

Lamotrijine Bağlı Stevens-Johnson Sendromu- Toksik Epidermal Nekroliz: Bir Olgu Sunumu

STEVENS-JOHNSON SYNDROME-TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS DUE TO LAMOTRIGINE: A CASE REPORT

Dr. Ayşen UĞUZ,^a Dr. Zafer BERBER,^a Dr. Şenay HASPOLAT,^a Dr. Özgür DUMAN,^a
Dr. Özlem YEREBAKAN,^b Dr. Şükran TAÇOY,^a Dr. Olcay YEGİN^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ^bDermatoloji AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

Özet

Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) genellikle ilaçlara ve enfeksiyonlara karşı oluşan, ateş ve mukozal tutulumun eşlik ettiği ağır cilt reaksiyonlarıdır. Yüksek oranda morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler. Bu yazıda valproat tedavisi alan bir olguda lamotrijin tedavisi eklenmesini takiben ortaya çıkan SJS-TEN olgusu tartışılmaktadır.

Altı yaşında kız hasta ateş, vücudunun %30'unu tutan döküntüler, oral mukozal lezyonları ve konjunktivit ile başvurdu. Başvurudan önce 4 yıldır valproat ve 2 haftadır lamotrijin kullanıyordu. Klinik ve histopatolojik bulgulara dayalı olarak hastanın durumu SJS-TEN olarak değerlendirildi. Hastanın semptomları intravenöz immünglobulin ve oral kortikosteroid verildikten sonra düzeldi.

SJS-TEN, valproat ve lamotrijin alan hastalarda ortaya çıkabilir. Bu iki ilacı birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunmalı, bu ciddi cilt reaksiyonlarının ilk bulguları görüldüğünde neden olan ilaç kesilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, lamotrijin

Abstract

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe skin reactions, usually to drugs and infections, accompanied by fever and mucosal involvement. They are associated with high morbidity and mortality. Here, we present a case, in antiepileptic treatment with valproate, developed SJS-TEN following treatment with lamotrigine.

A six-year-old girl presented with fever, rash involving the 30% of her body, oral mucosal lesions and conjunctivitis. She had been taking valproate for 4 years and lamotrigine for 2 weeks prior to admission. Based on clinical and histopathological findings, the patient's condition was diagnosed as SJS-TEN. Her symptoms improved after intravenous immunoglobulin and oral corticosteroid were given.

SJS-TEN can occur in patients receiving valproate and lamotrigine. Care should be taken in patients who are concomitantly given these two drugs and the causative drug should be withdrawn at the first sign of these severe cutaneous reactions.

Key Words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, lamotrigine

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:36-39

Steven-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) sıklıkla ilaç kullanımını bazen de enfeksiyonları takiben ortaya çıkan deri ve mukozaların akut ve ağır seyirli bir reaksiyondur. Her iki hastalık, yüksek ateş, halsizlik, hızla ilerleyerek blister oluşturan maküler ekzantemler, target benzeri lezyonlar ve

mukoza tutulumu ile karakterizedir. TEN, SJS'nun ağır formu olarak kabul edilmekte ve çoğu olgu SJS'nu takiben ortaya çıkmaktadır. Ayrımda temel nokta vücut yüzey alanıdır. Tutulum %10'un altında ise SJS, %30'un üzerinde ise TEN, %10-30 arasında ise "SJS-TEN birlikte" olarak değerlendirilmektedir.^{1,2}

TEN'de olguların %80-95'inde etiyolojik bir ilaç saptanabilmektedir. İlaçlar içinde en çok sorumlu tutulanlar antibiyotikler, antikonvülsanlar, allopurinol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır. Olguların bir bölümünde ise enfeksiyon, aşılarda, malignensi ve graft versus host hastalığı sorumlu tutulmuştur.¹⁻⁴

Geliş Tarihi/Received: 18.09.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 19.02.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ayşen UĞUZ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANTALYA
aguz@akdeniz.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Lamotrijin, hem erişkin hem çocuklarda bir çok nöbet tipinde politerapi veya monoterapi şeklinde kullanılabilen bir antiepileptiktir. Genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmasına rağmen TEN'i de içeren ciddi cilt reaksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Lamotrijine bağlı SJS ve TEN riski 1/1000 olarak bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalar lamotrijinin valproatla birlikte kullanımında bu riskin arttığını bildirmektedirler.⁵⁻⁸

Bu yazıda daha önceden valproat kullanırken tedavisine lamotrijin eklenmesiyle SJS-TEN birlikte gelişen bir olgu ve bu olgunun intravenöz immünglobulin ve kortikosteroidlerle tedavisi tartışılmaktadır.

