

Ostra uogólniona krostkowica po zastosowaniu diltiazemu – opis przypadku

Acute generalised exanthematosus pustulosis (AGEP) due to diltiazem – a case report

Katarzyna Barcik, Franciszka Protas-Drozd, Wioletta Weiss-Rostkowska, Edyta Flis, Waldemar Placek

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum, Bydgoszcz

Abstract

A case of a patient who developed acute generalised exanthematosus pustulosis (AGEP) due to diltiazem therapy is presented. On the day of the admission to hospital skin changes were present on the whole body in the form of sterile spots of an erythema origin. The laboratory tests showed anaemia, leucocytosis, hypocalcaemia, increased liver enzymes and increased ESR. The skin changes were accompanied by high temperature and bad condition. On the basis of medical history, clinical picture and medical tests, AGEP was diagnosed. After the application of a general treatment with erythromycin and external preparations, the skin changes subsided completely.

Key words: AGEP, diltiazem, skin disease

Kardiologia Polska 2009; 67: 887-891

Wstęp

Polekowe zmiany skórne są najczęstszym objawem ubocznym działania leków. Sprawiają wiele trudności diagnostycznych z trzech powodów. Po pierwsze ten sam lek może wywoływać odmienne zmiany skórne u różnych pacjentów, po drugie podobne zmiany skórne mogą być wywoływane przez leki o różnej budowie chemicznej, po trzecie jednostki chorobowe związane z alergią na leki mogą być wywołane przez różne czynniki [1]. Ze względu na efekt działania mówimy o: skutku ubocznym, gdy dawka leku znacznie przewyższa dawkę leczniczą; skutku farmakologicznym, gdy dawka leku powodująca efekt niepożądany jest przybliżona do wartości farmakologicznych; oraz o idiosynkrazji – bardzo rzadkiej reakcji na lek, o nie do końca poznanej etiologii. Zjawisko to występuje po zastosowaniu bardzo niskich dawek leków, prawdopodobnie podczas pierwszej ekspozycji [2]. Niektórzy autorzy twierdzą, iż idiosynkrazja jest skutkiem braku enzymu biorącego udział w metabolizmie leków [3]. W dermatologii najczęściej obserwowanymi polekowymi zmianami skórnymi są zmiany o charakterze: osutek, zmian rumienio-

wych i znacznie rzadziej występujących zmian o charakterze krostkowym.

Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *acute generalized exanthematosus pustulosis*, AGEP) charakteryzuje się występowaniem uogólnionej osutki krostkowej na podłożu rumieniowym, ostro zapalnym, z towarzyszącą gorączką, leukocytozą, obrzękami twarzy i rąk. Zmiany pojawiają się kilka godzin po zażyciu prowokującego leku. Najczęściej występują po antybiotykach. W przedstawianym przez nas przypadku zmiany pojawiły się po diltiazemie. Lek ten został włączony zamiast beta-blokera, ponieważ pacjentka chorowała również na tuszczycę. Warto nadmienić, że leki zalecane przez kardiologów czy lekarzy chorób wewnętrznych, szczególnie beta-blokery, są przyczyną zaostrzenia bądź też powodują pojawienie się nowych zmian tłuszczycowych [4].

Ostrą uogólnioną osutkę krostkową należy różnicować z uogólnioną tuszczycą krostkową von Zumbusch, chorobą Sneddon-Wilkinsona, odmianą krostkową rumienia wielopostaciowego, zespołem Sweeta, chorobą Ofujego, wypryskiem opryszczkowatym.

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Barcik, Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum, ul. Kurpińskiego 5, 85-096 Bydgoszcz, tel.: +48 52 585 45 68, faks: +48 52 585 40 18, e-mail: kgb5@op.pl

Praca wpłynęła: 08.12.2008. Zaakceptowana do druku: 28.01.2009.

Opis przypadku

Chora 71-letnia została przekazana z Kliniki Chirurgii z powodu zmian skórnych o charakterze krost na podłożu rumieniowo-obrzękowym, zlokalizowanych na skórze całego ciała. Do Kliniki Chirurgii kobieta została skierowana w celu leczenia przepukliny pooperacyjnej znajdującej się w bliźnie po cholecystektomii. Kilka dni przed hospitalizacją lekarz kardiolog zmienił chorej beta-bloker, który przyjmowała z powodu nadciśnienia tętniczego, na diltiazem. W trakcie pobytu w Klinice Chirurgii zaczęły się pojawiać zmiany skórne, wystąpiła też opryszczka wargowa, wówczas chorą przekazano do Kliniki Dermatologii. Ponadto od 17. roku życia kobieta leczyła się z powodu łuszczycy, a w 1997 r. przeżyła udar niedokrwienny mózgu.

