Ostra uogólniona osutka krostkowa sprowokowana furosemidem

Acute generalized exanthematous pustulosis provoked by furosemide

Andżelika Schwann-Majewska[1,2], Magdalena Lange[2], Aleksandra Wilkowska[2], Malwina Ornowska[2], Roman Nowicki[2]

[1]Oddział Dermatologii Szpitala Specjalistycznego w Wejherowie
[2]Klinika Dermatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przegl Dermatol 2015, 102, 227–232
DOI: 10.5114/dr.2015.51924

SŁOWA KLUCZOWE:
ostra uogólniona osutka krostkowa, furosemid, nadwrażliwość na leki.

KEY WORDS:
acute generalized exanthematous pustulosis, furosemide, drug hypersensitivity.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis* – AGEP) jest dermatozą charakteryzującą się nagłym wysiewem uogólnionych zmian krostkowych, którym towarzyszy wzrost temperatury ciała i neutrofilia.

Cel pracy. Przedstawienie chorego, u którego wystąpiła AGEP sprowokowana furosemidem.

Opis przypadku. Przedstawiono przypadek 65-letniego pacjenta diagnozowanego i leczonego z powodu wysiewu uogólnionych zmian krostkowych z towarzyszącą gorączką i neutrofilią. Zidentyfikowanie czynnika wywołującego zmiany skórne utrudniały liczne obciążenia internistyczne pacjenta, które wiązały się ze stosowaniem wielu często zmienianych leków: ciprofloksacyny, allopurinolu, kwasu foliowego, węglanu wapniowego, cyklofosfamidu, atorwastatyny, betaksololu i furosemidu.

Wnioski. Na podstawie danych z wywiadu i obrazu klinicznego rozpoznano ostrą uogólnioną osutkę krostkową sprowokowaną przez furosemid.

ABSTRACT

Introduction. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a skin disease characterized by the sudden appearance of generalized pustules, accompanied by elevated body temperature and neutrophilia.

Objective. Presentation of a patient with AGEP provoked by furosemide.

Case report. We present a case of a 65-year-old patient diagnosed with and treated for generalized pustular eruption, with fever and changes in laboratory tests. Numerous coexisting medical conditions and a great number of frequently changed drugs (ciprofloxacin, allopurinol, folic acid, calcium carbonate, cyclophosphamide, atorvastatin, betaxolol and furosemide) hindered identification of the causative factor.

Conclusions. On the basis of the medical history and clinical picture, the patient was diagnosed with generalized exanthematous pustulosis induced by furosemide.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
Andżelika Schwann-Majewska
Klinika Dermatologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel.: +48 504 357 331
e-mail: andzeliks@gmail.com

WPROWADZENIE

Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *acute generalized exanthematosus pustulosis* – AGEP) stanowi rzadką chorobę, która w ponad 90% przypadków jest sprowokowana lekami. Etiopatogeneza AGEP nie została dotychczas ostatecznie wyjaśniona. Bierze się pod uwagę udział mechanizmów immunologicznych, przede wszystkim reakcji nadwrażliwości typu IV według Gella i Coombsa, zwłaszcza zapalenia neutrofilowego odpowiadającego podtypowi IVd, regulowanego przez limfocyty T [1]. Do leków wywołujących AGEP zalicza się m.in. antybiotyki (aminopenicyliny, pristynamycyna, erytromycyna, wankomycyna, tetracyklina), antagonistów wapnia (diltiazem, nifedypina), karbamazepinę, leki przeciwgrzybicze (terbinafina, itrakonazol, flukonazol, nystatyna, gryzeofulwina), chinidynę, acetaminofen, furosemid, izoniazyd, allopurynol, omeprazol, terazosynę, tal radioaktywny [1–14]. W piśmiennictwie opisywano również pojedyncze przypadki AGEP sprowokowane deksametazonem [4], azatiopryną [14] oraz etanerceptem [15]. Mimo że AGEP jest najczęściej indukowana lekami stosowanymi ogólnie, istnieją również doniesienia o jej występowaniu po testach płatkowych wykonanych z użyciem acetaminofenu [16]. W patogenezie AGEP rozważa się także udział infekcji wirusowych [1], PUVA-terapię, ekspozycję na rtęć [4], opary kwasu bromowego i siarkowego, radiologiczne środki kontrastujące [5], naskórkowe testy płatkowe [17] oraz ukąszenia pająków [18].

