

# Hidroksiklorokin Tetiklediği Akut Generalize Ekzantematöz Püstülozis: Literatür Eşliğinde Bir Olgu

## Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Hydroxychloroquine: Case Report and a Review of the Literature

<sup>1</sup>Erdal Bodakçı, <sup>1</sup>Nazife Şule Yaşar Bilge, <sup>2</sup>Ersoy Acer, <sup>3</sup>Deniz Arık, <sup>1</sup>Timuçin Kaşifoğlu

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
<sup>3</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Özet:** Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), genel olarak ilaç ilişkili bir reaksiyon olup, ödemli eritem zemininde akut gelişen, folliküler olmayan, steril püstüller ile karakterize bir tablodur. Hidroksiklorokin (HCQ), antimalaryal bir ilaç olup romatizmal ve dermatolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve AGEP'in nadir nedenlerinden biridir. 44 yaşında kadın hasta romatoid artrit nedeni hidroksiklorokin alırken gelişen AGEP, HCQ'nin kesilmesi ve steroid tedavisinin başlanması ile düzeldi. Bu olgudaki amacımız romatoloji pratiğinde sık kullanılan bir ilaç olan HCQ kullanımı sonrası gelişebilecek oldukça nadir istenmeyen bir durum olan AGEP ile ilişkili farkındalığı arttırmak ve bu istenmeyen etkinin yönetimini belirlemek.

**Anahtar Kelimeler:** Akut generalize ekzantematöz püstülozis, Hidroksiklorokin

**Abstract:** Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a clinical reaction pattern that is generally drug induced and characterized by acute, nonfollicular sterile pustules on a background of edematous erythema. Hydroxychloroquine (HCQ) is an antimalarial drug which is widely used in dermatologic and rheumatologic diseases and reported as a rare cause of AGEP. A 44 years old female patient developed AGEP while receiving HCQ for rheumatoid arthritis and resolved after cessation of HCQ and starting steroid therapy. The aim of this case is to raise the awareness about AGEP which is an uncommon and undesired effect of HCQ; a widely used drug in rheumatology practice.

**Keywords:** Acute generalized exanthematous pustulosis, Hydroxychloroquine

**ORCID ID of the authors:** E.B. 0000-0002-0402-1525, N.Ş.Y.B. 0000-0002-0783-1072, E.A. 0000-0002-6041-6636, D.A. 0000-0003-0905-2731, T.K. 0000-0003-2544-8648

Received 31.05.2019

Accepted 07.08.2019

Online published 08.08.2019

**Correspondence:** Erdal BODAKÇI- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: [drebodakci@gmail.com](mailto:drebodakci@gmail.com)

**Cite this article as:**

Bodakci E, Yasar Bilge NS, Acer E, Arik D, Kasifoglu T. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Hydroxychloroquine: Case Report and a Review of the Literature, Osmangazi Journal of Medicine, 2020;42(2): 249-253

**Doi:** 10.20515/otd.573188

## 1. Giriş

Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), sistemik ateşle birlikte, eritemli ve ödemli zemin üzerinde çok sayıda püstüller lezyonlarla seyreden, ender görülen kutanöz bir reaksiyondur (1). Mukoza ve iç organ tutulumu çok hafiftir ya da yoktur. Etiyolojide en sık ilaçlar daha sonrada viral enfeksiyonlar suçlanmaktadır. AGEP'in yıllık görülme sıklığı 1-5/milyon olarak rapor edilmiştir (2). Yüksek ateş ve artmış nötrofil sayısı ile akut başlayan hastalık, tipik histopatolojik bulgulara sahiptir ve yaklaşık onbeş gün içinde spontan iyileşme gösterir (2). Hastalığa özgü spesifik bir tedavi yoktur ama dirençli olgularda steroid tedavisi ile lezyonlar geriler.

Hidroksiklorokin (HCQ), antimalaryal bir ilaç olup romatolojik ve dermatolojik hastalıklarda sık kullanılır. İmmunomodulator ve anti-inflamatuvar özellikleri vardır. Burada romatoid artrit (RA) tanısı ile izlenen, HCQ başlandıktan 3 hafta sonra püstüller, kaşıntılı döküntüler ile başlayan ve klinik, patolojik bulgularla AGEP tanısı konan hastayı nadir görülmesi nedeniyle sunmayı amaçladık.

## 2. Olgu

Yaklaşık altı aydır eklemelerinde ağrı ve şişlik yakınması olan kırk dört yaşındaki kadın hastanın, fizik muayenesinde her iki el bileği ve ayak bileğinde artrit saptandı. Romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitriline protein antikoru (AGPA) negatif olmasına rağmen, simetrik poliartiküler hastalık varlığı nedeniyle seronegatif RA olabileceği düşünüldü.

