

Lamotrigin kullanımına bağlı önemli bir yan etki: Stevens-johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis birlikteliği

İhsan Kafadar¹, Betül Diler², Nazan Dalgıç Karabulut¹, Özlem Haşim²

ÖZET:

Lamotrigin kullanımına bağlı önemli bir yan etki: Stevens-johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis birlikteliği

Antikonvulsanlara bağlı Stevens- Johnson sendromu fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve lamotrigin gibi anti-epileptik ilaçların neden olduğu, genellikle tedavinin başlangıcından sonraki ilk iki ay içinde ortaya çıkan, ağır cilt reaksiyonları ile karakterize nadir ve yaşamı tehdit edici bir klinik tablodur. Mortalite riski nedeniyle Stevens Johnson sendromuna neden olabilecek ilaçlar en kısa süre içinde kesilmeli ve farklı gruptan ilaçlarla tedaviye devam edilmelidir. Bu çalışmada generalize epilepsi tanısı nedeniyle Lamotrigin tedavisi başlanan ve tedavinin ikinci haftasında vücutta ortaya çıkan yaygın deri döküntüleri nedeniyle ilaç tedavisi kesilen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Lamotrigin, Stevens-Johnson sendromu, deri döküntüsü

ABSTRACT:

An important side effect of lamotrigin use: combined of Stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

Stevens-Johnson syndrome is a rare, potentially life-threatening syndrome that occurs two months after exposure to anticonvulsants drugs such as phenobarbital, phenytoin, carbamazepine and lamotrigine. The use of the offending drug must be terminates immediately to prevent potentially fatal outcomes. In this study, we report a patient diagnosed generalized seizures, and who had received Lamotrigine but developed generalized skin rash at the second week of treatment and the drug was stopped.

Key words: Lamotrigine, Stevens-Johnson syndrome, skin rash

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2011;45(3):98-101

¹ Uzm. Dr., İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Birimi, İstanbul-Türkiye

² Asistan Dr., İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Birimi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. İhsan Kafadar, İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Birimi, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5498

E-posta / E-mail: drkafadar@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 12 Mayıs 2011 / May 12, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance: 6 Haziran 2011 / June 6, 2011

GİRİŞ

Epilepsi pediatrik nörolojide en sık karşılaşılan sağlık problemlerinden biridir. Çocukluk çağı epilepsilerinin tedavisinde temel hedef; büyümekte ve gelişmekte olan bir organizma olan çocuğun organ sistemlerine zarar vermeden en az sayıda, ideal olarak da tek bir antiepileptik ilaç ile çocuğun epileptik nöbetlerinin kontrol altına alınmasıdır. Fakat ne yazık ki epileptik hastaların yarısı ilk seçilen antiepileptik ilaç tedavisine cevap vermemekte yada hastalar antiepileptik ilaçların yan etkileri nedeniyle daha farklı antiepileptik ilaçlarla tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Antiepileptik kullanımına bağlı en önemli klinik durumların başında antiepileptik tedavinin başlangı-

cından sonra ilk sekiz hafta içinde ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonları gelmektedir. Fenobarbital, karbamazepin ve fenitoin gibi daha eski antiepileptikler olan aromatik antiepileptiklerle karşıımıza çıkan bu durum göreceli olarak daha yeni bir antiepileptik olan Lamotrigin (LTG) tedavisinde de karşıımıza çıkabilmektedir. Burada Lamotrigin kullanımını takiben yaygın morbiliform döküntü gelişen epileptik hastamızı antiepileptik kullanımında karşılaşılabileceğimiz bu nadir ancak ölüme bile yol açabilecek önemli yan etkiye dikkat çekmek amacıyla sunduk.

