

Antitüberküloz Tedavi Alan Hastada Pirazinamide Bağlı Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstüloz: Bir Olgu Sunumu

Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Due to Pyrazinamide in a Patient Receiving Antituberculous Treatment: A Case Report

Rezan Harman¹, Elif Yıldırım², Özgür Günal³, Arzu Didem Yalçın⁴, Mustafa Namıduru⁵, Mehmet Sökücü⁶, Can Polat Eyigün⁷

¹Özel Sani Konukoğlu Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

²Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye

⁵Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁶Sanko Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁷Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), yaygın, foliküler olmayan steril püstüllerle karakterize nadir bir kutanöz döküntüdür. Antibiyotikler, sülfonamidler, ateş düşürücü ve ağrı kesiciler bu ilaç döküntüsünün en sık nedenleridir. Nadir de olsa antitüberküloz ilaçlara karşı da oluştuğu bildirilmiştir. Bu bildiride tüberküloz menenjit nedeniyle kombine izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid kullanırken AGEP gelişen ve daha sonra sorumlu ilacın pirazinamid olduğu bulunan 27 yaşında bir hastayı sunduk. *Klinik Dergisi 2016; 29(3): 133-5.*

Anahtar Sözcükler: Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, pirazinamid, tüberküloz menenjit.

Abstract

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a rare cutaneous eruption characterized by generalized non-follicular sterile pustules. The most frequent causes are antibiotics, sulphonamides, and antipyretic analgesics. It is rarely reported to occur due to antituberculous medications. We present here a 27-year-old patient in whom AGEP developed 3 times after the same treatment while receiving a combination of isoniazid, rifampin, ethambutol and pyrazinamide for tuberculous meningitis, in whom the causative drug was found to be pyrazinamide. *Klinik Dergisi 2016; 29(3): 133-5.*

Key Words: Acute generalized exanthematous pustulosis, tuberculous meningitis, pyrazinamide.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2005 yılında 5 milyondan fazla yeni tüberküloz (akciğer ve akciğer dışı olmak üzere tüm formlar) olgusu bildirilmiştir. Akciğer dışı tüberküloz (AD-TB) ülkemizde tüm tüberküloz hastalarının yaklaşık %30'unda görülür. En sık küçük çocuklarda görülmekle birlikte özellikle HIV ile infekte yetişkinlerde de ortaya çıkabilir. ABD'de tüm AD-TB olgularının %5'ini santral sinir sistemi tüberkülozu oluşturmaktadır. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar içinde, birinci seçenek olarak izoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin, pirazinamid ve ikinci seçenek olarak aminoglikozidler, polipeptidler, florokinolonlar, tiyoamidler, sikloserin ve para-aminosalisilik asid yer alır (1,2).

Olgu

Evlü, 3 çocuklu, 27 yaşında, kadın hasta 15 gündür süren ateş, baş ağrısı, bulantı nedeniyle başvurdu. Hastanın sistemik muayenesinde şuuru açık, oryantasyon ve kooperasyon tamdı. Ense sertliği pozitif. Hasta meningoensefalit ön tanısıyla yatırıldı. Bilinen bir hastalığı, sigara, alkol ve ilaç kullanımı, kendisinde ve ailesinde tüberküloz öyküsü yoktu. HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV (ELISA) testi negatif. Lomber ponksiyonla alınan beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda glukoz 15 mg/dl (eşzamanlı kan şekeri 105 mg/dl), protein 148 mg/dl ve hücre sayısı 110/mm³ (lenfosit) bulundu. Kontrastlı kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde tentorium, sellar, suprasellar sistem düzeyinde meningeal yapılarda düzensiz kalınlaşmalar ve

30. Ankem Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi (6-10 Mayıs 2015, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)'nde bildirilmiştir.

