

Empact Sendromu

Empact Syndrome: Case Report

Dr. Özer ARICAN,^a
Dr. Yıldız GEDİZ GÜRSEL,^a
Dr. Mübeccel ALKURT^a

^aDermatoloji AD,
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Edirne

Geliş Tarihi/Received: 05.10.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 11.12.2009

XIX. Prof. Dr. L. Tat Simpozyumu'nda
(11-15 Kasım 2009, Ankara) sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Özer ARICAN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Edirne,
TÜRKİYE/TURKEY
ozerari@gmail.com

ÖZET İntrakranial malinensiler nöbet aktivitesini arttırmaktadır ve bu hastalara sıklıkla profilaktik antikonvülzan olarak fenitoin başlanmaktadır. Bu tedavide, ciddi kutanöz yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Kranial radyoterapi alan hastalarda radyoterapi alan bölgeden başlayıp sonrasında tüm vücuda yayılan eritema multiforme benzeri döküntüler görülebilmektedir. Beyin metastazı olan, fenitoin kullanımı ve kranial radyasyon alımı ile eritema multiforme major gelişen olgular son yıllarda EMPACT (**Erythema Multiforme associated with Phenitoin And Cranial radiation Therapy**) sendromu olarak tanımlanmıştır. Şu ana kadar yerli ve yabancı tıbbi literatürde bu yeni sendrom ile ilgili çok az olgu bildirimi yapılmıştır. Hastalığın patogenezi çok iyi anlaşılmamıştır ancak metabolik ve immünolojik mekanizmaların birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Bu makalede biz de EMPACT sendromu tanısıyla takip ettiğimiz elli üç yaşında bir kadın hastayı sunmaktayız. Burada; kranial radyoterapi sırasında özellikle fenitoin ile profilaktik antikonvülzan tedaviye başlamadan önce hasta odaklı düşünülmesinin yararı ve multidisipliner yaklaşımın önemi vurgulanmak istenmiştir. Hastalığın kliniği, patogenezi, ayırıcı tanısı ve tedavisi de güncel bilgiler eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Eritema multiforme; radyoterapi; fenitoin

ABSTRACT Intracranial malignancies often complicated by seizure activity. For this reason, phenytoin is typically employed as a prophylactic anticonvulsant. However, severe cutaneous adverse effects may occur in these patients. Especially in patients who received cranial radiotherapy, starting from the radiation field to the whole body can be seen erythema multiforme-like lesions. Recently, in the patients with brain metastases, using phenytoin and taking cranial radiation developing erythema multiforme major is defined as EMPACT (**Erythema Multiforme associated with Phenitoin And Cranial radiation Therapy**) syndrome. So far, in the national and international medical literature, a few case reports about this new syndrome have been presented. The pathogenesis of EMPACT syndrome has not been completely understood but a combination of metabolic and immunologic mechanisms may be involved. In this article, we also present the case of a 53-year-old female with EMPACT syndrome. Here, during cranial radiotherapy, especially before prophylactic anticonvulsant therapy utilizing phenytoin, the benefits of patient-focused thinking and the importance of multidisciplinary approach are asked to be highlighted. Clinical findings, pathogenesis, differential diagnosis and treatment of the disease were also discussed with new information.

Key Words: Erythema multiforme; radiotherapy; phenytoin

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2010;20(1):46-50

Intrakranial malinensilerin tedavisinde kranial radyoterapi ve kranial cerrahinin yanı sıra, antikonvülzan ilaçların ve steroidlerin kullanılmasına başlanmasıyla birlikte Eritema Multiforme (EM), Stevens Johnson

Sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi ciddi kutanöz ilaç reaksiyonları giderek artan sıklıkta rapor edilmektedir.¹

Fenitoin, kranial radyoterapi alan hastalarda profilaktik amaçla sıklıkla kullanılmaktadır ve dermatolojik yan etkilerine oldukça çok rastlanmaktadır.^{2,3} Rapp ve ark. tarafından 1983 yılında yapılan bir çalışmada kranial metastazı olan ve bu sebeple profilaktik fenitoin alan 124 hastanın %19.4'ünde kutanöz yan etkiler görüldüğü bildirilmiştir.⁴ Bundan beş yıl sonrasında da ilk olarak Delattre ve ark.; beyin metastazı olan, kranial radyoterapi alan ve profilaktik fenitoin tedavisi başlanan bir olguda EM major (EMM) benzeri semptomlar geliştiğini bildirmişlerdir.⁵ Daha sonra 2004'te Ahmed ve ark. bu klinik tabloyu birleştirerek EMPACT sendromu (*Erythema Multiforme associated with Phenitoin And Cranial radiation Therapy*) olarak adlandırmışlardır.³