OLGU

13 yaşında kız hasta uykudan uyandıktan bir saat

kadar sonra aniden yere düşerek ağzından köpük gelme, tüm vücudunda olan kasılma, idrar ve gaita inkontinansı ile yarım saat kadar sonra kendine gele-meme şikayeti ile Çocuk Nöroloji polikliniğine baş-vurdu. Öz ve soy geçmişinde bir özellik olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde bilinci açık ve koopereydi. Elli beş kilo ağırlığında olan hastanın nörolojik sistem ve diğer sistem muayenelerinde bir özellik yoktu. Yapılan kraniyal manyetik rezonans (MR) tetkikinde bir patoloji tesbit edilmedi. Yapılan biyokimyasal değerlendirmede bir özellik yoktu. Hastanın yapılan standart ve uyku deprivasyonlu elektroensefalogramlarında (EEG) primer generalize epilepsi ile uyumlu epileptiform aktivite tesbit edildi. Aile ile konuşularak ilk 2 hafta süre ile 25mg/gün tek doz LTG tablet tedavisine başlandı. Tedavinin baş-langıcında aile vücutta olabilecek olası döküntü açıs-ından uyarıldı ve çocuğun her gün vücuttaki olası döküntü açısından soyularak derisinin kontrol edil-mesi söylenildi. Hasta tedavi başlangıcından 12 gün sonra vücutta yaygın morbiliform döküntü dudaklar-da çatlama şikayeti ile Çocuk Nöroloji polikliniğine başvurdu. Hastanın anamnezinde polikliniğe başvu-rudan iki gün önce vücutta olan az derecede dökün-tü şikayeti ile bir Çocuk Acil birimine başvurduğu bu birimde antihistaminik enjeksiyonu yapılan olgunun evine gönderildiği ve antiepileptik ilacını kesmemesi yönünde uyarıldığı öğrenildi. Çocuğun yapılan fizik muayenesinde bilinci açık, koopereydi. Vücutta yay-gın kırmızı renkli makülopapüler döküntü mevcuttu



Resim 1: Tedavi başlangıcında olgunun karın bölgesindeki yaygın makülopapüler döküntü



Resim 2: Tedavi başlangıcında olgunun sırtındaki yaygın makülopapüler döküntü

(Resim1,2). Yüzde kelebek tarzında yaygın morbili-form döküntüsü vardı. Tüm vücut yüzey alanı değ-erlendirildiğinde vücut yüzeyinin %30'una yakın bölümde bu döküntüler mevcuttu. Dudakları kuruy-du, ağız içinde nadir mukozal lezyonlar mevcuttu. Kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal ve nö-rolojik sistem muayenelerinde bir özellik tesbit edilme-di. Yapılan biyokimyasal tetkiklerinde ve tam kan sayımında sistemik tutulumu düşündüren belirgin bir özellik yoktu. Hemen hastaneye yatırılan hastaya 1mg/kg/gün dozunda prednisolon intravenöz (iv) başlandı ve oral antiepileptik tedavisi kesildi. 10 günlük klinik takibin sonunda morbiliform döküntü-ler ve hastanın ağız içi lezyonlarında gerileme oldu. Hastanın başlangıçta yapılan laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre 8.760/mm³, eozinofil %0,2 idi, periferik yaymada %73 polimorf, %24 lenfosit, %4 monosit vardı. Koagülasyon parametreleri normal limitlerdeydi. SGOT 26 U/l, SGPT 42U/L, üre 27 mg/dl, kreati-nin 0.73 mg/dl, CRP 5.31 mg/dl, sedimentasyon 6 mm/saat olarak bulundu. Mycoplasma pneumonia, Epstein Barr ve Herpes Simpleks virüslerine yönelik serolojik tetkiklerde bir özellik yoktu. RF, ANA, ANCA tetkikleri ile PA AC grafisi normaldi. Olgunun hemokültürlerinde üreme görülmedi. Olgunun ailesi deriye punch biyopsi yapılmasını kabul etmedi. Has-ta tedavinin 12. gününde oral prednisolon tedavisi azaltılarak poliklinik kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Lamotrigin ve diğer antiepileptiklere bağlı olarak ortaya çıkan deri reaksiyonları basit morbiliform deri döküntüsü ve ürtikerden başlayarak ölüme kadar varabilen ağır sonuçlara neden olabilecek geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır (1,2). Hipersensitivite sendromu (HS), Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekrolizis (TEN) antiepileptiklere bağlı olarak ön planda deri döküntüleri ile karşımıza çıkan ve hastalara acil müdahale edilmesini gerektiren ölüme kadar gidebilecek bu ağır klinik tabloları oluşturmaktadır. Bu yüzden yeni bir antiepileptik başladıktan sonra deri döküntüleri olan hastalarda bu ağır klinik tabloların olma olasılığı mutlaka düşünülmelidir. Önemli olan nokta bu sendromların hepsinin basit deri döküntüleri şeklinde başlamasıdır (1). LTG'ye bağlı hayati tehlike yaratmayan hafif derecede deri reaksiyonlarının hastaların %10'unda görülebildiği ve bu döküntülerin sıklıkla antiepileptik tedaviye başladıktan ilk 4-8 hafta içinde ortaya çıktığı bilinmektedir (1,2). Ayrıca çocuklarda bu yan etkinin erişkin popülasyona oranla üç kat daha fazla görüldüğü de bildirilmektedir (3). Kanaatimizce çocuklarda antiepileptiklerde deri döküntülerinin olabileceği genellikle bilinmekle birlikte, bu deri döküntülerinin HS, SJS ve TEN gibi ölümcül klinik tabloların başlangıç bulgusu olabileceği yeterince bilinmemektedir. Bu nedenledir ki bir çocuk acil birimine derideki hafif döküntü nedeniyle başvuran hastanın LTG tedavisi kesilmediği gibi olguya antiepileptik tedavisine aynı şekilde devam etmesinin önerildiğini düşünmekteyiz.

