

Soğuk Aglütinin Hastalığının Eşlik Ettiği Bir DRESS Sendromu Olgusu

DRESS Syndrome Associated with Cold Agglutinin Disease: Case Report

Emine TAMER,^a
Seray ÇAKMAK,^a
Ferda ARTÜZ,^a
Evşen ATICI,^a
Servet GÜREŞÇİ^b

^aDermatoloji Kliniği,
^bPatoloji Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.02.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 02.09.2014

*Bu çalışma, 21. Prof.Dr. A. Lütfü Tat
Sempozyumu (13-17 Kasım 2013,
Ankara)'nda poster bildirisi olarak
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Emine TAMER
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
eminettamer@yahoo.com.tr

ÖZET Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu), difüz makülopapüler döküntü, lenfadenopati, hematolojik bozukluklar ve çoklu organ tutulumuyla karakterize, ilaca bağlı ciddi bir hipersensitivite reaksiyonudur. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, söz konusu ilacın aktif metabolitlerinin üretimi ve detoksifikasyonundaki bozuklukların yol açtığı bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. DRESS sendromu en sık karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi aromatik antikonvülzanlara bağlı görülür. Literatürde soğuk aglütinin hastalığının eşlik ettiği tek bir bildiri bulunmaktadır. Çalışmamızda sunduğumuz olgu, salisilazosülfapiridine bağlı gelişmiş bir DRESS sendromu olgusudur ve aynı zamanda literatürde bildirilen soğuk aglütinin hastalığı gelişmiş ikinci olgudur. Bu bildiriyle DRESS sendromuna bağlı gelişen hematolojik bozukluklar arasında soğuk aglütinin hastalığıyla ilişkili hemolitik anemi olabileceği vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sülfasalazin; ilaç toksisitesi; hematolojik hastalıklar

ABSTRACT Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome is a severe drug induced hypersensitivity reaction characterized by diffuse maculopapular rash, lymphadenopathy, hematological abnormalities and multiorgan involvement. Though the pathogenesis of DRESS syndrome is not clear it is thought to be a hypersensitivity reaction that is caused as a result of abnormalities in the production and detoxification of the active metabolites of the responsible drug. DRESS syndrome mostly occurs due to aromatic anticonvulsants such as phenytoin, carbamazepine or phenobarbital. Cold agglutinin disease as a hematological abnormality associated with DRESS syndrome has only been reported once in the literature. We report a patient with DRESS syndrome due to salicylazosulfapyridine therapy which is the second reported case associated with cold agglutinin disease. We also want to emphasize that hemolytic anemia in patients with DRESS syndrome might be a finding of cold agglutinin disease.

Key Words: Sulfasalazine; drug toxicity; hematologic diseases

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2014;24(2):78-82

Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu), ilk olarak 1996 yılında Bocquet ve ark. tarafından tanımlanan, ciddi seyredebilen akut bir ilaç reaksiyonudur.¹ En sık neden olan ilaçlar antikonvülzanlar, sülfonamidler, dapson, allopurinol, minosiklin ve altın tuzlarıdır.^{1,2}

Sulfasalazin, bir sülfonamid olan sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asitten oluşan bir bileşiktir. Romatoid artrit, spondiloartropatiler ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi pek çok inflamatuvar hastalıkta oral yoldan kullanı-

lır.^{3,4} Sulfasalazine bağlı fotosensitivite ve fiks ilaç erüpsiyonu bildirilen olgular varken sulfasalazine bağlı DRESS sendromu bildirilen olgu sayısı daha azdır.⁵

