



Sulfasalazin ile tetiklenen ilaçla ilişkili hipersensitivite sendromu

Sulphasalazine-induced hypersensitivity syndrome

Seçil Saral, Bengü Nisa Akay, Hatice Şanlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

İlaçla ilişkili hipersensitivite sendromu (İİHS), ilaç reaksiyonları arasında en tehlikelilerinden biridir. Sistemik organ tutulumları bu reaksiyonun mortalite ve morbiditesini arttırmaktadır. Lezyonlar en sık makülopapüler döküntü şeklinde ortaya çıkmakla birlikte, lezyon morfolojisi farklılık gösterebilir. Çoğunlukla aromatik antikonvulzanlarla ortaya çıkar. Ancak başka ilaçların da bu ilaç reaksiyonu patogeneğinde rol oynayabileceği unutulmamalıdır. Erken tanı tedavide en önemli basamaktır. Burada sulfasalazin ile tetiklenen ve klinik olarak makülopapüler döküntüye eşlik eden püstüller lezyonlarla prezente olan bir İİHS olgusu sunmaktayız. (Türkderm 2013; 47: 123-5)

Anahtar Kelimeler: Hipersensitivite, HHV-6, sulfasalazin, hepatit

Summary

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is one of the most dangerous drug reactions. Mortality and morbidity is increased by consequent systemic organ involvement. Maculopapular eruptions are the most common lesions accompanying DIHS, however, the morphology of skin lesions may vary. The most common cause of DIHS is the use of aromatic anticonvulsant drugs. However, one must not forget that other drugs may also cause DIHS. Early recognition of the condition is the most important step in the treatment. Herein, we present a case of DIHS triggered by sulphasalazine and associated with pustular eruption and maculopapular eruption. (Türkderm 2013; 47: 123-5)

Key Words: Hypersensitivity, HHV-6, sulphasalazine, hepatitis

Giriş

İlaçla ilişkili hipersensitivite sendromu (İİHS), hayatı tehdit eden ilaç reaksiyonlarından biridir. Daha önceleri DRESS (ilaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar) adı altında tanımlanan bu ilaç reaksiyonuna, 2006 yılında Japon konsensus grubu tarafından yeni tanı kriterleri eklenmiştir¹. İlaç kullanımından 3 hafta ortaya çıkan, ilaç kesildikten sonra en az 2 hafta devam eden makülopapüler deri döküntüsü, ateş, lenfadenopati, lökositoz (atipik lenfositoz, eozinofili), hepatit, HHV-6 reaktivasyonunun içeren 7 kriterden 5'ini sağlayan ilaç reaksiyonuna İİHS adı verilmiştir. En sık fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi aromatik antikonvulzanlar olmak üzere lamotrijin, terbinafin, azatiyoprin, allopurinol gibi ilaçların da İİHS'ye neden olabildiği bildirilmiştir²⁻⁶.

Literatürde sulfasalazine bağlı İİHS gelişen az sayıda olgu bulunmaktadır⁷⁻⁹. Burada salazoprine bağlı İİHS gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu

Otuz dört yaşında kadın hasta, 4 gün önce başlayan döküntü ve ateş nedeniyle kliniğimize başvurdu. Öyküsünden 4 haftadır seronegatif sakroileit nedeniyle salazoprin kullandığı öğrenildi. Dermatolojik muayenede yüzde ödem ve yaygın püstülasyon, gövdede ve ekstremitelerde yaygın makülopapüler döküntüye eşlik eden çok sayıda püstüller saptandı (Resim 1, 2). Fizik muayenesinde submandibular, bilateral aksiller ve inguinal bölgelerde yaklaşık 1-2 cm boyutlarında ele gelen lenfadenopatiler saptandı. Vücut

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Seçil Saral, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 28 05 E-posta: secilsaral@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 12.04.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.05.2011

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology, published by Galenos Publishing.



