

รายงานผู้ป่วย

Case Report

รายงานผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ **Acute Generalized**
Exanthematous Pustulosis (AGEP) ของ
โรงพยาบาลสามพราน
Case Series of Acute Generalized Exanthematous
Pustulosis (AGEP)
in Children at Sampran Hospital, Nakhon Pathom Province

จริยา ยงค์ประดิษฐ์ พ.บ.,

ว.ว. กุมารเวชกรรม

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม

โรงพยาบาลสามพราน จังหวัดนครปฐม

Jariya Yongpradit M.D.,

Thai Board of Pediatric

Division of Pediatrics

Sampran Hospital, Nakhon Pathom

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) ในโรงพยาบาลสามพราน จังหวัดนครปฐมทั้งหมด 3 ราย อายุ 4, 5 และ 9 ปี เป็นเพศชายทั้งหมด สาเหตุเกิดจากแพ้ยา โดย 2 ราย เกิดจากยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam คือ amoxicillin, ceftriaxone และอีก 1 ราย เกิดจากยากลุ่ม antihistamine คือ cetirizine โดยมีลักษณะผื่นขึ้นเฉียบพลัน ตัวแดงทั้งตัวและมีตุ่มหนองเล็กๆ (nonfollicular sterile pustules) ปรากฏกระจายทั่วตัวอย่างรวดเร็วหลังได้รับยาที่แพ้ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าเลือดของผู้ป่วยทุกรายมีภาวะเม็ดเลือดขาวสูง เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ขึ้นสูง เพาะเชื้อจากตุ่มหนองไม่พบเชื้อ และมีผู้ป่วย 2 ราย มีภาวะตับอักเสบร่วมด้วย การรักษา หลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุ และให้การรักษาประคับประคองพบว่าผู้ป่วยทุกรายอาการดีขึ้น ผื่นยุบลง โดยไม่ได้ให้ยากลุ่ม steroid

คำสำคัญ: ผื่นขึ้นเฉียบพลันลักษณะตัวแดงและมีตุ่มหนองกระจายทั่วตัว ผื่นแพ้ยา ผู้ป่วยเด็ก

ABSTRACT

Three boys were presented as acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) at Sampran Hospital, Nakhon Pathom Province. They were 4, 5 and 9 years old. The cause of AGEP was drug allergy in all cases (2 cases from amoxicillin and ceftriaxone and 1 case from cetirizine). The rashes had characteristic abrupted

onset, generalized exanthematous rashes with nonfollicular sterile pustules. All patients had the leukocytosis with eosinophilia and two patients had hepatitis. After discontinuing the drugs that caused AGEP, the rashes were disappeared in all patients without treatment by steroid.

Keywords: acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), cutaneous drug eruption, child patient

บทนำ

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) เป็นผื่นที่มีลักษณะเป็นตุ่มหนองขึ้นกระจายทั่วตัว พบในผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก¹ ภาวะนี้ในผู้ป่วยเด็กจะพบค่อนข้างน้อยมาก สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากปฏิกิริยาภูมิไวเกินทำให้เกิด circulating antigen-antibody complex จากการใช้ยาสาเหตุส่วนมาก² เกิดจากการแพ้ยา โดย 50% เกิดจากยาในกลุ่ม penicillin โดยเฉพาะ ampicillin และยาในกลุ่ม macrolides นอกจากนี้สาเหตุจากการติดเชื้อ เช่น ไวรัสก็ทำให้เกิดผื่นชนิดนี้ได้³ อาการแสดงมักเกิดหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะ 2-3 วัน แต่ในกรณียากลุ่มอื่นอาจใช้เวลา 7-14 วัน ผู้ป่วยมีไข้พร้อมกับมีผื่นแดงบวมขึ้นบริเวณ intertrigous area หรือที่หน้าอกก่อน แล้วค่อยลามไปอย่างรวดเร็วใน 24 ชั่วโมง อาจมีอาการคัน หรือเจ็บร่วมด้วย หลังจากนั้นจะมีตุ่มหนองขนาดเล็กขึ้น บนพื้นแดง (nonfollicular sterile pustules) มักเริ่มจากบริเวณใกล้รักแร้ ขาหนีวก่อน ตุ่มหนองอาจมารวมกัน เกิดผิวหนังลอกดูคล้ายโรค toxic epidermal necrolysis และการทดสอบด้วย Nikolsky's sign มักให้ผลลบ ตุ่มหนองอยู่ประมาณ 5-10 วันก็จะลอกออก (desquamation) ผู้ป่วยบางรายอาจพบแผลลอกบริเวณเยื่อเมือก โดยเฉพาะในปากอาจพบต่อมน้ำเหลืองโต เจาะเลือดพบมี neutrophil, eosinophil ในเลือดสูง ตับอักเสบ

