

Karaciğer Enzim Yüksekliği ile Seyreden Dress Sendromu

Dress Syndrome Associated with Elevated Liver Enzyme: Case Report

Roni ATALAY,^a
Aylin DEMİREZER BOLAT,^a
Fatma Ebru AKIN,^a
Tevfik SOLAKOĞLU,^a
Eyüp SELVİ,^a
Naciye Şemnur BÜYÜKAŞIK,^a
Ahmet METİN,^b
Osman ERSOY^c

^aGastroenteroloji Kliniği,

^bDermatoloji Kliniği,

Ankara Atatürk Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

^cGastroenteroloji BD,

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.09.2011

Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2012

Bu olgu sunumu, 7. Hepato Gastroenteroloji Kongresi (29 Eylül-3 Ekim 2010, Antalya)'nda tebliğ edilmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Roni ATALAY

Ankara Atatürk Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Gastroenteroloji Kliniği, Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

atalayr@mynet.com

ÖZET Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)], ilaç hipersensitivite sendromu olarak da bilinen yaşamı tehdit edebilen oldukça nadir görülen, akut, idiyosenkrazik bir ilaç reaksiyonudur. Dress sendromunda, en sık etkilenen iç organ karaciğerdir. Dress sendromu potansiyel yaşamı tehdit edici bir durumdur ve dünya genelinde mortalitesinin %10-40 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Genellikle mortalite karaciğer tutulumuyla ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir. Dress sendromu tedavisinde ilk yapılması gereken suçlanan ilacın kesilmesidir. Dress sendromunda tedavi tartışmalı olsa da, tedaviye intravenöz N-Asetil sistein eklenmesinin karaciğer hasarının ilerlemesini engellediğine dair kanıtlar mevcuttur. Fenitoin kullanmakta olan 60 yaşında erkek hasta, beş gündür devam eden ateş, karaciğer enzim yüksekliği, kaşıntı ve vücudunda yaygın döküntü yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Dress sendromuna bağlı karaciğer enzim yüksekliği tanısı konuldu. Bu makede, karaciğer enzim yüksekliği ile seyreden bir Dress sendromlu olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: İlaç aşırısı duyarlılığı; ilaca bağlı karaciğer hasarı; hepatit

ABSTRACT Drug Rush with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS syndrome) is a rare, acute, life threatening idiosyncratic adverse drug reaction, known also as drug hypersensitivity syndrome. The most commonly affected internal organ is liver, and mortality rate is estimated to be around 10-40% all over the world. Overall, mortality is associated with liver involvement and secondary infections. The primary step in the treatment of Dress syndrome is to discontinue the offending drug. Although the treatment in Dress syndrome is controversial, there is evidence that addition of intravenous N-Acetyl cycteine on the therapy prevents progress of liver damage. A male patient aged 60-years-old, who had been receiving Fenitoin, was referred to our clinic with complaints of fever for five days, elevated liver enzymes,itching and extensive skin eruptions. The diagnosis was made as elevated liver enzymes based on Dress syndrome. In this presentation, a case with Dress syndrome associated with elevated liver enzymes was presented.

Key Words: Drug hypersensitivity; drug-induced liver injury; hepatitis

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2012;19(1):43-6

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu sendromu [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)], ilaç hipersensitivite sendromu olarak da bilinen, ateş, deri lezyonları, iç organ tutulumu ile karakterize yaşamı tehdit edebilen oldukça nadir görülen, akut, idiyosenkrazik bir ilaç reaksiyonudur.¹ Aromatik antikonvülzan ilaçlar en sık DRESS sendromuna neden olan ilaçlardır.² Fenitoin, karbamezapin ve fenobarbitalin neden olduğu DRESS

sendromu insidansı 1/5000-10 000'dir.³ Klinik bulgular, şüpheli ilacın alınmasından ortalama 1-8 hafta sonra gelişmektedir.² Patogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır.⁴ Hastalığın mortalitesi %10-40 arasında değişmektedir.⁵ Bu makalede, karaciğer enzim yüksekliği ile seyreden bir DRESS sendromlu olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Beş gündür devam eden ateş, kaşıntı ve vücudunda yaygın döküntü şikâyeti olan 65 yaşında erkek hasta dermatoloji kliniğine DRESS sendromu tanısı ile yatırıldı. Karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle gastroenteroloji kliniğine danışıldı. Hastanın öyküsünden 1 ay önce travmatik subdural hematoma operasyonu sonrasında konvülsiyonları olması nedeniyle epanutin (fenitoin) 100 mg tablet günde 3 kez kullanmakta olduğu öğrenildi. İlaç başladıktan 25 gün sonra döküntüler gelişmiş. Fizik muayenede; genel durumu iyi, bilinç açık, vücut ısısı 39,8°C, solunum sayısı 18/dk, kalp tepe atımı 108/dk, kan basıncı 100/60 mmHg olarak bulundu. Hastanın yüzünde ödem, dudığında hiperemi ve yanak mukozasında peteşiyal eritemli makül ve erode lezyonları vardı. Ayrıca tüm vücut derisinde yaygın, bir kısmı basmakla solmayan hiperemik, bazıları birleşmeye eğilimli ve yüzeysel hafif kabarıklık sınırları yer yer düzensizlik gösteren makülopapüler lezyonları bulunuyordu (Resim 1). Karaciğer mid-klaviküler hatta kot altından 2 cm palpe ediliyordu. Periferik lenfadenopati saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu.

