

Karbamazepine Bağlı İlaç Hipersensitivite Sendromu

Esen Özkaya Bayazıt, Cahide Nar

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

İlaç hipersensitivite sendromu (İHS), bazı ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan ateş, lenfadenopati, deri lezyonları ve iç organ tutulumu ile karakterize bir tablodur. Karbamazepin gibi aromatik yapıdaki antiepileptikler önemli sebepleri arasındadır. Antiepileptik kullananların ortalama 3000'de 1'inde yaklaşık 1 hafta - 3 ay içinde ortaya çıkar. Hepatik, renal, hematolojik tutulum başta olmak üzere çeşitli iç organ tutulumları nedeniyle mortalitesi yüksektir. Deri lezyonları ön planda makülopapüler / morbilliform tiptedir, ancak ekfoliyatif dermatit, hatta toksik epidermal nekroliz tarzında olabilir. Tablo infeksiyonlar, konnektif doku hastalıkları ve malinitelerle ayırıcı tanıya girer. Bu yazıda karbamazepin tedavisinin 50. gününde başlayan ateş, lenfadenopati, ekfoliyatif dermatit ve karaciğer tutulumu ile karakterize bir ilaç hipersensitivite sendromu olgusu sunulmaktadır. Karbamazepin kesilmesine rağmen gerilemeyen tablo erken dönemde başlanan 40 mg/gün metilprednizolon i.m. tedavisine çok iyi cevap vererek 1 ay içinde tamamen gerilemiştir. Sonuç olarak, bu nadir ama ciddi reaksiyon, özellikle antiepileptik kullanan hastalarda gelişen deri lezyonlarının ayırıcı tanısında mutlaka akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Karbamazepin, hipersensitivite sendromu, ilaç reaksiyonu, antiepileptik.

Bayazıt EÖ, Nar C. Karbamazepine bağlı ilaç hipersensitivite sendromu. TÜRKDERM 2002; 36: 125-128.

Summary

Background and design: Drug hypersensitivity syndrome is characterized by fever, lymphadenopathy, skin rash and internal organ involvement. Various drugs may cause this type of adverse drug reaction but it is mainly associated with the aromatic antiepileptic drugs carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, and primidone. The incidence is approximately 1 in 3000 exposures, and it usually starts between 1 week and 3 months after initiation of therapy. It is a potentially fatal reaction mainly as a result of internal manifestations, such as hepatic, renal or bone marrow involvement. Skin rash can range from maculopapular / morbilliform eruption to exfoliative dermatitis or toxic epidermal necrolysis. The syndrome can mimic infectious, neoplastic or connective tissue disorders. We herein present a case of carbamazepine-induced drug hypersensitivity syndrome who developed fever, lymphadenopathy, exfoliative dermatitis, and hepatitis 50 days after initiation of therapy. The reaction worsened even after cessation of carbamazepine therapy therefore methylprednisolone 40 mg/day i.m. was started, and an improvement could be achieved within one month. In conclusion, this rare but severe drug reaction should always be considered in the differential diagnosis of any skin eruption that would occur in patients receiving antiepileptic drugs.

Key Words: Carbamazepine, hypersensitivity syndrome, drug reaction, anticonvulsant.

Bayazıt EÖ, Nar C. Carbamazepine hypersensitivity syndrome. TÜRKDERM 2002; 36: 125-128.

İlaç hipersensitivite sendromu (İHS), bazı ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan ateş, lenfadenopati, deri lezyonları ve iç organ tutulumu ile karakterize, nadir görülen ama ölümcül olabilen bir tablodur. Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon gibi aromatik yapıdaki antiepileptikler başlıca sebepleri arasındadır^{1,2}. Bu yazıda, karbamazepine bağlı İHS tanısı konan bir olgu sunulmakta, deri lezyonlarının çeşitliliği ve nadir bir tablo olması nedeniyle ilaç reaksiyonlarının ayırıcı tanısında mutlaka akla gelmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Olgu