ปกติผื่นจะหายได้เองหลังหยุดยาที่เป็นสาเหตุ การรักษาแบบประคับประคองด้วยยาลดไข้ และ topical steroid บางรายอาจให้ยา prednisolone ในขนาด 1-2 mg/kg/day

Criteria ในการวินิจฉัย AGEP¹

1. ผื่น non follicular pustules ขนาดเล็กจำนวนมากขึ้นบนผื่นบวมแดงขนาดใหญ่
2. พยาธิวิทยาพบ spongiform subcorneal and/or intraepidermal pustules, marked edema of the papillary dermis, perivascular infiltrates with neutrophils and few eosinophils
3. ใช้สูงมากกว่า 38 องศาเซลเซียส
4. ตรวจเลือดพบ neutrophil มากกว่า $7 \times 10^9/L$
5. ผื่นเกิดขึ้นในเวลาอันสั้นและตุ่มหนองยุบได้เองในระยะเวลาไม่เกิน 15 วัน¹

อุบัติการณ์ของผื่นตุ่มหนองชนิดนี้ ใน EuroSCAR study⁴ เท่ากับ 1-5 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคนต่อปี แต่เนื่องจากปัญหาเรื่องการรวบรวมข้อมูลไม่ครบจึงอาจทำให้ได้ข้อมูลไม่ตรงกับความเป็นจริง ส่วนรายงานในประเทศไทยไม่พบตัวเลขอุบัติการณ์ชัดเจน เนื่องจากขาดการรายงานโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กพบน้อยกว่าผู้ใหญ่มาก จึงเป็นที่มาของการรายงานผู้ป่วยนี้ ได้รวบรวมผู้ป่วยเด็กที่เกิดภาวะ AGEP ของโรงพยาบาลสามพรานที่พบตั้งแต่ 1 สิงหาคม 2555 ถึง 1 สิงหาคม 2556

รายงานผู้ป่วย

กรณีศึกษารายที่ 1

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 4 ปี รับไว้ในโรงพยาบาล วันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2556

อาการสำคัญ: มาตรวจด้วยเรื่อง ไข้สูง มีผื่นแดงตามตัวและตุ่มหนอง 1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

อาการปัจจุบัน: 4 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ ไอ น้ำมูก มารดาพาไปตรวจรักษาคลินิกได้ยา paracetamol, amoxicillin, chlorpheniramine, ammonium HCl อาการไข้ เริ่มทุเลา 1 วันก่อนมาโรงพยาบาลมีผื่นแดงทั่วตัว มีผื่นตุ่มหนองบริเวณคอ มารดาจึงพามาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต: ปฏิเสธโรคประจำตัว ปฏิเสธแพ้ยา

ประวัติครอบครัว : มารดาเป็นจมูกอักเสบภูมิแพ้ ปฏิเสธคนในครอบครัวเป็น psoriasis

การตรวจร่างกาย: A boy, high grade fever, good consciousness, no pallor

Vital sign: T 40.2 °C, PR 110/min, RR 24/min, BP 92/58 mm.Hg.

HEENT: no icteric sclera, mildly injected pharynx and tonsils, no cervical lymph node enlargement

Lung: clear, no adventitious sound

Heart: regular rhythm, tachycardia, no murmur

Abdomen: soft, no hepatosplenomegaly, no tenderness, no mass

Extremities: no deformity, no edema

Skin: generalized exanthematous rashes with confluence at neck, back and buttock region



รูปที่ 1 แสดงผื่นตุ่มหนองที่คอของผู้ป่วยรายที่ 1 หลังได้ยา amoxicillin

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hb 12.8 g/dL, Hct 40.2%, WBC 19,520/mm³ (neutrophil 80%, lymphocyte 11%, eosinophil 4%) platelet 295,000/mm³

Urine analysis: sp.gr 1.000, WBC 0-1/HD, RBC 0-1/HD

LFT: total protein 6.4 g/dl, albumin 3.0 g/dl, globulin 3.4 g/dl, total bilirubin 0.4 mg/dl, direct bilirubin 0.1 mg/dl, AST 49 U/L, ALT 43 U/L, alkaline phosphatase 202 U/L

