

Bir Lamotrijine Bağlı Eritema Multiforme Olgusu ve Literatüre Bakış

LAMOTRIGINE-INDUCED ERYTHEMA MULTIFORME: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Dr. Necati BALAMTEKİN,^a Dr. Mustafa GÜLGÜN,^a Dr. Bülent ÜNAY,^a Dr. Serdar Ümit SARICI^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, GATA, ANKARA

Özet

Eritema multiforme her yaşta görülebilen, genellikle infeksiyonlara ve ilaçlara bağlı oluşan, deri ve müköz membranların akut inflamatuvar hipersensitivite reaksiyonudur. Eritema multiforme major, Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz gibi ağır klinik tablolara neden olabilmektedir. Lamotrijin ise epilepside ve bazı psikiyatrik hastalıklarda kullanılan yeni bir antiepileptiktir. Burada, lamotrijine bağlı eritema multiforme oluşan bir çocuk olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Eritema multiforme, lamotrijin, çocuk

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:194-197

Abstract

The term erythema multiforme is acute inflammatory hypersensitivity reaction including actually a wide range of clinical expressions, from exclusive oral erosions to mucocutaneous lesions. It usually occurs due to infections and drugs. It may also present severe forms as Erythema multiforme major, Steven-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. Lamotrigine is a novel antiepileptic drug effective in partial and generalized seizures. It has started being used for mood stabilization in psychiatric patients. Herein, we report a child case of erythema multiforme associated with concomitant use of lamotrigine.

Key Words: Erythema multiforme, lamotrigine, child

Eritema Multiforme (EM) her yaşta görülebilen, sıklıkla infeksiyonların ve ilaçların neden olduğu, deri ve müköz membranları etkileyen, akut inflamatuvar bir hipersensitivite reaksiyonudur. Klinik olarak, hastalığın şiddetine göre -hafiften şiddetliye doğru- EM minör, EM major, Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz olmak üzere 4 tiptir. EM minör olanlarda mukozal tutulumu nadirdir. EM major olanlarda ise birden fazla mukozal bölge tutulumu vardır.¹

Lamotrijin, epilepsi ve bazı psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan yeni bir antiepileptik ilaçtır. Lamotrijine bağlı kutanöz reaksiyon sıklığı

diğer yeni antiepileptiklere göre daha yüksek olsa da EM, Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz nadir görülmektedir.²

Burada lamotrijinin yanlış kullanımına bağlı EM gelişen bir çocuk olgu sunulmuş ve tartışılmıştır.

Olgu

Onüç yaşında erkek hasta, 2 gün önce ağız çevresinde yara oluşması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastaya, 1.5 yaşında epilepsi tanısı konmuştu ve bu nedenle 8 yıldır valproik asit (oral, 30 mg/kg/gün) tedavisi alıyordu. Bir ay önce fokal nöbetlerinin başlaması üzerine valproik asit tedavisine lamotrijin (oral, 0.2 mg/kg/gün) eklenmişti ve halen 2 mg/kg/gün dozunda lamotrijin kullanıyordu. Yakın dönemde infeksiyon veya aşılama öyküsü yoktu. Fizik muayenede genel durum iyi, vücut ısısı 36.5 °C idi. Ağız çevresinde ve yanaklarda eritematöz makülopapüller lezyonlar, ağız mukozası ve dudaklarda ülser lezyonlar vardı. Her 2 ku-

Geliş Tarihi/Received: 10.08.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 06.11.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mustafa GÜLGÜN
GATA,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA
mustafagulgun@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