Biz de, oldukça yeni tanımlanan ve henüz çok iyi bilinmeyen EMPACT sendromu tanısı ile takip ettiğimiz bir olguyu etyolojisindeki kranial radyoterapi ile birlikte profilaktik fenitoin kullanımına dikkat çekerek hastalığın önlenabilirliğine, hasta odaklı düşünmenin ve multidisipliner yaklaşımın önemine vurgu yapmak amacıyla burada sunmayı uygun bulduk. Hastalığın kliniğini, patogenezi, ayırıcı tanısını ve tedavisini de güncel bilgiler eşliğinde tartışmayı amaçladık.

OLGU

Elli üç yaşında kadın hasta dermatoloji polikliniğimize yüzünde şişlik, tüm vücutta döküntü ve buna eşlik eden hafif ateş şikâyetiyle başvurdu. Hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde yüz, boyun, gövde ön yüz ve sırtta belirgin olarak izlenen eritemli zemin üzerinde, özellikle sırt üst kısmında birkaç adet sağlam bül ile açılmış büllöz lezyonlara bağlı geniş erode alanlar (Resim 1), her iki alt ve üst ekstremitelerde proksimallerde daha belirgin, birleşerek plak yapma eğiliminde makülopapüler ve yer yer hedef tarzı lezyonlar (Resim 2) mevcuttu. Yüz ve boyun bölgesinde de hafif ödemle beraber eritemli zeminde büllöz ve yaygın makülopapüler lezyonlar (Resim 3) ve her iki konjonktivasında hiperemi saptandı. Saçlı deride, frontoparyetal böl-



RESİM 1: Hastanın sırt üst kısmında birkaç adet sağlam bül ile açılmış büllöz lezyonlara bağlı geniş erode alanları.



RESİM 2: Her iki alt ekstremitelerde, proksimallerde daha belirgin birleşerek plak yapma eğilimindeki makülopapüler ve yer yer hedef tarzı lezyonlar izlenmektedir.

gede kranial radyoterapiye sekonder gelişmiş hafif eritemli yamaları vardı. Hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi.

Hikâyesinde, hastaya 2006 yılında renal hücreli karsinom nedeniyle sol radikal nefrektomi ve 2007 yılında da sol parsiyel nefrektomi uygulandığı, takipleri sırasında beyin metastazı saptan-



RESİM 3: Yüz, boyun ve gövde ön yüzde eritemli zemindeki büllöz ve yaygın makülopapüler lezyonlar.

ması üzerine operasyon düşünülmediği, sol frontopariyetal bölgeye 30 Gy dozunda palyatif kranial radyoterapi başlanıldığı ve son beş hafta boyunca on seans radyoterapi aldığı öğrenildi. Yine hastaya radyoterapiye başlamadan bir ay önce nöroloji tarafından profilaktik antikonvülzan olarak fenitoin (300 mg/gün) tedavisi başlanmıştı. Hastanın mevcut döküntüleri radyoterapi uygulanmaya başlamasından yaklaşık üç hafta sonra frontopariyetal bölgeden başlayarak tüm vücuda yayılmıştı. Hastada mevcut ya da geçirilmiş bir herpes virüs enfeksiyonu lezyonuna ve öyküsüne rastlanmadı.

EMPACT sendromu ön tanısıyla servisimize yatırılan olgumuza sistemik metilprednizolon (prednol 60 mg/gün/iv) ve lokal yara bakımı tedavisi uygulanmaya başlandı. Nöroloji tarafından konsülte edilen hastanın fenitoin tedavisi sonlandırıldı. Yine multisistem tutulum açısından da, ilgili diğer branşlar tarafından değerlendirildi. Takipleri sırasında ateş yüksekliği saptanmadı. Tedavinin onuncu gününde sistemik steroid dozu azaltıldı (prednol 48 mg/gün/po) ve tedavinin ikinci gününde şikâyetlerinin büyük bir bölümü gerileyen olgu şifâ ile taburcu edildi. Takipler sırasında sistemik steroid tedavisi tedricen azaltılarak kesilen hastanın şikâyetleri tamamen geriledi ve ikinci ayın sonunda nüks saptanmadı.