W dniu przyjęcia do Kliniki Dermatologii na skórze całego ciała obecne były bardzo liczne jałowe krosty na podłożu rumieniowo-obrzękowym, z największym nasileniem na tułowiu (Ryciny 1. i 2.). Zmianom skórным towarzyszyła gorączka – 38°C, ogólne złe samopoczucie. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: OB 69/-, leukocytozę – $12,86 \times 10^3 \mu\text{l}$, niedokrwistość (HGB – 10,6 g/dl, HCT – 31,3%), hipokaliemię – 3,5 mmol/l, podwyższone wartości transaminaz (AspAT 35 U/l, ALAT 66 U/l). W celu weryfikacji rozpoznania pobrano wycinek skóry do badania histopatologicznego.

W badaniu histologicznym w naskórku stwierdzono hiperkeratozę z ogniskową parakeratozą, pojedynczy strup, podrogową, wielokomorową krostę wypełnioną granulocytami obojętnochłonnymi i mierną akantozę (Rycina 3.). W warstwie brodawkowatej skóry właściwej wystąpił znaczny obrzęk podścieliska łąkotkankowego z naciekami, głównie leukocytarnymi, wokół naczyń i w brodawkach skóry właściwej.

Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych rozpoznano AGEP. Włączono leczenie erytromycyną w dawce 1100 mg przez 8 dni, potas, zewnętrze zlecono maści sterydowe oraz natłuszczenie skóry. Po 5 dniach leczenia na przedramionach oraz podudziach pojawiły się drobne, o wiotkiej pokrywie pęcherze, wypełnione treścią surowiczą. Po 7 dniach leczenia krosty oraz stan zapalny ustąpiły, pojawiło się płątowe złuszczenie naskórka (Rycina 4.). Stan chorej uległ znacznej poprawie, gorączka ustąpiła.

Omówienie

Ostra uogólniona osutka krostkowa jest jednostką chorobową opisaną po raz pierwszy w latach 80. zeszłego wieku przez Beylot i wsp. [5]. Do tej pory opisano wiele przypadków AGEP po zastosowaniu różnych leków [6]. Nierzadko zmiany skórne wywołują leki stosowane w kardiologii, takie jak blokery kanału wapniowego [7, 8], kwas



Rycina 1. Zmiany chorobowe w dniu przyjęcia



Rycina 2. Liczne krosty zlokalizowane na lewej piersi

acetylosalicylowy (ASA), inhibitory enzymu konwertującego (ACEI), leki moczopędne [4, 9, 10]. W Tabeli I zamieszczono wykaz leków mogących powodować AGEP.

Istnieją także doniesienia na temat AGEP wywołanej przez infekcję wirusową, terapię PUVA, w wyniku alergicznej reakcji na infekcję bakteryjną (bakteryd), po ukąszeniu owadów, po zastosowaniu kontrastu oraz po środkach spożywczych [11]. W ok. 5% przypadków nie można ustalić etiologii choroby [4].

Ostra uogólniona osutka krostkowa charakteryzuje się gwałtownym początkiem, najczęściej w 12–24 godz. od spożycia leku, wysiewem jałowych krost na dużej powierzchni skóry. Inaczej jest w przypadku ostrej zlokalizowanej osutki krostkowej (ang. *acute localized exanthematosus pustulosis*, ALEP), gdzie jałowe krosty występują najczęściej na dłoniach i stopach lub twarzy [11]. Pojawieniu się zmian często towarzyszy gorączka powyżej 38°C. U ok. połowy chorych oprócz jałowych krost, erytrodermii występują inne zmiany skórne, co odróżnia ALEP od łuszczycy krostkowej.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukocytozę > 10 000/ml z przewagą > 7000/ml neutrofilii wielojądrowych i czasami eozynofilię > 700/ml. Często stwierdza się także hipokalcemię oraz hypoalbuminemię [5, 11].

