

Lamotrijin kullanımı ile ilişkili antikonvülzan hipersensitivite sendromu: Olgu sunumu

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome related with the use of lamotrigine: case study

Zehra Aşiran Serdar¹, Şirin Yaşar², Nurhan Döner³, Tuğba Doruk³, Derya Öztürk Engin⁴, Pembegül Güneş⁵

Özet

Antikonvülzan hipersensitivite sendromu ateş, döküntü, lenfadenopati, hepatit, nefrit, konjonktivit ve bazı hematolojik bozukluklarla karakterize bir ilaç reaksiyonudur. Deri bulguları morbiliform döküntüden toksik epidermal nekrolize kadar değişebilmektedir. Bu tablo en sık aromatik antikonvülzanlarla gelişmekle beraber, lamotrijin gibi yeni kuşak antiepileptiklerde etken olabilir. Burada, denetlenemeyen nöbetleri nedeniyle lamotrijin kullanırken toksik epidermal nekroliz gelişen 68 yaşındaki kadın hasta sunulmaktadır. Hastanın dermatolojik muayenesinde kol ve bacaklarda, gövdede ve gluteal bölgede çok sayıda eritemli bül saptandı. Histopatolojisi toksik epidermal nekrolizle uyumluydu. Hasta ateş, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği ve deri bulguları ile antikonvülzan hipersensitivite sendromu olarak değerlendirildi. Kortikosteroid tedavisi ile tüm lezyonlar kısa sürede geriledi. Yeni kuşak antiepileptiklerden lamotrijin ile bildirilmiş toksik epidermal nekroliz olguları az sayıda olmasına rağmen bu antiepileptiğin de hipersensitiviteye yol açabileceği unutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Antikonvülzanlar, aşırı duyarlılık, lamotrijin.

Summary

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome is a drug adverse reaction characterized with fever, lymphadenopathy, nephritis, conjunctivitis, and some hematologic abnormalities. Skin lesions range from morbiliform skin eruptions to toxic epidermal necrolysis. Although, this syndrome is most frequently associated with aromatic anticonvulsants, it can also be seen in association with new drugs such as lamotrigine. Herein, 68 year-age old, female, diagnosed with toxic epidermal necrolysis after lamotrigine treatment for uncontrolled epileptic seizures is represented. In her dermatologic examination, numerous bullous lesions were established with erythema on upper and lower extremities and also trunk and gluteal region. Histopathologic examination was compatible with toxic epidermal necrolysis. Patient was evaluated as anticonvulsant hypersensitivity syndrome with fever, increased liver function tests and skin eruptions. Lesions regressed in a short period of time with corticosteroid treatment. Although there is limited number of hypersensitivity cases associated with the new generation antiepileptic lamotrigine in the literature, we should remember that, it may cause the anticonvulsant hypersensitivity syndrome.

Key words: Anticonvulsants, hypersensitivity, lamotrigine.

İlaç hipersensitivitesi, ilacın toksik ya da reaktif metabolitlerine karşı çeşitli organlardaki duyarlılık ile ortaya çıkar. Bu tablo en sık, antikonvülzanlar, sülfonamidler, allopürinol, dapsonla, bunun yanı sıra amitriptilin, gabapentin ve diğer birçok ilaç ile de ortaya çıkabilir. Hipersensitivite sendromu ateş ve eozinofili ile siste-

mik semptomların eşliğinde DRESS sendromu olarak adlandırılır. Bazı yazarlar DRESS sendromu ile antikonvülzan hipersensitivite reaksiyonunu aynı kategoride değerlendirirken, bazıları iki sendromu ayırırlar; bu konu tam açıklığa kavuşmamıştır.¹ Antikonvülzan hipersensitivite sendromu (AKHS) ateş, lenfadenopati, hepatit, nef-

¹ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Dermatoloji Uzmanı, İstanbul

² Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Dermatoloji Başasistanı, İstanbul

³ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Dermatoloji Asistanı, İstanbul