W obrazie klinicznym AGEP przeważają wykwity w postaci krost na rumieniowym podłożu, które początkowo pojawiają się w okolicach wyprzeniowych, po czym stopniowo się uogólniają. Błony śluzowe nie są zajęte procesem chorobowym. Charakterystyczny nagły początek zmian oraz ich dość szybka remisja wiążą się z działaniem i odstawieniem czynnika sprawczego, którym najczęściej jest lek. Zmianom skórnym często towarzyszy temperatura ciała powyżej 38°C oraz neutrofilia. Badanie histopatologiczne wycinka skóry nie pozwala na jednoznaczne potwierdzenie rozpoznania AGEP, jednak obecność podrogowych lub śródnaskórkowych krost z obrzękiem górnych warstw skóry właściwej odgrywa istotną rolę w diagnostyce AGEP [1, 2].

Podstawowe kryteria diagnostyczne dla AGEP zostały opracowane w 1991 roku przez Roujeau i wsp. [3]. Zalicza się do nich obecność ostrej osutki krostkowej, gorączkę (temperatura powyżej 38°C), neutrofilię powyżej 7 G/l (z eozynofilią u 1/3 pacjentów lub bez eozynofilii), obecność podrogowych lub śródnaskórkowych krost w obrazie histopatologicznym oraz samoistne ustępowanie zmian skórnych w okresie do 15 dni [3]. Kryteria te zostały rozszerzone i szczegółowo zestawione za pomocą skali oceny prawdopodobieństwa wystąpienia AGEP, którą opracowano na podstawie wieloośrodkowego badania EuroSCAR (tab. 1) [1].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie przypadku dorosłego chorego z niewydolnością nerek i ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń, u którego wystąpiła AGEP po furosemidzie.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent 65-letni został przyjęty do Kliniki Dermatologii w celu leczenia uogólnionych zmian skórnych o charakterze licznych krost na rumieniowym podłożu. W wywiadzie chory podawał ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, przewlekłą niewydolność nerek, hipoplazję nerki prawej, niedokrwistość, przewlekłą chorobę wieńcową, chorobę wrzodową żołądka, dnę moczanową i nadciśnienie tętnicze. Pacjent był pod kontrolą Kliniki Nefrologii, gdzie z powodu ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń prowadzono leczenie prednizonem w dawce 25 mg dziennie (od 4 miesięcy) i czterema pulsami cyklofosfamidu w dawce 0,8 g, podawanymi w odstępach jednego miesiąca. Przewlekle przyjmował także pantoprazol, allopurinol, lozartan, amlodypinę i chlorek potasu. Wywiad dotyczący niepożądanych odczynów polekowych, reakcji alergicznych oraz przewlekłych chorób skóry był negatywny. Podczas jednej z wizyt kontrolnych w Klinice Nefrologii zmodyfikowano leczenie nadciśnienia tętniczego, włączając furosemid. Następnego dnia chory zgłosił się na kliniczny oddział ratunkowy z powodu gorączki i zmian o charakterze krost na rumieniowym podłożu, skąd z podejrzeniem półpaśca został skierowany do szpitala zakaźnego. Podczas pobytu w tym szpitalu potwierdzono rozpoznanie półpaśca oraz zastosowano leczenie acyklowirem dożylnie w dawce 800 mg pięć razy dziennie i cyprofloksacyną w dawce 250 mg dwa razy dziennie. Utrzymano dotychczasowe leczenie prednizonem w dawce 25 mg dziennie. Uzyskano częściową remisję zmian skórnych. Pierwszego dnia po wypisie ze szpitala chory zgłosił się na kontrolę do Kliniki Nefrologii, w której odstawiono furosemid, atorwastatynę i lozartan. Dwa tygodnie później ze względu na obecność intensywnej osutki krostkowej chorego skonsultowano z dermatologiem, który rozpoznał AGEP. Zwiększono dawkę prednizonu do 30 mg dziennie i po kilku dniach nastąpiła poprawa stanu skóry. Podczas kolejnej wizyty w Klinice Nefrologii podano zaplanowaną piątą turę cyklofosfamidu. Ze względu na nasilone obrzęki podudzi ponownie