Presented at the 30th Ankem Congress of Rational Antibiotic Use (6-10 May 2015, Girne, Turkish Republic of Northern Cyprus).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Rezan Harman, Özel Sani Konukoğlu Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

E-posta/E-mail: drrezanharman@gmail.com

(Geliş / Received: 30 Aralık / December 2015; Kabul / Accepted: 4 Mayıs / May 2016)

DOI: 10.5152/kd.2016.32



kontrast tutulumu mevcuttu. Bu tutulum tüberküloz menenjit lehine yorumlandı. Empirik olarak antitüberküloz tedavi (izoniazid 1x300 mg/gün/PO, rifampisin 1x600 mg/gün/PO, etambutol 1x1500 mg/gün/PO, pirazinamid 1x1000 mg/gün/PO) başlandı. Hastada tedavi altında solda güç kaybı saptandı. Çekilen serebral bilgisayarlı tomografisinde sağ kaudat nükleus ve lentiform nükleusta akut infarkt ve hidrosefali saptandı. Hastaya ventriküloperitoneal şant takıldı. Tüberküloz tedavisinin 8. gününde ateş yanıtı alındı, şuuru açıldı ve kooperasyon kuruldu. Ancak tedavinin 17. gününde ateş, tüm vücutta eritemli zeminde çok sayıda 3-4 mm çapında foliküler olmayan püstüller ve deskuamasyon geliştiği ve giderek arttığı fark edilen hastada tedavi kesildi (Resim 1). Alınan deri biyopsisi akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) olarak değerlendirildi. Yapılan biyopsi sonuçlarında subkorneal püstül oluşumu (Resim 2) ve epidermiste seyrek diskeratotik hücre oluşumu (Resim 3) saptandı. Laboratuvar bulgularında lökosit 7800/mm³ (eozinofil %6), C-reaktif protein (CRP) 43 mg/lt, eritrosit sedimentasyon hızı 63 mm/saat idi. Sistemik steroid tedavisi başlanan hastanın deri lezyonları geriledi, ancak ateş, baş ağrısı, şuurunda gerileme ve kooperasyonda azalma olması nedeniyle hastaya aynı antitüberküloz tedavisi başlandı. Hastada birinci haftanın sonunda ateş düştü, bilinçte kısmen düzelleme sağlandı. Ancak tedavinin 10. gününde tekrar şiddetli deri döküntüsü olan hastanın tüm tedavisi yeniden kesilerek hasta izlendi. Deri döküntülerinde düzelleme sağlanan ancak şuuru hızla bozulan hastaya



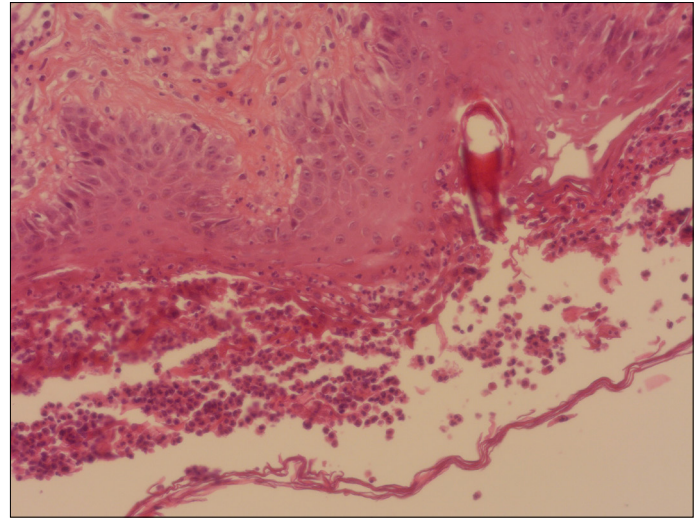
Resim 1. Tüm vücutta, eritemli zeminde, çok sayıda 3-4 mm çapında foliküler olmayan püstüller ve deskuamasyon.

