

Dapsona Bağlı Periferik Nöropati

DAPSONE INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY

Hayriye SARICAÖĞLU*, Şükran TUNALI**, İbrahim BORA***, Şebnem ALPAKUT****, Emme Ümran OKUMUŞ*****, Zeki PALALI**

* Yrd.Doç.ür.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD.
** Prof.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
*** Prof.Dr.Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.
**** Uz.Dr..Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD.
***** Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, BURSA

Özet

Dapsone (4, 4'-diaminodiphenylsulfone) 50 yıldan beri klinikte kullanılan bir ilaçtır. Dermatolojide dermatitis herpetiformis ve lepradaki yaygın kullanımının yanı sıra, biillöz /cm/figoid. Sweet scudrouuu. eriteua elevatum diutinum. subkorneal püstüiller dermatoz, lökositoklastik vaskülil. pyoderma gangrenosum gibi tlermatozların tedavisinde de yeri vardır. Heuoliz ve mellemoglobine mi dapsone kullanımında sık karşılaşılan hematolojik yan etkilerdir. Diğer yan etkilerden biri olan periferik nöropati ise oldukça nadir görülür. Bu bildiri de, dermatitis herpetiformis tanısı ile 9 yıldan beri dapsone kullanmakta iken, klinik ve clektrouörouüyografi (ENMG) ile periferik nöropati geliştiği saptanan 24 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dapsone, Periferik nöropati

T Kim Dermatoloji 1998, 8:37-40

Dapsone 1950'li yıllarda klinik kullanıma girmiş sulfon türevi bir ilaçtır. Lepra, sıtma, Pneumocystis carinii pnömomsi gibi enieksiyöz hastalıkların yanı sıra, nötrofil infiltrasyonu ile karakterize çok sayıda inflamatuvar hastalığın tedavisinde de etkilidir. Dermatitis herpetiformis, biillöz pemfigoid. Sweet sendromu, eritema elevatum diutinum, subkomeal püstüeller dennatozis, lökositoklastik vaskiilit, pyoderma gangrenosum, lupus critematozusun biillöz formu, relapsing polikondrit ve romatoid artrit bu hastalıklar arasında sayılabilir.

Geliş Tarihi: 18.08.1997

Yazışma Adresi: Dr. Hayriye Sartcaoğlu
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD.
16059 Gürükle. BURSA

*UT7. Ulusal Dermatoloji Kongresi'te poster olarak sunulmuştur (Antalya 1-5 Ekim 1996).

T Kim J Dermatol 1998, S. 5

Summary

Dapsone (4, 4'-diainodiphenylsulfone) is a drug that has been in clinical use for almost 50 years. In dermatology in addition to its wide use in dermatitis herpetiformis and leprosy, it is also effective in the treatment of dermatoses such as bullous pemphigoid. Sweet's syndrome, erythema elevatum diutinum, subcorneal pustules dermatosis, leukocytoclastic vasculitis and pyoderma gangrenosum. Haemolysis and methemoglobinemia are the most common hematological side effects of dapsone therapy. Peripheral neuropathy; one of the other side effects is extremely rare. In this report a 24-year-old male patient taking dapsone for 9 years with little diagnosis of dermatitis herpetiformis who developed peripheral neuropathy with clinical signs and ENMG is presented.

Key Words: Dapsone, Peripheral neuropathy

T Klin J Dermatol 1998, 8:37-40

Özellikle dermatitis herpetiformiste tedaviye yanıt dramatik olup seçilecek ilk ilaçtır (1-3).

Methemoglobine mi ve hemoliz dapsone tedavisi sırasında en sık karşılaşılan yan etkilerdir, doza bağımlı olarak her hastada gelişebilir. Baş ağrısı, anoreksi, kolestatik sarılık, morbiliform döküntüler, psikoz, enieksiyöz mononükleoz benzeri sendrom ve agranülositoz gibi diğer yan etkiler idiyosenkrazik ya da allerjik kaynaklı olabilir. Periferik nöropati de genellikle yüksek doz dapsone kullanımı sonrası ortaya çıkar. Nadir bir komplikasyondur (1,3). Bu nedeni: dermatitis herpetiformis tanısı ile yüksek doz dapsone kullanırken periferik nöropati saptadığımız, bu olguyu sunarak konuyla ilgili literatürü gözden geçirdik.

