

Kemoterapi ve Radyoterapi Sonrasında Gelişen Stevens-Johnson Sendromlu Bir Olgu

A Case with Stevens-Johnson Syndrome after Chemotherapy and Radiotherapy

Demet ÇİÇEK,¹ İhsan OKUR,² Enis ERTÜRKLER,³
Rahime İNCİ,⁴ Selma Bakar DERTLİOĞLU,¹ İbrahim KÖKÇAM¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Elazığ

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ

³Beydağı Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Malatya

⁴Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Özet

Stevens-Johnson sendromu yüksek ateş, pürülan konjunktivit, eroziv stomatit ve jeneralize ekzantemli cilt lezyonları ile kendini gösteren bir hastalıktır. Etiyolojide özellikle ilaçlar, enfeksiyon ajanları, karsinomlar, lösemiler ve kollajen doku hastalıkları gibi pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Radyoterapi bu hastalığın etyolojisinde yer alan nadir nedenlerden biridir. Ancak radyoterapinin tek başına bir etken olup olmadığı konusu henüz daha aydınlatılmamıştır. Nazofarenks epidermoid karsinomu nedeniyle dozetaksel ve sisplatin kemoterapisi ile eş zamanlı radyoterapi alan ve radyoterapinin 34. gününde özellikle radyasyon uygulanan bölgede başlayarak tüm vücuda yayılan eritem, bül, yer yer erode alanlar ve hemorajik kurutlar, konjunktival hiperemi gelişen hastayı sunuyoruz.

Anahtar sözcükler: Kemoterapi; radyoterapi; Stevens-Johnson sendromu.

Abstract

Stevens-Johnson syndrome is a disease characterized by fever, purulent conjunctivitis, erosive stomatitis, and skin lesions with generalized exanthem. Many factors including drugs, infectious agents, carcinomas, leukemias, and collagen tissue diseases are known to play a role in its etiology. Radiotherapy is one of the factors that rarely has a part in the etiology of this disease. However, it is not clear whether radiotherapy is an etiological factor in and of itself. We present a case who had been receiving radiotherapy concurrently with docetaxel and cisplatin chemotherapy for epidermoid carcinoma. The patient developed erythema, bullae and occasional eroded areas that started at the site of radiation on the 34th day of radiotherapy and spread to the whole body, as well as hemorrhagic crusts and conjunctival hyperemia.

Key words: Chemotherapy; radiotherapy; Stevens-Johnson syndrome.

İletişim: Dr. Demet Çiçek.
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı, 23119 Elazığ
Tel: 0424 - 233 35 55 / 2009

Başvuru tarihi: 02.07.2011
Kabul tarihi: 04.11.2011
e-posta: drdemetcecek@gmail.com

Giriş

Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) deri ve mukozaların akut seyirli, hedef benzeri lezyonlar ve büllelerle seyreden, hayatı tehdit edebilen nadir reaksiyonlardır. SJS ve TEN tek bir hastalığın uzantıları olarak kabul edilmektedir. Epidermal ayrılma vücut yüzey alanının %10'undan az ise SJS, %30'dan fazla ise TEN ve %10-%30 arasında ise SJS/TEN olarak sınıflandırılmaktadır. SJS ve TEN'in mortalite oranları yaklaşık %22 olarak bildirilmektedir.^[1]

Etyolojide ilaçlar, enfeksiyonlar, radyasyon, karsinomlar ve kollajen doku hastalıkları gibi pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir.^[1,2] Ultraviyole ve X-ışınları SJS ve TEN gelişmesinde uyarıcı faktörlerdir. Özellikle intrakraniyal tümörü olanlarda, epilepsi profilaksi ve tedavisi amacıyla fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi antiepileptik ilaçların radyoterapi ile birlikte uygulanması sinerjistik etki göstererek SJS/TEN gelişimine neden olmaktadır.^[3,4]

Antiepileptik ilaçlar olmaksızın sadece radyoterapi ile EM/SJS/TEN gözlenen olgular da bildirilmiştir.^[4-6] Ancak literatür incelendiğinde bu olguların bazılarının

eş zamanlı olarak gempitabin, temozolomid, amifostin, aromataz inhibitörleri, anastrozol ve triazolam kullandıkları görülmektedir.^[7-11] Bu yayınlarda radyoterapinin tek başına SJS/TEN'e neden olup olmadığı netlik kazanmamıştır.