Obraz histopatologiczny nie jest charakterystyczny i wyłącznie na jego podstawie nie można rozpoznać AGEP. Istnieją jednak przesłanki mogące wskazywać na AGEP: wielkokomorowe krosty podrogowe, okołonaczyniowy obrzęk występujący rzadko w górnych warstwach podnaskórkowych, polimorficzny naciek okołonaczyniowy z eozynofilią i czasami leukocytozycznym zapaleniem naczyń ze złogami fibrynowym oraz martwica keratynocytów [12].

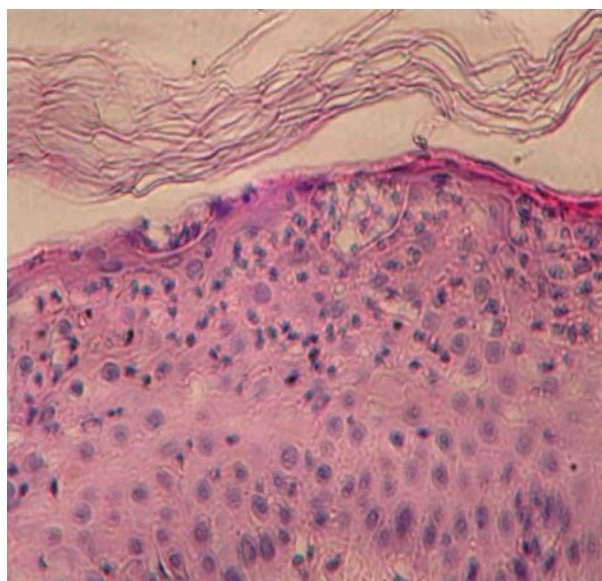
Patomechanizm powstawania zmian skórnych w przebiegu AGEP i pozostałych zmian skórnych nadal pozostaje niewyjaśniony. Wiadomo, że biorą w nim udział reakcje nadwrażliwości, które dotyczą tylko niektórych osób. Nadwrażliwość ta związana jest z nietolerancją, idiosynkrazją czy reakcjami immunologicznymi [13, 14]. W wystąpieniu AGEP mogą brać udział wszystkie reakcje alergiczne, najczęściej jednak spotyka się I i IV typ wg Gel i Coombsa [15].

W celu ułatwienia ustalenia rozpoznania na podstawie danych epidemiologicznych niepożądanych skórnych reakcji polekowych (EuroSCAR) w 2001 r. opublikowano zmodyfikowaną skalę oceniającą oraz określającą prawdopodobieństwo wystąpienia AGEP (Tabela II) [16].

Przydatność wyżej wymienionej tabeli potwierdzono w badaniach przeprowadzonych na 100-milionowej populacji w 6 europejskich krajach, gdzie stwierdzono 97 przypadków AGEP [17]. W opisywanym przypadku na podstawie klasyfikacji EuroSCAR ustalono rozpoznanie „pewna AGEP”.

W diagnostyce mogą okazać się pomocne, choć trudne do wykonania patch-testy, gdzie po ok. 6 godz. na skórze dochodzi do wysiewu jałowych krost [12, 15, 18].

W dermatologii istnieją 2 choroby teatralne, które mogą naśladować wiele innych jednostek dermatologicznych,



Rycina 3. Badanie histopatologiczne – wielkokomorowe krosty podrogowe wypełnione leukocytami obojętnochłonnymi



Rycina 4. Przebarwienia po wyleczeniu

są to kiła drugorzędowa oraz skórne odczyny polekowe. Te ostatnie są ceną, jaką płacimy za szerokie stosowanie leków. Zawsze warto o tym pamiętać.

Tabela I. Leki mogące powodować AGEP

Antybiotyki	Inne leki
Beta-laktamowe	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
penicyliny	bufeksamak (stosowany miejscowo)
cefalosporyny	diklofenak
imipenem	Przeciwbólowe/przeciwgorączkowe
makrolidy	kwasy acetylosalicylowy
	paracetamol
Inne	Leki przeciwmalaryczne
cykliny	chlorochina
chinolony	hydrochlorochina
chloramfenikol	meflochina
izoniazyd	Leki parazytologiczne
streptomycyna	piperydyna
wankomycyna	pyrimetamina
sulfonamidy	Blokery kanału wapniowego
kotrimoksazol	diltiazem
trimetoprim	nifedypina
sulfasalazyna	ACEI
	enalapryl
Doustne leki przeciwgrzybicze	Antyarytmiczne
	nadoksolol
itakonazol	chinidyna
terbinafina	Przeciwpadaczkowe
	karbamazepina
	fenytoina
	Trójcykliczne przeciwdepresyjne
	amoksapina
	Anksjolityki (benzodiazepiny)
	klobazam
	Różne
	acetaminofen
	acetazolamid
	allopurynol
	aminoglutemid
	bufenina
	calcii dobesilas
	karbutamid
	disulfiram
	preparaty żelaza
	furosemid
	związki rtęci
	salbutamol