⁴ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, İstanbul

⁵ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Patoloji Uzmanı, İstanbul

rit, konjonktivit, bazı hematolojik bozuklukların görüldüğü, iç organ tutulumunun eşlik ettiği bir ilaç reaksiyonudur. Deri bulguları eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ya da toksik epidermal nekroliz (TEN) şeklindedir.² Bu tablo en sık aromatik antikonvülanlarla gelişir; yeni kuşak ilaçlardan lamotrijinle gelişen reaksiyon da literatürde bildirilmiştir.³ Burada menenjiom nedeniyle opere edildikten sonra lamotrijin kullanımına bağlı TEN gelişen bir kadın hasta sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Altmış sekiz yaşında kadın hasta ateş, gövde kol ve bacaklarda su dolu kabarcıklar şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde menenjiom nedeniyle 2.5 yıl önce opere edilen ve nöbet geçirdiği için 2.5 yıldır karbamazepin, levitirasetam kullanan hastanın nöbetleri denetlenemediği için, 3 hafta önce tedavisine lamotrijin eklendiği öğrenildi. Dermatolojik muayenede; gövde ön ve arka yüzde, kol ve bacaklarda; avuç içi ve ayak tabanında vücudun %45'ini kaplayan eritemli zeminde Nikolsky (+) büller görüldü (Resim 1 ve 2). Belirgin ağız, genital bölge ve konjonktiva tutulumu yoktu. Laboratuvarında; mikrositer anemi, hafif eozinofili, GGT, LDH, CRP yüksekliliği saptandı. Kan ve idrar kültüründe üreme olmadı. Histopatolojik incelemede; epidermiste tam kat nekroz,

yaygın nekrotik keratinosit varlığı, bazal tabakada ayrışma ve sübepidermal büllerin yanı sıra perivasküler lenfosit infiltrasyonu saptandı (Resim 3).

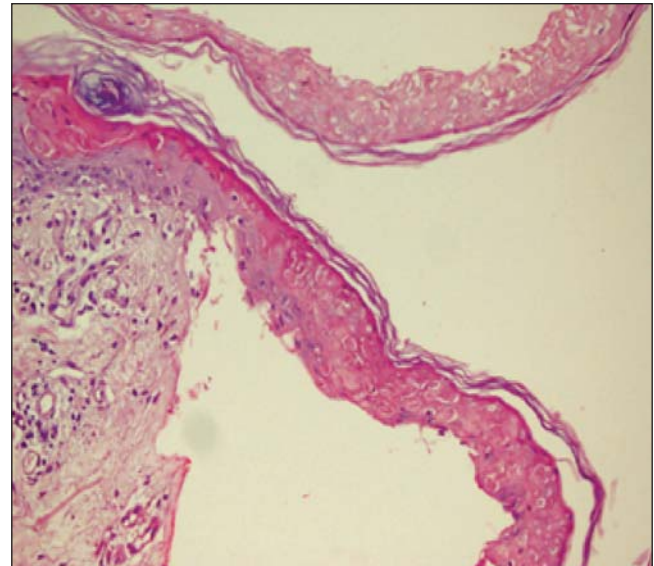
Olgu klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları ile AKHS olarak kabul edildi. 2.5 yıldır kullandığı karbamazepin ve 3 haftadır kullandığı lamotrijin kademeli olarak kesildi. Nöbetlerin kontrolü için levitirasetama bar-



Resim 2. Avuç içinde ve bacakta bulunan eritemli zemin üzerinde büller.



Resim 1. Gövde ön yüzde, bacaklarda, avuç içinde eritemli zemin üzerinde büller.



Resim 3. Subepidermal ayrışma, epidermiste tam kat nekroz (HE x10).

becksaklon eklendi. 1 mg/kg dozunda prednizolon tedavisi başlandı. Serum fizyolojik ile ıslak pansuman sonrasında da topikal antibiyotik uygulandı.

Tedavinin 10. gününde (Resim 4) yeni bül oluşmaması ve ateşin düşmesi üzerine steroid dozu azaltıldı. İzlemede, steroid dozu kademeli olarak düşülerek kesildi. Bir ay sonra lezyon yerlerinde hafif hiperpigmentasyon gözlemlendi. Laboratuvar incelemesinde GGT, LDH düzeyleri geriledi, eozinofil sayısı ve CRP düzeyi normale döndü.