Bu yazıda, nazofarinks epidermoid karsinomu nedeniyle dosetaksel ve sisplatin kemoterapisi ile eş zamanlı radyoterapi alan ve SJS gelişen olgu sunuldu.

Olgu Sunumu

Beş ay önce nazofarinks epidermoid karsinomu tanısı alan 54 yaşında kadın hasta kliniğimize yüzde kızarıklık ve yara şikayetleri ile başvurdu. Hastanın anamnezinden dosetaksel-sisplatin kemoterapisi ile eş zamanlı radyoterapi uygulandığı, radyoterapinin 34. gününde öncelikle radyasyona maruz kalan bölgelerde kızarıklık ve yara şikayetlerinin başladığı 7 gün sonra vücuduna yayıldığı öğrenildi.

Hastanın dermatolojik muayenesinde yüz, boyun, kulaklar, dudaklar, genital bölge ve saçlı deride eritemli zemin üzerinde yer yer erode alanlar, sulantı ve hemorajik krutlar mevcuttu. Vücutta yaygın eritemli maküler bir erüpsiyonu olan hastanın konjunktivaları hipe-



Şekil 1. Hastanın yüz, boyun, kulaklar, dudaklar ve saçlı derisinde eritemli zemin üzerinde yer yer erode alanlar, sulantı, hemorajik krutlar ve üst ekstremitelerde eritemli maküler bir döküntü.

Renkli şekil derginin online sayısında görülebilir (www.keahdergi.org)



Şekil 2. Tedaviden 4 hafta sonra hastada belirgin klinik düzelme.

Renkli şekil derginin online sayısında görülebilir (www.keahdergi.org)

remikti ve ateşi 38.7°C idi (Şekil 1). Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinden patolojik olarak tam kan sayımında hemoglobin 11 g/dL (12.2-18.1g/dL), beyaz küre 3.9 K/ μ L (4.6-10.2 K/ μ L), biyokimyasal tetkiklerden total protein 5.4 g/dL (6.6-8.7 g/dL), albümin 2.6 g/dL (3.5-5.3 g/dL) ve eritrosit sedimantasyon hızı 85 mm/saat (0-20 mm/saat) idi. Hastanın yanağındaki lezyonlu alandan alınan yara kültüründe *Staphylococcus aureus* üredi.

Klinik bulgulara dayanarak Stevens-Johnson sendromu tanısı konulan hastaya, antibiyogram testinde duyarlı oldukları saptanan sefoperazon ve moksifloksasin kombine antibiyoterapisi, sistemik metilprednizolon 1 mg/kg/gün, topikal kortikosteroid, yaş pansuman ve neomisin-basitrasin içerikli topikal antibiyotikli bir pomad ile yara pansumanı tedavileri uygulandı. Dört hafta sonra hastada belirgin klinik düzelme saptandı (Şekil 2).

