

Antikonvulzan Hipersensitivite Sendromu (Bir Olgu Sunumu)

ANTICONSULSANT HYPERSENSITIVITY SYNDROME (A CASE REPORT)

İlknur ALTUNAY*, Betül TAŞ**, Adem KÖŞLÜ***

- * Uzm.Dr.Şişli Etfal Hastanesi Dermatoloji Kliniği,
** Dr.Şişli Etfal Hastanesi Dermatoloji Kliniği,
*** Doç.Dr.Şişli Etfal Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Antikonvülzanlar, farklı etiyojili konvülsiyonların tedavisi ve profilaksisinde kullanılan önemli bir ilaç grubudur. Bu ilaçların neden olduğu deri reaksiyonlarının oldukça çeşitli olması ve özellikle ciddi formlarda ilacın hemen kesilmesinin gerekmesi nedeniyle klinikte erken tanınmalarının önemi büyüktür. Antikonvülzan hipersensitivite sendromu bu tür ilaçlara karşı gelişen özel bir reaksiyon tipi olup başlıca komponentleri ateş, raş, lenfadenopati ve multiorgan sistem anormallikleridir. Aşağıda bu sendromun tipik semptom ve bulgularını taşıyan bir olgu sunulmuştur; klinik, histopatolojik, laboratuvar ve tedavi özellikleri irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antikonvülzan hipersensitivite sendromu, Fenitoin hipersensitivite sendromu, Dilantin hipersensitivite sendromu

T Klin Dermatoloji 1996, 6:141-144

Antikonvülzan ilaçlar, eozinofiliden selektif IgA eksikliğine, pseudolenfoma ve Stevens-Johnson sendromundan interstisyel pnömoniye kadar birçok farklı reaksiyona neden olabilen bir ilaç grubudur (1). Bu grupta yeralan ilaçların başlıcaları karbamazepine, fenobarbital, fenitoin ve etosüksimid'tir. Bu ilaçların neden olduğu deri gösterimleri ise likenoid veya makülopapüler raş gibi nispeten hafif seyirli tablolardan ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi daha ağır seyirli, ciddi, hatta bazan fatal olabilen klinik tablolara dek varan geniş bir yelpaze çizmektedir (2-6). Antikonvülzan hipersensitivite sendromu da gene bu tür ilaçlarla gelişen bir özel reaksiyondur ve tipik olarak ateş, mukokutanöz raş, lenfadenopati ve hepatit gibi bulgularla bir multisistem reaksiyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Kimi kez yaşamı tehdit eden bu durum değişken klinik gösterimleri dolayısıyla gerektiğinden az tanınmaktadır. Klinikte tanının biran önce konularak so-

Geliş Tarihi: 26.04.1996

Yazışma Adresi: Dr.İlknur ALTUNAY
Barbaros Mah. Yücekent Sitesi E/16
Altunzade-İSTANBUL

SUMMARY

Anticonvulsants is an important drug group used in the treatment and prophylaxis of different types of seizures. Because these drugs cause highly variable skin reactions and it is necessary to discontinue of the responsible drug promptly, early clinical diagnosis has great importance. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome is a special drug reaction which is produced by these kind of drugs. The hallmark features of this syndrome are fever, rash, lymphadenopathy and multiorgan system abnormalities. Below a case bearing typical symptoms and signs of this syndrome has been presented and assessed especially with respect to clinical, histopathological, laboratory aspects and therapy.

Key Words: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome, Phenitoin hypersensitivity syndrome, Dilantin hypersensitivity syndrome

T Klin J Dermatoloji 1996, 6:141-144

rumlu ilacın kesilmesi ve uygun tedavi girişimlerinin başlatılması büyük önem taşımaktadır (2,7-14).

Aşağıda bu tablonun tipik özelliklerini taşıyan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

MK 16 yaşında kız çocuk. Tüm vücudunda kızarıklık ve ateş yakınmasıyla başvurdu. Ayda 1-2 kez baygınlık nöbetleri geçirdiği için 2 aydır epdantoin tablet kullanmaktaydı. Başvuru sırasında fizik muayenede ateş 37°C idi, farenks hiperemikti, lenfadenopati yoktu. Sistem bakışı olağandı. Dermatolojik muayenede oral mukozada farenks ve yumuşak damak üzerinde dağınık peteşiler, tüm vücuttaki yaygın eritem zemininde kollar ve sırt bölgesinde basmakla solmayan ekimotik çizgiler ve alt ekstremitelerde ise gene basmakla solmayan livid alanlar vardı. Belirgin bir fasyal ve periorbital ödem gözleniyordu.

