

Lamotrigine Bağlı Olası Dress Sendromu: Olgu Sunumu

Lamotrigine Induced Probable Dress Syndrome: Case Report

Nihan Uygur KÜLCÜ¹, Özlem ERDEDE¹, Mahmut DOĞRU¹
Gökçe Ezgi ERASLAN¹, Erdal SARI¹, Feyza YILDIZ¹

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

DRESS Sendromu (Drug Rush with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ilaç ilişkili döküntü, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositöz), lenfadenopati, iç organ tutulumları (karaciğer, böbrek, akciğer) ile seyreden nadir, hayatı tehdit edebilen hipersensitivite reaksiyonudur. Antiepileptik lamotrigin tedavisi başladıktan on dört gün sonra döküntüsü ve ateşi gelişen DRESS Sendromu olduğu düşünülen ergen bir kız hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: dress sendromu, ilaç hipersensitivitesi, lamotrigin, çocuk

ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS Syndrome) is a rare, life-threatening, drug-induced hypersensitivity reaction that include skin eruptions, hematologic abnormalities (eosinophilia, atypical lymphocytosis), lymphadenopathy and internal organ involvement (liver, kidney, lung). We present an adolescent girl with probable DRESS Syndrome who had rash and fever after having been treated with lamotrigine as antiepileptic drug before fourteen days.

Keywords: dress syndrome, drug hypersensitivity, lamotrigine, child

GİRİŞ

Çocukluk çağında sık başvuru sebepleri olan döküntü ve ateşe enfeksiyöz, romatolojik, alerjik birçok hastalık sebep olabilmektedir. DRESS Sendromu (drug rush with eosinophilia and systemic symptoms) ilaç ilişkili döküntü, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositöz), lenfadenopati, iç organ tutulumları (karaciğer, böbrek, akciğer) ile seyreden nadir, hayatı tehdit edebilen hipersensitivite reaksiyonudur. Antikonvülsan hipersensitivite sendromu, ilaca bağlı pseudolenfoma, sorumlu olduğu düşünülen ilacın adıyla anılan dapson sendromu, fenitoin sendromu gibi terimler geçmişte kullanılmıştır (1, 2). DRESS Sendromuna en sık neden olan ilaçlar antikonvülzanlar, sülfonamidler, dapson, allopurinoldür. Klinik bulgular genellikle ilaç alımından 2-8 hafta sonra görülür. Etiyolojide latent insan Herpesvirus enfeksiyonlarının reaktivasyonu

İletişim

Sorumlu Yazar: Nihan Uygur KÜLCÜ

Adres: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları, Sağlık Uyg. ve Arş. Mrk, Dr. B. Üstünel Sk. No:10, 34668 Üsküdar İstanbul, Türkiye
Tel: +90 (532) 686 4675

E-Posta: nihanuygurkulcu73@gmail.com

Makale Geliş: 29.08.2019

Makale Kabul: 03.06.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.613162

da rol almaktadır. Tedavisinde özgül yaklaşımların gerekmesi ve mortalite riski nedeniyle sendromun erken tanınması çok önemlidir. Antiepileptik lamotrigin tedavisi başladıktan sonra döküntüsü ve ateşi gelişen DRESS Sendromu olduğu düşünülen bir kız hastayı sunduk.

OLGU

On dört gün önce dalma şeklinde nöbeti sebebiyle epilepsi tanısı konularak lamotrigin tedavisi başlanan 14 yaş 5 aylık kız hasta, vücudunda giderek yaygınlaşan, birleşme eğiliminde makülopapüller döküntü ve ateş sebebiyle başvurdu. Yüzde ve gövdede ödem vardı (Resim 1, 2).



Resim 1. Resim 2.

Resim 1 ve 2. Hastanın yaygın, birleşme eğilimindeki cilt döküntüsü.

Hepatosplenomegali ve lenfadenomegali saptanmadı Öz ve soy geçmişinde özellik olmayan olgunun kilosu >97 persantil üstüydü. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın yapılan tetkiklerinde lökosit: 3480/mm³, Hgb:10 gr/ dl, ANS: 3480/mm³, ALS: 910/mm³ PLT: 163 bin/mm³ ve eozinofili (800/mm³), periferik yaymada atipik lenfositler saptandı. AST: 85 IU/l, ALT: 245 U/l idi. Böbrek fonksiyonları normaldi. Cildiye danışımında döküntünün ilaca bağlı olabileceği ifade edildi. Lamotrigine tedavisi durduruldu.