Tartışma

Antikonvülzan hipersensitivite sendromu (AKHS); aromatik antiepileptiklerin (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) kullanımıyla ortaya çıkabilen, ateş, deri döküntüsü ve iç organ tutulumu ile seyreden, fatal sonlanabilen bir sendromdur.² Karbamazepin gibi sık kullanılan antikonvülzanlarla bu reaksiyonun görülme riski yüksektir ve bu konuda dikkatli olunmalıdır. Deri lezyonları makülopapüler döküntüden, eritrodermi, purpura, atipik hedef lezyonlar ile şiddetli deri soyulması ve sıklıkla müköz membran tutulumuna yol açan mortal seyirli TEN'e kadar değişmektedir.¹ Özellikle TEN ve Stevens-Johnson Sendromunda (SJS) diğer organ tutulumları olmasa bile mortalite artmaktadır.² AKHS, genellikle ilaç kullanımının ilk 2-6. haftasında (ortalama 3. hafta) ateş yükselmesi ile başlar. Patojenezde, ilaca karşı oluşan toksik, reaktif oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır. Proteinlere bağlanan bu metabolitler immün duyarlanma ile çoklu organ tutulumuna neden olur, özellikle karaciğerde direkt toksik etki yaparlar. Birçok antikonvülzan aynı yoldan metabolize olduğundan çapraz reaksiyon gelişebilir; özellikle bu durum ilaç seçiminde zorluk yaratmaktadır.^{1,2} Lamotrijin güvenle kullanılan bir antiepileptik olmasına rağmen, hastaların %8-20'sinde görülen hipersensitiviteye bağlı deri döküntüleri önemli bir yan etkisidir.⁴ Stevens-Johnson Sendromu ve TEN gibi hayatı tehdit edebilecek deri reaksiyonları riski, ilaç valproik asitle birlikte kullanıldığında artmaktadır.³ Karbamazepin ve levetirasetam kullanan olgumuzun tedavisine 3 hafta önce lamotrijin eklenmişti. Levetirasetam güvenle kullanılan, ilaç etkileşimleri oldukça az olan yeni kuşak bir antiepileptiktir.⁵ Literatürde levetirasetam kullanımı ile SJS ve

TEN gelişen bir olguya rastlanmamıştır. Kombine antiepileptik kullanımında ilaçların glukuronidasyon metabolizması ile rekabete girerek birbirlerinin kan düzeyini arttırdığı ve daha şiddetli deri reaksiyonlarına yol açtığı bildirilmektedir.^{6,7} Lamotrijin tek başına bu reaksiyonu başlatmış olabileceği gibi, karbamazepin de lamotrijinle rekabete girerek daha şiddetli deri reaksiyonuna yol açmış olabilir.

Antikonvülzan hipersensitivite sendromundaki ekzantematöz ya da makülopapüler deri döküntüleri enfeksiyöz hastalıklarla karışabilmektedir. Büllöz reaksiyon, yaygın eritem ya da adeta haşlanmış görünümdeki deride frozen ile tam kat deri nekrozunun gösterilmesi TEN tanısı koymada oldukça faydalıdır.¹ Toksik epidermal nekrolizde tutulan vücut yüzeyinin yanı sıra ağız, genital bölge ve konjonktiva tutulumu mortaliteyi olumsuz yönde etkiler. TEN'de mukoza tutulumu sık görülmekle birlikte mukoza tutulumu olmayan olgularda bulunmaktadır.⁸ Olgumuzda da belirgin mukoza tutulumu olmamasına rağmen klinik ve histopatolojik bulgular TEN tanısını desteklemekteydi.

Bu sendromda deri bulgularına yaygın lenfadenopati, değişik derecelerde iç organ tutulumu da eşlik edebilmektedir. Hepatit, nefrit, pnömoni ve hematolojik bozukluklar iç organ tutulumunun göstergesidir. İç organ tutulumu; ALT, AST, GGT, LDH, lökositoz, lenfositoz, eozinofili, atipik lenfositler, BUN, kreatin yüksekliği ile kan tablosuna yansımaktadır.^{1,2,9} Hastamız ateşi olması nede-



Resim 4. Prednizolon tedavisinin 10. günü.

niyle önce enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırıldı. Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Ancak diğer tetkiklerinde GGT, LDH, CRP yüksekliği ve eozinofili saptanması üzerine ateşin enfeksiyöz olmadığı düşünüldü. Olgu klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları ile AKHS olarak kabul edildi.