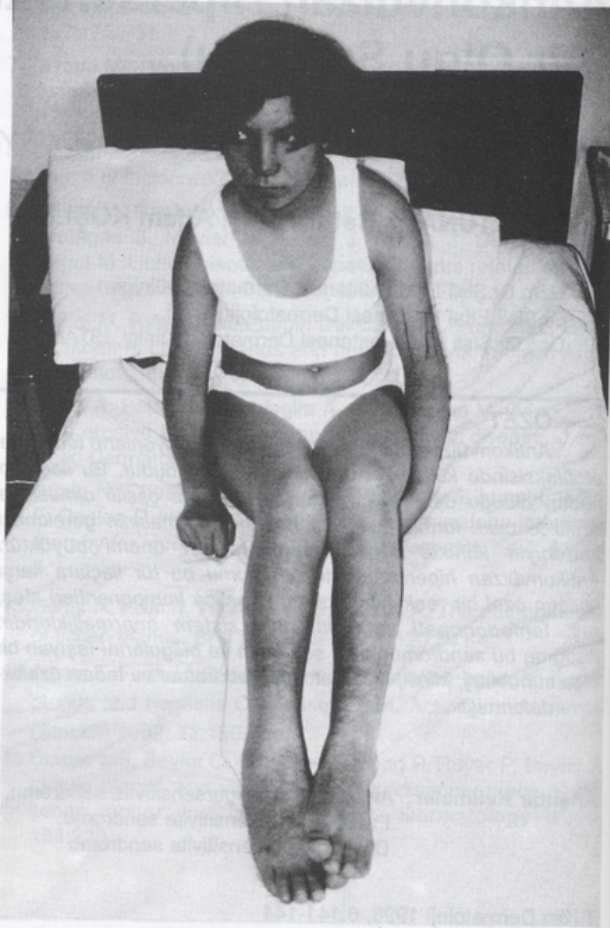
Laboratuvar tetkiklerinde sedimentasyon 26 mm/sa, lökosit 8660 idi. Formülde nötrofil 3570 (%41.24), lenfosit 3140 (%36.22), monosit 710 (%0.71), eozinofil 930 (%10.93), bazofil 310 (%0.31) iken yaymada atipik lenfositler mevcuttu. Trombosit 323600, PTZ: 21.6, PTA:

%39.3, SGOT: 178 (0-37), SGPT: 184 (0-40), GGT: 183 (7-50), ALP: 193 (39-117), LDH: 1094 (240-480), ASO 200, CRP (+++) şeklinde bulundu. AntiHaV IgM, HbsAg, AntiHbc IgM, VDRL, Monospot test sonuçları (-) idi. Boğaz kültüründe üreme olmadı. Bacak derisinden yapılan biyopsinin histopatolojik incelemesinde epidermiste ekzositoz, bazal tabakada hidropik dejenerasyon, dermoepidermal bileşke içine giren mononükleer hücre infiltrasyonu, papiller dermiste ekstravaze eritrositler, damarlar çevresinde seyrek eozinofilleri de içeren mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü ve bu özellikler ilaç erüpsiyonu ile uyumlu bulundu.

Enfeksiyon kliniği ile yapılan konsültasyonda herhangi bir enfeksiyon hastalığı düşünülmemesi üzerine hasta epdantoine bağlı ilaç reaksiyonu olarak değerlendirildi ve ilaç kesildi; yerine tegretol başlandı ve anti-histaminik ile topik kortikosteroid şeklindeki konservatif tedavi uygulandı. Ancak ilk günlerde görülen gerilemeden bir hafta kadar sonra kaşıntının yeniden şiddetlendiği, eritemin artıp ateşin ve multipl servikal lenfadenopatilerin ortaya çıktığı tespit edildi. Bu arada her iki palmar bölgede dizidroziform karakterde lezyonlar ortaya çıktı. Bu gelişimin tegretolden kaynaklandığı düşünüldü ve bu ilaç da kesilerek nöroloji kliniğinin önerisiyle fenobarbital'e geçildi. Uygulanmakta olan konservatif tedaviye 20 mg/g olmak üzere sistemik kortikosteroid ilave edildi. İzleyen günler içinde klinik tablo giderek geriledi. Raş oldukça soldu, purpurik elemanlar ve fasyal ödem kayboldu (Şekil 1), KC enzimleri normale dönerken periferik yaymada atipik lenfositler ortadan kalktı. Hasta kısmi iyilik hali ile taburcu edildikten sonra yapılan izlemde tamamen düzeldiği ve ek sorun çıkmadığı görüldü.