Metotreksat 10 mg/hafta, prednizolon 5 mg/gün tedavisi başlandı. Bu tedavi ile ilk 2 ay şikayetleri gerileyen hastanın tedavinin 3.

ayında şikayetlerinin tekrar artması üzerine tedaviye HCQ 200 mg/gün eklendi. Hasta HCQ'nun başlanmasından üç hafta sonra yüz, gövde ve ekstremitelerde kaşıntılı, eritemli döküntüler nedeniyle ile başvurdu. Fizik muayenesinde, tüm vücutta yaygın, özellikle gövde, ekstremiteler ve genital bölgesinde yoğunlaşmış eritemli zemin üzerinde çok sayıda folliküler olmayan püstüller lezyonlar mevcuttu (Resim 1). Hastanın mukozalarında lezyon saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Sorgulamasında kendisi ve ailesinde psöriyazis öyküsü yoktu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 11.0 g/dl, hematokrit: % 37, beyaz küre 14.700/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 12.490 mm<sup>3</sup>, trombosit: 176.000 mm<sup>3</sup>, C-reaktif protein: 181 mg/L (0-5.0), eritrosit sedimentasyon hızı 59 mm/saat (0-20) olarak saptandı. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları normaldi. Antinükleer antikor, anti-SSA, anti-SSB ve anti-dsDNA, Sitomegalovirüs, Epstein Barr virüs, kızamıkçık, toksoplazmozis ve viral hepatit serolojileri negatifti. Bacaktaki lezyonlarından alınan punch biyopsisinin histopatolojik incelemesinde epidermiste subkorneal püstül oluşumu, papiller dermiste ödem, üst dermiste lenfositik infiltrasyon izlendi. Bu bulgulara dayanarak, hastaya HCQ ile indüklenen AGEP teşhisi kondu. EuroSCAR skoru ile 10 puan olarak AGEP tanısı kesinleşen hastanın HCQ stoplandı, tedavisine intravenöz metilprednizolon 100 mg/gün eklendi. Antihistaminik ve topikal nemlendirici tedavisi başlandı. Tedavinin 7. gününde püstüller lezyonları iyileşmeye başladı, yaygın eritemi ve kaşıntısı azaldı. Tedavinin 10. gününde deskuamasyonla birlikte ciltte iyileşme görüldü (Resim 2-3). Tedavinin 20. gününde tüm lezyonları kayboldu.



**Resim 1.** Eritemli zemin üzerinde folliküler olmayan, steril püstüller



**Resim 2.** Tedavinin 10. gününde sırtta deskuamasyon



**Resim 3.** Tedavinin 10. gününde yüzde deskuamasyonla lezyonların iyileşmesi

### 3. Tartışma

AGEP, ilk kez 1980 yılında Beylot ve ark. tarafından jeneralize püstüler psöriazise çok benzeyen ancak sıklıkla ilaçlara bağlı olarak gelişen farklı bir püstüler ilaç erupsiyonu olarak tanımlanmıştır (3). Olguların %90'ında etiyolojik neden olarak ilaç kullanımı tarif edilmektedir (1, 3). Antibiyotikler AGEP'e en sık neden olan ilaçlardır (%65). Beta laktam türevleri başta olmak üzere makrolidler, kinolonlar ve tetrasiklinler en fazla neden olan antibiyotiklerdir. AGEP'e neden olan diğer ilaçlar ise nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, anti epileptikler, antikonvülzanlardır (1). Klinik bulgular şüpheli ilaç kullanımından sonra, genellikle ilk 24 saat içinde başlar, ancak bazı olgularda klinik bulguların ortaya çıkması 3 haftaya kadar uzayabilir. İlaç alımı ile döküntünün ortaya çıkması arasındaki süre kullanılan ilaca göre değişmektedir (2). Sidoroff ve ark. çalışmasında HCQ ilişkili

AGEP tablosunun ortalama 11 gün sonra geliştiği bildirilmiştir (4). Vakamızda HCQ başlandıktan 3 hafta sonra AGEP gelişmişti.

AGEP'in patogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte yardımcı T hücreleri tarafından salınan sitokinlerin ve ilaca ya da enfeksiyona bağlı antijen-antikor komplekslerinin deride birikimi suçlanmaktadır (5). Klinik olarak AGEP, akut başlangıçlı, ateş ile beraber ödemli ve kaşıntılı, eritemli, yüzeysel kabarıklık, birleşme eğilimi göstererek geniş bir yayılım yapan, folliküler olmayan, 5 mm'den küçük çok sayıda steril püstüllerin, yüz ile beraber parmak aralarından başlayarak hızla saatler içerisinde gövdeye yayılması ile karakterizedir (6). Hastalarda genellikle 38°C ve üzerinde ateş görülür ve vakaların %80'inde  $7000/mm^3$  üzerinde olan nötrofilik görülür. Püstüller birkaç gün içerisinde

deskuamasyonlar ile kendiliğinden düzelirler. Reaksiyonlar on beş günden az bir süre içinde kendini sınırlar (5). Olgumuzda ilaç alımından 21 gün sonra gelişen döküntüler yüz dahil tüm vücutta dağılım göstermekteydi. Mukozal tutulum ise saptanmadı. İlaç alımının kesilmesiyle ve metilprednizolon tedavisiyle lezyonlar gerileyerek deskuamasyonla iyileşti.