OLGU SUNUMU

Otuz dört yaşındaki kadın hasta, üç gün önce başlayan vücutta yaygın kırmızı döküntü, yüksek ateş ve öksürük şikâyetleriyle kliniğimize başvurdu. Hastanın öz geçmişi sorgulandığında ankilozan spondilit nedeniyle dört aydır 2x1 g/gün salisilazosülfapiridin (Salazopyrin-EN tablet™) ve hipotroidi nedeniyle 10 yıldır 0,1 mg/gün levotiroksin sodiyum (Levotiron tablet™) kullandığı öğrenildi. Hasta şikâyetleri başlayınca kullandığı ilaçları kestiğini ifade etti. Hastanın dermatolojik muayenesinde saçlı deri, yüz ve tüm vücutta yaygın morbiliform erüpsiyon, yer yer püstüler lezyonlar (Resim 1) ve oral mukozada sert damakta daha belirgin eritemli papüller (Resim 2) mevcuttu. Genital mukoza doğaldı. Hastanın sistemik muayenesinde yüksek ateş, konjonktivalarda konjesyon ve pürülan akıntı, palpabl aksiller ve inguinal lenf nodları tespit edildi. Hastanın laboratuvar incelemeleri şöyledi: Dermatolojik bulgularına yüksek ateş, konjonktivit ve öksürüğün eşlik etmesi nedenleriyle viral enfeksiyon şüphesiyle viral markırları [sitomegalovirüs, toksoplazma, rubella, insan immün yetmezlik (HIV), hepatit B, hepatit C, parvovirüs B19, Ebstein-Barr virüs (EBV)] tarandı. Pozitif bir bulguya rastlanmadı. Sfiliz tarama tetkikleri negatif geldi. Defaten boğaz, kan ve idrar kültürleri alındı. Kültürlerinde üreme olmadı. Gaitada gizli kan negatif tespit edildi. Brusella tarama tetkikleri negatif sonuçlandı. İmmünoglobülin A,G,M, kompleman 3 ve 4 değerleri normal sınırlarda ve bağ dokusu hastalıkları açısından istenen otoantikör sonuçları negatif olarak geldi.

Yatışında rutin hemogram ve biyokimya değerleri normal olan hastanın takiplerimiz sırasında günler içinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transferaz (GGT), C reaktif protein (CRP) ve bilirubin değerlerinde yükselme, lökositoz ve eozinofili tespit edildi. Yatışının altıncı gününde; ALT: 374 u/L (3-

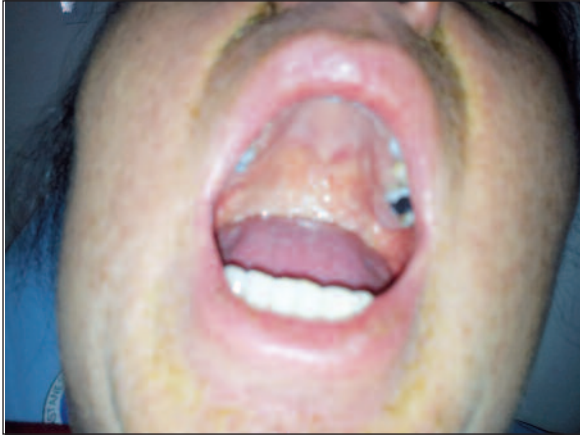


RESİM 1: Gövdede eritemli makülopapüler erüpsiyon.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

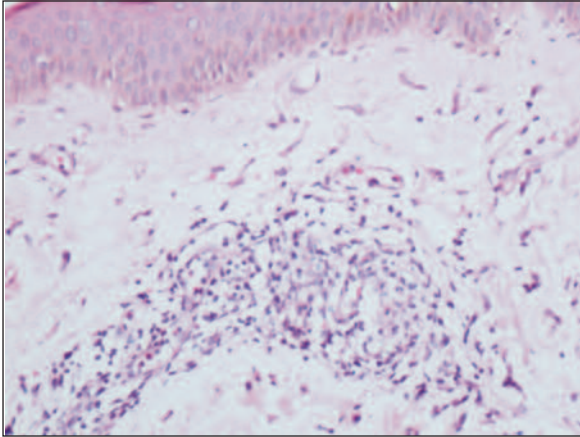
50 u/L), AST: 190 u/L (4-50 u/L), ALP: 359 IU/L (30-120 IU/L), LDH: 821 u/L (25-48 u/L), GGT: 239 u/L (6-55 u/L), total bilirubin: 4,3 mg/dL (0,3-1,2 mg/dL), direkt bilirubin: 4,13 mg/dL (0-0,2 mg/dL), lökosit sayımı: 39.000/μL (4800-10800/μL), eozinofil: %62,9 (%0,9-4) olarak sonuçlandı.