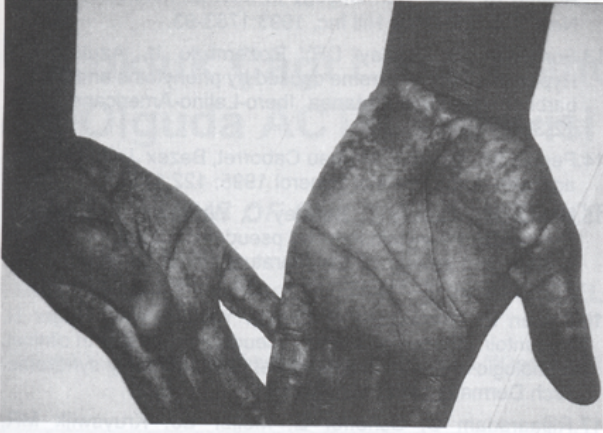
TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçlara karşı gelişen kutane reaksiyonlar geniş bir spektrum içinde yer almaktadır. Bu tür ilaçlardan özellikle karbamazepine, fenobarbital fenitoin ve ethosüksimid ya da bunların kombinasyonları ile ortaya çıktığı bildirilen çeşitli klinik tablolar alışılmış makülopapüler raşlardan püstüler veya büllöz formlara, hatta mikozis fungoides benzeri pseudolenfomatöz lezyonlara kadar değişik özellikte reaksiyonlar sunarken klinik tablonun da ağırlığı benzer şekilde değişmektedir. Bir kısım reaksiyonlar sadece raşla giderken diğer bir kısmı beraberinde başka organları da etkileyerek yaşamı tehdit edebilmektedir (1-18). Antikonvülzan hipersensitivite sendromu da bu ciddi reaksiyonlardan biridir. "Fenitoin hipersensitivite sendromu ya da "dilantin hipersensitivite sendromu" olarak da bilinen bu tablo bilhassa fenitoin kullanan hastalarda ateş, raş, lenfadenopati, hepatit, eozinofili ve lökositoz ile karakterlidir ve bazen böbrek, pulmoner sistem patolojileri de eklenerek bir multisistem hastalığı tablosu sunmaktadır (3,7-11). İlaç kullanılmaya başladıktan sonraki 4 hafta ile 3 ay zarfında çıkabilen bu aşırı duyarlık sendromu 1/1000 ile 1/10000 sıklıkta bildirilmiştir. Ancak gerçek insidans tablonun değişik gösterimleri, farklı klinik özellikleri ve laboratuvar verileri nedeniyle bilinmemektedir (7,8). Olgumuz bu sendroma son derece uyan özelliklere sahip olmuştur. Hastamızda



Şekil 1. Olgunun iyileşme fazında vücudundaki eritem ve bacaklarda gerilemiş purpurik elemanlar

tablo, andiepileptik (epdantoin) kullanımından bir ay sonra ortaya çıkmıştır. Bu süre ilaç reaksiyonları için görece uzun gibi görünse de literatürde sendrom için verilen süreye uymaktadır. Raşın morfolojik olarak en göze çarpan özelliği, bilhassa kol ve bacak distal bölgelerinde eldiven-çorap tarzında belirginlik kazanan purpurik niteliği ve basınç yerlerindeki vibis'lerdi. Bu lezyonlar non-vaskülitik basit purpura izlenimi uyandırmaktaydı ki bu sendromda raş daha ziyade makülopapüler veya eritrodermik, bazen de püstüler formda bildirilmektedir; ancak önce eritematöz olan bir erüpsiyonun daha sonra purpurik nitelik kazanma özelliğinden de söz edilmektedir (12). Fasyal ve periorbital ödem de sendromun tipik özelliklerinden biri olup bizim olgumuzda da gözlenmiştir (7,10). Hastadaki yüksek karaciğer enzimleri hepatic tutulumu düşündürürken kan tablosunda eozinofili, lenfositoz ile periferik yaymasında atipik lenfositler'in varlığı dikkat çekici olmuştur. Antikonvülzan hipersensitivite sendromunda hematolojik anomaliler lökositoz veya lenfositoz, eozinofili, bazen de atipik lenfositler olarak bildirilmektedir (7,11). Hatta lenfadenopatinin ve eritroderminin de varlığıyla literatürde kutane T hücreli lenfoma, Sezary