TARTIŞMA

Eritema multiforme, kendi kendini sınırlayan kutanöz bir form (EM minör) ile progresif seyirli mortalitesi ve morbiditesi yüksek mukokutanöz bir süreç (EM major) içerisinde yer alan geniş spektrumlu bir hastalık grubudur. Son olarak 1994 yılında yapılan sınıflamaya göre EMM klinik görünüm itibarıyla beş alt tipe ayrılmıştır: 1) Büllöz EM, 2) SJS, 3) Overlap (SJS-TEN) sendromu, 4) Atipik hedef tarzı lezyonlar ve purpurik maküler lezyonlar ile birlikte olan TEN ve 5) Atipik hedef lezyonlar ve purpurik maküllerin olmadığı TEN'dir.⁶ EMM, SJS ve TEN arasında kabul edilen belirgin bir ayırım bulunmamaktadır. Temel olarak ayırım; etyoloji ile klinik ve histopatolojik bulgulara göre yapılmaktadır.⁷

Eritema multiforme major akut olarak ortaya çıkan bir erüpsiyondur. Etiyolojisinde birçok faktör suçlanmasına rağmen, en sık ilaçlar ve herpes virüs enfeksiyonları yer almaktadır. Klinik görünümünde simetrik, özellikle yüz ve ekstremitelerde ekzansör yüzlerinin tutulduğu tipik target lezyonları yer alır. Target lezyonlar; 3 cm'den küçük çaplı, sınırları düzenli, üç farklı zona sahip ödematöz plaklardan oluşur. Klinik bulgulara mukoza tutulumu eşlik edebilmektedir.⁷

Stevens Johnson Sendromu, atipik yerleşimli hedef tarzı lezyonlar, purpurik maküler lezyonlarla birlikte bir veya daha fazla mukoza tutulumunun olduğu yaşamı tehdit eden, ağır bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır.² TEN ise SJS'nun en ağır ve en ciddi formu olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak ciddi kutanöz büller ve epidermal ayrışma görülür. Ayrıca bu bulgulara konstitüsyonel semptomlar ve visseral organ tutulumu da eşlik edebilmektedir. Hem SJS hem de TEN'in etiyolojisinde başta sülfonamid, penisilin, tetrasiklin, eritromisin ve sefalosporin gibi antibiyotikler olmak üzere en sık ilaçlar suçlanmaktadır.⁷

Eritema multiformeden TEN'e kadar uzanan yelpaze içerisinde histolojik özellikler açısından benzerlik söz konusudur. Yapılan biyopsilerde tüm lezyonlarda nekroz ana histopatolojik bulgudur. Ancak bu, hastalıkların ayırımı ve etyolojik tanı açısından aydınlatıcı değildir.⁸

Olgumuza, mevcut hikâye ve klinik bulgulara göre EMPACT sendromu tanısı konulmuştur. Mevcut bulguların dışında histopatolojiden yararlanılmamıştır. EMPACT sendromu tanısı koyabilmek için klinik olarak şu özelliklere dikkat etmek gerekir; 1) Klinik lezyonlar ilk olarak radyasyon alan bölgeden başlar ve günler içerisinde tüm vücuda yayılır, 2) İlk radyasyon terapisiyle lezyonların ortaya çıkışı arasında ortalama üç haftalık bir süre gerekir ve 3) Fenitoinin kesilmesinden sonra klinik lezyonlarda hızlı bir düzelme saptanır.²

EMPACT sendromu'nun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır.² Hem metabolik hem de immüno- lojik faktörleri içine alan multifaktöryel bir hastalık olabileceği düşünülmektedir.⁹ Fenitoin ve metabolitleri immüno- lojik özelliklere sahiptirler ve CD₄ T hücrelerini aktive ederek süpresör T hücrelerini, NK hücrelerini ve B hücre fonksiyonlarını inhibe ederler.¹⁰ Yine fenitoin ve diğer antikonvülzan ilaçlar, hepatik sitokrom P-450 3A enzim sistemini indükleyerek, epoksid hidrolaz enzimi aracılığıyla oksidatif metabolitlerine dönüşmektedir.¹⁰ Epoksid hidrolaz enzimindeki yapısal ve/veya fonksiyonel bir defekt (epoksid hidrolaz enzim aktivitesindeki eksikliğin genetik ya da posttravmatik olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir), metabolitlerin birikmesine ve proteinlere bağlanıp hapten görevi yaparak geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun oluşmasına yol açmaktadır.¹¹ Radyasyon ve fenitoinin birlikte kullanımını bu enzimin eksikliğine sebep olarak oksidatif metabolitlerin birikiminde rol oynayabilir.¹⁰