Pus gram stain from skin: no organism

Review ประวัติการกินยา เด็กไม่เคยกินยา amoxicillin มาก่อน ได้จากคลินิกครั้งนี้เป็นครั้งแรก เคยกิน erythromycin ไม่มีปัญหาผื่นแพ้ยา

การวินิจฉัย: acute pharyngotonsillitis, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) from amoxicillin

การรักษา: หยุดยา amoxicillin เลี่ยงไปใช้ยาในกลุ่ม macrolides ได้แก่ erythromycin สังเกตผื่น pustule ลดลงแห้งเป็นขุย ไม่มีไข้ จึงอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ในวันที่ 3 ตามผล pus culture from skin: no growth จึง confirm diagnosis เนื่องจากเป็น sterile pustule

กรณีศึกษาครั้งที่ 2

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 9 ปี รับไว้ในโรงพยาบาล วันที่ 17 ธันวาคม พ.ศ. 2555

อาการสำคัญ: ไข้ ไอ 3 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

อาการปัจจุบัน: 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ไปเข้าค่ายที่อำเภออุททอง จังหวัดสุพรรณบุรี 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ ไอ มีผื่นตามตัว อาเจียนมาก กินไม่ได้ มารดานำส่งโรงพยาบาล

การตรวจร่างกาย: A boy, high grade fever, productive cough, vomiting

Vital sign: T 39.1 °C, RR 22/min, BP 112/80

mmHg, PR 132/min

HEENT: mild injected pharynx and tonsils,
no cervical lymph node enlargement

Lung: clear, no adventitious sound

Heart: regular rhythm, no murmur

Abdomen: soft, no hepatosplenomegaly,
no tenderness, no mass

Skin: generalized maculopapular rashes, no eschar

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hb 12.9 g/dl, Hct 35.6%, WBC 14,560/mm³
(neutrophil 90%, lymphocyte 5%) platelet 247,000/mm³

UA: Sp.gr 1.025, WBC 10-20/HPF, RBC 2-3/HPF,
sugar 1+, bilirubin 2+, protein 2+, nitrite +ve

Electrolyte: Na 139 mEq/L, K 4.19 mEq/L, Cl 99.5
mEq/L, HCO₃ 24.9 mEq/L, BUN 22 mg/dL, Cr 0.92 mg/dL

CxR: no definite infiltration

การวินิจฉัยเบื้องต้น: suspected topical
infection, volume depletion, +/- UTI

การรักษา:

- Ceftriaxone, paracetamol, dextrometorphan,
domperidone, ORS, IV fluid วันต่อมามีไข้ อาเจียน
กินได้น้อย จึงให้ doxycycline เพิ่ม

- 48 ชั่วโมงหลังให้ยาไข้ยังมีไข้สูง ผื่นเปลี่ยนแปลง
เป็น pustular lesion on exanthematous rashes DDx:
AGEP or staphylococcal infection

จึง investigation ใหม่ดังนี้

CBC: Hb 11.8 g/dl, Hct 37.1%, WBC 18,230/mm³
(neutrophil 84%, lymphocyte 9%, monocyte 3%
eosinophil 4%) platelet 317,000/mm³

LFT: total protein 6.5 g/dl, albumin 3.3 g/dl,
globulin 3.2 g/dl, total bilirubin 0.4 mg/dl, direct bilirubin
0.05 mg/dl, AST 74 U/L, ALT 118 U/L, alkaline phosphatase
204 U/L



รูปที่ 2 แสดงผื่นตุ่มหนองที่ขาของผู้ป่วยรายที่ 2 หลังได้
ยา ceftriaxone

Pus gram stain: no organisms, culture: no growth

คิดถึง acute generalized exanthematous pustulosis
มากที่สุด เนื่องจากลักษณะผื่น pustule on exanthematous
rashes ผื่นเกิดขึ้นหลังจากได้ยา ceftriaxone 48 ชั่วโมง
ผลเลือดเข้าได้คือ leukocytosis, neutrophilia, hepatitis
จึงหยุดยา ceftriaxone และ doxycycline สังเกตผื่นยุบลง
แห้ง ลอกเป็นขุย ไข้ลงหลังหยุดยา 2 วัน ติดตาม Lab
ซ้ำ 3 วันหลังหยุดยาผลเป็นดังนี้

CBC: Hb 11.0 g/dl, Hct 35.6%, WBC 11,630/mm³
(Neutrophil 60%, lymphocyte 31%, Monocyte 6%,
eosinophil 3%) platelet 407,000/mm³