Şekil 2. Ellerdeki dizhidroziform reaksiyon

sendromu ve mikozis fungoides'e son derece benzeyen vakalar rapor edilmiştir (9,15-18). Bu arada bu hastada ilk başvuruda ilaç reaksiyonu düşünülerek epdantoinin kesilmesinden sonra herhangi bir antikonvülzan verilmemiş ve tablo gerilerken antikonvülzan olarak nöroloji kliniği önerisiyle tegretol başlanmıştır. Kısa bir süre sonra yeniden ateş çıkıp gerilemekte olan eritemli-purpurik lezyonlarda da tekrar canlanma gözlenirken her iki elde dizidroza son derece benzeyen palmar vezikülopüstüler elemanlar ortaya çıkmıştır (Şekil 2). Generalize püstülsiyon şeklinde bir erüpsiyon rapor edilmiş (8), fakat bu tür bir reaksiyon daha önce bildirilmemiştir ve olgumuzda bu tarz ikinci bir kutane gösterimin ortaya çıkışı ilginçtir.

Histopatolojik kesitlerde saptanmış olan özellikler de bu tür ilaçlara bağlı bir hipersensitivite reaksiyonunu destekler niteliktedir. Tone T ve ark. (3) fenitoin ilaç erüpsiyonu olarak tanımladıkları 15 kişilik bir hasta grubunda farklı deri bulguları ve klinik sunumlara karşın ortak bazı özelliklerin paylaşıldığını ileri sürerken tüm kesitlerde epidermise hücre infiltrasyonu, bazal tabakaya infiltrat hücrelerin adhezyonu ve gene bazal tabakada vakuolar dejenerasyonun varlığını göstermişlerdir. Vittoria CC ve Muglia JJ de (11) en sık rastlanan histopatolojik bulgunun yüzeysel, yoğun perivasküler lenfositik infiltrasyon ve likenoid dermatit şeklinde olduğunu bildirmektedir. Hastanın doku örneklerinde perivasküler mononükleer infiltrasyona seyrek eozinofil varlığı eşlik etmektedir. Ek bir bulgu olarak saptadığımız ekstrasvaze eritrositler de klinikteki purpuraya karşılık gelmektedir.

Bu tür reaksiyonlarda önemli bir problem neden olan ilacın kesilerek başka bir ilaca değiştirilmesidir. Burada bir taraftan epileptik nöbet riskinin ortaya çıkması istenmekte, diğer taraftan ise ilaçlar arasındaki çapraz reaksiyondan uzak durulmak istenmektedir. Yeni bir antiepileptiğin eklenerek izlendiği 40 olguluk bir çalışmada bu tür ilaçlara karşı gelişen allerjik raşların genelde hafif olduğu, fakat ciddi reaksiyonların çıkması riski nedeniyle ilacın kesilmesi gerektiği ve hatta bunun ani olarak yapılmasının status epileptikus için minimal bir risk

taşıdığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada yeni bir antiepileptik ajanın, ileri bir reaksiyon riskini arttırmaksızın, raş rezolüsyonundan önce eklenebileceği de belirtilmiştir (2). Periole B ve ark. tarafından bildirilmiş bir dilantin hipersensitivite olgusunda da tegretol kesilip yerine fenitoin başlandığında benzer ya da yeni bir reaksiyon görülmemiştir (14). Fakat bu konuda gene de dikkatli olmak gerekir. Zira bu ilaçların ortak yolla metabolize olmaları nedeniyle arene oksitleri denilen ortak ara ürünler oluşturdukları ve dolayısıyla aromatik halka içeren bu ürünlerin detoksifiye edilmelerindeki yetersizliğe bağlı olarak çapraz reaksiyonların meydana gelebileceği bilinmektedir. Bu olasılık gözönünde tutulmalıdır. Olguda epdantoin yerine başlanan karbamazepine (tegetrol) ile hem nüks hem de ek bir reaksiyon daha gözlenmiş ve ancak fenobarbital ile sorun çıkmamıştır. Bu konuyla ilgili olarak literatürde, özellikle Na valproate'ın aynı yolla metabolize olduğu halde daha iyi tolere edildiği ve diğer antikonvülzanlara tepki göstermiş hastalarda tercih edilebileceği belirtilirken benzer şekilde karbamazepine ve fenitoin duyarlı bazı hastaların da fenobarbitale bir reaksiyon göstermeyebilecekleri vurgulanmaktadır (7,11). Böylece bazı hastaların potansiyel olarak çapraz reaksiyon verebilen ilaçları tolere etmeleri enzim substratına ait bireysel mutasyonlarla açıklanmaktadır (11).