Sirengomyeli ön tanısıyla takip edilen 32 yaşındaki bayan hasta, karbamazepin (Tegretol® tab. 2x1/gün) tedavisinin 50. gününde başlayan ve ilaç kesildiği halde 10 gündür devam eden 39°C

ateş, ağrılı servikal lenfadenopati, boğaz ağrısı, üşüme, titreme, myalji ve yaygın deri lezyonları ile kliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenede yüz (Şekil 1), gövde ve ekstremitelerde yaygın ekfoliyatif dermatit saptandı; mukozalar sağlamdı. Bilateral servikal, en büyüğü 1x2 cm boyutlarında, çok sayıda ağrılı lenfadenomegali mevcuttu. Fizik muayenede kosta alt sınırını 2 cm geçen ağrısız, orta sertlikte hepatomegali saptandı. Ön koldaki lezyonlu bölgeden alınan punch biopsi materyalinin histopatolojik değerlendirmesinde (11960/00) hafif epidermal spongioz, üst dermiste ödem ve yer yer perivasküler lenfosit infiltrasyonu görüldü.

Boğaz ağrısı nedeniyle Kulak-Burun-Boğaz biriminden istenen konsültasyonda non-eksüdatif farengit saptandı.

Alındığı Tarih: 12.12.2000 - **Kabul Tarihi:** 27.02.2001

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Esen Özkaya Bayazıt, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 34390 Çapa-İSTANBUL
Tel: 0212 635 29 39 Fax: 0212 531 09 86, e-mail: bayazit@turk.net, ebayazit@istanbul.edu.tr

Kan biyokimyasında serum aspartat aminotransferaz (AST, SGOT): 738 U/l (normali: 5-42 U/l), alanin aminotransferaz (ALT, SGPT): 842 U/l (normali: 5-45 U/l), γ -glutamil transpeptidaz (GGT): 122 U/l (normali: 5-85 U/l), Alkali Fosfataz: 587 U/l (normali: 30-135 U/l) bulundu. Bilirubinler, glikoz, BUN, kreatinin, elektrolitler, kolesterol, trigliserit seviyeleri, eritrosit sedimentasyon hızı, protrombin zamanı, akti ve parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normal sınırlardaydı. Protein elektroforezi, hemogram, tam idrar tetkiki ve akciğer grafisinde bir özellik yoktu. Antinükleer antikor (ANA) ve antimitokondrial antikor (AMA) negatifti. Anti-streptolizin O (ASO) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri normaldi.

Viral serolojik testlerden Epstein-Barr virusu IgM, sitomegalovirus IgM, Herpes simpleks virusu IgM ve Toksoplazma IgM negatifti. Viral hepatit lehine bulgu saptanmadı. Bakteriyel infeksiyon odağı araştırmak için yapılan kan, boğaz ve idrar kültürlerinde üreme olmadı.

Hepatomegali ve karaciğer enzimlerinde 20 kata varan artış saptanması ve karbamazepin kesilmesine rağmen tablonun gerilememesi üzerine hastaya metilprednizolon 40 mg/gün i.m.



Şekil 1: Yaygın eksfoliyatif dermatitli olgunun tedavi öncesi yüz lezyonları.

başlandı. Tedavinin 3. gününde ateş ve deri lezyonları (Şekil 2), 7. gününde lenfadenopati ve boğaz ağrısı gerilerken 10. günden itibaren karaciğer enzimleri düzelmeye başladı. Bir ay içinde dozu azaltılarak sonlandırılan kortikosteroid tedavisinin bitiminde enzim düzeyleri tamamen normale geldi.

Tartışma

İHS, antiepileptik kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek nadir ama şiddetli dermatolojik yan etkilerden biridir. Ortalama 1/3000 kişide (1/1000-1/10000) ve ilaç başlandıktan sonraki ilk 1 hafta-3 ay içinde meydana gelir^{3,4} Önceleri sıklıkla fenitoin kullanımına bağlı olarak görülmesi nedeniyle fenitoin hipersensitivite sendromu olarak da isimlendirilen tabloya bugün karbamazepin, fenobarbital ve primidon gibi diğer aromatik yapıdaki antiepileptiklerin de sebep olduğu bilinmektedir¹. Benzer kimyasal yapıdaki bu 4 antiepileptik arasında %75'e varan sıklıkta çapraz reaksiyon görülebilmektedir⁵. Son yıllarda, farklı kimyasal yapı gösteren diğer bir antiepileptik ilaç olan lamotriginin ile de artan sıklıkta İHS bildirilmiştir⁶. Antiepileptiklerin yanı sıra, sulfonamidler, dapson, minosiklin, allopurinol, terbinafin ve azatioprin gibi ilaçlar da aynı tabloya sebep olabilirler¹.