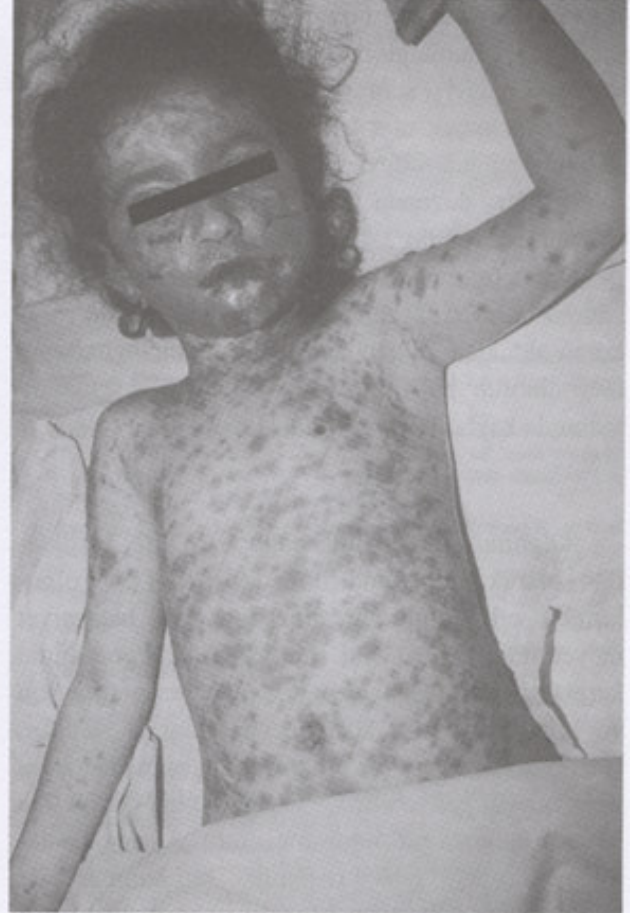
Olgu Sunumu

Altı yaşında kız hasta yüz ve vücutta ortaya çıkan deri döküntüleri nedeniyle hastaneye baş-

vurdu. Öyküsünden 4 yıldır epilepsi tanısıyla valproat (20 mg/kg/gün) kullandığı ancak 2 hafta önce EEG düzensizliği nedeniyle tedavisine lamotrijin (3 mg/kg/gün) eklendiği, 1 gün önce halsizlik ve ateş yüksekliği yakınmalarının başladığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde yüz, gövde ön ve arka yüzünde daha belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın eritemli zeminde vezikülöbüllöz lezyonlar, yer yer tipik ve atipik hedef lezyonlar gözlemlendi. Yüzde ve uylukta yaygın epidermal ayrışma ve erode alanlar izlendi. Oral mukoza ve konjunktiva tutulumu gözlemlendi (Resim 1, 2). Lezyonlar tüm vücut yüzeyinin yaklaşık %30'unu kaplıyordu. Lezyonlarda Nikolsky belirtisi pozitif bulundu. Hasta lamotrijine bağlı SJS-TEN birlikteliği olarak değerlendirilerek tedavisi kesildi.



Resim 1. Hastanın yüz ve gövdesinde daha belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın olarak bulunan eritemli zeminde vezikülöbüllöz lezyonlar, yer yer tipik ve atipik hedef lezyonlar.



Resim 2. Yüzde yer alan epidermal ayrışma ve erode alanlar.

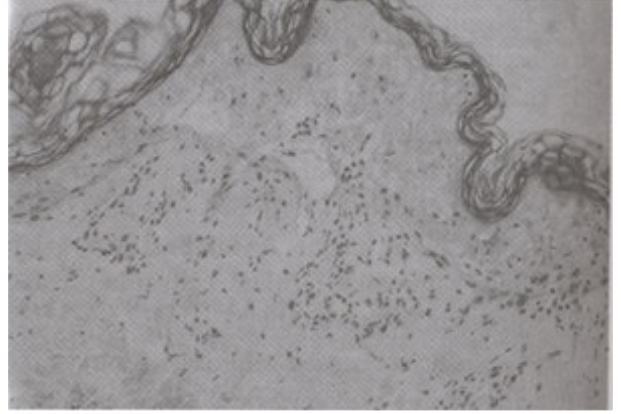
Hastanın laboratuvar tetkiklerinde lökosit $8300/\text{mm}^3$ (periferik yaymasında; %61 polimorfonükleer lökosit, %28 lenfosit, %10 monosit, %1 eozinofil), Na: 126 mEq/L, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ve diğer elektrolitler normal sınırlarda bulundu. Kan, boğaz, idrar ve cilt lezyonlarından alınan kültürlerde üreme saptanmadı. Herpes simpleks ve mikoplazma pnömoni serolojisi negatif bulundu. Serum valproat düzeyi 29.5 (N: 50-100) mg/dL.