Tartışma

Radyoterapiye bağlı dermatit gelişimi oldukça iyi tanımlanmış bir durumdur. Radyasyonun cilt üzerindeki akut etkileri doza bağımlı olup radyasyona maruz kalan bölgelerde gelişen eritem, bül oluşumu, ülser, kıllarda dökülme, hiperpigmentasyon ve deskvamasyondur. Geç dönemde ise hipo/hiperpigmentasyon, cilt ve cilt altı dokularda atrofi veya fibrozis, telen-

jiyektazi, ter ve yağ bezlerinde disfonksiyon, nekroz ve tümör gelişimi gözlenebilir. Tüm bu bulgular özellikle radyasyona maruz kalan bölgelerde gerçekleşmekte olup nadiren radyasyon bölgesinin uzağında makülopapüler bir döküntü de gözlenebilir.^[8]

Radyoterapinin indüklediği EM/SJS/TEN gibi yaygın erüpsiyonlar, özellikle intrakraniyal tümörü olanlarda, epilepsi profilaksi ve tedavisi amacıyla fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi antiepileptik ilaçların kraniyal radyoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanması sırasında gözlenmektedir. Günümüzde bu sendromu tanımlamada EMPACT (*Erythema Multiforme associated with Phenytoin and Cranial Radiation Therapy*) akronimi kullanılmaktadır.^[3,4] Jeneralize döküntü, radyoterapiyi takiben yaklaşık 7-28 gün sonra, öncelikle radyasyon uygulanan bölgelerde başlamakta ve yaklaşık 7-10 gün içinde yaygınlaşmaktadır. Bu reaksiyonun oluşumu ve reaksiyonun şiddeti antikonvülzan ilacın veya radyoterapinin dozu veya intrakraniyal tümörün histolojik tipi ile ilişkili bulunmamıştır.^[3,4]

Radyoterapiye bağlı gelişen dermatit ile radyoterapinin indüklediği SJS/TEN ayırımında; dermatitin radyasyon uygulanan bölgelerde eritem, bül ve nekroza neden olması, radyoterapinin indüklediği SJS/TEN'de ise radyasyon uygulanmayan bölgelerde yaygın döküntü ve muköz membranlarda ağırlı erozyonların eşlik etmesi oldukça yol göstericidir.^[3,4] Bizim hasta-

mızda da nazofarinks epidermoid karsinomu nedeniyle nazofarinkse uygulanan radyoterapiden 34 gün sonra özellikle baş-boyun bölgesinde başlayan lezyonlar 7 gün sonra hastanın tüm vücuduna yayılmıştı. Hastamızda yaygın makülopapüler döküntüye dudaklar ve genital bölgede ağrılı erode alanların eşlik etmesi radyoterapiye bağlı gelişen bir dermatitten-se radyasyonun indüklediği SJS olduğunu düşündürmekteydi.

Literatürde antikonvülzan ilaçlar olmaksızın sadece radyoterapi ile EM/SJS/TEN gözlenen olgular da bildirilmiştir.^[4-6] Ancak literatür incelendiğinde bu olguların bazılarının 5-fluorourasil, gemitabin, temozolomid, amifostin, aromataz inhibitörleri, anastrozol ve triazolam gibi ilaçları eş zamanlı olarak kullandıkları görülmektedir.^[6-11] Bu yayınların bazılarında sadece radyoterapi suçlanırken bazılarında ise sadece kullanılan ilaçlar suçlanmaktadır.

Yoshitake ve ark.^[11] radyoterapiyi takiben oluşan EM ve SJS olan iki olgu bildirmişlerdir. Bu çalışmada meme karsinomu nedeniyle anastrozol 1 mg/gün tedavisiyle eş zamanlı radyoterapi uygulanan, tedaviyi takiben 6 gün sonra EM gelişen 63 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur. Sistemik kortikosteroid kullanımı sonrasında lezyonları tamamen düzelen hastanın önceki EM gözlenen cilt bölgesine anastrozol ile yapılan "patch" testi negatif olarak değerlendirilmiştir. Hastaya anastrozol uygulamaya yeniden başlanılmış ve hastada EM lezyonlarının tekrarlamadığı vurgulanarak EM gelişiminde radyoterapi suçlanmıştır. Aynı çalışmada uterin servikal karsinom nedeniyle radyoterapi uygulanan ve sonrasında SJS gelişen 73 yaşında bir kadın hasta bildirilmiş ve radyoterapi uygulanan hastalarda gelişebilecek EM/SJS açısından dikkatli olunması gerekliliği vurgulanmıştır. Sarma^[8] kraniyal radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid uygulanan ve sonrasında SJS/TEN üst üste gelişen bir olguyu bildirmiştir. Bu bildiri- de SJS/TEN üst üste gelişiminden tek başına temozolomid veya büyük olasılıkla da radyoterapi ile temozolomid kombinasyonu sorumlu tutulmuştur.