lak kepçesinde ve göğüs üst bölümünde eritem; skrotum ve penis derisinde kaşıntılı makülopapüler lezyonlar mevcuttu (Resim 1). Üst ve alt ekstremitelerde, ayak tabanı ve avuç içlerinde, kaşıntılı, ortası soluk, merkezi nekroze, eritemle çevrili makülopapüler lezyonlar vardı (Resim 2). Üst dudak ve diş eti mukozasındaki lezyonlar nedeniyle hastanın oral beslenmesi bozulmuştu (Resim 3). Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, periferik yayma, elektrolit ve transaminaz düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri, sedimentasyon hızı, tam idrar analizi ve viral serolojik inceleme normaldi. Soğuk aglütinasyon testi negatifti. Hastanın lamotrijin tedavisi kesildi. İntravenöz sıvı desteğinin yanında, oral sıvı gıdalar başlandı. Kaşıntı için antihistaminik, oral lezyonlar için analjezik içeren ağız bakım solüsyonları verildi. Hastanın hastaneye yatışının 3. gününde oral beslenmesi düzeldi, cilt ve mukoza lezyonları gerilemeye başladı.

Tartışma

EM, sıklıkla infeksiyonlara ve ilaçlara bağlı gelişen ve dolaşımda immün kompleks oluşumu ile sonuçlanan bir hipersensitivite reaksiyonudur. Tüm yaş gruplarında en sık nedenler *Herpes simplex* virüs infeksiyonu (%80) ve *Mycoplasma* infeksiyonudur.³ Ayrıca gıda, aşı, neoplazm ve bazı sistemik hastalıkların EM oluşumunu tetiklediği kabul edilmektedir.

EM'de ayırıcı özellik hedef benzeri (targetlike) lezyonlardır. Bu lezyon üç kısımdan oluşmaktadır: eritematöz dış zon, açık renkli orta zon, veziküler veya nekrotik santral zon. İlk ortaya çıkan küçük kırmızı papüller, ilk oluştukları deri bölgesinde 72 saat içerisinde hedef lezyonları içeren geniş plaklar oluşturur. EM'de lezyonlar, özellikle deride, ağız içerisinde ve çevresinde yoğunur. Oral lezyonlar deri lezyonlarından önce görülebilir.⁴ Oral mukoza ve dudaklarda oluşan makül ve büller, ülserasyonlara neden olabilir. Lezyonlar birleşme eğilimindedir. Lezyonlar öncesinde, üst solunum yolu infeksiyonu semptomlarının görüldüğü prodromal dönem olabilir. EM'de, yüksek ateş ve deri hassasiyetinin olmaması, Steven-



Resim 2. Üst ekstremitede, santral nekroz görülen makülopapüler lezyonlar.



Resim 1. Penis derisinde kaşıntılı ve ülser lezyonlar.



Resim 3. Dudak mukozasında papüloveziküler cilt lezyonları ve ülserasyon

Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz ile ayırıcı tanıda önemlidir. EM'de mukoza tutulumu, Steven-Johnson sendromundan daha hafiftir ve lokalizedir. Deri lezyonları, genellikle ekstremitelerdedir ve simetrik dağılım gösterir. El sırtı, avuç içi, ayak tabanı sıklıkla tutulur.⁵ Ayrıca EM olan hastalarda ayırıcı tanıda erozif liken planus, pemfigus, su çiçeği, aftöz stomatit, herpetik gingivostomatit, Kawasaki sendromu, ilaç döküntüsü, akut hemorajik ödem düşünülmelidir.⁶

EM, ortalama 1-2 haftada içerisinde tedavisiz iyileştiğinden, sadece semptomatik tedavi yeterli olmaktadır. Ancak, altta yatan nedenlere yönelik (kullanılan ilaçların kesilmesi, diyetin düzenlenmesi ve infeksiyon varsa antiviral/antibiyotik kullanılması gibi) doğru bir tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır.⁷ Semptomatik tedavi olarak yumuşatıcı kremler, H₁ antihistaminik ilaçlar, düşük-orta etkili topikal steroidler faydalı olabilmektedir.⁵ Oral ülserasyon varsa, hastanın dehidratasyonu önlenmeli ve gerekirse intravenöz mayi verilmelidir. Sekonder infeksiyon varsa, topikal antiseptik solüsyonlar veya sistemik antibiyotik kullanılmalıdır. Ülserasyonların tedavisi için, topikal steroidler kullanılabilir. EM'de sistemik steroid kullanımı tartışmalıdır. Sistemik steroidler, lezyonların yayılmasını azaltarak hastalığın iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Bunun yanında infeksiyon, gastrointestinal kanama, lökopeni gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır.⁷

