

Lamotrijin İlişkili Dress Sendromu: Bir Vaka Sunumu

Ebru ARIK YILMAZ *, Serap ÖZMEN **, Nilden TUYGUN *, Tayfun GİNİŞ **, Gönül TANIR ***

Lamotrijin İlişkili Dress Sendromu: Bir Vaka Sunumu

Dress sendromu (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ateş, cilt döküntüsü, iç organ tutulumuyla karakterize yaşamı tehdit edebilen ender, akut başlangıçlı, şiddetli bir ilaç reaksiyonudur. En sık nedenleri aromatik antikonvülzanlar ve sülfonamidlerdir. Yeni bir antikonvülzan olan lamotrijin de ender olarak Dress sendromuna yol açabilir. Valproat ile birlikte kullanıldığında lamotrijin ile ilişkili cilt döküntülerinin sıklığı artış gösterebilmektedir. Burada epilepsi tanısıyla valproat kullanırken, lamotrijin tedavisi eklendikten 12 gün sonra ateş, karın ağrısı, cilt döküntüsü yakınmaları ile başvurup, Dress sendromu tanısı konulan ve sistemik kortikosteroid ve intravenöz immünglobulin (IVIG) ile başarılı bir şekilde tedavi edilen sekiz yaşında bir kız vaka sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Dress sendromu, lamotrijin, valproat, çocuk

Çocuk Dergisi 2009; 9(3):142-146

Lamotrigine Associated Dress Syndrome: A Case Report

Dress syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) is a rare, acute, severe, life-threatening drug reaction; characterized by fever, rash, internal organ involvement. Aromatic anticonvulsants and sulphonamides are most frequent causes. Lamotrigine, a new anticonvulsant, is also known to be a rare cause. Skin rashes associated with lamotrigine is more common when combined with valproate. Here we represent a case of an eight-years-old girl diagnosed as Dress syndrome who suffered from fever, rash, stomachache after 12 days of adding lamotrigine to her valproate treatment which was administered for her epilepsy. She was successfully treated with systemic corticosteroid and intravenous immunoglobulin (IVIG).

Key words: Dress syndrome, lamotrigine, valproat, children

J Child 2009; 9(3):142-146

GİRİŞ

Dress sendromu (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), ilaç hipersensitivite sendromu olarak da bilinen, ateş, cilt döküntüsü, tek ya da çoklu iç organ tutulumu ile karakterize yaşamı tehdit edebilen oldukça ender, akut, idiosenkrazik bir ilaç reaksiyonudur ^(1,2). Sıklığı tam olarak bilinmemektedir. En çok neden olan ilaçlar aromatik antikonvülzanlar ve sülfonamidlerdir ^(3,4). Patogenezi hâlâ tam olarak netleşmemiştir ⁽⁵⁾. Klinik bulgular şüpheli ilacı aldıktan ortalama bir-sekiz hafta sonra gelişmektedir ⁽⁴⁾. Tedavide temel prensip, hastalığı hızlı tanımak, neden olduğu düşünülen ilacı veya ilaçları hemen kesmek ve destek tedavisidir. Sistemik korti-

kosteroid ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi halen tartışmalıdır ⁽³⁾. Hastalığın mortalitesi % 10-40 arasında değişmektedir ⁽⁶⁾.

Lamotrijin, aromatik olmayan yeni bir antikonvülzandır, % 10 oranında cilt döküntüsü yapabilmekle birlikte, ender olarak Dress sendromuna da yol açabilir ⁽⁷⁾. Valproat ile birlikte kullanıldığında lamotrijin ile ilişkili cilt döküntülerinin sıklığı artış gösterebilmektedir ⁽⁸⁾. Burada epilepsi nedeni ile valproat alırken tedaviye lamotrijin eklendikten sonra Dress sendromu gelişen bir vaka klinik özellikleri, tedavi yaklaşımı ve prognozu ile birlikte sunuldu.

VAKA

Sekiz yaşında kız hasta, beş gündür vücudunda yaygın döküntü, ateş, boğaz ve karın ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. Öyküsünden iki gündür devam eden yüksek ateşi nedeni ile başvurduğu bir dış merkezde akut tonsilit tanısı ile benzatin fenoksümetil penisilin süspansiyon verildiği, ertesi gün boyundan başlayıp

Alındığı tarih: 10.02.09

Kabul tarihi: 24.03.09

* Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği, Dr.

** Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Allerji Kliniği, Uzm. Dr.

*** Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Kliniği, Doç. Dr.



Resim 1. Boyunda ve gövdede yaygın makülopapüler ekzantem.

tüm vücuduna yayılan kaşıntılı kızamık döküntüleri, bir gün sonra da yüzünde, göz kapaklarında şişlik, boğaz ve karın ağrısı olduğu; bu yakınmalarla başvurduğu dış merkezde iki gün takip edildiği, yakınmalarının geçmemesi üzerine hastanemize sevk edildiği öğrenildi.

Özgeçmişinde on ay önce epilepsi tanısı alarak valproat başlandığı, tedaviye 12 gün önce lamotrijin eklendiği öğrenildi. Hastanın prenatal, natal öyküsü ve soygeçmişinde özellik yoktu.

Hastanemize kabul edildiğinde fizik incelemesinde; genel durumu iyi, bilinç açık, vücut ısısı 38.2°C, solunum sayısı 16/dk., kalp tepe atımı 120/dk., kan basıncı 100/60 mmHg olarak bulundu. Hastanın yüzünde ödem, dudagında hiperemi ve bukkal muko-

zasında peteşiyel lezyonları vardı. Tonsilleri hiperemik, hipertrofik, yüzde her iki yanakta ve boyunda basmakla solmayan yaygın belirgin hiperemi, tüm vücutta yaygın basmakla solan hiperemik, bazıları birleşmeye eğilimli ve ciltten hafif kabarık makülopapüler döküntüsü vardı (Resim 1). Karaciğer midklaviküler hatta kot altından 2 cm palpe ediliyordu. Konjunktiva, genital mukoza ve perianal bölgeler normaldi. Nikolsky bulgusu negatifti. Patolojik boyutta lenfadenopati yoktu. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu.

Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin 11.9 g/dL, beyaz küre sayısı $2.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit sayısı $65 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve periferik yaymada % 44 parçalı, % 40 lenfosit, % 6 monosit ve % 10 eozinofil vardı. AST 326 U/L, ALT 479 U/L ve LDH 775 IU/L ile yüksek bulunurken bilirubin, alkalen fosfataz, gamaglutamiltranspeptidaz, total protein, albumin, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri normal sınırlardaydı. CRP 14.3 mg/L, ESR 30 mm/saat, ASO normaldi. EBV, CMV, anti HIV, hepatit A, B ve C serolojileri negatif bulundu. Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok izole edilmedi, kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı.

Hastanın lamotrijin ve valproat tedavileri kesilerek antiepileptik olarak klonozepam başlandı. İntravenöz sıvı tedavisi, oral antihistaminik ve oral sistemik steroid tedavisi (metil prednisolon 2 mg/kg/gün 4 dozda) verildi. İki gün sonra vücudunda büller gelişen, ateşi düşmeyen ve genel durumu bozulan hastanın tedavisine IVIG 1600 mg iv infüzyon eklendi ve iki gün süre ile verildi (Resim 2). Lezyonlarına yönelik antiseptik solüsyonla lokal bakım yapıldı. IVIG tedavisinden hemen sonra ateşinde düşme, 1 gün sonra da döküntülerinde solma, AST/ALT değerlerinde gerileme, trombositlerinde yükselme



Resim 2. Kolunda makülopapüler ekzantem ile birlikte büllöz lezyonlar.



Resim 3. Tedavinin 1. haftasında yüzde ve boyunda lezyonlar tamamen gerilemiş, gövde ve kollarda hiperpigmentasyon ve deskuamasyon bırakarak iyileşen lezyonlar görülüyor.

gözlendi. Hasta bu haliyle kontrole gelmek üzere taburcu edildi (Resim 3). Bu dönemde hastanın sistemik steroid tedavisi devam edilerek dört hafta içinde azaltılarak kesildi. IVIG tedavisinden iki hafta sonra AST/ALT değerlerinin tamamen normale döndüğü, lezyonlarında hiperpigmente deskuamasyon olduğu, bir ay sonra da lezyonlarının tamamen kaybolduğu görüldü.