Viral serolojik incelemede (Hepatit A, Hepatit B ve C, HIV, EBV, CMV, Rubella) patoloji saptanmadı. Herpesvirus tip 6 ve 7'ye yönelik inceleme yapılmadı. Serum immunglobulin düzeyleri yaşa göre normal sınırdıydı. ANA negatifti. Kan kültüründe üreme olmadı. Abdomen USG'de evre 1 hepatosteatoz izlendi. RegiSCAR Skorumu göre hastanın mevcut bulguları puanlandı-

rılarak değerlendirildi. ‘Olası DRESS Sendromu’ olarak kabul edilen olguya metilprednisolon, anti-histaminik (feniramin ve difenhidramin) tedavisi başlandı. Takibinde döküntüleri azalmaya başladı.

Yatışının üçüncü gününde blefarit sebebiyle göze topikal tobramisim ile birlikte kortikosteroid tedavisi eklendi. Sekizinci günde kortikosteroid dozu azaltıldı. Yatışım dokuzuncu gününde absans tarzında nöbeti olan hastaya levetirasetam başlandı. Antikonvulsif tedavi sonrası döküntüleri artan hastanın kortikosteroid dozu artırıldı. Hasta taburcu edildikten sonra poliklinik kontrollerine devam edildi. Karaciğer fonksiyon testleri düzelen hastanın birinci ayda antihistaminik tedavisi sonlandırıldı. Kortikosteroid tedavisinin azaltılarak kesilmesi hedeflenmekte ve takibi devam etmektedir.

TARTIŞMA

Hayatı tehdit edebilen ağır bir hipersensitivite olan DRESS Sendromu tanısında fikir birliğinin sağlanması amacıyla RegiSCAR grubu tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo-1) (3).

Tablo 1: RegiSCAR tarafından önerilen DRESS Sendromu Skorlama Sistemi.

		Var	Yok
Ateş>38.5°C		0	-1
Büyümüş lenf nodları (>1cm boyut ve en az iki bölge)		1	0
Eozinofili	(≥700 ya da ≥%10)	1	0
	(≥1500 ya da ≥%20)	2	0
Atipik lenfositler		1	0
Döküntü (Vücut yüzey alanının ≥%50’si)		1	0
Döküntünün özelliği (yüzde ödem, purpura, infiltrasyon, deskuamasyondan ≥2’si)		1	0
Alternatif tanıyı düşündüren cilt biyopsisi		-1	0
Organ tutulumu	Bir	1	0
	İki ve daha fazla	2	0
Hastalık süresi >15 gün		0	-2
Alternatif sebep için yapılan araştırmalardan (kan kültürü, ANA, Hepatitis virus, Mycoplasma, Chlamydia) ≥3’ünün yapılmış olması ve negatif bulunması		1	0
Toplam skor: <2: tanı dışlanır, 2-3: possible (muhtemel), 4-5: probable (olası), ≥6: definite (kesin)			

RegiSCAR, büyük ve çok uluslu bir kayıt sistemi ile şiddetli kütanöz ilaç reaksiyonlarının (Severe Cutaneous Adverse Reactions; SCAR) takip ve tanı kriterlerinin oluşturulması için prospektif araştırmalar yapan bir çalışma grubudur. Bu skorlama sistemine göre hastalar possible (muhtemel), probable (olası) ve definite (kesin) olarak tanımlanmaktadır. Hastamızda ateş varlığı (0 puan), eozinofil sayısının 800/mm³ olması (1 puan), yüzde ve gövdede ödem ve purpurik döküntü (1 puan), periferik yaymada atipik lenfositöz izlenmesi (1 puan), tek organ (karaciğer) tutulumu (1 puan), alternatif tanı testlerinden 3’ünün negatif olması (1 puan) toplamda 5 puan olması sebebiyle olası DRESS Sendromu tanısı koyduk. Lamotrigine bağlı DIHS/DRESS (drug-induced hypersensitivity reaction/DRESS) Sendromu tanılı (n=57) olguların derlendiği Pub-Med ve Scopus taramasında, olguların 2/3’ünün kadın ve %68.42’sinin 18 yaş üstünde olduğu, tablonun ortaya çıkış süresinin ortalama 27.58 ±20.65 gün (9-120 gün) ve çoklu sistem tutulumunun %97.37 olduğu bildirilmiştir. Çoklu sistem tutulum olan olguların (n=38) 35’i tam iyileşmiş, bir olguda karaciğer yetmezliği gelişmiş, iki olguda septik şok ve çoklu organ yetmezliği sebebiyle kaybedilmiştir. Sonuç olarak lamotriginin diğer antikonvülsanlara benzer şekilde şiddetli cilt advers reaksiyonları açısından daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (4).

