

STEVEN-JOHNSON SYNDROME ACCORDING TO DRUG INTOXICATION

İLAÇ İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI STEVEN-JOHNSON SENDROMU

Suzan Demir Pektaş¹, Gökhan Pektaş², Nuran Süngü³

1 S.B. Aydın Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Aydın

2 Adnan Menderes Üniversitesi, Hematoloji Kliniği, Aydın

3 S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Abstract

We report a case with the diagnosis of Steven-Johnson Syndrome according to the drug usage in a patient with chronic renal failure in order to emphasize the side effects of drugs and the most proper drug and dosage of drug in the medical treatment of patients with renal failure. 65 years-old patient with hypertension and chronic renal failure (CRF) was admitted to the Emergency Department with the complaint of eruptions and itching. The patient, followed with the diagnosis of CRF and hypertension in three years, has been used Ürikoliz (allopurinol, 300 mg 2x1), Anti-asidoz (sodyum hidrojen karbonat, 3x1), Karvezide (kandesartan/ hidroklorotiazid, 16/12,5 mg 1x1). Piyeloseptyl (nitrofurantoin, 50 mg 2x1) was used during last 11 days according to urinary infection 20 days ago. After being eruptions, skin biopsy was taken and it was SJS. When glomerular filtration rate was 13.2 ml/sc, the patient was accepted as SJS according to drug intoxication due to CRF. Although treatment was begun, the clinical progress was failed and patient died in 15th day. Therefore, we have to be attent to begin drug in the patients with CRF.

Key words: Allopurinol; Nitrofurantoin; Steven-Johnson Syndrome.

Özet

Böbrek yetmezliği tanısı bulunan hastaların tıbbi tedavisi planlanırken en uygun ilacın ve dozunun seçilmesinin yanı sıra ilaçlar arasında oluşabilecek etkileşimlere dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan bir hastada ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen Steven-Johnson Sendromu (SJS) tanılı olgu sunulmuştur. 65 yaşında hipertansiyon ve KBY tanılarıyla izlenen hasta, acil servise döküntü ve kaşıntı yakınmalarıyla başvurdu. Üç yıldır hipertansiyon ve KBY tanılarıyla izlenen hastanın Ürikoliz (allopurinol, 300 mg 2x1), Anti-asidoz (sodyum hidrojen karbonat, 3x1), Karvezide (kandesartan/ hidroklorotiazid, 16/12,5 mg 1x1) kullanmaktadır. Yirmi gün önce idrar yolu enfeksiyonu sebebiyle Piyeloseptyl (nitrofurantoin, 50 mg 2x1) reçete edilen hastanın 11 gün boyunca bu ilacı aldığı belirlendi. Vücudunda lezyonlar gelişmesi üzerine deri biyopsisi alınan hastanın patoloji sonucu, SJS ile uyumluydu. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 13,2 ml/dk olarak bulunan hasta, kronik böbrek yetmezliğine bağlı gelişen ilaç intoksikasyonundan kaynaklanan SJS olgusu olarak kabul edildi. Destek tedavisine rağmen klinik seyri hızla kötüleşen olgu, hastaneye yatışının 15. gününde exitus oldu. Bundan dolayı KBY bulunan hastalarda ilaç başlarken çok dikkat edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Allopurinol; Nitrofurantoin; Steven-Johnson Sendromu

Giriş

Yaşamı tehdit eden Steven-Johnson sendromu (SJS), hem cildi hem muköz yüzeyleri etkileyen bir hipersensitivite reaksiyonudur. Nadir görülen bir hastalıktır ve dünya üzerinde her yıl 2.6 milyon insanı etkilemektedir (1).

Genellikle toksik epidermal nekrolizin hafif bir formu olarak kabul edilen ve çoğu zaman eritema multiforme lezyonlarıyla karışan SJS'u, hücre ölümüne yol açarak cildin epidermis tabakasının dermis tabakasından ayrılmasına neden olmaktadır. Enfeksiyöz sebeplere, sıklıkla Herpes simplex virüsüne bağlı olarak gelişen eritema multiforme ile karşılaştırıldığında, SJS'unun klinik seyri çok daha şiddetlidir ve genellikle altta yatan sebep uygunsuz ilaç kullanımudur (2).