AGEP tanısı öykü, fizik muayene ve histopatolojik bulgularla koyulur. Histopatolojik incelemelerde intraepidermal subkorneal spongiyofom püstüller saptanır. Papiller dermiste ödem, vaskülit, perivasküler eozinofil infiltrasyonu ve fokal keratinosit nekrozu gözlenen diğer bulgulardır (2,4). Tanıda EuroSCAR grubu tarafından oluşturulan AGEP tanı doğrulama skorlaması da kullanılmaktadır (4). Bu skorlama sisteminde morfolojik bulgular (püstül, eritem, dağılım paterni, postpüstüler deskuamasyon), seyir (mukozal tutulum, akut başlangıç, iyileşme, ateş ve nötrofil sayısı) ve histolojik bulgular puanlanır (4). AGEP tanısı için 8 ile 12 arasında alınan bir puan kesin tanı koydurmaktadır. Olgumuz bu skorlama sistemine göre 10 puan olarak AGEP tanısı doğrulanmıştır.

HCQ, romatoloji pratiğinde sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, RA, dermatomyozit, sistemik sklerozis gibi hastalıklarda kullanılan immunomodulator bir ilaçtır. Cilt ile ilişkili iyi bilinen yan etkileri kaşıntı, fotosensitivite, alopesi, hiperpigmentasyon, psöriyazis alevlenmesi, erüpsiyon şeklindedir. AGEP, cilt erüpsiyonları içerisinde yer alan ve nadir görülen bir cilt reaksiyonudur.

Literatür taraması ile yapılan iki farklı yayında 1993 ile 2007 yılları arasında 16, 2008 ile 2018 yılları arasında yapılan literatür taramasında ise 11 HCQ ilişkili AGEP vakası raporlanmıştır (7,8). Bu yayınlarda ilaç başladıktan 2-3 hafta içerisinde lezyonların geliştiği belirtilmiştir ve vakalardan 2 tanesi Türkiye'den bildirilmiştir (9,10).

AGEP' in özgül bir tedavisi bulunmayıp genellikle semptomlara yönelik tedavi yapılmaktadır. Altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıyla birlikte spontan düzelme gözlenebilir. Lezyonun yaygınlığına ve hastanın genel durumuna göre sistemik antihistaminikler, topikal nemlendiriciler ve kortikosteroidli losyonlar tedavide yeterli olabileceği gibi sistemik kortikosteroid tedavisi de gerekebilir (5). Olgumuzda cilt lezyonlarının yaygınlığı nedeni ile ilaç tedavisi kesilerek sistemik steroid ve ek olarak topikal nemlendirici ve antihistaminik tedavisi uygulandı. Döküntüleri 5 gün içinde gerilemeye başlayan hastanın lezyonları 2. haftanın sonunda deskuamasyonla kayboldu.

#### 4. Sonuç

Romatoloji ve dermatolojide sistemik hastalıkların tedavisinde sıkça kullanılan ve genellikle masum bir ilaç olarak kabul gören HCQ nadiren de olsa yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisi gerektirecek kadar şiddetli seyreden AGEP tablosuna sebep olabilir.

*Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.*

#### KAYNAKLAR

1. 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.
2. Sidoroff A, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-a clinical reactin pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9.
3. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthematous pustulosis (four cases). *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:37-48.
4. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis(AGEP)—results of amultinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007;157:989-996.

5. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J; 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.
6. 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;127:1333-38.
7. Paradisi A, Bugatti L, Sisto T, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: three cases and a review of the literature. *Clin Ther*. 2008;30:930-40.
8. Mohaghegh, F, Jelvan, M, Rajabi, P. A case of prolonged generalized exanthematous pustulosis caused by hydroxychloroquine-Literature review. *Clinical case reports*, 2018, 6.12: 2391.
9. Duman H, Topal IO, Kocaturk E, Cure K, Mansuroglu I. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: a case with atypical clinical presentation. *An Bras Dermatol*. 2017;92:404-06.
10. Bilge Şule Yaşar, Erdoğan Tuba. A Rare Side Effect Of Hydroxychloroquine: Acute Generalised Exanthematous Pustulosis Hydroxychloroquine Induced Cutaneous Lesions/Hidroksiklorokinin Nadir Bir Yan Etkisi: Akut Jeneralize Egzantamatöz Pustulozis. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2016;39: 78-80.