



Karbamazepin kullanımı ile ilişkili bir DRESS sendromu olgusu

A case of DRESS syndrome associated with carbamazepine treatment

Adem Dursun¹, Ayşe Kaçar Bayram², Nazan Ülgen Tekerek¹, Başak Nur Akyıldız¹, Hüseyin Per²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Cite this article as: Dursun A, Kaçar Bayram A, Ülgen Tekerek N, Akyıldız BN, Per H. A case of DRESS syndrome associated with carbamazepine treatment. Turk Pediatri Ars 2018; 53: 48-50

Öz

Ateş ve döküntü geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkmaktadır. “Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms” DRESS sendromu yaşamı tehdit edebilen ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Erken tanı ve tedavi, sorumlu ilacın kesilmesi yaşamı kurtarıcı olabilir. Özellikle nöbet önleyici ilaç kullanan, ateş ve döküntü yakınmalarıyla başvuran hastaların ayırıcı tanısında DRESS sendromu akılda bulundurulmalıdır. Bu yazıda ateş ve döküntü yakınmaları ile başvuran, yaklaşık bir ay önce tedavisine karbamazepin eklenen DRESS sendromu tanısı konulan üç yaşında bir olgu hekimler arasında ki farkındalığı artırmak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Ateş, DRESS, döküntü, karbamazepin

Abstract

Fever and rash associated in a wide clinical spectrum, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS) is a potentially life-threatening hypersensitivity reaction. Early diagnosis and treatment and removal of the offending agent can be life-saving. Physicians should be aware of DRESS syndrome, particularly in patients receiving antiepileptic medication and admitted with a symptoms of fever and skin rash. In this study, a girl aged three years who had been under carbamazepine therapy for one month was admitted to our hospital with symptoms of fever and rash and was diagnosed as having DRESS syndrome, is presented to increase awareness of DRESS syndrome among physicians.

Keywords: Carbamazepine, DRESS, fever, rash

Giriş

Tıp biliminde yeni ilaçların bulunması, bir takım sistemik ve deri reaksiyonlarını da beraberinde getirmiştir. İlk antiepileptik (nöbet önleyici) ilaç olan hidantoinin 1940’larda kullanılmaya başlamasıyla hastalarda lenf bezlerinde büyüme (LBB) görülmeye başlanmış ve bu durum ‘İlacın başlattığı psödolenfoma’ olarak tanımlanmıştır (1). Sonrasında karbamazepine bağlı olarak ateş, LBB ve döküntünün geliştiği belirlenerek ‘Antikonvülzan hipersensitivite sendromu’ terimi ortaya atılmıştır (2). İlerleyen yıllarda bu belirtilerin yalnızca nöbet önleyici ilaçlara değil, allopurinol, minosiklin, dapson ve sulfasalazin gibi çeşitli ilaçlarla da görüldüğünün anlaşılmasıyla bu terim ‘İlacın uyardığı hipersensitivite sendromu’ olarak değiştirilmiştir (3). Bin

dokuz yüz doksan altı yılında ise “drug rash with eosinophilia and systemic symptoms” DRESS sendromu Bocquet ve ark. (4) tarafından ateş, deri döküntüleri, periferik yaymada eozinofili, LBB ve iç organ tutulumu ile belirgin, yaşamı tehdit edebilen ve oldukça ender görülen ciddi bir ilaç aşırı duyarlılık sendromu olarak tanımlanmıştır.

Ateş ve döküntünün; enfeksiyon hastalıkları, romatolojik ve alerjik hastalıklar gibi geniş bir yelpazede karşımıza çıkması ve ilaç kullanımı sonrasındaki sessiz dönemin uzun olabilmesi nedeniyle DRESS sendromu tanısında gecikmeler yaşanabilmektedir. Tanıdaki zorluklar, gecikmeler ve uygun tedavi planının oluşturulamaması olası hastalık ve ölüm oranlarını artırmaktadır.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Hüseyin Per E-posta / E-mail: huseyinper@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 26.11.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 31.05.2016

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.3671

Bu yazıda ateş ve döküntü yakınması ile başvuran, bir çok hastalıkla karışabilen, tedavide geç kalınması durumunda yaşamı tehdit edebilecek sonuçları olabilen, DRESS sendromu tanısı konulan bir olgu farkındalığı artırmak amacıyla sunulmuştur.