Antiepileptik ilaçlara karşı gelişen geç cilt reaksiyonlarında bazı allel tipleri (HLA-B*15:02, HLA-A*31:01) ile bağlantı olduğu bildirilmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada (n=40) antiepileptik ilaçlara karşı gelişen geç cilt reaksiyon tipleri; 26 hastada makülopapüler ekzantem, 6 hastada Steven-Johnson Sendromu (SJS), 7 hastada DRESS Sendromu ve 1 hastada toksik epidermal nekrolizis (TEN) şeklinde bulunmuştur. Lamotrigin ve karbamazepin en fazla sorumlu olan ilaçlardır. Geç cilt reaksiyonlarıyla bağlantılı olan HLA-B*15:02 alleli çalışma grubunda saptanmamıştır, HLA-B*35:02 alleli çalışma grubunda dört hastada ve bir sağlıklı kontrolde saptanmıştır. Yazarlar Türk popülasyonunda HLA-B*35:02 allelinin antiepileptiklere bağlı gelişen ciddi hipersensitivite reaksiyonları için aday olduğunu düşünmekte ve konu ile ilgili daha fazla çalışmaya gerek olduğunu bildirmektedir (5).

Başka bir çalışmada bildirilen vakalarda fenitoin kullanımına bağlı DRESS Sendromu, lamotrigine bağlı SJS, valproik asit ve lamotrigine bağlı TEN tabloları izlenmiştir. Bu hastalarda reaksiyon sonrası tolere edilebilen antikonvülsan ilaçlar klonezapam, levetirasetam, diazepam, delorazepam ve lormetazepam’dır (6). Biz de hastamızda lamotrigin tedavisini keserek levetirasetamı antikonvülsan olarak tedavisine ekledik.

Üçüncü düzey bir merkezde eozinofilik ilaç reaksiyonu olan (kan eozinofil sayısı >700/mm³) olgular gözden geçirilmiştir. DRESS sendromlu hastalarda yüksek eozinofil sayısının karaciğer işlevlerinde daha ciddi bozulma, uzamış hastane yatışı ve daha yüksek kümülatif kortikosteroid miktarları ile bağlantısı saptanmıştır. Eşlik eden bir hipogammaglobulinemi varlığında Human Herpesvirus-6 reaktivasyonu aranması önerilmiştir (7). Hastamızda eozinofil sayısı: 800/mm³, se-

rum immunglobulin düzeyleri yaşa göre normal sınırdıydı. Takipte hastamızda karaciğer fonksiyon testlerinde ılımlı bir yükselik (AST: 85 IU/ l, ALT: 245 U/l) oldu. Hastanemizde etiolojide rol oynayabilecek human Herpesvirus-6 ve 7'ye yönelik tetkikleri yaptırma olanağımız olmadı.

Üç yıllık süreçte tanılanan ve izlenen 12 yaştan küçük DRESS Sendromlu bir olgu serisinde olguların %36,3'ünde lamotriginin ve %27,3'ünde ise antibiyotiklerin sorumlu olduğu bulunmuştur. Lamotrigine bağlı DRESS Sendromu olgularında lamotriginin başlama ve titrasyon sürecindeki rehber uygulamalarına uyulmaması riski arttırmaktadır. Antibiyotiklere bağlı gelişen DRESS Sendromu olgularında ilaç alımı ile ilaç reaksiyon bulgularının başlangıcı arasındaki sürenin daha kısa olduğu (ortalama süre antikonvülsanlarda 23.9 gün, antibiyotiklerde 5.8 gün) saptanmıştır (8). Hastamızda da antikonvülsan lamotrigin tedavisi başlangıcından on dört gün sonra ilaç reaksiyonu bulguları başlamıştı.

DRESS Sendromu'nun uzun vadeli sekelleri arasında karaciğer ve böbrek yetmezliği, tip 1 diyabetes mellitus, Grave's hastalığı, otoimmün hemolitik anemi ve lupus bildirilmiştir. Ülkemizden de karbamazepine bağlı DRESS Sendromu sonrası takibinde genellikle tip 1 diyabetes mellitus bildirilmesine rağmen oral antidiyabetik ilaç ile regüle olan tip 2 diyabetes mellituslu bir olgu da ilk defa sunulmuştur (9). DRESS Sendromlu hastalar uzun vadede görülebilecek sekeller açısından takip edilmeli ve hastalar bilgilendirilmelidir.