Olgu

M.A., 24 yaşında erkek hasta, yüzünde, kollarında, bacaklarında kaşıntılı döküntüler, halsizlik



Şekil 12. Olgunun klinik görünümü.

ve yürümede güçlük yakımlarıyla başvurdu. Derideki kaşıntılı döküntüleri ilk kez 9 yaşında başlayan hastaya Bulgaristan'da deri biyopsisi yapılarak "Duhring Hastalığı" tanısı konulmuş. Yirmi gün süreyle günde 200-300mg dapson (Avlosülfon) kullandıktan sonra tamamen iyileşen hastanın 6 yıl hiç yakınması olmamış. Dokuz yıl önce derideki döküntüleri yineleyince yeniden dapson başlanmış. Uzun süre hastalığın seyrine göre

25 mg ile 300 mg/gün arasında değişen dozlarda dapson kullanmış. Son bir yıl içinde yakınmaları artınca hasta aldığı dapson dozunu kendi kendine giderek arttırmaya başlamış. Polikliniğimize başvurmadan önceki iki ay süresince günde 1000mg (10 tablet) kullanıyormuş. Bir aydan beri de el parmaklarında güçsüzlük, yürümede zorluk ve halsizlik yakınmaları eklenmiş.

Dermatolojik muayenede; hasta soluk görünümüne olup, yüzde, sırtta, her iki ön kolun ekstansör yüzünde ve krurislere enlemi zeminde vezikül, bül, papül, ekskoriasyon ve kahverengikırmızı krutlardan oluşan poliniorf lezyonları vardı. Saç, saçlı deri ve mukozalar normaldi. Tırnaklar siyanotik görünümdeydi (Şekil 1-2).

Nörolojik muayenede, üst ve alt ekstremitelerde distalde belirgin kas güçsüzlüğü, her iki ayak bileği ve ayak baş parmaklarında tama yakın dorsal fleksiyon kaybı saptandı. Derin tendon refleksleri abolik olup belirgin duyu kusuru bulunamadı. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde; eritrosit 3020000/mm', lökosit 4870/mnv (%74 PNL, %23 lenfosit, %2 monosit), hemoglobin 10.5 g/df hematokrit %32.7, trombosit 143000/mnv, sedimentasyon 2 mm/saat, total bilirubin 2.2 mg/dl, direkt bilirubin 1.1 mg/dl, AST 52 U/L, ALT 118 U/L bulundu. Diğer biyokimyasal tetkik sonuçları normal sınırlardaydı. Direkt ve indirekt Coombs testleri, otoantikoiarı negatifti. •

Akciğer grafisi normaldi. Üst abdominal ultrasonografide hafif derecede hepatosplenomegali tesbit edildi. Yapılan deri biyopsisi dermatitis herpetiformis ile uyumlu bulundu. Olgunun elektromyografisinde polifazik motor ünit potansiyelleri, denervasyon ve sinir ileti çalışmalarında sol peroneal sinirde daha belirgin distal latanslarda uzama bulguları saptandı. Duyusal latans ve ileti normal sınırlardaydı (Tablo 1). Bu bulgularla hastaya motor nöropati tanısı konuldu.

Hasta kliniğe yatırıldıktan sonra tüm ilaçları kesildi. Üç gün sonra AST, ALT, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri normal sınırlara düştü. Eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde yükselme gözlemlendi.

Dapson kesildikten dört ay sonra yapılan nörolojik muayenesinde; daha önce saptanmış olan

Tablo 1. Olgunun ENMü Bulguları

İncelenen Kas	İstirahat Aktivitesi	Motor Ünite Potansiyelleri	Maksımal Kasılma
Sağ Ext. dig. brevis		Polifazık MÜP'ler	Seyrelme
Sağ T. Anterior		Polifazık MÜP'ler	Seyrelme
Sol Ext. dig. brevis	Denervasyon *	Polilazık MÜP'ler	Seyrelme
İncelenen Sinir	Distal Latans	Duysal Sinir İleti Hızı (m/sn)	
Sağ N. Peroneüs	Uyarı lamadı		
Sağ N. Peroneüs /T.Anterior'	5.2		
Sağ N. Medianüs	Uyarılamadı	DL- 2.02	Dİ- 59
Sol N. Medianüs		DL- 2. II	Dİ- 56
Sol N. İlnaris		DL- 1.87	Dİ- 58
Sol N. Peroneüs	11.4		

distalde hakim tetraparezinin önemli ölçüde azaldığı ancak ENMG bulgularında değişiklik olmadıği görüldü.

Tartışma

Dapsona bağı perilerik nöropati nadir bir komplikasyon olup sıklıkla motor tiptedir. Proksimal kas gruplarının tutulması, sensoriyal nöropati ve paresteziler de bildirilmiştir. Dapson nedenli nöropatinin kliniğinde ekstremitelecin distal kaslarını tutan zayıflık ve kuvvet kaybı görüldü. Elektromyografik bulgulara göre nöropati aksonaldır. Duyu sinir çalışmaları genellikle normaldir (4,5).

