinách. K verifikaci diagnózy byla provedena kožní probatorní excize s histologickým vyšetřením z oblasti pravého třísla, dle které se jednalo o akutní superficiální dermatitis s převažujícími, v různé úrovni situo-

Obr. 1. 17. 9. 2014

Obr. 2. 17. 9. 2014

vanými vezikulami až pustulami, mohlo se jednat o AGEP, resp. lékový exantém tohoto typu. Po obdržení výsledku bylo pátráno po nově nasazených lécích. Pacient udával, že začátkem srpna 2014 byla provedena výměna celkové terapie v léčbě hyperplazie prostaty. Nově užíval lék Urizia (solifenacin/tamsulosin) výměnou za dříve dlouhodobě užívaný Omnic Tocas (tamsulosin). Medikaci jsme opět vyměnili do původního stavu, lék Urizia byl vysazen. Progrese exantému se poté pozastavila, původní projevy se hojily pozánětlivou deskvamací, erytemová ložiska pozvolna probledla se zanecháním pozánětlivých hyperpigmentací. Lokálně bylo hojení podpořeno aplikací topických kortikosteroidů, emoliencií, v době pustulace vysychavými obklady. Pacient byl propuštěn dne 30. 9. 2014 do péče spádového dermatologa. Bylo doporučeno vyšetření v alergologické ambulanci. Celkovou kortikoidní léčbu užíval v sestupném dávkování po dobu dalšího týdne po propuštění. Následně byl pacient zcela zhojen, dle námi dostupných informací bez recidiv.

Diskuze

Ačkoliv klinický obraz AGEP je ve stadiu pustulace charakteristický a stanovení diagnózy v této fázi není obtížné, určit správnou diagnózu v době prvních příznaků nebylo v případě našeho pacienta jednoznačné. Typický exantém nastoupil s latencí více jak 14 dnů od prvních kožních obtíží, pacient byl navíc po celou dobu bez celkových příznaků. V diferenciální diagnóze bylo zprvu zapotřebí vyloučit pohlavně přenosné nemoci a nemoci přenášené se pohlavním stykem (syfilis, *ulcus molle*, lymphogranuloma venereum, herpes genitalis), neinfekční i infekční balanopostitidy. Vzhledem k anamnesticky udávané polyvalentní kontaktní alergii jsme také uvažovali o diagnóze kontaktní alergické dermatitidy, dále i kontaktní iritační dermatitidy nebo mikrobiálního ekzému. Po výsevu generalizovaných erytémových ploch s pustulami byla volba diagnózy jasnější. Kromě AGEP jsme museli vyloučit také generalizovanou pustulózní psoriázu von Zumbuschova typu (GPP), v čemž pomohlo histologické vyšetření kožní probatorní excize. Laboratorně zachycená leukocytóza s neutrofilii a eozinofilii měla hodnotu konfirmační. Eliminovali jsme i toxickou epidermální nekrolýzu v rámci overlap syndromu. AGEP

může také imitovat léková reakce s eozinofilii a systémovými symptomy (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms = DRESS). Naš pacient však nevykazoval známky poškození jater či ledvin ani zvětšené uzliny s atypickými lymfocyty v periferní krvi.

Zásadní roli v určení správné diagnózy mělo v tomto případě histologické vyšetření kožní probatorní excize, přičemž první nejčastěji zvažovanou diagnózou v diferenciální rozvaze byla GPP. U AGEP se v histologickém obraze nachází v epidermis malé pustuly s neutrofilny doprovázené spongiózou, papilární dermis je edematózní a je přítomen perivaskulární a intersticiální neutrofilní infiltrát s menším počtem eozinofilů. Naproti tomu charakteristický histologický rys u GPP tvoří spongiformní Kogojovy pustuly (agregáty neutrofilů mezi degenerovanými a oploštělými keratinocyty v Malpighiho vrstvě tvořící subkorneální makropustuly). Dále se v epidermis nachází psoriasiformní změny (akantóza, parakeratóza, hyperkeratóza a prodloužené rete ridges), četné neutrofilny migrující z papilárních kapilár do epidermis a perivaskulární lymfocytární infiltrát v horní dermis.

Kauzální léčba AGEP zahrnuje vysazení vyvolávajícího léku či příčiny, celková i lokální terapie je symptomatická. Lokálně se aplikují

kortikoidy, emolienca, dezinficiencia, vysychavé obklady. Celkové příznaky se tlumí nesteroidními antiflogistiky, analgetiky, důležitá je hydratace a výživa pacienta. Nejednoznačný je v literatuře přístup k celkové léčbě kortikosteroidy. Na jedné straně jsou uvedeny jako jeden z vyvolávajících léků AGEP, na druhé straně urychlují hojení kůže po odstranění či odeznění vyvolávajících příčin.

Závěr

Naš pacient užíval dlouhodobě několik let preparát s tamsulosinem – Omnic Tocas, v srpnu roku 2014 (přesnou dataci si nepamatoval) byl tamsulosin vyměněn za kombinovaný preparát Urizia (solifenacin/tamsulosin). Po jeho vysazení došlo postupně ke zhojení kožního nálezu. Souvislost vzniku AGEP proto přičítáme solifenacinu. Mezi kožními nežádoucími účinky vypočítávanými během dvojité zaslepených klinických studií provedených při vývoji přípravku Urizia byly u solifenacinu zaznamenány méně často suchost kůže, vzácně svědění kůže, velmi vzácně se objevila kopřivka, angioedém a erythema exsudativum multiforme Hebrae. Toto je první dosud publikovaný případ AGEP po solifenacinu. Nežádoucí účinek byl hlášen Státnímu úřadu pro kontrolu léčiv.

LITERATURA

1. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(8): 1214. DOI: 10.3390/ijms17081214. ISSN 1422-0067. Dostupné také z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/8/1214>.
2. Burgin S. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *The Journal of Family Practice* [online]. [cit. 2017-06-04]. Dostupné z: <http://www.mdedge.com/jfponline/dsm/10034/dermatology/acute-generalized-exanthematous-pustulosis>
3. Paller AS, Mancini AJ. *Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2016: s. 482.
4. Sidoroff A. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). UpToDate [online]. 2017, [cit. 2017-06-04]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/acute-generalized-exanthematous-pustulosis-agep/pr>.
5. Rivas O, Sambucety S, Morales GR de, Paredes P, Prieda R. Acute generalized exanthematous pustulosis due to dextromethorphan. *Dermatology Online Journal*. 2013; 19(10). DOI: 20030.

6. Bahuguna A. Acute generalized exanthematous pustulosis: A rare side effect of a common over-the-counter drug, Acetylsalicylic acid. *Indian Dermatology Online Journal*. 2013; 4(3): 231–. DOI: 10.4103/2229-5178.115529. ISSN 2229-5178. Dostupné také z: <http://www.idoj.in/text.asp?2013/4/3/231/115529>
7. SPC – Souhrn údajů o přípravku Urizia. 2013. Dostupné také z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0197782&tab=texts>.