Ciltten yapılan punch biyopsinin histopatolojik değerlendirmesinde; epidermiste nekroz, bazal tabakada vakuoler dejenerasyon ve epidermiste üçlü, beşli kümeler halinde apoptotik keratinositler izlendi (Resim 3).

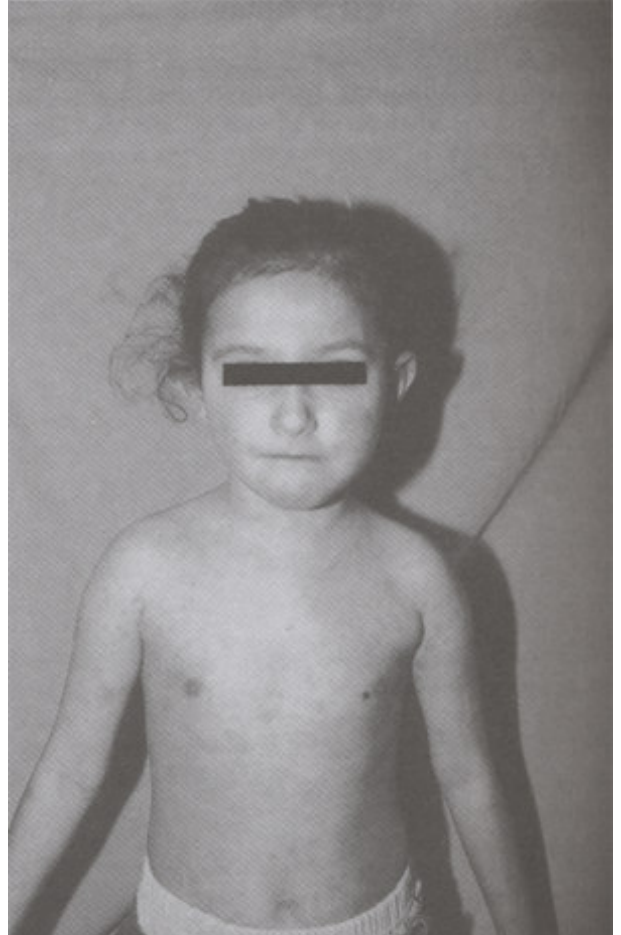
Kültürleri alınan hastaya sonuçları çıkıncaya kadar intravenöz vankomisin ve amikasin tedavisi başlandı. Renal fonksiyonları normal sınırlarda bulunan hastaya 2 gün boyunca 1 gr/kg/gün dozunda intravenöz immünglobulin (İVİG) infüzyonu yapıldı. İVİG tedavisi sonrası cilt lezyonları kontrol altına alınan ancak ateş yüksekliği ve halsizlik gibi sistemik bulguları devam eden olgunun tedavisine 2 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon eklendi. Steroid tedavisinin 2. gününde ateşleri ve lezyonları gerileme gösteren ve genel durumu düzelen olgunun steroid tedavisi 7 güne tamamlanarak kesildi. Taburcu olduktan 15 gün sonraki kontrolünde hastanın lezyonlarının hafif hiperpigmentasyon dışında tamamıyla kaybolduğu görüldü (Resim 4).

Tartışma

Olgumuz lamotrijine bağlı SJS-TEN birlikteliği olarak değerlendirilmiştir. SJS-TEN olgularında cilt tutulumu simetriktir ve hassasiyet mevcuttur. En az iki mukozal alan tutulumu karakteristiktir. Genelde ateş, anksiyete, ajitasyon ve konfüzyon gibi sistemik bulgular mevcuttur. Bazı hastalarda sıvı ve elektrolit kaybı, pansitopeni veya hepatit gelişebilir.^{1,3,4,9} Olgumuzda konjunktiva ve oral mukoza tutulumu mevcuttu. Ayrıca halsizlik ve ateş gibi sistemik semptomlar ile hiponatremi saptanmış olup hastalığın düzelmesi ile bu bulguları gerilemiştir. Hastanın ateş yüksekliğine neden olabilecek herhangi bir enfeksiyon odağı bulunamamıştır.



Resim 3. Deri biopsisinde epidermiste nekroz, bazal vakuoler dejenerasyon, apoptotik keratinositler (H-E, X 200).



Resim 4. Hastanın tedaviden sonraki durumu.

Antikonvülsanlar SJS-TEN oluşturma riski yüksek olan ilaçlardır. Bu ilaçların kombine kullanımının ise riski arttırdığı ileri sürülmektedir.