LFT: total protein 7.3 g/dl, albumin 3.3 g/dl,
globulin 4.0 g/dl, total bilirubin 0.2 mg/dl, direct bilirubin
0.05 mg/dl, AST 20 U/L, ALT 42 U/L, alkaline phosphatase
141 U/L

ตามผล pus culture: no growth จะเห็นได้ชัดเจนว่า
ผลเลือดเม็ดเลือดขาวลดลง และภาวะตับอักเสบดีขึ้น
ชัดเจนหลังหยุดยา จึงอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านหลังหยุด
ยา ceftriaxone วันที่ 3

กรณีศึกษา รายที่ 3

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 5 ปี รับไว้ในโรงพยาบาล

วันที่ 4 มิถุนายน พ.ศ. 2556

อาการสำคัญ: ไข้ 4 วัน มีผื่นแดงตามตัวและ
ตุ่มหนอง 2 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

อาการปัจจุบัน 4 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้
ผื่นตามตัวเป็นผื่นแดงคัน ไม่มีตุ่มหนอง ไปตรวจสถานี
อนามัยให้ยา paracetamol, chlorpheniramine มากิน
ไม่ดีขึ้น 2 วันก่อนมา ไปซื้อยา cetirizine จากร้านขาย
ยามากินเพิ่ม หลังจากนั้น เริ่มมีผื่นตุ่มหนองขึ้นทั่วตัว
บริเวณหลัง ก้น ขา ไม่ได้กินยาปฏิชีวนะอื่นๆ มารดา
จึงพามาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต ปฏิเสธโรคประจำตัว ปฏิเสธแพ้ยา

การตรวจร่างกาย: A boy, high grade fever,
good consciousness, no pallor

Vital sign: T 38.8 °C, PR 138/min, RR 22/min,
BP 100/60 mm.Hg.

HEENT: no icteric sclera, injected pharynx and
tonsils, no strawberry tongue, no cervical lymph node
enlargement

Lung: clear, no adventitious sound

Heart: regular rhythm, tachycardia, no murmur

Abdomen: soft, no hepatosplenomegaly,

not tender, no mass

Ext: no deformity, no edema

Skin: generalized exanthematous rashes with
confluence at neck, back and buttock region

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hb 9.9 g/dl, Hct 29.2%, WBC 19,600/mm³
(neutrophil 78%, lymphocyte 6%, eosinophil 7%) platelet
271,000/mm³

UA: Sp.gr 1.000, WBC 0-1/HD, RBC 0-1/HD

BUN 4.8 mg/dl, creatinine 0.32 mg/dl

LFT: total protein 6.1 g/dl, albumin 3.3 g/dl,
globulin 2.8 g/dl, total bilirubin 0.5mg/dl, direct bilirubin
0.12 mg/dl, AST 46 U/L, ALT 23 U/L, alkaline phosphatase
183 U/L

Pus gram stain : no organism

ASO titer: <200 IU

การวินิจฉัยเบื้องต้น: acute generalized
exanthematous pustulosis from drug (suspected cetirizine)
or infection



รูปที่ 3 แสดงผื่นตุ่มหนองที่ก้นของผู้ป่วยรายที่ 3 หลัง
ได้ยา cetirizine



รูปที่ 4 แสดงผื่นที่คันแฉะ ลอกของผู้ป่วยรายที่ 3 หลัง
หยุดยา cetirizine 3 วัน



รูปที่ 5 แสดงผื่นลอกเป็นขุย บริเวณท้องน้อยและอวัยวะเพศของผู้ป่วยรายที่

การรักษา: supportive treatment ให้อายา paracetamol, chlorpheniramine IV, สังเกตผื่นค่อยๆ แห้งลงเป็นขุยลอก ได้ discharge ผู้ป่วยหลังจากหยุดยา cetirizine ได้ 7 วัน