Tabela 1. Skala oceny prawdopodobieństwa wystąpienia AGEP (według EuroSCAR [1])
Table 1. *Possible development of AGEP (according to EuroSCAR [1])*

Morfologia zmian skórnych		**Punktacja**	**Ocena omawianego pacjenta**
krosty	typowe	+2	+2
	zgodne	+1	
	niewystarczające	0	
rumień	typowe	+2	+2
	zgodne	+1	
	niewystarczające		
rozmieszczenie	typowe	+2	+2
	zgodne	+1	
	niewystarczające	0	
złuszczanie po ustąpieniu krost	tak	+1	+1
	nie lub niewystarczające	0	
Przebieg schorzenia		**Punktacja**	**Ocena omawianego pacjenta**
zajęcie błon śluzowych	tak	–2	
	nie	0	0
ostry początek zmian (≤ 10 dni)	tak	0	0
	nie	–2	
remisja (≤ 15 dni)	tak	0	
	nie	–4	–4
gorączka (≥ 38°C)	tak	+1	+1
	nie	0	
neutrofilia obwodowa (≥ 7000/mm^3)	tak	+1	+1
	nie	0	
Histopatologia		**Punktacja**	**Ocena omawianego pacjenta**
inna choroba		–10	
brak histopatologii lub histopatologia niereprezentatywna		0	
egzocytoza neutrofilów		+1	+1
podrogowe i/lub śródnaskórkowe, niegąbczaste krosty z obrzękiem warstwy brodawkowatej skóry właściwej lub podrogowe i/lub śródnaskórkowe gąbczaste krosty bez obrzęku warstwy brodawkowatej skóry właściwej albo krosty nieokreślone inaczej		+2	+2
podrogowe i/lub śródnaskórkowe gąbczaste krosty z obrzękiem warstwy brodawkowatej skóry właściwej		+3	
Ocena końcowa			**8**

≤ 0 – AGEP nie stwierdza się; 1–4 – możliwa AGEP; 5–7 – AGEP prawdopodobna; 8–12 – definitywna AGEP.

włączono furosemid w dawce 40 mg cztery razy dziennie, tramadol w dawce 50 mg dwa razy dziennie i lozartan w dawce 20 mg dziennie. Kilka dni po podaniu tych leków nastąpiło znaczne nasilenie zmian skórnych. W poradni podstawowej opieki zdrowotnej odstawiono allopurinol i kwas foliowy oraz skierowano chorego do Kliniki Dermatologii.

Przy przyjęciu do Kliniki stwierdzono zlewny rumień w obrębie skóry tułowia i kończyn z licznymi krostami w obrębie przedramion i tułowia. Nie obserwowano zmian chorobowych w obrębie błon śluzowych. Temperatura ciała przekraczała 38°C. Podstawowe badania laboratoryjne wykazały niewydolność nerek (kreatynina 262,5–213 μmol/l), niedokrwistość

Rycina 1 A, B. Obraz kliniczny AGEP. Zmiany na kończynach. Liczne wykwity krostkowe na podłożu rumieniowym