Lamotrijine bağlı ciddi cilt reaksiyonlarını araştıran bir çalışmada SJS olgularının %74'ünde, TEN olgularının %64'ünde eş zamanlı valproat kullanımı saptanmıştır.^{5,6} Valproat kullanan hastaların tedavisine lamotrijin eklenmesiyle görülen cilt reaksiyonlarının lamotrijin başladıktan 3-18 gün sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir.⁵⁻⁸

Antikonvülsan kullanımıyla ortaya çıkan cilt reaksiyonları için standart bir tedavi protokolü önerilmemektedir. Antikonvülsanlara bağlı kutanöz reaksiyonlar genellikle ilaç başladıktan sonraki ilk 8 haftada ortaya çıkmaktadır.¹⁰ Öncelikle neden olduğu düşünülen ve 8 haftadan daha kısa süredir kullanılan ilacın kesilmesi, gerekiyorsa başka bir ilaçla yer değiştirmesi, daha uzun süredir kullanılan ve herhangi bir reaksiyona neden olmayan ilacın ise devam edilmesi önerilmektedir. Hafif kutanöz cilt reaksiyonlarında kortikosteroidler etkin tedavi şeklini oluşturmaktadır. TEN gelişimi durumunda ise İVİG veya siklosporin A ve siklofosfamid gibi diğer immünsüpresif ilaçların da kullanımı önerilmektedir.⁹⁻¹² Ayrıca destek ve antibiyotik tedavisi yanı sıra lezyonların kalıcı sekellerini önlemek için plastik cerrahi değerlendirilmesi de gereklidir.

Keratinositler normalde apoptozis reseptörü olan Fas (CD 95) eksprese ederler. TEN'li hastaların keratinositlerinin aktif Fas ligandı eksprese ettiği ve uygulanan yüksek doz İVİG'in Fas aracılı apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir.¹³ Bu nedenle İVİG tedavisinin TEN'li olgularda mortalite ve morbiditeyi azalttığı ve tedavide ilk seçenek olması gerektiği öne sürülmektedir.^{7,14,15} Ancak son olarak Bachot ve ark. tarafından yapılan çalışmada İVİG tedavisinin hastalığın ilerlemesi ve mortalite oranı üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.¹⁶ Bu çalışmada epidermal hücre hasarının birçok apoptoz mekanizmasıyla olabileceği, sadece Fas reseptörlerinin İVİG ile bloke edilmesinin bu hastalıkta tek başına kür sağlayamayacağı öne sürülmüştür. SJS-TEN birlikte olarak değerlendirildiğimiz olgumuzda İVİG uygulanmasıyla lezyonların yayılımı önlenmiş olmakla birlikte sistemik bulguların devamı nedeniyle kısa süreli oral kortikosteroid tedavisi eklenerek hastalığın kontrolü tamamiyle sağlanmıştır.

TEN'li olguların %30'u enfeksiyöz veya pulmoner komplikasyonlar nedeniyle ölmektedirler. SJS ve SJS-TEN'li hastaların prognozu daha iyidir. SJS ve TEN olgularında yaş, epidermal ayrışmanın yaygınlığı ve ilacın erken kesilmesi prognozu belirleyen faktörlerdir.¹¹

Bu nedenlerle antikonvülsanlarla tedavi sırasında cilt döküntüleri ortaya çıktığında, özellikle mukozal lezyonlar ve epidermal ayrışma gibi ciddi bulgular varlığında şüphelenilen ilacın uygulamasının bir an önce durdurularak hastanın SJS ve TEN açısından değerlendirilmesi en uygun yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129(1):92-6.
2. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994;102(6):28-30.
3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;10;331(19):1272-85.
4. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83(4):347-52.
5. Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, Rey E, Pajot N, Dulac O. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(2):359-67.
6. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 7):22-6.
7. Feliciani C, Verrotti A, Coscione G, et al. Skin reactions due to anti-epileptic drugs: Several case reports with long term follow-up. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16(1):89-93.
8. Yalcin B, Karaduman A. Stevens-Johnson syndrome associated with concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(5 pt 2):898-9.
9. Beltrani VS. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. In: Tilles SA, ed. *Immunology and Allergy Clinics of North America (Drug Hypersensitivity)*. Vol 18. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998. p.867-91.
10. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: A case-control study. *Lancet* 1999;353:2190-4.
11. Garcia-Doval I, Le Cleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
12. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzales-Herrada C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000;48(3):473-8.
13. Viard I, Wehrli P, Pullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;16 282:490-3.
14. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):548-52.
15. Magina S, Lisboa C, Goncalves E, Conceicao F, Leal V, Mesquita-Guimaraes J. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2000;142(1):191-2.
16. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003;139:33-6.