ตามผล H/C: no growth, pus culture: no growth

วิจารณ์

Acute generalized exanthematous pustulosis ส่วนใหญ่จัดเป็นกลุ่ม cutaneous drug eruption คือเป็นผื่นแพ้ยาแบบหนึ่ง โดยการวินิจฉัยจะใช้ลักษณะผื่นผิวหนังและประวัติการได้ยาเป็นสำคัญ โดยจะมีผื่นขึ้นเฉียบพลัน มีลักษณะตัวแดงทั้งตัว และมีตุ่มหนองเล็กๆ (nonfollicular sterile pustules) ปรากฏกระจายทั่วตัว สำหรับยาที่ทำให้เกิดผื่นพบบ่อยคือ กลุ่มยาปฏิชีวนะ ได้แก่ กลุ่ม beta-lactam, macrolides นอกจากนี้ยากลุ่ม antihistamine เช่น hydroxyzine, cetirizine และ levocetirizine ก็ทำให้เกิดผื่นได้^{5,6,7,9-12} ซึ่งยาทั้งสามนี้มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน ถ้าแพ้ตัวใดตัวหนึ่ง ควรหลีกเลี่ยงใช้ยาตัวอื่นๆ ด้วย^{5,8} ดังเช่นในผู้ป่วยรายที่ 3 เมื่อคิดถึงโรคนี้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการช่วยยืนยันโดยผลเลือดจะพบเม็ดเลือดขาวสูงมี neutrophil และ eosinophil สูง ถ้าสามารถตรวจชิ้นเนื้อ

ทางพยาธิจะพบ spongioform subcorneal และ/หรือ intraepidermal pustules¹ ซึ่งในผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่จะไม่ได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อ เพราะเป็นหัตถการที่รุนแรง สำหรับการรักษา ซึ่งภาวะนี้จะมีผื่นเป็นลักษณะเฉพาะทำให้สามารถวินิจฉัยได้ผื่นมักหายได้เองหลังหยุดยาที่เป็นสาเหตุ อาจให้กินยา prednisolone จนกระทั่งอาการทางผิวหนังดีขึ้น² ปัญหาของการรักษาคือ แพทย์ไม่คิดถึงภาวะนี้และไม่หยุดยาโดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ ทำให้อาการผื่นของผู้ป่วยเป็นมาก ในกรณีผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่เป็น normal host แนะนำว่าถ้าสงสัยภาวะนี้ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีไข้สูง ควรหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ และสังเกตอาการ ถ้าเป็นภาวะนี้เมื่อหยุดยา ผื่นตุ่มหนองจะค่อยๆ แห้งลอกอาการไข้จะลดลง บางรายผิวจะลอกทั้งหมด ใช้เวลานานประมาณ 2 สัปดาห์ ผลเลือดดับอักเสบจะดีขึ้น อาจมีไตวายร่วมด้วย ให้สังเกตเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน²

สรุป

ได้รายงานผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ acute generalized exanthematous pustulosis 3 ราย มีตับอักเสบร่วมด้วย 2 ราย หลังหยุดยาที่สงสัยว่าแพ้ อาการไข้และผื่นผิวหนังดีขึ้นทุกราย ติดตามผลเลือดหลังหยุดยา 1 ราย พบว่าภาวะเม็ดเลือดขาวลดลงและตับอักเสบดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. อัศววัฒน์ ชิงชัย. 2008 Current issues in Dermatology. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์แห่งมหาวิทยาลัย; 2551.
2. อมรศรี ชุนหรัศมี. คู่มือโรคผิวหนังเด็ก. กรุงเทพฯ: ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2551.
3. Kanade Shinikai, Robert S. Stern. Harrison's Principles of internal medicine 18th ed. The United States of America: Cenvo Publisher; 2012.
4. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) -

- a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28:113-9.
5. Assou  re MN, Mazereeuw-Hautier J, Bonaf   JL. Cutaneous drug eruption with two antihistaminic drugs of a same chemical family: Cetirizine and hydroxyzine. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129: 1295-8.
6. Tsai YS, Tu ME, Wu YH, et al. Hydroxyzine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Br J Dermatol*. 2007;157:1296-7.
7. Lew BL, Haw CR, Lee MH. Cutaneous drug eruption from cetirizine and hydroxyzine. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:953-6.
8. Akkari H, Belhadjali H, Youssef M, et al. Baboon syndrome induced by hydroxyzine. *Indian J Dermatol*. 2013;58:244.
9. Cohen HA, Cohen Z, Frydman M. Fixed drug eruption of the scrotum due to hydroxyzine hydrochloride (Atarax). *Cutis*. 1996;57:431-2.
10. Michel M, Domp  martin A, Louvet S, et al, Castel B, Leroy D. Skin reactions to hydroxyzine. *Contact Dermatitis*. 1997;36:147-9.
11. Cohen HA, Barzilai A, Matalon A, et al. Fixed drug eruption of the penis due to hydroxyzine hydrochloride. *Ann Pharmacother*. 1997;31: 327-9.
12. Okuda T, Karasawa F, Satoh T. A case of drug allergy to hydroxyzine used for premedication. *Masui*. 2000;49:759-61.