Laboratuvar incelemesinde; aspartat transaminaz: 352 U/L (normal: 5-34), alanin transaminaz: 571 U/L (normal: 5-49), gamaglutamiltranspeptidaz: 674 U/L (normal: 2-73), alkalen fosfataz: 382 U/L (normal: 25-129), laktat dehidrogenaz: 565 IU/L (normal: 0-190), albumin: 2,8 g/dL (normal: 3,2-5), eozinofil %8,5 olarak bulundu. Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri normaldi. C-reaktif protein 56,5 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/saat idi. Karaciğer enzim yüksekliğinin ayırıcı tanısı için yapılan viral serolojik testler (Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, insan



RESİM 1: Hastanın alt ekstremitelerinde saptanan yaygın, bazıları birleşmeye eğilimli ve yüzeysel hafif kabarıklık sınırları yer yer düzensizlik gösteren makülopapüler lezyonlar.

immünyetmezlik virüsü, hepatit A, B ve C) ve otoimmün hepatit belirteçler (Anti nükleer antikor, "liver-kidney" mikrozomal antikor tip-1, "anti smooth muscle" antikor, "anti solubl liver" antikor, "anti-double strain" DNA) negatif bulundu. Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Periferik yaymada eozinofili tespit edildi.

Hastanın fenitoin tedavisi kesilerek intravenöz (iv) sıvı ve hidroksizin HCL 25 mg günde 3 kez olarak başlandı. Takibinin 4. gününde karaciğer enzim yüksekliğine total bilirubin (5,1 mg/dL) ve direkt bilirubin (3,8 mg/dL) yüksekliği eşlik etmeye başladı. Takibinin 5. gününde hastada klinik düzelme olmaması ve karaciğer enzim yüksekliğinin artması nedeniyle mevcut tedaviye ek olarak 80 mg iv metilprednizolon ve iv N-Asetil sistein (N-AC) eklendi. N-AC tedavisi; yükleme dozu 150 mg/kg iv 1 saat infüzyon, idame tedavisi olarak 50 mg/kg iv 4 saat infüzyon, sonrasında da 100 mg/kg iv 16 saat infüzyon olarak verildi. N-AC ve metilprednizolon tedavisinin eklenmesi ile birlikte ateş, derideki yaygın eritem ve diğer lezyonlar iyileşmeye, karaciğer enzimleri ve bilirubin değerleri normale dönmeye başladı. Hastanın karaciğer enzimlerinin seyri Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

DRESS sendromunun tanı kriterileri akut deri lezyonları, 38°C'nin üzerinde ateş, en az iki bölgede büyümüş lenf nodu varlığı, en az bir iç organ tu-

TABLO 1: Hastanın başvuru anından taburculuk sonrasına kadar olan karaciğer enzimlerinin seyri gösterilmiştir.

| | Yatış anında | 4. gün | 10. gün | 17. gün | Taburcu sonrası (yatışının 45. günü) |
|--------------------------|-----------------|--------|---------|---------|---|
| AST (U/L)* | 352 | 273 | 134 | 106 | 24 |
| ALT (U/L)* | 571 | 540 | 142 | 99 | 44 |
| GGT (U/L)* | 674 | 592 | 303 | 250 | 35 |
| ALP (U/L)* | 382 | 822 | 288 | 239 | 99 |
| LDH (U/L) | 565 | 535 | 255 | 234 | 270 |
| Total bilirubin (mg/dL) | 0,6 | 5,1 | 1,1 | 0,9 | 0,6 |
| Direkt bilirubin (mg/dL) | 0,4 | 3,8 | 0,7 | 0,65 | 0,2 |

AST: Aspartat transaminaz; ALT: Alanin transaminaz; GGT: Gamaglutamiltranspeptidaz; ALP: Alkalen fosfataz; LDH: Laktat dehidrogenaz.