Antikonvülzan hipersensitivite sendromunda ilk olarak hipersensitivite gelişimine sebep olabilecek ilaçların kesilmesi, lezyonların yaygınlığına bağlı olarak destek tedavisinin düzenlenmesi gerekir. Özellikle TEN, koruyucu epidermisin ortadan kalkmasına yol açtığı için, hasta steril şartlarda yanık ünitesinde, yoğun bakım şartlarında destek tedavisi almalıdır. Sıvı replasmanı, ateş ve enfeksiyon kontrolü tedavide önemlidir.^{1,2,9} Bazı hastalar sorumlu ilacın kesilmesi ile iyileşebilir. Karaciğer ya da böbrek tutulumu varsa ya da kişinin genel durumu bozursa hasta yatırılmalı, kontrendikasyon yoksa sistemik steroid başlanmalıdır.^{2,7,9} Steroidler, TEN hastalarında artmış sepsis riskine ve yara epitelizezyonunda gecikmeye yol açabilir.¹ Nadir görülen ve ölümcül olabilen bu ilaç reaksiyonunun tedavisinde yeri tartışılmak olan sistemik steroidler hayat kurtarıcı da olabilmektedir. Kesin protokolü belirlenmemiş tedavide intravenöz immünglobulin (İVİG), siklofosfamid, plazmaferez, siklosporin, N-asetil sistein denenmiştir.^{1,2,7,9}

Olgumuzda öncelikle kullanmakta olduğu karbamazepin ve lamotrijin kademeli olarak kesildi, deri reaksiyonu riski daha düşük olan barbeksaklon⁴ eklendi. Prednizolon ve destek tedavisi ile hastalık kısa sürede kontrol altına alındı.

Antikonvülzan hipersensitivite sendromu daha sıklıkla aromatik antiepileptik kullanımına bağlı gelişir, ancak yeni kuşak antiepileptiklerden lamotrijin de bu sendroma neden olabilmektedir. Antiepileptik tedavi alan kişilerde deride kızarıklık, bül oluşumu, açıklanamayan laboratuvar değerleri saptandığında, hastanın dermatoloğa yönlendirilmesi ölüme yol açabilecek AKHS'nun erken tanısını sağlayabilir. Bu olgu ile AKHS'nun 1. basamak hekimlerine tanıtılması, tablonun lamotrijin kullanımında da gelişebileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Kaynaklar

1. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrew's Deri Hastalıkları. Çeviri ed. Aydemir EH. İstanbul, İstanbul Medikal Kitabevi, 2008: 117-8.
2. Baba M, Karakaş M, Aksungur VL ve ark. The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 399-401.
3. Jan M,M. Potentially serious lamotrigine-related skin rash. *Neurosciences* 2007; 12: 17-20.
4. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Cross-reactivity pattern of rash from current aromatic antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2008; 80: 194-200.
5. Perucca E, Johannessen SI. The ideal pharmacokinetic properties of an antiepileptic drug: how close does levetiracetam come? *Epileptic Disord* 2003; 5: 17-26.
6. Staines AG, Coughtrie MW, Burchell B. N-glucuronidation of carbamazepine in human tissues is mediated by UGT2B7. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 1131-7.
7. Karıncaoğlu Y, Özcan H, Sağlam H, Seyhan M. A case of Steven's Johnson syndrome triggered by combined use of antiepileptics. *T Klin J Dermatol* 2004; 14: 162-5.
8. Qadir SN, Raza N, Qadir F. Drug induced toxic epidermal necrolysis: two case reports. *Cases J* 2009; 2: 77-65.
9. Yavuz C, Gürgey E. Toksik epidermal nekrolizde tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006; 16: 59-68.

Geliş tarihi: 21.06.2010

Kabul tarihi: 15.10.2010

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Dr. Nurhan Döner

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Tıbbiye Cad. No:40

Üsküdar İstanbul

Tel: (0216) 414 45 02

e-posta: nurhan_doner@yahoo.com