

Lamotrijin ile İndüklenen Antikonvülsan Hipersensitivite Sendromunda İntravenöz İmmunoglobulin Tedavisi

Intravenous Immunoglobulin Treatment in Lamotrigine Induced Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome: Case Report

Dr. Evren ODYAKMAZ DEMİRİSOY,^a
Dr. Dilek BAYRAMGÜRLER,^a
Dr. Tuba DİZDAR,^a
Dr. Nurşad ASLAN,^a
Dr. Rebiay KIRAN^a

^aDermatoloji ABD, Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi, KOCAELİ

Geliş Tarihi/Received: 03.10.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 24.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Evren ODYAKMAZ DEMİRİSOY
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, ANKARA
evrenodyakmaz@yahoo.com

ÖZET Ateş, deri bulguları ve organ tutulumu ile karakterize antikonvülsan hipersensitivite sendromu nadir görülen bir ilaç reaksiyonudur. En sık aromatik antikonvülsanlara bağlı olarak gelişmekle birlikte yeni kuşak antiepileptiklerden olan lamotrijine bağlı gelişen reaksiyonlar da bildirilmiştir. Ölümcül olabilen bu ilaç reaksiyonunun tedavisinde sistemik steroidlerin yeri tartışılmıyken son yıllarda kullanılan intravenöz immunoglobulin ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu makalede intravenöz immunoglobulin tedavisiyle gerileyen, lamotrijinle ilişkili antikonvülsan hipersensitivite sendromu tanısı olan 35 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Lamotrijin; intravenöz immunoglobulinler; ilaç hipersensitivitesi

ABSTRACT Anticonvulsant hypersensitivity syndrome which is characterized by fever, cutaneous findings and internal organ manifestation is a rarely seen drug reaction. Although it mostly occurs due to use of aromatic anticonvulsants, reactions to lamotrigine which is a new generation anticonvulsant drug have also been reported. Treatment with systemic steroids is controversial in this possibly mortal drug reaction while successful results with intravenous immunoglobulin treatment have been reported in the last years. In this article, a 35-year-old woman with lamotrigine induced severe anticonvulsant hypersensitivity syndrome; successfully treated with intravenous immunoglobulin; has been reported.

Key Words: Lamotrigine; immunoglobulins, intravenous; drug hypersensitivity

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008, 18:59-62

Antikonvülsanlara bağlı hipersensitivite sendromu (AHS); ateş, lenfadenopati, hepatit, nefrit, konjunktivit ve bazı hematolojik bozukluklarla kendini gösteren iç organ tutulumlarının gözleendiği, idyosenkratik bir ilaç reaksiyonudur. Ölümcül olabilen bu tabloya eşlik eden deri bulguları, eritema multiformeden toksik epidermal nekrolizis (TEN)'e kadar değişebilen spektrumda yer alabilir.¹ Tabloya en sık neden olan ilaçlar aromatik antikonvülsanlar olmakla birlikte literatürde yeni kuşak antikonvülsan ilaçlardan olan lamotrijin kullanımıyla ilişkili olduğu bildirilen olgular da bulunmaktadır.² Son yıllarda AHS tedavisinde tedavi-deki yerleri tartışmalı olan sistemik steroidler dışında intravenöz immunoglobulin (IVIG)'de kullanıldığı ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir.^{3,4}

OLGU SUNUMU

Otuz beş yaşındaki kadın hasta, üç gün önce başlayan vücut kızarıklığı ve ağız içi yaralarından yakınarak polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde, 6 yıldır multipl skleroz ve 3 yıldır epilepsi tanısı olan hasta, 20 gün önce lamotrijin tedavisine başladığını, bu tarihe dek başka herhangi bir tedavi görmediğini belirtiyordu. Başvuru sırasında genel durumu iyi, vital bulguları stabil olan hastanın dermatolojik muayenesinde ekstremitelerde yaygın eritem ve hedef tarzı lezyonlar, ağız mukozasında erode alanlar tespit edildi (Resim 1). Sistemik muayenesi normal olan hastada lenfadenopati saptanmadı. Eritema multiforme major ile uyumlu olan bu deri bulgularının yanı sıra hastanın yapılan tetkiklerinde tam kan sayımında beyaz küre: 4200, eozinofil:%13.7 (N:0-7), hemogloblin:12.8, trombosit: 205.000; rutin kan biyokimyasında, aspartat aminotransferaz (AST): 1250 (N: 5-34), alanin aminotransferaz (ALT): 805 (N: 0-55) saptanırken eritrosit sedimentasyon hızı 50 mm/saat olduğu görüldü. Tam kan sayımında eozinofili ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik tespit edilen hastaya AHS tanısı kondu. Sorumlu ajan olarak düşünülen lamotrijin kesilerek 1 mg/kg/gün dozunda sistemik prednizolon tedavisi başlandı. Gövdedeki erode alanlara Pul-



RESİM 1: Alt ekstremitelerde görülen yaygın eritem, hedef tarzı lezyonlar, geniş büller.