Periferik yaymada atipik lenfosit görülmesi, lökositoz ve eozinofilinin eşlik etmesi nedenleriyle hematolojik bir maligniteyi ekarte etmek için kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı; malign hücre ve atipi gözlenmedi; eozinofilik seride artış saptandı. Hastada enfeksiyöz nedenler ekarte edildikten sonra salisilazosülfapiridin kullanım öyküsü varlığında; ateş, morbiliform erüpsiyon, şiddetli hepatit, lenfadenopati ve eozinofili bulgularıyla birlikte DRESS sendromu tanısı kondu. Hastanın yatışında viral ekzantem, ilaç erüpsiyonu ön tanılarıyla aldığımız deri biyopsisi, tedaviye başlamamızdan sonra ilaç erüpsiyonu ile uyumlu olarak sonuçlandı. Histopatolojik incelemede fokal spongiöz, ekzositoz, yüzeysel dermiste perivasküler lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu gözlemlendi (Resim 3). Hastaya topikal olarak serum fizyolojik ile ıslak pansuman, pansumanlardan sonra yüze ve dudaklara nemlendiriciler, sistemik olarak ise 50 mg/gün oral prednizolon tedavisi başlandı. Oral steroid te-



RESİM 2: Sert damakta eritemli papüller.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)



RESİM 3: Yüzeyel dermiste perivasküler lenfosit ve eozinofil lökosit infiltrasyonu (HE, x200).

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

davisini takiben hem klinik tablo hem de laboratuvar bulguları hızlıca geriledi. Hastanın takipleri sırasında klinik bulguları iyileşirken normal olan hemoglobün değerlerinde düşme tespit edildi. İlk geldiğinde 12,7 g/dL (12-16 g/dL) olan hemoglobün değeri 7,6 g/dL'ye kadar düştü. Anemi, retikülositoz (%4,3), LDH ve bilirubin yüksekliği olan hastada yapılan periferik yaymada hemoliz bulgularının görülmesi nedenleriyle direkt ve indirekt Coombs testleri, lenfoma taraması için boyun-toraks-abdomen tomografileri istendi. Bilgisayarlı tomografide bir patolojiye rastlanmadı. Hematoloji kliniği tarafından yapılması önerilen direkt Coombs testinde anti kompleman 3d (Anti C3d)'nin (++++) gelmesi üzerine soğuk aglütinin

hastalığına bağlı hemolitik anemi tanısı kondu. Soğuk aglütinin hastalığının etiyojisine yönelik hastada otoimmün bir bozukluk, mikoplazma ve toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks tip 2 (TORCH) enfeksiyonlarına dair pozitif bir bulguya rastlanmadı. Hastaya dört kez plazmaferez yapıldı. Ancak LDH ve bilirubin değerlerinin normale dönmesine karşın hemoglobün değerinde istenen yükselme sağlanamadığından hematoloji kliniği tarafından rituksimab tedavisi başlanması planlandı (Hastadan "Bilgilendirilmiş Olur" alınmıştır).

TARTIŞMA

DRESS sendromunun patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, neden olan ilaçların detoksifikasyonunun yetersizliği ve immünsüpresyona yol açan enfeksiyöz nedenler [EBV, human herpes virüs 6 (HHV 6) ve HIV enfeksiyonları gibi] suçlanmaktadır.^{3,5-9} Tablonun ilaç detoksifikasyonunda rol alan epoksit hidrolaz enzim sistemindeki farmakogenetik bir defekten kaynaklandığı, bununla ilişkili olarak da söz konusu ilacın aktif metabolitlerinin üretimi ve detoksifikasyonundaki bozuklukların yol açtığı bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir.³ DRESS sendromu gecikmiş Tip 4b hipersensitivite reaksiyonu içinde değerlendirilir ve gelişiminde Tip 2 yardımcı T hücreleri rol oynar.^{5,6} Doku hücrelerinde üretilen çok miktarda interlökin 5 ve eotaksin sonucu makülopapüler döküntü ve eozinofili gelişir.⁵

Pozitif aile öyküsü oluşum riskini artırır. Yavaş asetilatör fenotipe sahip olanlarda görülme sıklığının akut viral enfeksiyon gibi bir kofaktör varlığında artıyor olabileceği görüşü hakimdir. Sülfonamidlerin defektif hidroksilasyonunun nitrozaminler gibi reaktif metabolitlerin birikimine yol açtığı düşünülmektedir.⁴ Hastamızda kofaktör olabilecek bir enfeksiyon saptanmadı. Merkezimizde HHV6'ya yönelik tetkik yapılamadığından HHV 6 enfeksiyonu olup olmadığı tespit edilemedi.