Tedavi açısından topikal kortikosteroidler, ıslak kompresler, yumuşatıcılar ile antihistaminikler ve genel durumun düzeltilmesi şeklindeki destek tedavisi önemini korurken sistemik kortikosteroid kullanımının bu tür reaksiyonları kontrol etmedeki etkinlikleri ile ilgili tartışmalar vardır. Bazı olgularda çarpıcı iyileşmeler kaybedilirken bazı olgularda da deri bulguları üzerinde yararlı bir etki olduğu, fakat internal bulguların düzelmediği belirtilmektedir (7,11). Biz hastamızda önce konservatif tedaviyle bir iyilik hali elde etmişken klinik bulguların yeniden alevlendiği dönemde sistemik steroide başladık ve ilacın tedricen kesilme evresine doğru tam bir remisyon sağladık.

Sonuç olarak biz dermatologlar olarak konvülsif atakları önleyen ve tedavi eden bu önemli ilaç grubunun deri tutulumuyla giden reaksiyonlarının farkında olmalı ve hastaları bu açıdan tedavi ederken epileptik nöbet geçirmemeleri için seçilen yeni ilaçlar konusunda da ilgili uzmanlara gereken uyarıda bulunmalıyız.

KAYNAKLAR

1. Lazoğlu AH, Boglioli LR, Dorsett B, Macris NT. Phenytoin-related immunodeficiency associated with Loeffler's syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:479-82.
2. Pelekanos J, Camfield P, Camfield C, Gordon K. Allergic rash due to antiepileptic drugs: clinical features and management. *Epilepsia* 1991; 32:554-
3. Tone T, Nishiaka K, Kameyama K, Asai T, Takezaki S, Nishiyama S. Common histopathological processes of phenytoin drug eruption. *J Dermatol* 1992; 19:27-34.
4. Janinis J, Panagos G, Panovsaki A, Skarlos D, Athanasiou E, Karpasitis N, Pirovni M. Stevens-Johnson syndrome and epidermal necrolysis after administration of sodium phenytoin with cranial irradiation. *Eur J Cancer* 1993; 29:A478-9.

5. Kelly DF, Hope DG. Fatal phenytoin related toxic epidermal necrolysis; case report. *Neurosurgery* 1989; 25:976-8.
6. Renfro L, Grant Kels JM, Daman LA. Drug induced toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporine. *Int J Dermatol* 1989; 28:441-4.
7. Handfield Jones SE, Jenkins RE, Whittaker SJ, Besse CP, Mc Gibbon DH. The anticonvulzant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1993; 129:175-7.
8. Kleier RS, Brennerman DL, Boiko S. Generalized pustulation as a manifestation of the anticonvulzant hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1991; 127:1361-4.
9. Black DM, Firenson DP. Case report of antiepileptic drug hypersensitivity reaction; pseudolymphoma syndrome. *Fam Pract Res J* 1989; 8:107-11.
10. Potter T, DiGregoria F, Stiff M, Hashimoto K. Dilantin hypersensitivity syndrome imitating staphylococcal toxic shock. *Arch Dermatol* 1994; 130:856-8.
11. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulzant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155:2285-90.
12. Blacker KL, Stern RS, Wintroub BU. Cutaneous reactions to drugs. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM,

- Austen KF, eds. *Dermatology in Internal Medicine*, 4th ed. New York: Mc Graw Hill Inc, 1993:1783-93.
13. Fonseca JC, Azulay DR, Rozembau II, Azulay RD. Hypersensitivity syndrome caused by phenytoins and phenobarbital. *Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americans* 1984; 12(3):187-92.
14. Periole BE, Sayed F, Moreau Caboret, Bazex J. Cas pour diagnostic. *Ann Dermatol Venerol* 1995; 122:121-2.
15. Harris DW, Ostlere L, Buckley C, Whittaker S, Sweny P, Rustin MH. Phenytoin induced pseudolymphoma. A report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 1992; 127:403-6.
16. Dincan M, Souteyrand P, Bignon YJ, Fonck Y, Roger H. Hydantoin induced cutaneous pseudolymphoma with clinical, pathologic and immunological aspects of Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 1992; 128:1371-4.
17. Rijlaarsdam U, Scheffer E, Meljer CJ, Kruyswijk MR, Willemze R. Mycosis fungoides like lesions associated with phenytoin and carbamazepine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:216-20.
18. Cooke LE, Hardin TC, Hendrickson DJ. Phenytoin induced pseudolymphoma with mycosis fungoides manifestations. *Clin Pharm* 1988; 7:153-7.