Dapsona bağı 17 nöropati olgusunun gözden geçirildiği bir bildiride; hasta yaşlarının 17 ile 60 arasında değıştığı, olguların %94'inde motor nöropati geliştığı ve bunların tamamında el ve/veya ayakların tutulduğu görülmektedir. Sadece tek bir olguda saf sensoriyal nöropati gelişmiştir. Olguların çoğunluğunda nöropati dapson kullanımından beş yıl sonra ortaya çıkmıştır. Nöropatinin gelişmesi en erken günlük 600mg dapson kullanımından 13 gün sonra, en geç de 17 yıllık dapson kullanımı sonrası görülmüştür. Aynı kaynakla dapson nöropalisi geliştğinde günlük dozun 100-600 mg arasında değıştığı bildirilmektedir (4).

Ayrı bir olgu bildiriminde ise 100 mg.lık 60 tablet dapsonun bir defada suisid amaçlı alımından bir gün sonra periferik motor nöropati geliştığı saptanmıştır (6).

Dapson nöropatisinin bir diğere özelliğı ilaç kesildikten sonra nöropatinin geri dönüşlü olmasıdır.

Genellikle bir yıl içinde iyileşme görüldü. Çalışmalar dapsonun primer olarak motor nöronların gövde ve aksonlarını etkilediğini iyileşmenin de aksonal rejenerasyonla oluştuğunu düşündürmektedir (4,5,7).

Dapsona bağı nöropatinin mekanizması ve neden sporadik olgular halinde görüldüğü bilinmemektedir. Mekanizma toksik, doza bağımlı ya da idiosenkrazik reaksiyonlarla ilişkili olabilir. Tüm olgularda kullanılan total dapson dozununun yüksek olması nöropatinin dozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İlaç lepralı hastaların sinirlerinde otoradyografik olarak saptanmıştır. Ancak kobay ve sıçanlarda yüksek doz dapsonun intramuskuler verilmesiyle nöropati oluşturulamamıştır. Uygun bir hayvan modelinin olmayışı patolojik mekanizmayı ortaya çıkarmayı güçleştirmektedir (4,7,8).

Dapson, isoniasid gibi asetilasyonla metabolize edilir. Her iki ilacın da asetilasyonundan aynı enzim, N-asetiltransferaz sorumludur. İsoniasidde olduğu gibi dapson için de polimorfik asetilasyon söz konusudur. Yavaş ve hızlı asetilleyiciler olabilir. İsoniasidde bağı nörotoksisite ilacın yavaş asetilasyonu sonucu dokularda ve kanda yüksek düzeylere birikmesiyle gelişir. Benzer mekanizmanın dapson nöropatisinde de rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (4,7,8).

Olgumuzda klinik ve elektronikromiyografik inceleme sonucu periferik nöropati saptanmıştır. Nöropati geliştğinde 9 yıldan beri dapson kullanan hastanın son iki ayda günlük 1000 mg gibi oldukça yüksek doz dapson alımı söz konusu olmuştur.

Literatürde bildirilen diğer olgularla uyumlu olan bu durum dapson nöropatisinin doza bağımlı geliştiği görüşünü desteklemektedir. Bu nedenle periferik nöropatinin özellikle uzun süreli ve yüksek doz dapson kullanan hastaların izlenimde gözönünde bulundurulması gereken bir komplikasyon olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993; 129: 507-513.
2. Rhodes LE, Tingle MD, Park BK, Chu P, Verbov JL, Friedmann PS. Cimetidin improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patients on chronic dapsone therapy. *Br J Dermatol* 1995; 132: 257-262.
3. Katz SI. Dapsone. In: *Dermatology in General Medicine*. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen FK, eds. 4th ed. New York McGraw-Hill Inc. 1993: 265-67.
4. Waldinger TP, Siegle RJ, Weber W, Voorhees JJ. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Arch Dermatol* 1984; 120: 356-9.
5. Fernandez-Obrregon AC, Forconi RJ. Neurologic symptoms posing as dapsone-induced polyneuropathy in two patients with dermatitis herpetiformis. *Cutis* 1988; 41: 347-50.
6. Navarro JC, Izumo S. Acute dapsone-induced peripheral neuropathy. *Muscle * Nerve* 1989; 12(7): 604-6.
7. Gutmann L, Martin JD, Welton W. Dapsone motor neuropathy-An axonal disease. *Neurology* 1976; 26: 514-6.
8. Koller WC, Gehlmann LK, Malkinson FD, Davis FA. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Arch Neurology* 1977; 34: 644-6.