Geç ilaç reaksiyonlarında kullanılan özgül testler; deri testleri, in vitro testler ve ilaç uyarı testleridir (10). Deri testleri şüpheli ilaçla deri içi test şeklinde uygulanır ve sonuçlar 72-96 saat sonra değerlendirilir. Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), DRESS sendromu, eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, SJS, TEN'de yama testi ya da lenfosit transformasyon testi gibi in vitro testler öncelikle uygulanmalıdır. TEN, SJS, büllü ekzantemler, vaskülit ve DRESS sendromu gibi sistemik reaksiyonlardan sonra uzun süre geçse bile deri testleri riskli olabilir, ayrıca ilaç uyarı testleri uygulanmamalıdır (11, 12).

DRESS Sendromu olan hastaların tedavisinde ilk önce sebep olduğu düşünülen ilaç kesilmelidir. Eğer antiepileptiklerden şüpheleniliyorsa yerine valproik asit antiepileptik olarak kullanılabilir. Bu hastalar yatırılarak takip ve tedavi edilmelidir. Yoğun ekzfoliyatif dermatiti olan hastalarda sıvı, elektrolit ve nütrisyonel destek önemlidir. Nemli ortam ve hassas cilt bakımı (banyo ya da ıslak bezler, nemlendiriciler) önerilmektedir. Kaşıntı ve ciltteki inflamasyona yönelik günde 2-3 kez uygulanan topikal kortikosteroidler bir hafta süresince kullanılmaktadır. Akciğer veya böbrek tutulumu olan olgularda sistemik kortikosteroidler (0.5-2 mg/kg/gün prednison veya eşdeğeri) klinik iyileşme ve laboratuvar parametreleri normale dönene kadar kullanılmalı ve 8-12 hafta süresince azaltılarak kesilmelidir. Kortikosteroidlerin daha kısa sürede azaltılarak kesilmesi relaps riskini arttırmaktadır. Kortikosteroidlere yanıt yoksa veya kontrendikasyon söz konusu ise siklosporin önerilmektedir (13). Şiddetli olgular-

da pulse metilprednizolon (20 mg/kg/gün) 3 gün veya IVIG tedavisi (2 gr/kg/5 gün) verilebilmektedir. Viral reaktivasyon şüphesi veya kanıtlanması durumunda gansiklovir, foskarnet ya da cidofovir gibi antivirallerin tedaviye eklenebileceği bildirilmektedir (14).

SONUÇ

Döküntü ve ateş sebebiyle başvuran ve antiepileptik ilaç kullanımı olan çocuklarda ilaca bağlı hipersensitivite reaksiyonları/DRESS Sendromu'nun da ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekmektedir

KAYNAKLAR

- 1- Shear NH, Spielberg SP. Anconvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82 (6):1826-32.
- 2- Halevy S, Feuerman EJ. Pseudolymphoma syndrome. *Dermatologica* 1977;155: 321.
- 3- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, ve ark. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169(5):1071-80.
- 4- Wang XQ, Lv B, Zhang X, Yu Sy, Huang XS, Zhang JT, ve ark. Lamotrigine induced DIHS/ DRESS: Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 138:1-7.
- 5- Büyüköztürk S, Kekik Ç, Gökyiğit AZ, Tezer Filik FI, Karakaya G, Saygı S, ve ark. Cutaneous drug reactions to antiepileptic drugs and relation with HLA alleles in the Turkish population. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018; 50(1): 36-41.
- 6- De Luca F, Losappio LM, Mirone C, Schroeder JW, Citterio A, Aversano MG, ve ark. Tolerated drugs in subjects with severe cutaneous adverse reactions (SCARs) induced by anticonvulsants and review of the literature. *Clin Mol Allergy* 2017;15:16. doi: 10.1186/s12948-017-0072-5. eCollection 2017
- 7- Ramirez E, Medrano-Casique N, Tong Hy, Bellon T, Cabanas R, Fiandor A, ve ark. Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital. *BR J Clin Pharmacol* 2017; 83(2): 400-415.
- 8- Sasidharanpillai S, Sabitha S, Riyaz N, Binitha MP, Muhammed K, Riyaz A, ve ark. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in children: a prospective study. *Pediatr Dermatol* 2016; 33(2):e162-5. Doi: 10.1111/pde.12803.
- 9- Erdem SB, Nacaroglu HT, Bag O, Karkiner CS, Korkmaz HA, Can D. DRESS Syndrome associated with type 2 diabetes in a child. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40(4):493-6.
- 10- Yazıcıoğlu M. Çocukluk çağında ilaç alerjilerine yaklaşım. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 99-103.
- 11- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57(1): 45-51.
- 12- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergy* 2003; 58 (9): 854-63.
- 13- Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72 (2): 246-252.
- 14- Kayk G, Özsurekçi Y, Arslanoğlu E, Akın MŞ, Saçkesen C, Orhan D, et al. DRESS Sendromu: Bir olgu sunumu. *J Pediatr Inf* 2016; 10: 99-103.