sıcaklığı 39-40°C civarında seyretmekteydi. Gönderilen kan, idrar, boğaz, vajinal kültürlerinde üreme olmadı. Tam kan sayımında lökositoz 22 x10⁹/L (4,-11 x10⁹/L), eozinofili %14,8 (%1-6), 3,3x10⁹/L (0-0,7x10⁹/L) saptandı. Tam kanda lenfosit dağılımı %31,5 (%20-47), 7,1x10⁹/L (1,5-4x10⁹/L, nötrofil dağılımı %46,9 (%44-77), 10,5x10⁹/L (1,8-7,7x10⁹/L) ve monosit dağılımı %6,2 (%2-10), 1,4x10⁹/L (0,2-0,95x10⁹/L) olarak tespit edildi. Eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/saat (0-20 mm/saat), C- reaktif protein 26,9 (0-3 mg/L) olarak saptandı. Periferik yaymada atipik lenfositler saptandı. Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) kliniğe başvurusunda; AST:187 (<41 IU/L), ALT:192 (<34 IU/L), GGT:59 (37 IU/L), LDH:660 (125-220 IU/L) olarak tespit edildi. Antinükleer antikor pozitifliği (1+) dışında immünolojik tetkiklerinde patolojik bulguya rastlanmadı. Yapılan deri biyopsisinin dermatopatolojik incelemesinde retelerde düzleşme, yer yer belirgin bazal vakuoler dejenerasyon, hafif lenfosit egzositozu saptanmıştır. Papiller dermiste damarlarda belirginleşme, perivasküler lenfositler,dağınık nötrofil ve eozinofil lökositlerin izlendiği vakuoler interfaz dermatit bulguları saptandı. İİHS tanısıyla, kullanmakta olduğu salazoprin kesilerek, 1mg/kg'dan 60mg/gün metilprednizolon, ve hidrokortizon 25 mg 3x1 tedavileri başlandı. Tedavi altında KCFT'de düşme ve deri lezyonlarında azalma izlendi, ancak yaklaşık 1 hafta sonra döküntüde şiddetlenme ile birlikte KCFT'de progresif artış saptandı (AST:1684 IU/l, ALT: 2104 IU/l GGT:164 IU/l). Karaciğere spesifik otoantikolar negatif olarak bulundu. Metilprednizolon dozu 100mg/güne çıkıldı. Yapılan karaciğer biyopsisinde akut viral hepatit ile uyumlu bulgular tespit edildi. Hepatit markerları, anti HIV, CMV PCR, EBV-VCA IgM, HHV tip7 negatifti. HHV tip6 IgG 1/160 (neg-1/40) antikorları ise anlamlı yüksek saptandı. Hastanın takibinde iki hafta sonra deri lezyonlarında solma ve KCFT'de düşme eğilimi gözlemlendi. Steroid dozu azaltılmaya başlanarak hasta taburcu edildi.

Tartışma

İİHS, hayatı tehdit eden ciddi bir ilaç reaksiyonudur. Sınırlı sayıda ilaçla ortaya çıkması, geç başlangıçlı olması, uzamış seyri ve mononükleozisi andıran bulgularla beraberlik göstermesi ile diğer ilaç reaksiyonlarından ayrılır. 2006 yılında Japon konsensus grubu tarafından, ilaç kullanımından 3 hafta sonra gelişen, ilaç kesildikten sonra en az 2 hafta devam eden makülopapüler deri döküntüsü, ateş, lenfadenopati, lökositoz (atipik lenfositoz, eozinofili), hepatit, HHV-6 reaktivasyonu gibi bulgular tanı koydurucu olarak belirlenmiştir. Bu yedi kriterden sadece 5'inin varlığı ise atipik İİHS tanısını düşündürmelidir¹. Hastamızda tanı kriterlerinin tamamı mevcuttu.