DRESS sendromu, ilaç alımından sonra iki-sekiz hafta gibi bir latent dönemi takiben sıklıkla pireksi, pruritus gibi prodromal semptomlarla başlar. Günler içinde ateş yükselirken kutanöz erüpsiyon gelişir. Ateş 38-40 °C dolaylarında seyreder.¹⁰

Deri bulguları olguların %90'ında görülür ve en sık eritematöz makülopapüler döküntü şeklindedir. Yüzde ödem, püstüler erüpsiyon, eritrodermi, toksik epidermal nekrolizis, Steven-Johnson sendromu ve eritema multiform şeklinde de karşımıza çıkabilir.^{9,10} Literatürde lökositoklastik vasküitle prezente olan bir olgu bildirimini de bulunmaktadır.⁵ Şiddetli olgularda oral ve genital ülserler, konjonktivit görülebilir. Literatüre bakıldığında sulfasalazine bağlı gelişen DRESS sendromu olgularının genellikle ilaç alımından dört-sekiz hafta sonra ortaya çıktığı gözlemlendi. Bu açıdan da olgumuz 16 hafta gibi daha uzun bir latent dönemin ardından geliştiğinden farklılık göstermektedir.

Lokalize veya generalize lenfadenopati hastaların % 75'inde ortaya çıkar. İç organ tutulumu genellikle bir-iki hafta sonra görülür. En sık etkilenen visseral organ karaciğerdir. Hepatit ve eşlik eden karaciğer yetmezliği prognozu belirleyen en önemli faktördür.^{10,11} Miyopati, nefrit, kardit, pnömoni, ensefalit, pankreatit, tirodit ve epididimit gelişebilir.⁹ Hematolojik bozukluklar sıktır ve eozinofili, lökositoz, lökopeni, atipik lenfositler şeklinde kendini gösterir.¹⁰ Olgumuzda da hepatit gelişti. ALT, AST, ALP, GGT, LDH, CRP yükseklikleri, lökositoz ve eozinofili saptandı.

Tedavide öncelikle sorumlu ilaç kesilmelidir. Bazı hastalar sadece ilacın kesilmesiyle düzelir ve destekleyici tedavi ile birlikte yakın takibe alınır. İç organ tutulumları ile birlikte şiddetli seyreden olgularda 0,5-1 mg/kg dozunda sistemik steroidler önerilebilir. İnterferon ve intravenöz immünglobulin ise alternatif tedaviler arasında yer almaktadır.^{9,10,12} Hastamıza topikal olarak serum fizyolojik ile ıslak pansuman, pansumanlardan sonra yüze ve dudaklara nemlendiriciler, sistemik olarak ise 50 mg/gün oral prednizolon tedavisi başlandı. Klinik tablo ve hepatit bulguları hızlıca geriledi. Ancak hastanın takipleri sırasında klinik bulguları iyileşirken, ilk geldiğinde normal olan hemoglobin değerlerinde düşme tespit edildi. Sonradan gelişen aneminin etiyolojisi araştırıldığında soğuk aglütinin hastalığına bağlı bir hemolitik anemi olduğu anlaşıldı.