üçüncü kez aynı tedavi uygulandı; ancak üçüncü günde döküntüleri şiddetle artan hastanın antitüberküloz tedavisi tekrar kesildi. Tedavinin kesilmesinden sonra döküntüleri geriledi. Hastanın tedavisi rehberlere uygun olarak sırasıyla rifampisin, izoniazid ve pirazinamid şeklinde tekrar başlandı. Pirazinamid başlanması sonrasında hastada döküntüler tekrar alevlendi. Bunun üzerine deri reaksiyonuna neden olan ilacın pirazinamid olduğuna karar verilerek tedavi pirazinamid olmaksızın yeniden düzenlenerek tamamlandı.

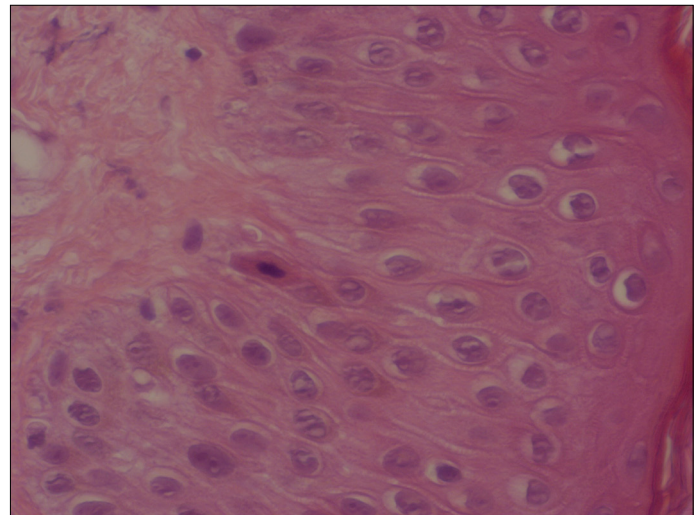
Hastaya intravenöz olarak haftada bir kez prednizolon 40 mg ve H1 (klorfenoksamid 10 mg)/H2 (ranitidin 50 mg) reseptör blokerleri başlandı. Steroid tedavisi dört haftaya tamamlanarak kesildi. Klinik ve histolojik iyileşme görüldü.

İrdeleme

AGEP önemli kutanöz bir reaksiyon olup, %90'ı sistemik ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir. Klinik olarak ödematöz, eritematöz deride ortaya çıkan yaygın steril, nonfoliküler püstüllerle karakterizedir. Derideki lezyonlara sıklıkla ateş ve lökositöz eşlik eder (3,4). Sık kullanılan ilaçlar arasında pristinamisin, aminopenisilinler, kinolonlar, klindamisin, antima-



Resim 2. Subkorneal püstül oluşumu.



Resim 3. Epidermiste seyrek diskeratotik hücre.