***Figure 1 A, B**. AGEP – clinical presentation. Numerous pustular lesions on erythematous skin of patient's extremities*

makrocytarną (hemoglobina 102 g/l; MCV 100 fl), leukocytozę (16,4 G/l), neutrofilię (13,70 G/l), hipercholesterolemię (cholesterol całkowity 7,04 mmol/l), podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy (97 U/l) przy prawidłowych poziomach pozostałych enzymów wątrobowych oraz podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) wynoszące 47 mg/l. W badaniu histopatologicznym skóry opisano pogrubiały naskórek z ogniskowym gromadzeniem się granulocytów obojętnochłonnych pod warstwą rogową i tworzeniem się krost. W obrębie skóry właściwej, okołonaczyniowo, występowały niewielkie skupienia granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów. W trakcie hospitalizacji w Klinice Dermatologii zwiększono dawkę prednizonu do 40 mg dziennie, włączono cetyryzynę w dawce 10 mg dziennie, hydroksyzynę w dawce 25 mg dziennie oraz dołączono leczenie miejscowe – maść antybiotykowo-kortykosteroidową i natłuszczanie obojętne. Uzyskano poprawę stanu skóry polegającą na ustąpieniu zmian krostkowych, znacznej redukcji zmian rumieniowych i zmniejszeniu wartości CRP z 47 mg/l do 23 mg/l. Podczas kontroli poszpitalnej po około 2 tygodniach stwierdzono całkowite ustąpienie zmian skórnych. Leczenie prednizonem stopniowo zredukowano do dawki 25 mg dziennie. Nefrolodzy podjęli decyzję o odstąpieniu od dalszego leczenia cyklofosfamidem i prednizonem oraz zalecili metyloprednizolon w dawce 12 mg dziennie.

Ponowny wysiew nasilonych zmian rumieniowych na twarzy oraz wykwitów krostkowych na podłożu rumieniowym na tułowiu, kończynach górnych i dolnych był przyczyną kolejnej hospitalizacji w Klinice Dermatologii. Ustalono, że w okresie poprzedzającym wysiew tych zmian chory przyjmował zwiększone dawki furosemidu – 40 mg 5–6 razy na dobę. Odstawiono furosemid i włączono nitrendypinę w dawce 20 mg dziennie. Już po dobie nastąpiło zmniejszenie zaczerwienienia i obrzęku twarzy. Stopniowo uzyskano poprawę stanu miejscowego polegającą na ustąpieniu wykwitów krostkowych i mniejszym nasileniu zmian rumieniowych w obrębie tułowia. Ponowne jednorazowe włączenie furosemidu w dawce 40 mg z powodu narastających obrzęków uogólnionych oraz płynu w jamie opłucnowej spowodowało gwałtowne pogorszenie stanu skóry. U chorego obliczono punktację w skali oceny prawdopodobieństwa wystąpienia AGEP wg EuroSCAR. Uzyskany wynik – 8 punktów – pozwolił na potwierdzenie tego rozpoznania. Za czynnik indukujący uznano furosemid. W związku z tym odstawiono ten lek, włączono nitrendypinę w dawce 20 mg dziennie, doraźnie amlodypinę w dawce 5–10 mg, prednizon w dawce 30 mg dziennie, azatioprynę w dawce 50 mg dziennie, dalteparynę w dawce 5000 j.m., cetyryzynę w dawce 20 mg dziennie, doksepinę początkowo w dawce 60 mg dziennie, która po 2 dniach została zmniejszona do 25 mg dziennie.

Miejscowo zastosowano hydrokortyzon, propionian flutikazonu i emolienty. Ze względu na obciążenia internistyczne dalsze leczenie kontynuowano w Klinice Nefrologii, gdzie odstawiono azatioprynę, włączono mykofenolan mofetylu, podano jeden puls metyloprednizolonu w dawce 0,5 g *i.v.* oraz kontynuowano terapię prednizonem w dawce 30 mg. Zdecydowana poprawa zmian skórnych nastąpiła po około 4 tygodniach.

OMÓWIENIE

W przebiegu AGEP dochodzi najczęściej do nagłego wysiewu zmian rumieniowych i krostkowych w okresie od pierwszych 12–24 godzin do 14–17 dni od zadziałania czynnika wywołującego, choć istnieją doniesienia o AGEP indukowanym terbinafiną, w którym pierwsze zmiany skórne pojawiły się w 44. dniu od podania leku [1]. Poprawa kliniczna, do której dochodzi zwykle w ciągu 10–28 dni [1], jest ściśle związana z odstawieniem leku wywołującego wysiew zmian.