Olgu

Üç yaşında kız hasta son bir haftadır devam eden ateş ve yaygın deri döküntüsü yakınmalarıyla hastanemize başvurdu. Ayrıntılı öyküsünden olgunun son altı aydır valproik asit kullandığı, nöbetlerin kontrol altına alınamaması üzerine bir ay önce tedavisine karbamazepin eklendiği öğrenildi. Fizik bakısında genel durumu orta, bilinci açık, beden ısısı 39°C, kalp tepe atımı: 152/dak, kan basıncı: 85/55 mmHg, solunum sayısı: 35/dak idi. Hastanın yüzünde ve kafa derisinde ödemi vardı, dudaklar ve bademcikler hiperemikti, tüm bedende yaygın, basmakla solan, birleşme eğiliminde olan makülopapüler eritemli döküntüleri bulunmaktaydı ve “nikolsky” bulgusu negatifti. Çene altı bölgesinde iki taraflı LBB (en büyüğü 2 cm) saptandı ve karaciğer midklavikuler hatta kot altında 3-4 cm ele geliyordu.

Laboratuvar incelemesinde hemogloblin: 11,1 g/dL, lökosit: 7 130/mm³, trombosit: 115 000/mm³, total eozinofil sayısı: 3540/mm³ idi. Biyokimyasal testlerinden AST: 278 IU/L, ALT: 148 IU/L yüksek bulunurken, serum elektrolitleri, bilirubin, alkalen fosfataz, total protein, albumin, gama glutamil transpeptidaz ve böbrek işlev testleri normaldi. C- reaktif protein: 18,5 mg/L, kırmızı küre çökme hızı: 12 mm/saat, anti nötrofil antikor negatifti. Tam idrar tetkiki normaldi, boğaz, kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Sitomegalovirus, parvovirus B19, Epstein-Barr virus, hepatit A, B, C ve mikoplazma testleri negatif bulundu. Akciğer grafisi normaldi, karın ultrasonografisinde karaciğer boyutları artmıştı ve parankimi normaldi.

Olgu Regi SCAR (Registry of severe cutaneous adverse reactions) derecelendirme sistemine göre değerlendirildiğinde 7 puan aldı ve ‘kesin DRESS’ tanısı konuldu.

Karbamazepin ve valproik asit kesilerek üç gün 20 mg/kg dan yoğun metil prednizolon tedavisi başlandı, 2 mg/kg/gün dozunda devam tedavisi uygulandı. Üçüncü gün sonunda döküntülerinin azalmaması ve klinik durumunun düzelmemesi üzerine hastaya iki kez plazmaferez uygulandı. Plazmaferezin yapıldığı gün döküntülerinin azaldığının, 24 saat sonra tekrar artığının saptanması üzerine 600 mg/kg/gün dozunda toplam beş gün damar içi immunglobulin (İVİG) verildi. Tedavinin sekizinci gününde klinik durumu düzelen olgu 20. günde taburcu edildi.

Tartışma

“Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms” sendromu çocukluk çağında ender görülen, ölüm hızı %10-40 arasında değişen ciddi bir ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonudur (5). Hastalığın etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak en sık benimsenen görüş karaciğerde ilaçların zararsızlaştırılmasından sorumlu enzim epoksit hidroksilazın eksikliğidir. Arena oksidaz; karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi aromatik nöbet önleyicilerin metabolizmasında ortaya çıkan zararlı bir ara üründür. Epoksit hidroksilazın eksik ya da bozuk olduğu hastalarda zararlı ara ürün arena oksidazın birikimine bağlı hücresel hasar ve immün yanıtın ortaya çıktığı düşünülmektedir (3). Hastamızda ortaya çıkan klinik tablonun, son dönemde tedavisine eklenen karbamazepine bağlı olduğu düşünülmüştür.

“Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms” sendromu geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Belirtiler sıklıkla ilaç kullanımından 3 hafta-3 ay sonra ortaya çıkar (6). Otuz sekiz -40°C varan yüksek ateş (%90-100) ve döküntü (%87) hastaların en sık başvuru nedenleridir (7). “Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms” sendromlu olgularda tanımlanan deri lezyonlarının makülopapüler özellikte olduğu, daha az oranda eritrodermi şeklinde görülebileceği bildirilmiştir. Lezyonlar sıklıkla yüzden ve üst ekstremiteden başlar ve alt ekstremiteye doğru yayılım gösterir. Toksik epidermal nekrolizde görülen nekroza DRESS sendromunda rastlanmaz. Ayrıca ilaç alımı sonrası sessiz dönemin uzun olması diğer ilaç reaksiyonlarıyla aynı tanıda önemlidir. Yüzde ödem hastalığın dikkat çekici bir bulgusudur (3). Olgumuzda da ilk ortaya çıkan belirtiler ateş ve makülopapüler özellikte döküntüyken, ender görülen kafa derisi ve yüzde ödem de tabloya eşlik ediyordu. Karaciğer, böbrek, akciğer tutulumu ve LBB DRESS sendromunda görülen sistemik bulgular olarak sıralanabilir. Lenf benzerinde büyüme hastalığın tanı ölçütlerinden birisidir ve sık görülen (%70-75) bir bulgudur, ağrı eşlik edebilir. İlgili ilacın kesilmesini izleyerek gerilediği bildirilmiştir (7). Karaciğer tutulumu hastaların %50-93,8 inde görülen en sık iç organ tutulumudur. Hastalıktan ölüme yol açan en önemli etmenlerden birisi karaciğer yetersizliğidir (8). Hastamızda LBB, karaciğer büyüklüğü, transaminazlarda yükseklik görülürken, böbrek işlev testleri, solunum ve kalp damar sistemi bakıları normaldi.

“Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms” sendromunda görülen laboratuvar bulguların bir takım hematolojik bozuklukları içermektedir. Eozinofili %95’e varan oranlarda en sık karşımıza çıkan

hematolojik bozukluktur. Ayrıca atipik lenfositler, anemi, lökositoz ve trombositopeni de eşlik edebilir (9). Regi SCAR derecelendirme sistemine göre 1500/mm³ üzerindeki eozinofil sayısı anlamlı kabul edilmektedir. Olgumuzun total eozinofil sayısı 3 540/mm³ idi. Trombosit sayısında azalma saptanırken, anemi ya da atipik lenfosit rastlanmadı.

Hastalığın tedavisindeki temel basamak kuşku edilen ilaç ya da ilaçların hızlıca kesilmesidir (10). Hastamızda kuşku edilen ilaç olarak karbamazepin düşünülse de ek olarak valproatta kesildi. Sistemik kortikosteroidler (1-1,5 mg/kg/gün) çoğu zaman hastalığın fizik bakı ve laboratuvar bulgularında düzelme sağlar. Dirençli olgularda yoğun metilprednizolon (30mg/kg/gün), İVİG ve plazmaferez denenebilir, ya da bu tedavi seçenekleri birlikte uygulanabilir (3). Olgumuza destek tedavisine yanıt vermemesi, sistemik tutulumunun olması ve genel durumunun iyi olmaması nedeniyle yoğun metilprednizolon, İVİG ve plazmaferez tedavileri birlikte uygulanmıştır.

Sonuç olarak, geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıktığı ve sessiz dönemi uzun olduğu için DRESS sendromunun tanısında sıklıkla gecikmeler yaşanmaktadır. Özellikle nöbet önleyici ilaç kullanan, ateş ve döküntü yakınmalarıyla başvuran hastaların ayırıcı tanısında DRESS sendromu akılda bulundurulmalıdır. "Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms" sendromu hakkında hekimler arasındaki farkındalık artırılmalı, erken tanı ve tedaviyle hastalık ve ölüm azaltılmalıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.D., H.P.; Tasarım - H.P., A.K.B.; Denetleme - B.N.A., N.Ü.T.; Kaynaklar - H.P., A.D.; Malzemeler - A.D., H.P., B.N.A.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - A.K.B., N.Ü.T.; Analiz ya/ya da Yorum - A.D., A.K.B.; Dizin Taraması - H.P., B.N.A.; Yazıyı Yazan - A.D.; Eleştirel İnceleme - H.P., B.N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını bildirmiştir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient's parents.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.D., H.P.; Design - H.P., A.K.B.; Supervision - B.N.A., N.Ü.T.; Funding - H.P., A.D.; Materials - A.D., H.P., B.N.A.; Data Collection and/or Processing - A.K.B., N.Ü.T.; Analysis and/or Interpretation - A.D., A.K.B.; Literature Review - H.P., B.N.A.; Writing - A.D.; Critical Review - H.P., B.N.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6: 31-7.
2. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2285-90. [CrossRef]
3. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, et al. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 435-49. [CrossRef]
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-7. [CrossRef]
5. Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol* 2008; 47: 853-60. [CrossRef]
6. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55: 1-8. [CrossRef]
7. Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 49-54. [CrossRef]
8. Knowles SR, Dewhurst N, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 767-78. [CrossRef]
9. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multy system adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1071-80. [CrossRef]
10. Bayram AK, Canpolat M, Çınar SL, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Induced by Levetiracetam in a Pediatric Patient. *J Emerg Med* 2016; 50: e61-6. [CrossRef]