Sulfasalazin çok ciddi ilaç reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Sulfasalazine bağlı İİHS ve DRESS, geç dönemde akut interstisyel nefrit ve karaciğer transplantasyonu ile sonuçlanan karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Hatta karaciğer transplantasyonu sonrası karaciğer yetmezliği tablosu tekrarlayan bir olgu bildirilmiştir¹⁰⁻¹².

İlaç reaksiyonlarında klinik görünüm patogeneze daha baskın olan mekanizmayı yansıtmaktadır. Akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis'te (AGEP) ağırlıklı olarak tip IVd, tip IVb reaksiyonlar ve nötrofil kemotaksisi ön plandadır¹³. Makülopapüler döküntü oluşumunda ise tip IVc reaksiyonda etkin olan CD4 ve CD8 T lenfositlerin hakimiyeti söz konusudur¹³. Toksik epidermal nekroliziste (TEN) ise Fas- Fas L aracılı apoptoz ve CD8 T lenfositlerin baskın olduğu tip IVc reaksiyonlar sonucu ortaya çıkar¹³. İİHS tanı kriterlerinde makülopapüler döküntü yer alır. Hastamızda döküntüler makülopapüler lezyonlara eşlik eden püstüler lezyonlar şeklinde klinik vermiştir. TEN'in, İİHS'nin deri bulguları arasında yer alması tartışmalı bir konudur^{14,15}.

Zonisamide kullanımı sonrası TEN gelişen olgularda HHV-tip 6 reaktivasyonu olduğu gösterilmiştir¹⁶. Teraki ve ark. İİHS'da görülen KCFT bozukluğu, ateş, lenfadenopati, lökositoz gibi bulguların sadece HHV-6 reaktivasyonunun bir sonucu olabileceğini, bu nedenle HHV-6 reaktivasyonunun gösterilmesinin tanıda altın standart olabileceğini



Resim 1. Sirtta yaygın makülopapüler döküntü seyrek olarak püstüler lezyonlar, yüzde püstüler lezyonlar

öne sürmüşlerdir¹⁶. Karbamazepin kullanımı sonrası yüzde yaygın püstülozis ve TEN gelişen bir olguda, HHV-7 reaktivasyonu gösterilmiş ve fasiyal püstülozisin HHV-7 reaktivasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür¹⁷.

HHV-6, EBV, HIV gibi viral infeksiyonları geçiren kişilerde daha sık ilaç reaksiyonu ortaya çıkması 1994 yılında Matzinger tarafından ortaya atılan "tehlile sinyali hipotezi" ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipotezde basitçe immün sistemin kendinden olan ve olmayanı ayırmaktan çok tehlikeye karşı aktive olduğu savunulur¹⁸. Viral infeksiyonlarda sitokin ve hücre yüzey işaretleyicilerinin artması hücre hasarı ile endojen tehlike sinyallerinin ortaya çıkmasını sağlar. Bu ortam ilacın immün reaksiyon oluşturmasını amplifiye eder¹⁹.

İİHS tanımlandıktan sonra HHV-6 ve HHV-7'nin ilaç reaksiyonundaki şüpheli rolü ön plana çıkmıştır. Ciddi ilaç reaksiyonu olan ancak İHSS kriterlerini sağlamayan bir grup hastada anti-HHV-IgG titresinde hiç artış saptanmaması, HHV-6 reaktivasyonunun İİHS'ye özel bir bulgu olduğunu düşündürmektedir²⁰.

Hastalarda HHV titresindeki artış ve pik düzeyine ulaşma ilaç reaksiyonunun başlangıcından 10-27 gün sonra tespit edilir²¹. Bu durum bizim hastamızda olduğu gibi tedavi altındaki hastalarda gelişen rekürrensleri açıklayabilir. İİHS'de olayı başlatanın T hücreleri uyaran alerjik reaksiyon olduğu düşünülmektedir. T hücre uyarımı, T hücrelerde muhafaza edilen herpes virüs viral genomunun reaktivasyonuna yol açar^{22,23}. İİHS'li hastalarda görülen immünglobulin düşüklüğünün de HHV reaktivasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir²¹.