Şekil 2: Tedavinin 3. günü: Yüz, gövde ve kollarda gerilemekte olan lezyonlar.

Etyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte aromatik anti-epileptiklere bağlı İHS oluşumunda, bu ilaçlar sitokrom P450 sistemi üzerinden metabolize olurken açığa çıkan reaktif ara ürünlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Bu ara ürünler arenoksitlerdir ve normal şartlarda epoksid hidrolaz enzimi tarafından detoksifiye edilerek zararsız hale getirilirler. Ancak İHS'lilerde epoksid hidrolaz enziminin eksik veya fonksiyonunun bozuk olduğu saptanmıştır^{5,7}. Reaktif arenoksitlerin hücrelerle etkileşerek toksik veya immunojen olaylara yol açtığı ve İHS'nin buna bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir^{5,8}. Epoksid hidrolaz geninde mutasyon saptanması genetik bir zemin düşündürmektedir⁹, İHS'lilerin kardeşlerinde de İHS riskinin artmış olması gibi bir ailevi özellik de bu görüşü desteklemektedir^{5,7}. Son yıllarda, lenfosit toksisite testlerinin enzim defekti olan İHS'ye yatkın kişileri ve ilaçlar arasındaki çapraz reaksiyonu ortaya çıkarmada yararlı olduğu öne sürülmektedir^{5,8,10,11}. Öte yandan, bazı çalışmalarda anti-sitokrom P450 antikorlarının saptanması etyolojide otoimmünite olasılığını da akla getirmektedir¹². Bazı araştırmacıların İHS'li olgularda saptadığı ilaca spesifik CD4+ ve CD8+ T-lenfositler¹³ ile α -interferon artışı¹⁴, ayrıca özellikle karbamazepine bağlı olgularda lenfosit transformasyon ve yama testlerinin pozitif bulunması etyolojide Tip IV hipersensitivitenin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir⁸.

Olgumuzda İHS'nin sebebi olan karbamazepin, deri reaksiyonlarına sıklıkla yol açtığı bilinen (% 4-10) aromatik bir anti-epileptik ilaçtır¹⁵. Bu reaksiyonlar makülopapüler/morbiliform tipte ekzantemler başta olmak üzere, ekzema, fotosensitivite, ürtiker, likenoid reaksiyon, fiks ilaç reaksiyonu veya eritema multiforme gibidir^{16,17}. Daha nadir olarak da ekfoliyatif dermatit (eritrodermi), Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN) ve İHS gibi şiddetli ve mortalite riski taşıyan reaksiyonlar

görülebilir^{4,18}. İHS'de, makülopapüler tipten TEN'e kadar her tür deri reaksiyonu görülebileceği için tanıda ateş, lenfadenopati ve iç organ tutulumu gibi diğer kriterlerin varlığı önem kazanır.