LTG tedavisine yüksek dozlarda başlanması veya dozun hızlı arttırılması allerjik deri reaksiyonları şanssızlığını arttırmaktadır (1). Olgumuzda bu nedenden dolayı düşük dozda antiepileptik tedavisi başlanmış ve iki hafta bu dozda tedaviye devam edilmesi planlanmasına rağmen ilk 12 gün içinde ağır deri reaksiyonları ortaya çıkmıştı. Deri bulguları hastanın anamnezine göre literatürle uyumlu olarak ilk önce basit deri döküntüleri şeklinde başlamıştı (1). Olguda deri döküntülerine neden olabilecek akut viral enfeksiyonlar, vaskülitler, sepsis olgu servisinde yattığı süreçte yapılan tetkikler ve klinik muayene ile ekarte edildi. Olguda ağır deri bulguları nedeniyle HS, SJS ve

TEN klinik tabloları arasında ayırıcı tanıya gidildi.

Hipersensitivite sendromu tanısı; kutanöz ilaç reaksiyonu, hematolojik bozukluklar ($1500/\text{mm}^3$ üzeri eozinofil, veya atipik lenfositler) ve sistemik tutulmadan [lenfadenopati en az 2 cm çaplı, hepatit (transaminazlar normalin en az iki katı) interstisyel nefrit, pnömoni veya kardit] oluşan üç kriterin varlığı ile konmaktadır (4). Sendrom bir çok sistemik hastalığın klinik tablosuna benzediği için enfeksiyöz mononukleoz benzeri veya Kawasaki benzeri hastalık olarak da adlandırılmıştır. Hatta sendrom multiorgan disfonksiyonu ile gelişen sepsise de benzetilmiştir (5). Bizim hastamızda yaygın kutanöz ilaç reaksiyonu olmasına rağmen diğer tanı kriterleri tesbit edilmedi. Bunun üzerine diğer iki hayati öneme sahip ve ağır deri bulguları ile seyreden klinik tablo; SJS ile TEN üzerinde yoğunlaşıldı. SJS'nin ağır formu TEN olarak kabul edilmekte olup bu iki önemli klinik tablo arasında ayırıcı tanı tutulan vücut yüzey alanına göre yapılmaktadır. Eğer vücut yüzey tutulumu %10'un altında ise SJE, %10-30 arasında ise SJS-TEN birlikteliği, %30'un üzerinde ise TEN olarak değerlendirilmektedir (6). Bizim olgumuzda da tüm vücut yüzey tutulum oranı %30'a yaklaştığı için olgu STS-TEN birlikteliği olarak değerlendirildi. 1mg/kg/gün/iv dozunda prednisolon tedavisi verilmeye başlanan hastanın antiepileptik tedavisi kesildi. İlerleyen günlerde deri döküntüleri solmaya başlayan hasta taburcu edildikten 15 gün sonra kontrole geldiğinde deri döküntüleri belirgin olarak gerilemişti (Resim 3).