tulumu ve laboratuvar bulguları (eozinofili, lenfositoz, trombositopeni, atipik lenfositler görülmesi) olarak tanımlanmıştır. Yukarıda belirtilen kriterlerden 4'ünün olması DRESS sendromu tanısı için yeterlidir.² Hastamızda bu kriterlerden dördü, deri lezyonları, ateş, karaciğer tutulumu ve eozinofili vardı. Ateş, genellikle her hastada görülür ve eritemli maküüllü veya makülopapüüllü erüpsiyonlarla birlikte başlar. Deri lezyonları sıklıkla makülopapüler ekzantem şeklinde olmasına rağmen bül, püstül, purpura, plak tarzında ve hatta eritrodermi tablosu görülebilir.^{4,5} Hastamızda da beş gündür devam eden yüksek ateş, yer yer peteşiyal ve eritemli makülopapüler yaygın deri lezyonları vardı.

DRESS sendromunda, en sık etkilenen iç organ karaciğerdir. Etkilenen organlarda eozinofilik infiltrasyon vardır. Karaciğerdeki idiyosenkrazik reaksiyon mekanizmasının oluşumunda ilaç biyoaktivasyonu ile oluşan okside metabolitlerinin önemli rol aldığı sanılmaktadır.⁶ Karbamezapin ilişkili idiyosenkrazik reaksiyonun immün olduğuna inanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 5 allerjik hastanın CD4 ve CD8 lenfositlerinin in vitro olarak terapötik konsantrasyonda karbamezapine (5-10 µg/dL) maruz kaldığında kuvvetlice çoğaldığı ve interferon-gama salgıladığı tespit edilmiştir.⁷

DRESS sendromu yaşamı tehdit edici bir durumdur ve mortalitesinin dünya genelinde %10-40 civarında olduğu tahmin edilmektedir.⁴ Mortalite genellikle karaciğer tutulumu ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir. Hepatik nekroz, koagülopati ve sepsis ile ilişkili birçok ölüm olduğu rapor edilmiştir.⁸ Hastamızda hepatomegali ve transaminazlarda belirgin yükseklik ile karaciğer tutulumu vardı.

DRESS sendromu tedavisinde ilk yapılması gereken suçlanan ilacın kesilmesidir.⁹ Suçlanan ilaç ne kadar erken kesilirse prognozun o kadar iyi olduğu bildirilmiştir. Tedavide iv sıvı, beslenme desteği, deri lezyonları için lokal pansumanlar ve topikal kortikosteroidler önerilir. Antihistaminikler ve sistemik kortikosteroidler kullanılabilir.¹⁰ Klinik ve laboratuvar bulgularına göre ciddi vakalarda sistemik immünosüpresif tedavi kullanılabilir.¹¹ DRESS sendromunun tedavisi tartışmalı olsa da, tedaviye iv N-AC eklenmesinin karaciğer hasarının ilerlemesini engellediğine dair kanıtlar mevcuttur.¹² iv N-AC serbest radikal aracılı karaciğer hasarını önlemektedir.¹² Bizim olgumuzda, şüpheli ilacın kesilmesi, destekleyici tedavi ve antihistaminik tedaviyle hepatit tablosu kontrol altına alınmadığı için tedaviye iv metilprednizolon ve iv N-AC eklendi ve hepatit durumu kontrol altına alındı.

KAYNAKLAR

1. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137(3):357-64.
2. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(9):1044-9.
3. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997;49(2):542-6.
4. Yun SJ, Lee JB, Kim EJ, Quan G, Kim SJ, Won YH, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by valproate and carbamazepine: formation of circulating auto-antibody against 190-kDa antigen. *Acta Derm Venereol* 2006;86(3):241-4.
5. Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, Troeva J, Baldaranov I, Vassilev I, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol* 2008;47(8):853-60.
6. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Guenther TM, Breckenridge AM, Park BK. An investigation of the formation of cytotoxic, protein-reactive and stable metabolites from carbamazepine in vitro. *Biochem Pharmacol* 1992;43(8):1675-82.
7. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JP, Chadwick DW, et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol* 2003;63(3):732-41.
8. Ting S, Dunskey EH. Diphenylhydantoin-induced hepatitis. *Ann Allergy* 1982;48(6):331-2.
9. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136(3):323-7.
10. Knowles SR, Shear NH. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin* 2007;25(2):245-53, viii.
11. Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JJ. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996;134(6):1109-12.
12. Ben-Ari Z, Vaknin H, Tur-Kaspa R. N-acetylcysteine in acute hepatic failure (non-paracetamol-induced). *Hepatogastroenterology* 2000;47(33):786-9.