İHS tanısı klinik özelliklere göre konur. Genellikle ilk semptom 38-40 °C civarında olabilen ateştir. Bundan sonra tabloya deri lezyonları eklenir. En sık yaygın, kaşıntılı makülopapüler/morbiliform tip reaksiyon oluşur. Olguların dörtte birinde periorbital bölge başta olmak üzere şiddetli yüz ödemi bulunabilir³. Olgumuzdaki gibi ekfoliyatif dermatit veya yukarıda sıralanan değişik tiplerde lezyonlar görülebilir. Nadiren generalize foliküler püstüller tipte reaksiyon da bildirilmiştir¹⁹. Deri lezyonlarının histopatolojik değerlendirilmesinde, genellikle spongioz, dermiste değişik derecelerde ödem, üst dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon, bazen de likenoid dermatit saptanır². İHS'de mukoza tutulumu nadirdir, genellikle Stevens-Johnson veya TEN tipinde reaksiyonlara konjunktiva, oral ya da genital mukoza ülserasyonları eşlik eder. Bronşial mukoza tutulumu da bildirilmiştir²⁰. Ağrılı, lokalize veya yaygın lenfadenopati olguların %70'inde görülür³. İç organ tutulumlarının başında hepatit gelir. Genellikle anikterik tiptedir. İkter olması prognozun kötü olduğunu düşündürür³. Karaciğer fonksiyon testleri 20 kat veya daha fazla yükselebilir³. Karaciğer tutulumu koagülasyon faktörlerinin sentezini de bozup koagülopatiye yol açabilir³. Hepatitte mortalite riski %10-50 civarında bildirilmiştir²¹. Diğer iç organ tutulumları arasında interstisyel nefrit, pnömoni ve kemik iliği süpresyonu gelmektedir^{3,22}. Lökositoz, lenfositoz, bazen atipik lenfositler ve eozinofili en sık görülen hematolojik değişiklikler olup nadiren aplastik anemi²⁰, Coombs (-) hemolitik anemi²³, diseritropoetik anemi²⁴, hatta lenfoma^{21,24} bildirilmiştir. İHS'nin karakteristik özellikleri ve olgumuzda saptananlar Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Anti-epileptiklere bağlı ilaç hipersensitivite sendromunun karakteristik özellikleri^{3,18,20} (olgumuzda saptanan bulguların altı çizilidir)

BULGU	SIKLIK %	ÖZELLİK
ATEŞ (ilk bulgu)	90-100	38-40°C arasında
LENFADENOPATİ	70	<u>Ağrılı, lokalize veya generalize</u>
DERİ/MUKOZA LEZYONLARI	90	Makülopapüler / morbiliform (en sık) <u>Ekfoliyatif dermatit</u> Eritema multiforme, Stevens-Johnson, TEN Generalize püstüller reaksiyon ¹⁹ (nadir) Periorbital ve yüzde ödem (%25) <u>Farenjit</u> (%10)
ORGAN TUTULUMU	60	<u>Hepatit</u> (en sık!) Renal, pulmoner tutulum
HEMATOLOJİK	50	Lökositoz, eozinofili, bazen atipik lenfositler Koagülopati ³ Aplastik anemi ²⁰ , Coombs (-) hemolitik anemi ²³ , diseritropoetik anemi ²⁴ Lenfoma ^{21,24} (nadir)
DiĞER	21	<u>Myalji, artralji</u>

Ayrıncı tanıda infeksiyöz mononükleoz başta olmak üzere infeksiyonlar ön planda gelir²⁵. Olgumuzda saptanan farenjit de, İHS'de %10 sıklıkta görülmekte ve infeksiyonların ayrıncı tanısına girmektedir. Konnektif doku hastalıkları ve neoplastik hastalıklar ile de ayrıncı yapılmalıdır. Olgumuzda karbamazepin tedavisinin 50. gününde ortaya çıkan yüksek ateş, ağrılı servikal lenfadenopati, eksfoliatif dermatit ve hepatit ile ön planda İHS düşünüldü. Viral serolojik tetkiklerin negatif olması, bakteriyel infeksiyon odağı saptanmaması ve diğer ayrıncı laboratuvar tetkikleri ile tanı doğrulandı.