TARTIŞMA

Epilepsi tanısıyla valproat kullanırken, lamotrijin tedavisi eklendikten 12 gün sonra ateş, yaygın cilt döküntüsü, karın ağrısı yakınmaları olan ve transaminaz yüksekliği ile periferik yaymada eozinofili tespit edilen hastaya Dress sendromu tanısı konuldu. Dress sendromunda klinik bulgular şüpheli ilacı aldıktan bir-sekiz hafta sonra ortaya çıkmaktadır ⁽⁴⁾. Başlıca

linik bulguları ateş, cilt döküntüsü, büyümüş lenf nodları, tekli ya da çoklu iç organ tutulumu ve hematolojik anormalliklerdir. Ateş hemen her hastada görülür ve cilt döküntüsü ile birlikte başlar. Döküntü sıklıkla makülopapüler ekzantem şeklindedir. Ayrıca büll, püstül, purpura, plak tarzında ve hatta eritrodermi şeklinde olabilir ^(1,5,6). Gerilerken deskuamasyon bırakabilir. Bizim hastamızda da beş gündür devam eden yüksek ateş, makülopapüler ve plak tarzında başlayan daha sonra büllerin ortaya çıktığı yaygın cilt döküntüsü vardı. Dress sendromunda, en sık etkilenen iç organ karaciğer olmakla beraber böbrek, akciğer ve kalp tutulumu olabilmektedir. Etkilenen organlarda eozinofilik infiltrasyon vardır. İlişkili olarak transaminazlarda, serum kreatininde yükselme olur. Hastamızda hepatomegali ve transaminazlarda belirgin yükseklik ile karaciğer tutulumu vardı. Böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi, respiratuvar ve kardiyak sistem muayeneleri normaldi.

Dress sendromu ile ilişkili olarak bazı hematolojik anormallikler görülebilir. Eozinofili ve atipik lenfositoz sıklıkla görülen laboratuvar bulgularıdır. Ayrıca lökositoz, lenfositoz, trombositopeni görülebilmektedir. Hastamızda eozinofili, lenfositoz ve trombositopeni mevcuttu.

Dress sendromunun tanı kriterleri iyi tanımlanmamıştır. Akut cilt döküntüsü, 38°C'nin üzerinde ateş, en az iki bölgede lenf nodu büyüklüğü, en az bir iç organ tutulumu ve laboratuvar bulgularından (eozinofili, lenfositoz, trombositopeni, atipik lenfositler görülmesi) üçten fazlasının olması Dress sendromu açısından anlamlı kabul edilmiştir ⁽⁴⁾. Hastamız döküntü, ateş, karaciğer tutulumu ile lenfositoz, eozinofili ve trombositopeni ile bu kriterlerden dördünü karşılıyordu. Ayırıcı tanıda mukoza tutulumu olmaması nedeni ile Steven Johnson Sendromu; büllöz lezyonların vücut yüzeyinin % 30'undan az olması ve Nikolsky bulgusunun olmaması nedeniyle de Toksik Epidermal Nekroliz ekarte edildi. Ayrıca, benzer klinik tablo yapabilecek jeneralize viral infeksiyonlar (enfeksiyöz mononükleozis gibi), serolojik çalışmaların negatif olması ve akut viral infeksiyonlarda eozinofili görülmemesi nedeniyle düşünülmüdü.

Dress sendromuna en sık neden olan ilaçlar aromatik antikonvülzanlar (fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin) ve sülfonamidler olmakla birlikte diğer anti-

konvülzanlar (lamotrijin, etosüksimid, valproat), allopürinol, dapson, minosiklin ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar da bu tabloya yol açabilmektedir (6). Patogenezi hâlâ net değildir. Genetik olarak yatkın bireylerde, ilaçların toksik metabolitlerine karşı T lenfosit ilişkili gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu düşünülmektedir (1).