W opisywanym przez nas przypadku czynnikiem sprawczym okazał się furosemid. Obserwowana u chorego przejściowa poprawa stanu skóry podczas okresowego stosowania małych dawek furosemidu była efektem terapii prednizonem, a kolejne wysiewy zmian krostkowych były spowodowane albo ponownym włączeniem furosemidu, albo zwiększaniem dawki tego leku. Zastosowanie furosemidu indukowało powstawanie zmian chorobowych po dobie, natomiast odstawienie powodowało remisję zmian skórnych po około miesiącu. Liczne obciążenia internistyczne u pacjenta i związana z tym częsta modyfikacja terapii przez leczących go lekarzy początkowo utrudniały jednoznaczne ustalenie czynnika wywołującego zmiany skórne. Ponadto przewlekła glikokortykosteroidoterapia i leczenie immunosupresyjne stosowane z powodu ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń wpływały na przebieg kliniczny AGEP.

U przedstawionego chorego ostateczne rozpoznanie AGEP potwierdza wysiew uogólnionych zmian krostkowych i rumieniowych po zastosowaniu furosemidu i ich ustępowanie po odstawieniu tego leku, przebieg choroby z gorączką, neutrofilia oraz obecność podrogowych krost w badaniu histopatologicznym wycinka skóry. Również wynik 8 punktów w skali EuroSCAR umożliwił jednoznaczne potwierdzenie rozpoznania AGEP [1] i dlatego nie było konieczności przeprowadzania dodatkowych procedur diagnostycznych, takich jak naskórkowe testy płatkowe z podejrzanym lekiem czy test transformacji limfocytów, które mogą być zastosowane w przypadkach o niejasnym obrazie klinicznym lub nieustalonym czynniku indukującym wysiew zmian krostkowych [1, 3].

W diagnostyce różnicowej AGEP w pierwszej kolejności należy brać pod uwagę uogólnioną łuszczycę krostkową, a w przypadkach o ciężkim przebiegu, z występowaniem zlewających się ze sobą wykwitów krostkowych imitujących dodatni objaw Nikolskiego należy myśleć o zespole Lyella. W różnicowaniu AGEP z łuszczycą decydujący jest wynik badania histopatologicznego wycinka zmienionej chorobowo skóry. Pomocny jest również wywiad rodzinny i osobniczy w kierunku łuszczycy oraz dane dotyczące przebiegu klinicznego. W chorobie Sneddona-Wilkinsona, oprócz wolniejszego przebiegu, charakterystyczny jest obrączkowaty układ pęcherzyków wypełnionych ropną treścią. W diagnostyce różnicowej AGEP należy również uwzględnić osutkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug rush with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS). Różni się ona przede wszystkim występowaniem zmian skórnych po dłuższym czasie od włączenia indukującego leku, zwykle wynoszącym 3–8 tygodni, większym polimorfizmem zmian skórnych, specyficznymi nieprawidłowościami w obrazie krwi obwodowej oraz zajęciem narządów wewnętrznych [5]. Ponadto w różnicowaniu AGEP należy rozważyć: odmianę krostkową rumienia wielopostaciowego, zespół Sweeta, *pustulosis eosinophilica* (*Ofuji*) oraz *impetigo herpetiformis* [12].