laryaller, sülfonamidler, diltiazem ve terbinafin yer almaktadır (4,5). Nadir de olsa antitüberküloz ilaçlara karşı olduğu da bildirilmiştir (4). Tanı klinik ve patolojik bulguların korelasyonu ile konulur. Literatürde sunulan hasta serilerinde nötrofil sayısının ve CRP değerinin normalden yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak bu akut faz reaktanlarının yüksekliğinin nedeni konusunda yeterli veri yoktur. Şüpheli tedavinin kesilmesiyle düzelmeye başlaması da tanıyı destekler (6-9). İlaç kesildikten sonra hastalık kendini sınırlayan karakterdedir. Ateş ve püstülleri 10-15 gün sonra deskuamasyon takip eder. Her ne kadar sistemik steroidlerin AGEP’te kullanımı tartışmalıysa da topikal, sistemik steroidlerin, antihistaminiklerin tedavide yer aldığına dair yayınlar mevcuttur (3,5). Hastamıza tipik klinik ve histopatolojik tanıyla AGEP tanısı kondu. Antitüberküloz tedavisinin kesilmesi ve sistemik steroid tedavisiyle hızlı klinik yanıt alındı. Tüberküloz tedavisi altında ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişmesi durumunda T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi’nin önerdiği, hastaya verilen bütün ilaçların kesilmesi ve sorumlu ilaç/ilaçların deri testleriyle ya da ilaç denemeleriyle belirlenmesidir. Tek tek ilaçlar kullanılarak sorumlu ilaç bulunmaya çalışılır. Sorumlu ilaç belirlenince hastaya alerjik olmayan yeni bir tedavi başlanır (2). Bizim olgumuzda antitüberküloz tedavinin kesilmesinin ardından hastanın bilincinin gerilemesi tedavinin aynı şekilde yeniden başlanmasında etkili olmuştur. Ancak her seferinde AGEP tablosunun gelişmesi nedeniyle tedaviler kesilmiştir. Tek tek ilaçların başlanması yolu denerek sorumlu ilacın pirazinamid olduğu bulunmuş ve tedaviye izoniazid, rifampisin yanında ikinci seçenek ilaçlardan seçim yapılarak devam edilmiştir. Khayyam ve arkadaşları (10) da pirazinamid kullanımı sonrası makülopapüler döküntü gelişen bir hastada pirazinamid tedavisi kesildikten sonra hastanın döküntülerinin düzeldiğini bildirmişlerdir. Benzer bir şekilde antitüberküloz tedavi alan 430 hastayla yapılmış bir çalışmada da pirazinamid en sık hepatotoksisiteye ve ilaç reaksiyonuna neden olan ilaç olarak tespit edilmiştir (11). Bu nedenle önerildiği gibi ilaçların tek tek başlanmasının doğru bir yaklaşım olduğu kabul edilmelidir. Bu aşamada dışlanması gereken ilk ilacın pirazinamid olması gerektiği kanısındayız.

“Pulse” prednizolon tedavilerinin benzer durumlarda etkili olduğu gözlenmiştir (12,13). Bu hastada da 40 mg prednizolonla klinik tablo kontrol altına alınmıştır. İlaça bağlı deri lezyonlarının kontrol altına alınmadığı durumlarda bir başka seçenek olarak intravenöz immünoglobülin tedavisi de düşünülebilir (13).

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Raviglione MC, O’Brien RJ. Tuberculosis. *In: Longo DL, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012: 1340-59.
2. Akdağ R, ed. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011: 63-70.
3. Eyley JT, Squires S, Fraga GR, Liu D, Kestenbaum T. Two cases of acute generalized exanthematous pustulosis related to oral terbinafine and an analysis of the clinical reaction pattern. *Dermatol Online J*. 2012; 18(11): 5.
4. Cantisani C, Paradisi A, Richetta AG, Mattozzi C, Calvieri S. Acute generalized exanthematous pustulosis during antituberculosis therapy. *Clin Ter*. 2013; 164(2): e137-8.
5. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthematous pustulosis (four cases). *Ann Dermatol Venereol*. 1980; 107(1-2): 37-48.
6. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991; 127(9): 1333-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Diaz L, Ciurea AM. Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. *Dermatol Ther*. 2012; 25(1): 12-22. [\[CrossRef\]](#)
8. Chang SL, Huang YH, Yang CH, Hu S, Hong HS. Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88(4): 363-5.
9. Choi MJ, Kim HS, Park HJ, et al. Clinicopathologic manifestations of 36 Korean patients with acute generalized exanthematous pustulosis: a case series and review of the literature. *Ann Dermatol*. 2010; 22(2): 163-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Khayyam KU, Imam F, Sharma M, Pillai KK, Behera D. Pyrazinamide-induced maculopapular rash. *Indian J Dermatol*. 2010; 55(4): 384-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(11): 1472-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Yalcin AD. A case of netherton syndrome: successful treatment with omalizumab and pulse prednisolone and its effects on cytokines and immunoglobulin levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016; 38(2): 162-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Yalcin AD, Karakas AA, Soykam G, et al. A case of toxic epidermal necrolysis with diverse etiologies: successful treatment with intravenous immunoglobulin and pulse prednisolone and effects on sTRAIL and sCD200 levels. *Clin Lab*. 2013; 59(5-6): 681-5.