Fenitoin kullanımı sonrası kutanöz bulguların ortalama üç-dört hafta sonra ortaya çıkması, oluşan reaksiyonun antijene spesifik T hücre aracılı geç tip hipersensitivite (Tip IV) reaksiyonu olduğunu düşündürmektedir ve fenitoin aracılı yapılan yama testlerinin de pozitif saptanması bunun bir göstergesi sayılabilir.² Başka bir hipotez ise güneş ışığı/radyasyon maruziyeti sonrası deride fenitoin aracılı olarak fotonların oluşumunun arttığı ve buna bağlı olarak kutanöz reaksiyonların ortaya çıktığı yönündedir. Yapılan bazı çalışmalarda reaksiyonların daha çok yaz aylarında meydana geldiği bildirilmektedir. Ancak hastaların daha önceden bilinen bir fotosensitivite öyküsü bulunmamaktadır. Öne sürülen bir diğer hipotezde ise radyasyon ma-

ruziyeti sonrası hipotalamo-hipofizer aksta meydana gelen yıkımın tablodan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir.¹⁰ Kranial radyoterapi ve fenitoinin yalnız başlarına kullanımının birlikte kullanımlarına göre daha az EMM oluşturması, kombine kullanım sırasında gelişen EMM'ün fenitoin alımının kesilmesiyle gerilemesi ve takip eden süreçte radyoterapi verilmesiyle tekrarlamaması, kranial radyoterapi alan hastalarda profilaktik fenitoin kullanımının EMM oluşumunu artırdığı görüşünü desteklemektedir.¹² Buna paralel olarak, EMPACT sendromu gelişiminde radyoterapinin kofaktör olarak rol oynadığını öne süren görüşler mevcuttur. Kranial radyoterapi uygulanan farelerde uygulama sonrasında kanda başta TNF- α ve TGF- β olmak üzere sitokin düzeylerindeki artış otoimmün sürecin başladığını göstermektedir.¹² Yine EMM benzeri ilaç reaksiyonları gelişen hastalarda genetik faktörler üzerinde de durulmaktadır. Bu bağlamda HLA-B 1502 alelinin güçlü bir genetik risk faktörü olduğu da ileri sürülmüştür.² Öte yandan yapılan çalışmalarda kutanöz bulgular ile fenitoin dozu, kranial malinensinin orijini veya tipi arasında ilişki bulunamamıştır.¹³

EMPACT sendromu'nun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken ilk hastalık akut radyasyon dermatitidir. Ancak burada reaksiyon sadece uygulanan bölgeye sınırlı kalmaktadır. Yine de hastalığın ilk dönemlerinde yanlış tanı konulabilmektedir.³ Diğer düşünülmesi gereken bir hastalık da "*Antikonvülzan Hipersensitivite Sendromu*"dur. Ancak bu tabloya; ateş, artralji, generalize lenfadenopati, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu, periferik kanda eozinofili ve atipik lenfosit görünümü eşlik edebilir. Ayrıca lezyonlar ilaç alımını takiben ortalama 2-6 hafta sonra ortaya çıkar ve mukoza tutulumu eşlik etmez.²

Hastalığın tedavisi; dikkatli takip ve bakım gerektirir. Tetikleyici faktör ortadan kaldırılmalı, deri lezyonlarına topikal olarak ıslak pansumanlar, steroidler ve antibakteriyel ajanlar uygulanmalıdır. İmmünsüpresif olarak sistemik steroidler sıklıkla tercih edilir. Bunun erken dönemde etkili olduğu ve mortalite ve morbiditeyi azalttığı belirtilmiş ancak henüz kanıtlanamamıştır. Bazı çalışmalarda IVIG'in tedavide etkili olduğu ve yüksek dozda er-

ken dönemde verildiğinde hastalığın ilerlemesini durdurduğu gösterilmiştir. IV pentoksifilin erüpsiyonların çıktığı erken dönemde devamlı damla tarzında verildiğinde yararlı olabileceği de bildirilmiştir. Diğer alternatif tedaviler ise hemodiyaliz, plazmaferez, yüksek doz IV siklofosfamid, siklosporin ve azotiyopurindir.^{14,15} Biz hastamıza lokal destek tedavilerinin yanı sıra ana tedavi olarak sistemik steroid vermeyi uygun bulduk.