Tabela II. Skala EuroSCAR

Morfologia	Punkty
Krosty	
charakterystyczne	+2
mniej charakterystyczne	+1
niecharakterystyczne	0
Erytrodermia	
charakterystyczna	+2
mniej charakterystyczna	+1
niecharakterystyczna	0
Lokalizacja/wzór	
charakterystyczna	+2
mniej charakterystyczna	+1
niecharakterystyczna	0
Złuszczenie	
obecne	+1
brak/niecharakterystyczne	0
Przebieg	
Zajęcie śluzówek	
tak	-2
nie	0
Gwałtowny początek (≤ 10 dni)	
tak	0
nie	-2
Koniec choroby (≤ 15 dni)	
tak	0
nie	-4
Gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	
tak	+1
nie	0
Liczba neutrofilii ($\geq 7 \times 10^9/l$)	
tak	+1
nie	0
Obraz histologiczny	
Inna choroba	-10
Brak badania histologicznego	0
Naciek zapalny neutrofilii	+1
Podrogowe i/lub śródskórkowe niegąbczaste lub niespecyficzne pod innym względem krosty z obrzękiem wokółnaczyńowym lub podrogowym i/lub naskórkowym gąbczastym, lub niespecyficzne z innych względów krosty bez obrzęku wokółnaczyńowego	+2
Gąbczaste podrogowe i/lub śródskórkowe krosty z obrzękiem wokółnaczyńowym	+3
Liczba punktów	

Interpretacja: ≤ 0 pkt – nie AGEP, 1–4 pkt – możliwa AGEP, 5–7 pkt – prawdopodobna AGEP, 8–12 pkt – pewna AGEP

Piśmiennictwo

1. Gliński W, Rudzki E. Alergologia dla lekarzy dermatologów. *Wydawnictwo Czelej*, Lublin 2002; rozdz. 24.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatologia. Tom I. *Wydawnictwo Czelej*, Lublin 2002; rozdział 10.
3. Bircher AJ. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 657-63.
4. Żebrowski MR, Machłańska A, Waszczykowska E, et al. Skórne reakcje polekowe wywołane lekami kardiologicznymi. *Forum Kardiologów* 2005; 10: 7-15.
5. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 244-9.
6. Roujeau JC, Bioluac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333-8.
7. Knowles S, Gupta AK, Shear NH. The spectrum of cutaneous reactions associated with diltiazem: three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 201-6.
8. Gonzalo Garijo MA, Pérez Calderón R, de Argila Fernández-Durán D, Rangel Mayoral JF. Cutaneous reaction due to diltiazem and cross reactivity with other calcium channel blockers. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 238-40.
9. Davidovici BB, Naveh HP, Cagnano E, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) following intake of furosemide. *Harefuah* 2006; 145: 477-9.
10. Kitamura K, Kanasashi M, Suga C, et al. Cutaneous reactions induced by calcium channel blocker: high frequency of psoriasiform eruption. *J Dermatol* 1993; 20: 279-86.
11. Bergler-Czop B, Kamińska-Wińciorek G, Lis-Święty A, Wcisło-Dziadecka D. Przypadek acute localized exanthematous pustulosis (ALEP) spowodowanego amoksyycyliną z kwasem klawulanowym (Augmentin). *Przegl Dermatol* 2007; 94: 429-32.
12. Del Rosso JQ. Skin manifestations of drug reactions. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 282-7.
13. Yawalkar N, Egli F, Hari Y, et al. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 847-55.
14. Breathnach SM. Mechanisms of drug eruption: Part I. *Australas J Dermatol* 1995; 36: 121-7.
15. DeLeo VA. Skin testing in systemic cutaneous drug reaction. *Lancet* 1998; 352: 1488-90.
16. Lun K, Harley W. Allopurinol-induced pustular eruption: an unusually mild case. *Australas J Dermatol* 2002; 43: 140-3.
17. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, 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.
18. Breathnach SM. Management of drug eruptions: Part II. Diagnosis and treatment. *Australas J Dermatol* 1995; 36: 187-91.