İHSS gelişiminde genetik yatkınlık önemli rol oynamaktadır. Yavaş asetilleyici fenotip ve aromatik epoksit detoksifikasyonunda bozukluk olan bireyler İİHS gelişimi açısından risk taşımaktadır^{24,25}. İHSS gelişen kişilerin birinci derece akrabaları da İİHS gelişimi açısından risk altında olabilir.

İİHS hayatı tehdit eden ciddi bir ilaç reaksiyonudur. HHV-6 reaktivasyonunu göstermek tanısal açıdan yardımcıdır. Bu hastalarda tanının erken koyularak, reaksiyonu meydana getiren ilacın derhal kesilmesi, steroid tedavisinin başlanması, hastalığın hayatı tehdit eden ciddi sistemik tutulumlarının geç dönemde de ortaya çıkabilmesi göz önüne alınarak uzun süreli yakın takibi çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K: The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156:1083-4.
2. Handfield-Jones SE, Jenkins RE, Whittaker SJ, Besse CP, McGibbon DH: The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1993;129:175-7.
3. Schaub N, Bircher AJ: Severe hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by lymphocyte stimulation in vitro. *Allergy* 2000;55:191-3.
4. Gupta AK, Kopstein JB, Shear NH: Hypersensitivity reaction to terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:1018-9.

5. Knowles SR, Gupta AK, Shear NH, Sauder D: Azathioprine hypersensitivity-like reactions—a case report and a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:353-6.
6. Arellano F, Sacristán JA: Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993;19:337-43.
7. Petkov T, Pehlivanov G, Grozdev I, Kavaklieva S, Tsankov N: Toxic epidermal necrolysis as a dermatological manifestation of drug hypersensitivity syndrome. *Eur J Dermatol* 2007;17:422-7.
8. Balci DD, Peker E, Duran N, Dogramaci CA: Sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome in a 15-year-old boy associated with human herpesvirus-6 reactivation. *Cutan Ocul Toxicol* 2009;28:45-7.
9. Kunisaki Y, Goto H, Kitagawa K, Nagano M: Salazosulfapyridine induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Intern Med* 2003;42:203-7.
10. Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, et al: Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2197-202.
11. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, et al: A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2940-2.
12. Rosenbaum J, Alex G, Roberts H, Orchard D: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms secondary to sulfasalazine. *J Paediatr Child Health* 2010;46:193-6.
13. Czarnobilska E, Obtulowicz K, Wsolek K: Type IV of hypersensitivity and its subtypes. *Przegl Lek* 2007;64:506-8.
14. Wolf R, Matz H, Marcos B, Orion E: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol* 2005;23:311-4.
15. Teraki Y, Shibuya M, Izaki S: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to anticonvulsants share certain clinical and laboratory features with drug-induced hypersensitivity syndrome, despite differences in cutaneous presenta. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:723-8.
16. Teraki Y, Murota H, Izaki S: Toxic epidermal necrolysis due to zonisamide associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 2008;144:232-5.
17. Honma M, Tobisawa S, Iinuma S, et al: Toxic epidermal necrolysis with prominent facial pustules: a case with reactivation of human herpesvirus 7. *Dermatology* 2010;221:306-8.
18. Anderson CC, Matzinger P: Danger: the view from the bottom of the cliff. *Semin Immunol* 2000;12:231-8.
19. Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK: The danger hypothesis—potential role in idiosyncratic drug reactions. 2002;182:55-63.
20. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al: Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998;134:1113-7.
21. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al: Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007;157:934-40.
22. Wu Y, Sanderson JP, Farrell J, et al: Activation of T cells by carbamazepine and carbamazepine metabolites. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:233-41.
23. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T: Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2006;155:301-6.
24. Shear NH, Spielberg SP: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82:1826-32.
25. Moss DM, Rudis M, Henderson SO: Cross-sensitivity and the anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Emerg Med* 1999;17:503-6.