Bir antiepileptik olan lamotrijin, bir dekattan daha uzun süredir epilepsi ve bazı psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan güvenilir bir ilaçtır.^{2,8} Lamotrijin, yetişkinlerde olduğu gibi bebeklik ve çocukluk döneminde de iyi tolere edilmektedir.² Çocukluk döneminde en sık yan etkisi, 1/100 oranında görülen ciddi deri döküntüleridir. Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz ve EM gibi ciddi deri reaksiyonları ise nadir görülmektedir.¹ Mackav ve ark. 6 aydan daha uzun süredir lamotrijin kullanan 3994 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, lamotrijinin en sık görülen yan etkisinin, döküntü olduğunu ve 2-12 yaşlarında daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.⁹ Lamotrijinin diğer yan etkileri, baş dönmesi, bulantı-kusma, halsizlik,

uyuşukluk, tremor, ataksi, baş ağrısı, saldırganlık, sinirlilik, nöbetlerin artması, gülme atakları, davranış bozuklukları, sık üriner sistem infeksiyonu, tik bozukluğu, hepatotoksisite, nötropeni, trombositopeni, lökopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma, uyku ve dikkat bozukluğudur.^{2,9,10} Schlienger ve ark., lamotrijine bağlı olarak deri döküntüleri, ateş, eozinofili ve karaciğer enzimlerinin yükselmesi ile karakterize olan antikonvülzan hipersensitivite reaksiyonu olabileceğini bildirmişlerdir.^{11,12}

Lamotrijine bağlı döküntülerde, lezyonların ilerlememesi için tedavi hemen kesilmelidir. Bu nedenle lamotrijin tedavisi başlanan hastalar, özellikle ilk 8 hafta, oluşabilecek reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.¹ İlacın artan dozlarında yan etkiler artmaktadır. Bu nedenle lamotrijin, düşük dozda başlanmalı ve doz artırımını yavaş yapılmalıdır.² Bizim olguda, hasta ailesinin ilaç dozunu doktora danışmaksızın arttırdıkları ve bir ay sonunda lamotrijini 2 mg/kg/gün dozunda vermekte oldukları öğrenildi.

EM çocuklarda seyrek görülmekte ve sıklıkla infeksiyona bağlı oluşmaktadır. Klinik spektrum EM minör olarak çok hafif olabileceği gibi, Steven-Johnson sendromu gibi %5-15 oranında ölümcül de olabilmektedir. EM saptanan çocuk hastalarda, diğer nedenlerle birlikte lamotrijin kullanımını ve hızlı doz artırımının muhtemel sebeplerden biri olabileceği düşünülmeli ve hasta bu yönden de incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Abdelmalek M, Mahindrakar S, Wiser E. Lamotrigine-induced erythema multiforme mimicking contact dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2006;5:76-9.
2. Shechter T, Shorer Z, Kramer U, et al. Adverse reactions of Topiramate and Lamotrigine in children. *Pharmacoevidiol Drug Saf* 2005;14:187-92.
3. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, et al. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 2006;47:318-22.
4. Farthing PM, Speight PM. Problems and pitfalls in oral mucosal pathology. *Curr Diagn Pathol* 2006;12:66-74.
5. Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther* 2005;18:160-75.
6. Krippachne JA, Montgomery MT. Erythema multiforme: a literature review and case report. *Spec Care Dentist* 1992;12:125-30.

7. Marinho LH, Haj M, Pereira LF. Lip adhesion: an unusual complication of erythema multiforme. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:167-9.
8. Masters KJ, Melonas JM. Lamotrigine and informed consent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:130-1; author reply 131-2.
9. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:881-6.
10. Fayad M, Choueiri R, Mikati M. Potential hepatotoxicity of lamotrigine. *Pediatr Neurol* 2000;22:49-52.
11. Galindo PA, Borja J, Gomez E, et al. Anticonvulsant drug hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:299-304.
12. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 7:S22-6.