Çoğu olguda ateş, boğaz ağrısı ve yorgunluk gibi yakınmalarla kendini gösteren SJS'una erken dönemde tanı konulması oldukça güçtür. Genellikle ampirik antibiyotik tedavisine başlanan olguların ağızda ve dudaklarında ülserlerin ve diğer cilt lezyonlarının ortaya çıkmasıyla SJS'u kendini belli etmektedir. Bu dönemde olguların genital ve anal bölgelerinde de çeşitli cilt lezyonları meydana gelmektedir. Özellikle ağız çevresinde gelişen lezyonlar oldukça ağrılı olmakta ve olgunun beslenme

alışkanlıklarını olumsuz etkilemektedir (3). Çocuk hastaların yaklaşık %30'unda konjunktivit ortaya çıkmaktadır. Bundan başka, yüzde, gövdede, kol, bacak ve topuklarda yaklaşık 2.5 cm çapında yuvarlak döküntülü lezyonlar meydana gelmektedir. Buna karşılık, genellikle saçlı deri tutulumu olmamaktadır (4).

Burada KBY tanısı bulunan hastaların tıbbi tedavisi planlanırken uygun ilacın seçilmesi ve ilaç dozunun düzenlenmesinin yanı sıra ilaçlar arasında oluşabilecek etkileşimlere dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla KBY tanısı olan bir hastada ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen SJS tanılı olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Acil servise dokuz gündür tüm vücutta devam eden döküntü ve kaşıntı yakınmalarıyla başvuran 65 yaşındaki kadın hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde yükseklik saptandı. Üç yıldır hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği tanılarıyla izlenen hastanın Ürikoliz (allopurinol, 300 mg 2x1), Anti-asidoz (sodyum hidrojen karbonat, 3x1), Karvezide (kandesartan/ hidroklorotiazid, 16/12,5 mg 1x1) kullandığı öğrenildi. Bundan başka, 20 gün önce idrar yolu enfeksiyonu sebebiyle hastaya Piyeloseptyl (nitrofurantoin, 50 mg 2x1) reçete edildiği ve hastanın 11 gün boyunca bu ilacı aldığı

belirlendi. Döküntüleri başlayınca tıbbi tedavisini kendi kendine durdurduğu öğrenilen hasta, İç Hastalıkları servisine kabul edildi. Oral mukozada lezyonlar gelişmesi üzerine deri biyopsisi alınan hastanın patoloji sonucu, SJS ile uyumluydu. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 13,2 ml/dk olarak bulunan hasta,

Tartışma

Steven Johnson sendromu tanısı alan olguların çoğunda altta yatan sebep belli olmasa da bağışıklık sisteminin bozulması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kullanılan ilaçlar, geçirilen enfeksiyonlar ve hızla büyüyen tümörler, bağışıklık işlevlerini bozmakta ve SJS'unun ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Viral enfeksiyonlar, kanserler ve ilaçlara karşı gelişen ciddi alerjik reaksiyonlar, bu tehlikeli cilt hastalığını tetikleyen etkenler arasında sayılabilir. Buna karşılık, etkilenmiş olguların yarıya yakınında herhangi bir tetikleyici etken bulunamamıştır (1–4).

Herpes simplex virüsü ve Epstein-Barr virüsünün yanı sıra influenza ve kabakulak virüslerinin de SJS'una yol açtığı literatürde bildirilmektedir. Bunun yanı sıra, kedi tırnağı hastalığıyla birlikte histoplazmozisin de bu hipersensitivite reaksiyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (5). Tümörün kendisine bağlı

kronik böbrek yetmezliğine bağlı gelişen ilaç intoksikasyonundan kaynaklanan bir SJS olgusu olarak kabul edildi. Uygulanan destek tedavisine rağmen klinik seyri hızla kötüleşen olgu, hastaneye yatışının 15. gününde exitus oldu.

olarak SJS'unun geliştiği az sayıda lenfoma olguları sunulmuştur (6).

Olguların çoğunda antibiyotiklerin ve özellikle sulfonamid grubu ilaçların kullanımı en belirgin risk etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Geleneksel olarak SJS'una yol açtığı bilinen ilaçlar arasında analeptikler (modafinil), antibiyotikler (azitromisin, penisilinler, sulfonamidler), anti-diabetik ilaçlar (sitagliptin), antifungal ajanlar (flukonazol), anti-epileptik ilaçlar (dilantin, fenitoin, karbamazepin, lamotrijin), anti-hiperürisemik ilaçlar (allopurinol), anti-viral ilaçlar (etavirin, oseltamivir), barbitüratlar ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (diklofenak, etosüksimid, ibuprofen, valdecoksib) yer almaktadır (7). Özellikle dirençli epilepsi olgularını tedavi etmek amacıyla birlikte verilen lamotrijinin ve sodyum valproatın SJS gelişme riskini anlamlı ölçüde arttırdığı iyi bilinmektedir. Ayrıca şifa amacıyla tüketilen bitkisel karışımların içinde bulunan ginseng de nadiren SJS'una yol açabilmektedir. Benzer şekilde, bazı

kokain kullanıcılarında da bu tehlikeli cilt hastalığı görülebilmektedir (1, 3, 7).