Resim 3: Olgunun karın bölgesinin kontrole geldiğinde görünümü

Hastalığın tedavisinde hafif kutanöz cilt reaksiyonlarında kortikosteroidler en etkin tedavi şeklini oluştururken TEN gelişmesi durumunda; İVİG, siklosporin A ve siklofosfamid gibi diğer immünsupresif ilaçların kullanılması önerilmektedir (6). TEN şüphesi olan vakalarda TEN tanısı deri biyopsisi ile kanıtlanmadan SGK tarafından İVİG tedavisinin finansmanının üstlenilmediğini olgunun takibi sırasında sözlü olarak hastane eczanesinden öğrendik. Hayatı tehlikeye sahip TEN şüphesi olan hastalarda İVİG tedavisinin ancak deri biyopsisi sonrasında finanse edilebilir olmasını TEN'de lezyonların yayılmasını önlemede gecikmeye, dolayısıyla hastaların hayati tehlikesinin artmasına neden olabileceğini düşünüyoruz. SJS olgularında hastanın yaşı, deri lezyonlarındaki epidermal ayrışmanın yaygınlığı ve reaksiyon görüldüğünde ilacın erken kesilmesi prognozu belirleyici temel faktörlerdir (6). Olgunun antiepileptik tedavisi kliniğin ortaya çıkmaya başladığı dönemde kesilmiş olsaydı olgunun klinik gidişi selim karakterde olabilirdi.

SONUÇ

Antiepileptik kullanımına bağlı en önemli klinik durumların başında antiepileptik tedavinin başlangıcından sonra ilk sekiz hafta içinde ortaya çıkan derideki ağır hipersensitivite reaksiyonları gelmektedir. Fenobarbital, karbamazepin ve fenitoin gibi daha eski antiepileptikler olan aromatik antiepileptiklerle karşıımıza çıkan bu durum göreceli olarak daha yeni bir antiepileptik olan LTG tedavisi sırasında da görülebilmektedir. LTG ilaç tedavisine düşük dozda başlanması ve dozun yavaş olarak artırılması LTG'ye bağlı allerjik deri reaksiyonlarını görülme riskini azaltmakla birlikte ortadan kaldırmamaktadır. Antiepileptik ilaç başlanan hastalarda allerjik deri reaksiyonlarının görülebileceği konusunda hem aileler uyarılmalı hemde sağlık çalışanları daha iyi bilgilendirilmelidir. Mortalite riski nedeniyle LTG veya diğer antikonvulsanlara bağlı olarak ortaya çıkabilecek hipersensitivite reaksiyonu şüphesinde antiepileptik ilaçlar en kısa sürede kesilmeli ve olgular hastaneye yatırılarak izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Guberman AH, Besag FMS, Brodie MJ, et al: Lamotrigine associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40:985-91.
2. Shorvon S: The drug treatment of epilepsy. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, eds., *Epilepsy*. London: Chapman and Hall, 1995;192-3.
3. Lanetti P, Raucci U, Zuccaro P and Pasifici R: Lamotrigine hypersensitivity in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:502-7.
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.
5. Marik P. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome occurring as sepsis with multiorgan dysfunction. *Pharmacotherapy* 1999;19:346-8.
6. Uğuz A, Berber Z, Haspolat Ş ve ark. Lamotrijine bağlı Stevens-Johnson Sendromu-Toksik Epidermal Nekroliz: Bir Olgu Sunumu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2005;14 (1): 36-9.