Rokowanie w AGEP jest stosunkowo dobre, gdyż zmiany skórne ustępują po odstawieniu leku, a śmiertelność w tej chorobie szacuje się na około 5%. W przedstawionym przypadku udało się doprowadzić do remisji zmian skórnych i ustalić czynnik prowokujący, jednak rokowanie zdecydowanie pogarszają liczne obciążenia internistyczne chorego, zwłaszcza przewlekła niewydolność nerek, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, przewlekła choroba wieńcowa oraz nadciśnienie tętnicze.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Jenerowicz D., Czarnecka-Operacz M., Silny W.:** Skórne objawy nadwrażliwości na leki. Termedia, Poznań, 2009.
2. **Sidoroff A., Halevy S., Bavinck J.N., Vaillant L., Roujeau J.C.:** Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a clinical reaction pattern. J Cutan Pathol 2001, 28, 113-119.
3. **Roujeau J.C., Bioulac-Sage P., Bourseau C., Guillaume J.C., Bernard P., Lok C. i inni:** Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of 63 cases. Arch Dermatol 1991, 127, 1333-1338.
4. **Barcik K., Protas-Drozd F., Weiss-Rostkowska W., Flis E., Placek W.:** Ostra uogólniona krostkowica po zastosowaniu diltiazemu. Kardiol Pol 2009, 67, 887-891.
5. **Wojas-Pelc A., Dziunikowska A.:** Kontrowersje dotyczące rozpoznania ostrej uogólnionej osutki krostkowej u chorej na łuszczycę zwykłą. Przegl Dermatol 2009, 96, 353-360.
6. **Matsumoto Y., Okubo Y., Yamamoto T., Ito T., Tsuboi R.:** Case of acute generalized exanthematous pustulosis cau-

sed by ampicillin/cloxacillin sodium in a pregnant woman. J Dermatol 2008, 35, 362-364.
7. **Nacaroglu H.T., Celegen M., Ozek G., Umac O., Karkıner C.S.U., Yıldırım H.T. i inni:** Acute generalized exanthematous pustulosis induced by ceftriaxone use. Postep Derm Alergol 2014, 31, 269-271.
8. **Son C.H., Lee C.U., Roh M.S., Lee S.K., Kim K.H., Yang D.K.:** Acute generalized exanthematous pustulosis as a manifestation of carbamazepine hypersensitivity syndrome. J Inves Allergol Clin Immunol 2008, 18, 461-464.
9. **Turan H., Acer E., Erdem H., Uslu E., Aliagaoglu C.:** Acute generalized exanthematous pustulosis associated with terbinafine: a case report. Cutan Ocul Toxicol 2013, 32, 325-326.
10. **Noce R., Paredes B.E., Pichler W.J., Krahenbuhl S.:** Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) in a patient treated with furosemide. Am J Med Sci 2000, 320, 331-333.
11. **Nantes Castillejo O., Zozaya Urmeneta J.M., Valcayo Penalba A., Martinez-Penuela Virseda J.M.:** Acute generalized exanthematous pustulosis induced by omeprazole. Gastroenterol Hepatol 2008, 31, 295-298.
12. **Barcik K., Protas-Drozd F., Placek W.:** Ostra uogólniona krostkowica (acute generalized exanthematous pustulosis) po zastosowaniu allopurynolu. Dermatol Klin 2008, 10, 78-81.
13. **Speck L.M., Wilkerson M.G., Perri A.J., Kelly B.C.:** Acute generalized exanthematous pustulosis caused by terazosin hydrochloride. J Drugs Dermatol 2008, 7, 395-397.
14. **Aziz Jalali M.H., Mirzazadeh Javaheri S., Salehian P.:** Acute generalized exanthematous pustulosis due to thallium. JEADV 2004, 18, 321-323.
15. **Elston G.E., Johntson G.A., Mortimer N.J., Harman K.E.:** Acute generalized exanthematous pustulosis associated with azathioprine hypersensitivity. Clin Exp Dermatol 2006, 32, 52-53.
16. **Kavala M., Zindancı I., Türkoglu Z., Can B., Kocatürk E., Senol S. i inni:** Acute generalized exanthematous pustulosis induced by etanercept: another dermatologic adverse effect. Case Rep Dermatol Med 2013, 2013, 601412.
17. **Mashiah J., Brenner S.:** A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. Arch Dermatol 2003, 139, 1181-1183.
18. **Davidovici B.B., Pavel D., Caganano E., Rozenman D., Halvey S., EuroSCAR i inni:** Acute generalized exanthematosus pustulosis following a spider bite: report of 3 cases. J Am Acad Dermatol 2006, 55, 525-529.

Otrzymano: 2 II 2015 r.
Zaakceptowano: 25 III 2015 r.