İlaça bağlı Steven-Johnson sendromu açısından yüksek risk teşkil eden diğer olgu grupları arasında non-steroid anti inflamatuvar ilaç kullanan, sistemik lupus eritematozus tanısı konulan ve HIV enfeksiyonu olan hastalar sayılabilir (1, 3, 7).

Plazma ürik asit düzeylerini normale döndürmek amacıyla uygulanan bir ilaç olan allopurinol ağız yoluyla alındıktan iki saat sonra etkin metaboliti olan oksipurinole yıkılmakta ve biriken oksipurinol, 18 ila 30 saat içinde böbrekler yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle, allopurinol tedavisi sırasında nadiren görülen ancak ortaya çıktığında ciddi klinik belirtilere sebep olabilen yan etkilerden oksipurinolün sorumlu olduğu düşünülmektedir. Allopurinol tedavisinin en önemli yan etkisi olan hipersensitivite sendromu, yüksek ateş, cilt döküntüsü, eozinofili ve hepatit ile tanımlanmaktadır. Benzer şekilde seyreden SJS ve toksik epidermal nekroliz de allopurinol kullanımına bağlı yan etkiler arasındadır (8, 9, 10).

İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik olan nitrofurantoin, özellikle yaşlılarda daha belirgin olmak üzere

bulantı, kusma, yüksek ateş, döküntü ve hipersensitivite pnömoniti gibi yan etkilere neden olmaktadır. Üriner sistem yerine sistemik dolaşımında birikip yan etkilere yol açabileceği için GFH'nın <60 ml/dk olduğu olgularda nitrofurantoin tedavisi kontrendikedir (11). Bu ve bunun gibi literatürde 100'ü aşkın ilaca bağlı SJS vakası yayınlanmıştır (12).

Sunulan olguda SJS tanısı, alınan deri biyopsisinin histopatolojik olarak incelenmesiyle teyit edilmiştir. Bu ciddi hipersensitivite reaksiyonundan allopurinol tedavisinin sorumlu olduğu açıktır. Ancak KBY nedeniyle yeterince itrah edilemeyen ve sistemik dolaşımında biriken nitrofurantoin de klinik tablonun giderek kötüleşmesine ve destek tedavisine yanıt vermemesine yol açmış olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Dolayısıyla KBY olgularının tıbbi tedavisi planlanırken en uygun ilaç seçilmesi ve hazırlanan özel kılavuzlar yardımıyla bu ilacın optimal dozunun belirlenmesi amaçlanmalıdır (13). Ayrıca ilaç etkileşimleri de dikkate alınmalı, her bir etken madde için önceden bildirilen yan etkilerin üstüste binerek klinik durumu şiddetlendirebileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(4): 505–10.
2. Rose L, Hamm. Drug-Hypersensitivity Syndrome: Diagnosis and Treatment. Review Article. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists* (2012) 3, 77–81.
3. Gravante G, Delogu D, Marianetti M, Trombetta M, Esposito G, Montone A. Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11(2): 119–27.
4. Franca MD, Lima JP, de Freitas D, Cunha M, Gomes JA. Study of the ocular findings in Stevens-Johnson syndrome patients from a tertiary ophthalmologic center. *Arq Bras Oftalmol* 2009; 72(3): 370-4.
5. Roni P, Philip M, Laws, MB, Neil H. Shear. Epidemiology of severe drug hypersensitivity. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2014; 33 (1), 2-9.
6. Gravante G, Delogu D, Marianetti M, Esposito G, Montone A. Toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson syndrome in oncologic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11(4): 269–74.
7. Hsieh HJ, Chan AL, Lin SJ. Stevens-Johnson syndrome induced by combination of imatinib and allopurinol. *Chemotherapy* 2009; 55(4):197–9.
8. Fagugli RM, Gentile G, Ferrara G, Brugnano R. Acute renal and hepatic failure associated with allopurinol treatment. *Clin Nephrol* 2008; 70(6): 523–6.
9. Somkrua et al. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2011, 12:118.
10. Stamp LK. Safety profile of anti-gout agents: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26 (2): 162-168.
11. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001; 85(1): 149–85.
12. Allegra A ve ark. Stevens-Johnson syndrome after lenalidomide therapy for multiple myeloma. A case report and a review of treatment options. *Hematol Oncol* 2012; 30 (1): 41-45.
13. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA ve ark. Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults. 3. baskı, American College of Physicians, Philadelphia 1994.