Soğuk aglütinin hastalığı, düşük ısılarda antikorların aktifleşerek eritrositlerde aglütinasyona yol açmaları ile karakterize nadir görülen otoim-

mün bir bozukluktur. Soğuk aglütinin hastalığı lenfoproliferatif, otoimmün hastalıklara veya bir enfeksiyon hastalığına eşlik edebilmektedir. Postenfeksiyöz olarak mikoplazma, EBV ve lejionella enfeksiyonları sonrası görülebilir. İdiopatik form en sık olarak 50 yaş üstü olgularda görülür.^{13,14}

Soğuk aglütininler eritrositlere yönelik, genellikle IgM grubu antikorlardır ve tamamen sağlıklı insanlarda da bulunabilirler. Bunların klinik önemi, titrasyonlarına ve termal amplitüdlere (antikorların aktif olmaya devam ettiği en yüksek ısı) bağlıdır. Soğuk aglütininlerin termal amplitüdlere genellikle 25°C'nin altındadır ve nadir olarak 30°C'nin üzerinde seyreder. Düşük termal amplitüdü ve düşük titrasyonda soğuk aglütininlere sahip olgular tamamen asemptomatik olabilirler. Bununla birlikte bu olguların düşük ısılara maruz kalması halinde hemolitik anemi veya akrosiyanoz, livedoretikülaris, deri ülserleri gibi periferik damar tıkanıklığı bulguları sergiledikleri bildirilmiştir.^{13,14}

Soğuk aglütinin hastalığının tanısı, hemolitik anemi, retikülositoz, hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği olması ile birlikte direkt Coombs testinin anti C3d için pozitif iken, klasik olarak anti Ig G ile negatif olması ile konulur.¹³ Hastamızda anemi, retikülositoz, hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği ve anti C3d'nin pozitifliği saptandı.

Literatürde soğuk aglütinin hastalığı ile fenitoin hipersensitivite sendromu birlikteliği olan tek bir bildiriye rastadık.¹⁵ Genellikle akut gelişen soğuk aglütinin hastalığı mikoplazma, EBV gibi enfeksiyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır. Olgumuzda neden olabilecek viral ya da bakteriyel enfeksiyöz bir ajan tespit etmedik. Yaptığımız taramalarda lenfoproliferatif bir malignite ya da otoimmün bir bozukluk saptamadık. DRESS sendromu ile birlikte gelişen bir immün disregülasyon sonucu bu klinik tablonun oluşmuş olabileceği kanaatindeyiz.

Bu olguyu sunarken iki noktayı vurgulamak istedik. Bunlardan ilki; %10 oranında mortal seyrebilen DRESS sendromunun ateş ve döküntü etiyolojisi araştırılırken mutlaka akılda tutulması ve ilaç kullanımının sorgulanması gerektiği, aynı zamanda da DRESS sendromunun ilaç alımından sonra daha uzun bir latent periyot sonrası gelişebi-

leceğidir. İkincisi ise, sunduğumuz olgunun literatürde bildirilen soğuk aglütinin hastalığı gelişmiş ikinci olgu olması ve DRESS sendromuna bağlı ge-

lişen hematolojik bozukluklar arasında soğuk aglütinin hastalığına bağlı hemolitik anemi olabileceğinin akılda tutulmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15(4):250-7.
2. Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155(2):422-8.
3. Durusoy Ç, Doğan C, Aydın Ö. [Lamotrigine induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome]. *Yeni Tıp Dergisi* 2010;27(3):193-5.
4. Piñana E, Lei SH, Merino R, Melgosa M, De La Vega R, Gonzales-Obeso E, et al. DRESS-syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of human herpesvirus 6 in an 11-year-old Caucasian boy. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(3):365-70.
5. Teo L, Tan E. Sulphasalazine-induced DRESS. *Singapore Med J* 2006;47(3):237-9.
6. Lerch M, Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(5):411-9.
7. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006;55(1):1-8.
8. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004;140(2):183-8.
9. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, Croue A, Chennebault JM, Cousin M, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2940-2.
10. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(5):693.e1-14; quiz 706-8.
11. Lens S, Crespo G, Carrión JA, Miquel R, Navasa M. Severe acute hepatitis in the DRESS syndrome: Report of two cases. *Ann Hepatol* 2010;9(2):198-201.
12. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124(7):588-97.
13. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013;122(7):1114-21.
14. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev* 2012;26(3):107-15.
15. Angle P, Thomas P, Chiu B, Freedman J. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and cold agglutinin disease associated with phenytoin hypersensitivity syndrome. *Chest* 1997;112(6):1697-9.