RESİM 2: Yüz, boyun, gövde üst kısmında belirgin eritem, yer yer erode alanlar; dudaklarda ödem, hemarajik krutlu erode alanlar.



RESİM 3: Gluteal bölgede büllerin açılmasıyla oluşan geniş erode alanlar.

vo® yara spreyi (katalaz, heksamidin isetionat, magnezyum stearat, laktöz; Genesis) ve Bactigras® tül (klorheksidin asetat; İnterfarma) ile yara bakımı yapıldı. Yatışından sonraki klinik takiplerinde ateşi 38.8 °C'ye kadar ulaşan ancak kan, idrar ve yara kültürlerinde üreme olmayan hastaya enfeksiyon hastalıkları bölümünün önerisiyle profilaktik olarak ampicilin+sulbaktam 8 g/gün başlandı. Sistemik kortikosteroid tedavisinin 5. gününde tüm vücutta yaygın büller meydana geldiği, bu büllerin yaklaşık olarak toplam vücut alanının %70'ini kapladığı ve hastanın genel durumunun bozulduğu görüldü (Re-

sim 2-3). Deri ve mukoza lezyonları TEN ile uyumlu olan hastaya IVIG (0.4 g/kg/gün) 5 gün süreyle başlandı, kortikosteroid tedavisi ise kademeli olarak kesildi. IVIG tedavisinin 2. gününden itibaren yeni lezyon çıkışı gözlenmezken karaciğer fonksiyon testleri ve eozinofili düzeyi normal sınırlara indi. Tedavi süresince IVIG tedavisine bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi. Hasta yatışının 15. gününde, büllöz lezyonlarda tama yakın epitelizasyon ve oral mukozadaki erode lezyonlarında belirgin düzelme sağlanarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Nadir görülen ve ölümcül olabilen bir ilaç reaksiyonu olan AHS, 'Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms' baş harflerinden oluşan DRESS sendromu olarak da bilinmektedir.⁵ En sık aromatik antikonvülsanlar olan karbamazepin, fenitoin ve fenobarbitale bağlı gelişirken; literatürde aromatik antikonvülsanlardan daha az yan etkisi olması nedeniyle kullanımı gittikçe yaygınlaşan, yeni kuşak bir antikonvülsan ilaç olan lamotrijine bağlı gelişen olgular da bildirilmiştir.^{1,2,6} Antikonvülsanlar dışında sülfonamidler, dapson, minosiklin ve altın tuzlarıyla da ortaya çıkabilmektedir.⁵ AHS'nin patogenezi tam açıklığa kavuşturulamamakla birlikte, genetik olarak ilacın detoksifikasyon mekanizmasındaki bir bozukluğun, ilacın yavaş asetilasyonunun ve ilaç alımına eşlik eden bir viral enfeksiyonun tablonun ortaya çıkışındaki risk faktörleri olduğu düşünülmektedir.^{5,7,8}

Tablo ateş, deri bulguları, organ tutulumundan meydana gelen tipik bir triada sahiptir. Deri bulguları eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ya da TEN şeklinde olabilmektedir.^{9,10} Organ tutulumu genellikle deri bulgularından 1-2 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. En sık tutulan organ karaciğer olup bu tutulum transaminazlarda hafif bir yükselmeden fulminan hepatite kadar değişen spektrumda olabilmektedir. Böbrek, kalp, akciğer, pankreas, konjunktiva, tiroit bezi daha nadir tutulan organlardır. Ayrıca lenfadenopati sık görülen bir bulgudur.¹⁰

Laboratuvar bulguları içinde eozinofili en sık görülen bulgu iken atipik lenfositler, agranulositoz,

aplastik anemi, hemolitik anemi, trombositopeni de AHS'ye eşlik edebilmektedir.¹⁰ Şikayetleri nedeniyle 20 gün önce lamotrijin tedavisi başlanan olgumuzun, başvuru sırasındaki ekstremitte distallerindeki hedef tarzı lezyonları ve oral mukozada erode alanları eritema multiforme major ile uyumlu olarak değerlendirdik. Hastamızın takibi sırasında derideki büllöz lezyonların artarak vücut alanının %70'ini kaplaması üzerine, bu klinik tablonun TEN ile uyumlu olduğunu düşündük. Bu bulgulara ilave olarak ateş, karaciğer transaminazlarında yükselme ve eozinofili tespit edilmesi nedeniyle olgumuz lamotrijine bağlı gelişen AHS tanısı aldı.