İntrakranial malinitesi olan hastalarda profilaktik fenitoin kullanımı artan yan etkileri nedeniyle sorgulanmaktadır. İntrakranial malinitelerin %20'sinde nöbet geliştiği, bununla birlikte nöbet insidansının malinitenin kaynağına göre değiştiği belirlenmiştir. Örneğin malin melanoma bağlı beyin metastazlarında nöbet insidansı %50'lere kadar çıkmaktadır. Bu yüzden bazı hastalarda profilaktik antikonvülzan verilmesi kaçınılmaz olarak desteklenmektedir.³ Bu sebeple antikonvülzan ilacı profilaktik olarak başlamadan önce hastanın daha önceki konvülsyon öyküsü ve kranial malinensinin orjini önem taşımaktadır.^{2,3} Yine profilaktik antikonvülzan tedavide fenitoin yerine valproik asit, fenobar-

bital veya karbamazepin kullanılabilir. Ancak bu tip alternatifler de EM ile ilişkili olabileceklerinden takipte yine aynı özen gösterilmelidir.¹⁶ Ek olarak ilaçların fenitoinle çapraz reaksiyon gösterdikleri de bildirilmiştir. Valproik asit ve karbamazepinin hepatik toksisite ve lökopeni yaptığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden gabapentin daha iyi bir seçenek olarak görülmektedir.³

Sonuç olarak; bu makalede son yıllarda görülmeye sıklığı giderek artan, bir çok hekim tarafından bilinmeyen, zaman zaman hayatı tehdit edebilen oldukça yeni tanımlanmış kutanöz ilaç reaksiyonlarından biri olan EMPACT sendromu literatür bilgileri ışığında tartışıldı. Antikonvülzan ilaçlar ile profilaktik olarak tedaviye başlamadan önce, ciddi kutanöz yan etkiler oluşabileceğinden dolayı hekimlerin bu konuda daha dikkatli olması ve hasta seçimini daha özenli yapması gerektiği düşüncesindeyiz. Bu tablonun dermatoloji, nöroloji ve radyasyon onkolojisi hekimleri başta olmak üzere tüm hekimlerce iyi bilinmesi tedavi başarısının artmasını ve ileride yapılacak yeni çalışmalarla patogenezinin daha iyi aydınlatılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Mamon HJ, Wen PY, Burns AC, Loeffler JS. Allergic skin reactions to anticonvulsant medications in patients receiving cranial radiation therapy. *Epilepsia* 1999;40(3):341-4.
- Wöhrl S, Loewe R, Pickl WF, Stingl G, Wagner SN. EMPACT syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3(1):39-43.
- Ahmed I, Reichenberg J, Lucas A, Shehan JM. Erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy: a report of three patients and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43(1):67-73.
- Rapp RP, Norton JA, Young B, Tibbs PA. Cutaneous reactions in head-injured patients receiving phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurosurgery* 1983;13(3):272-5.
- Delattre JY, Safai B, Posner JB. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 1988;38(2):194-8.
- Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994;102(6): 28S-30S.
- Khafaga YM, Jamshed A, Allam AA, Mourad WA, Ezzat A, Al Eisa A, et al. Stevens-Johnson syndrome in patients on phenytoin and cranial radiotherapy. *Acta Oncol* 1999;38(1): 111-6.
- Barbosa LA, Teixeira CR. Erythema multiforme associated with prophylactic use of phenytoin during cranial radiation therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(11):1048-50.
- James WD, Berger TG, Elston DM. Erythema and urticaria. In: *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Saunders Elsevier Co; 2006. p. 140-2.
- Micali G, Linthicum K, Han N, West DP. Increased risk of erythema multiforme major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):223-7.
- Alas RC, Çaloğlu M, Çaloğlu VY, Saynak M, Karagöl H, Koçak Z, et al. [Toxic epidermal necrolysis after cranial radiotherapy and anticonvulsant treatment: a case report]. *Turkish J Oncology* 2006;21(3):156-60.
- Kim SH, Lim DJ, Chung YG, Cho TH, Lim SJ, Kim WJ, et al. Expression of TNF-alpha and TGF-beta 1 in the rat brain after a single high-dose irradiation. *J Korean Med Sci* 2002;17(2):242-8.
- Aydın F, Çokluk C, Şentürk N, Aydın K, Cantürk MT, Turanlı AY. Stevens-Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006;20(5):588-90.
- Roejeau JC. Erythema multiforme. In: Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Gilchrist BA, Paller AS, Jeffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. Philadelphia: McGraw-Hill Co; 2008. p.343-9.
- Serdaroğlu S, Uysal S. [Erythema multiforme]. *Dermatose* 2002;1(1):9-15.
- Bülbül MZ, Alpaya K, Bahadır S, Harova G, Şakıyan R. [Carbamazepin induced erythema multiforme]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1995;5(2):86-7.