Amifostin radyoterapi ve kemoterapi uygulanan hastalarda sık olarak kullanılan ve radyoterapi ve kemoterapinin yan etkilerine karşı hücre koruyucu özelliği olan bir organik tiyofosfattır. Valeyrie-Allanore ve ark.^[9] baş-boyun radyoterapisi süresince amifostin uygulanan 369 hastayı içeren çok merkezli prospektif bir çalışmada üç SJS, üç SJS/TEN üst üste olmak üzere altı olgu bildirmişlerdir. Bu olguların sadece ikisi aynı za-

manda kemoterapi (biri karboplatin, diğeri sisplatin) kullanılmamıştı. Bu çalışmada amifostinin şiddetli deri reaksiyonlarına neden olabileceğine dair daha önceki verilere dayanarak reaksiyondan amifostinin suçlu olabileceği, aynı zamanda radyoterapi gibi fiziksel faktörlerin de TEN gelişimini agra-ve edebileceği vurgulanmıştır. Bizim hastamızın da aynı zamanda sisplatin kullanmakta olması bu seride bildirilen iki olgunun eş zamanlı sisplatin ve karboplatin kullanımı açısından dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak, radyoterapinin tek başına SJS/TEN'e neden olup olmadığı netlik kazanmasa da radyoterapi sırasında oluşabilecek EM/SJS/TEN açısından dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. French LE, Christa P. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Spain: Mosby; 2004. p. 287-300.
2. Ahmed I, Reichenberg J, Lucas A, Shehan JM. Erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy: a report of three patients and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43(1):67-73.
3. Ruggiero A, Buonomo PS, Maurizi P, Cefalo MG, Corsello M, Riccardi R. Stevens-Johnson syndrome in children receiving phenobarbital therapy and cranial radiotherapy. *J Neurooncol* 2007;85(2):213-5.
4. Howell WR, Knight AL, Scruggs HJ. Stevens-Johnson syndrome after radiotherapy. *South Med J* 1990;83(6):681-3.
5. Ridgway HB, Miech DJ. Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome) following deep radiation therapy. *Cutis* 1993;51(6):463-4.
6. Fleischer AB Jr, Rosenthal DI, Bernard SA, O'Keefe EJ. Skin reactions to radiotherapy--a spectrum resembling erythema multiforme: case report and review of the literature. *Cutis* 1992;49(1):35-9.
7. Sommers KR, Kong KM, Bui DT, Fruehauf JP, Holcombe RF. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a patient receiving concurrent radiation and gemcitabine. *Anticancer Drugs* 2003;14(8):659-62.
8. Sarma N. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap due to oral temozolomide and cranial radiotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(4):264-7.
9. Valeyrie-Allanore L, Poulalhon N, Fagot JP, Sekula P, Davidovici B, Sidoroff A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by amifostine during head and neck radiotherapy. *Radiother Oncol* 2008;87(2):300-3.
10. Nakatani K, Matsumoto M, Ue H, Nishioka A, Tanaka Y,

Kodama H, et al. Erythema multiforme after radiotherapy with aromatase inhibitor administration in breast-conservation treatment for breast cancer. *Breast Cancer* 2008;15(4):321-3.

11. Yoshitake T, Nakamura K, Shioyama Y, Sasaki T, Ooga S, Abe M, et al. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome following radiotherapy. *Radiat Med* 2007;25(1):27-30.