İHS tedavisinde ilk yapılması gereken şüpheli ilacı en kısa zamanda kesmektir. Yapılan çalışmalar ilacın kesilme süresi ile prognoz arasında direkt bir ilişki olduğunu düşündürmektedir³. Bizim olgumuzda olduğu gibi, bazı durumlarda ilacın sonlandırılması reaksiyonu geriletmeye yetmeyebilir. Semptomatik tedavinin yanı sıra sistemik kortikosteroid veya diğer immünsüpresif ilaçlara başvurmak gerekebilir. Sistemik kortikosteroidlerin de etkili olmadığı olgular bildirilmiştir^{21,26}. İHS'li hastaların hastanede yatırılarak tedavi edilmeleri ve bu sırada hepatik, renal ve hematolojik monitorizasyonun ihmal edilmemesi gerekir. Olgumuz 40 mg/gün sistemik metilprednizolon tedavisine dramatik yanıt vermiş ve mortalite riski yüksek olan hepatit tablosu bile 1 ay içinde gerilemiştir. Tablo geriledikten sonra seçilecek anti-epileptiklerin birbirleriyle çapraz reaksiyon veren gruptan olmasına dikkat edilmelidir. Valproik asit, benzodiazepinler, gabapentin ve topiramet İHS riski düşük olan alternatif anti-epileptiklerdir²³. Ancak, valproik asitin de hepatotoksik etkili olduğu ve nadir de olsa Stevens-Johnson sendromu, TEN gibi şiddetli reaksiyonlara yol açabileceği unutulmamalıdır⁴. Sonuç olarak, anti-epileptik tedavisinin özellikle ilk 3 ayında gelişen deri lezyonlarının ayrıncı tanısında İHS mutlaka akla gelmelidir. Deri lezyonlarına ateş ve lenfadenopatinin eşlik etmesi halinde organ tutulumlarını araştırmaya yönelik laboratuvar tetkikleri yapılmalı ve mortalite riskini arttırmamak için şüpheli ilaç derhal kesilmelidir.

Kaynaklar

- Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 7): 3-7.
- Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 489-501.
- Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2285-2290.
- Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997; 49:542-546.
- Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82: 1826-1832.
- Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998; 39: 22-26.
- Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991; 91: 631-634.
- Gall H, Merk H, Scherb W, Sterry W. Anticonvulsiva-Hyper-sensitivitäts-Syndrom auf Carbamazepin. *Hautarzt* 1994; 45: 494-498.
- Green VJ, Pirmohamed M, Kitteringham NR, Gaedigk A, Grant DM, Boxer M, Burchell B, Park BK. Genetic analysis of microsomal epoxide hydrolase in patients with carbamazepine hypersensitivity. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1353-1359.
- Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Mellits DE, Bross DS. Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 217: 386-389.
- Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Goldstein DA, Herlong HF. Predisposition to phenytoin hepatotoxicity assessed in vitro. *N Eng J Med* 1981; 305: 722-727.
- Leeder JS, Riley RJ, Cook VA, Spielberg SP. Human anti-cytochrome P450 antibodies in aromatic anticonvulsant-induced hypersensitivity reactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 360-367.
- Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995; 155: 462-472.
- Koga T, Kubota Y, Nakayama J. Interferon- γ production in the peripheral lymphocytes of a patient with carbamazepine hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 73.
- Konishi T, Naganuma Y, Hongo K, Murakami M, Yamatani M, Okada T. Carbamazepine-induced skin rash in children with epilepsy. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 605-608.
- Pelekanos J, Camfield P, Camfield C, Gordon K. Allergic rash due to antiepileptic drugs: clinical features and management. *Epilepsia* 1991; 32: 554-559.
- Terui T, Tagami H. Eczematous drug eruption from carbamazepine: co-existence of contact and photocontact sensitivity. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 260-264.
- Breathnach SM, Mc Gibbon DH, Ive FA, Black MM. Carbamazepine (Tegretol) and toxic epidermal necrolysis: report of three cases with histopathological observations. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 585-591.
- Kleier RS, Breneman DL, Boiko S. Generalized pustulation as a manifestation of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1361-1364.
- Handfield-Jones SE, Jenkins RE, Whittaker SJ, Besse CP, McGibbon DH. The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1993; 129: 175-177.
- Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 721-741.
- Madriral-Diez V, Alonso Palacio J, Arteaga Manjón Cabeza R, Herranz Fernández JL. Carbamazepine: serious intolerance in interstitial pneumonia, fever, exanthema and immunoglobulin deficiency. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 190-192.
- Josephs SH, Rothman SJ, Buckley RH. Phenytoin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 166-172.
- Lombardi SM, Girelli DG, Corrocher R. Severe multisystemic hypersensitivity reaction to carbamazepine including dyserythropoietic anemia. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 571-575.
- Maquiera E, Yañez S, Fernández L, Rodríguez F, Picáns I, Sánchez I, Jerez J. Mononucleosis-like illness as a manifestation of carbamazepine-induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996; 24: 87-88.
- Hampton KK, Bramley PN, Feely M. Failure of prednisolone to suppress carbamazepine hypersensitivity. *N Engl J Med* 1985; 313: 959.