Lamotrijin kullanan hastalarda % 10 oranında çeşitli cilt döküntüleri belirtilmiştir (8). Bu oran çocuklarda erişkinlerden daha fazla olup, % 16.5'a kadar çıkabilmektedir (7). Hastaneye yatış gerektirecek ciddiyette döküntü sıklığı % 0.3 olarak bildirilmiştir (8). Tedaviye düşük dozla başlama ya da doz artımlarını yavaş yapmakla bu yan etkilerin azaltılabileceğinden söz edilmektedir (3,8). Bizim hastamızda da lamotrijin 1 mg/kg/doz'dan başlanmış ve bu dozda devam edilmişti. Lamotrijin ilişkili ciddi cilt döküntüsü gelişmiş dört vakalık bir çalışmada hastaların serumlarında lamotrijin spesifik T hücre klonları tespit edilmiştir (9). Birlikte kullanıldığında valproik asit, lamotrijinin metabolizmasını azaltarak yarılanma ömrünü uzatmakta ve yan etki gelişme riskini artırabilmektedir (10). Bir vaka sunumunda, daha önceden valproat sorunsuz olarak kullanılmış ve kesilmiş bir hastaya, karbamazepin başlandıktan bir süre sonra Dress sendromu gelişmesi üzerine karbamazepin kesilerek tekrar valproat başlanmış ve bu kez de valproat ile ilişkili Dress sendromu geliştiği görülmüştür. Bunun üzerine yapılan araştırmada hastanın serumunda bir otoantikor (Anti 190 kDa) tespit edilmiş ve bu iki ilaç arasında çapraz reaksiyon olabileceği belirtilmiştir (5). Benzer durum lamotrijin ile valproat arasında da olabilir.

Dress sendromunda tedavide temel prensip şüpheli olduğu düşünülen ilaç veya ilaçları hemen kesmek ve destek tedavisidir. Bazı hastalar yalnızca şüpheli ilacın kesilmesi ile düzelirler (11). Hastamızda Dress sendromu etiyojisinden sorumlu ilaç olarak lamotrijin düşünülmesine rağmen, ek olarak valproat da kesildi. Çünkü Dress sendromunda immün sistemin masif stimülasyonu olduğu için, hastanın kullandığı tüm ilaçların kesilmesi yarar sağlamaktadır. Hastamızın kullandığı penisilin, kullanım süresi ve döküntü arasında geçen sürenin bir gün gibi çok kısa olması nedeniyle Dress sendromu ile ilişkili olduğu düşünülmedi. Dress sendromunda tedavide antihistaminikler sıklıkla önerilmektedir. Sistemik kortikoste-

roidler halen tartışmalıdır ve bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte iç organ tutulumu olan hastalara verilmesi önerilmektedir. İntravenöz sıvı tedavisi, sistemik antihistaminik ve karaciğer tutulumu olduğundan dolayı verilen sistemik steroid tedavisine yanıt vermeyip lezyonları ilerleyen, genel durumu bozulan hastanın IVIG tedavisinden hemen sonra ateşi düştü. Tedaviden bir gün sonra lezyonlarında solma, transaminazlarda belirgin gerileme gözlemlendi. Literatürde IVIG kullanımı az sayıda vaka ile sınırlı olup, verilen doz konusunda görüş birliği yoktur. 0.5 mg/kg/gün ya da 2 g/kg/gün dozlarında bir-dört gün süre ile verilen vakalar olmakla birlikte, IVIG verilen vakaların hepsi yarar görmüştür (12,13). Hastamıza sistemik steroid tedavisinin 2. gününde 1600 mg IVIG (0.64 g/kg) verilebildi. Literatüre göre nispeten düşük dozda olsa da IVIG tedavisinin kortikosteroid tedavisine ek yarar sağlamış olabileceğini düşünüyoruz.

Tedavide hiperbarik oksijen, N-asetilsistein, pentoksifilin, levamizol, plazmaferez kullanımının bildirildiği yayınlar bulunmasına rağmen, bu ajanların yararları kesin olarak tespit edilememiştir (11).

Dress sendromunun mortalitesi % 10-40 arasında değişmektedir. Sekonder bakteriyel infeksiyonlar ve organ yetmezlikleri en sık mortalite nedenleridir. Yüksek eozinofil sayısı ve çoklu organ tutulumu olan ve altta yatan kronik hastalığı olan hastalarda mortalite riski artmaktadır.

SONUÇ

Dress sendromu akut, yaşamı tehdit edebilen, ender görülen bir ilaç reaksiyonudur. Ateş, yaygın cilt döküntüsü ve iç organ tutulumu olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi, hastanın kullandığı ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır. Hızlı tanı, neden olan ilacı hızla kesmek mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Başlangıç dozu yüksek tutulduğunda, doz artımları hızlı yapıldığında veya valproat ile birlikte kullanıldığında lamotrijin ilişkili cilt döküntülerinin sıklığı artış gösterebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Vaillant L. Drug hypersensitivity syndrome :drug rash with eosinophilia an systemic symptoms (DRESS). J Derm Treatment 1999; 10:267-72.
2. Tas S, Simonart TH. Dress syndrome. Acta Clinica Belgica,