Mortalite riski yaklaşık %10 olan AHS'de TEN ile uyumlu deri lezyonları eşlik ettiğinde bu oran %30-35'e yükselmektedir. Hastanın yaşı, erode olan vücut alanının yüzdesi, nötropeni, organ tutulumu ve serum üre nitrojen düzeyi prognozu etkileyen başlıca faktörler olarak gösterilmiştir.⁵

AHS'nin tedavisindeki genel prensipler; neden olan ilacın kesilmesinin yanı sıra sıvı replasmanı, beslenme desteği, enfeksiyon ve ağrı kontrolü, deri ve mukoza bakımı ve oluşabilecek epilepsi atağının kontrolünü içerir.³ Tedavide sistemik steroidlerin yeri tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, tutulan deri alanını ve iç organ hasarını azaltarak reaksiyon şiddetini baskılamaları nedeniyle sistemik steroidlerin erken dönemde başlanması gerektiğini savunmaktadırlar. Buna karşılık diğerleri yara iyileşmesini olumsuz etkilemeleri, enfeksiyon ve gastrointestinal kanama riskini arttırmaları, sepsisin erken bulgularını maskeleymeleri gibi nedenlerle kullanılmamalarını önermektedirler.¹¹ Bizim olgumuzda, sistemik steroid tedavisinin erken başlanmasına ve 5 gün süreyle kullanılmasına rağmen, reaksiyonu baskılamada başarılı olamadığı ve hatta tedaviye rağmen reaksiyon şiddetinin arttığı görüldü.

TEN'de epidermis-dermis bağlantısının bozulmasında apoptozise giren keratinositlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Fizyolojik bir hücre ölümü olan apoptozis Fas-Fas ligand bağlanmasıyla meydana gelir. TEN'de ise Fas ligand ekspresyonu hızlanarak apoptozise giren hücre sayısı artmaktadır. Tedavide son zamanlarda kullanılan IVIG'in Fas-

Fas ligand bağlanmasını bloke ederek hücre ölümünü inhibe ettiği düşünülmektedir.^{3,12} TEN tedavisinde IVIG kullanımının mortalite oranını düşürdüğü bildirilmektedir. Benzer şekilde ilaç hipersensitivite sendromunda kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda yine başarılı sonuçlar vardır.^{3,4} Bizim olgumuzda da 0.4 g/kg/gün şeklinde verilen IVIG tedavisinin 2. gününden itibaren yeni lezyon çıkışı olmadığı görülürken transaminaz değerleri ve eozinofil düzeyi hızla normale döndü.

AHS gelişen bir kişinin birinci derece akrabalarında aynı ilaca bağlı AHS gelişim riskinin normal popülasyona göre 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Bu bilgi ışığında, hasta ve hasta yakınları lamotrijine bağlı gelişebilecek ilaç reaksiyonu konusunda uyarıldı.

Sistemik steroid tedavisinin tartışmalı olmakla beraber en sık kullanılan tedavi yöntemi olduğu AHS'de, IVIG tedavisinin rolünü vurgulamak amacıyla olgumuzu sunmaya değer bulduk.

KAYNAKLAR

1. Krauss G. Current understanding of delayed anticonvulsant hypersensitivity reactions. *Epilepsy Curr* 2006;6:33-7.
2. Gilman JT, Duchowny M. Allergic hypersensitivity to antiepileptic drugs: past, present, and future. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 7:S1-2.
3. Scheuerman O, Nofech-Moses Y, Rachmel A, Ashkenazi S. Successful treatment of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome with intravenous immune globulin. *Pediatrics* 2001;107:E14.
4. Fields KS, Petersen MJ, Chiao E, Tristani-Firouzi P. Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIG). *J Drugs Dermatol* 2005;4:510-3.
5. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J*2002;8:5.
6. Schlienger RG, Oh PI, Knowles SR, Shear NH. Quantifying the costs of serious adverse drug reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 7:S27-32.
7. Kaminsky A, Moreno M, Díaz M, Charas V, Bravo G, Kien C. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Int J Dermatol* 2005;44:594-8.
8. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004;291:605-14.
9. Baba M, Karakaş M, Aksungur VL, Homan S, Yücel A, Acar MA, et al. The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:399-401.
10. Sarris BM, Wong JG. Multisystem hypersensitivity reaction to lamotrigine. *Neurology* 1999;12:53:1367.
11. Yavuz C, Gürgey E. Toksik epidermal nekrolizde tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006;16:59-68.
12. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006;6:543-9.