

ANTİKONVÜLZAN HİPERSENSİTİVİTE SENDROMU Anticonvulsant hypersensitivity syndrome

Ayten FERAHBAŞ¹ Kemal ÖZYURT²

Özet: Antikonvülzan hipersensitivite sendromu (AKHS); fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon gibi aromatik antiepileptik ilaçların neden olduğu, genellikle tedavinin başlangıcından 1-8 hafta sonra ortaya çıkan, ateş, deri döküntüsü ve iç organ tutulumu triyadından oluşan bir sendromdur. Erken tanı fatal olabilecek yeniden kullanımdan kaçınmak ve sonraki antikonvülzan tedavi seçeneklerini etkilemesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Antikonvülzanlar; Hipersensitivite sendromu

Abstract: Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome has a triad of fever, rash and visceral involvement occurring 1 to 8 weeks after an exposure to an aromatic anticonvulsant drug, such as phenytoin, phenobarbital, carbamazepine or primidone. The timely recognition of Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome is important, because accurate diagnosis avoids potentially fatal re-exposure and affects subsequent anticonvulsant treatment options.

Key Words: Anticonvulsants; Hypersensitivity syndrome

ANTİKONVÜLZAN HİPERSENSİTİVİTE SENDROMU

Antikonvülzan hipersensitivite sendromu (AKHS); fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon gibi aromatik antiepileptik ilaçların neden olduğu, genellikle tedavinin başlangıcından 1-8 hafta sonra ortaya çıkan, ateş, deri döküntüsü ve iç organ tutulumu ile seyreden, fatal sonlanabilen bir sendromdur (1-3).

İlk defa 1950 yılında tarif edilmesine rağmen, hem isimlendirilmesinde hem de etiopatogenezindeki tartışmalar devam etmektedir. Klinik ve laboratuvar belirtilerinin çeşitliliği ve infeksiyöz, neoplastik veya kollajen vasküler hastalıklarla karışabileceğinden tanısı güçtür (3). Sıklığı hakkında 1/1000-1/10.000 arasında değişen oranlar bildirilmektedir (2, 3). Aromatik antiepileptiklerle gelişmesine rağmen son yıllarda lamotrigine, ethosüksimid ve valproik asite bağlı olgu bildirimleri de mevcuttur (4-6).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Dermatoloji. Y.Doç.Dr.¹, Araş.Gör.Dr.²

Geliş tarihi: 20 Temmuz 2001

ETİYOPATOGENEZ

Hipersensitivite reaksiyonlarının gelişiminde, reaktif metabolitlerin oluşumu ve bu metabolitlerin enzimatik detoksifikasyonunda bozukluklar biyöürünlerin birikimine neden olarak etkili olurlar. Reaktif metabolitler hapten gibi davranarak immün yanıtı başlatır, hedef hücrelere kovalent bağlanarak hücre ölümüne neden olur veya nükleik asitlerle etkileşime girerek mutasyonlara yol açarlar (1, 2, 7).

Aromatik hidrokarbonlar sitokrom P450 ile metabolize olarak aromatik epoksit ara ürünler (aren oksitler) oluşur. Aren oksitler stabil moleküller değildir. Nonenzimatik yollarla fenollere dönüşürken, epoksit hidrolaz enzimi ile 1,2-dihidrodiollere dönüşebilirler (8). Epoksit hidrolazlar aren oksitlerin detoksifikasyonu için gerekli ve kritik önemi olan hücrel enzimlerdir. Bu enzimlerdeki defektler aren oksitlerin birikimine neden olur. Aren oksitler; AKHS'da immünolojik veya non immünolojik olayların indükleyicileri olarak bilinmektedir (2, 8). Sendromda tutulan organlar (epidermis, karaciğer, böbrek tübül hücreleri, dalak vb.) sitokrom P450 ve epoksit hidrolaza sahiptir. Antikonvülzanlara bağlı

hipersensitivite reaksiyonları olan hastaların lenfositleri in vitro olarak sitokrom P450 ile oluşan ara maddelerle karşılaştığında sitotoksikite gözlenir. Benzer sitotoksikite epoksit hidrolazın inhibe edildiği normal kontrol hücrelerinde de görülür. Epoksit hidrolaz ile ilgili genlerdeki mutasyonlar, delesyonlar azalmış enzim aktivitesine neden olarak söz konusu organlarda metabolit birikimine ve toksik hücre hasarına yol açar (8).

İmmünolojik ve non immünolojik reaksiyonların yanında viral enfeksiyonlar [Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus-6 (HHV-6), human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonları gibi]'ın bazı kutanöz ilaç reaksiyonlarının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (9).

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

AKHS'unun triyadı genel olarak ateş, deri döküntüsü ve iç organ tutulumu olarak bilinir. Aslında klinik tablonun bütün özellikleri hakkında tam bir netlik yoktur. İlaç reaksiyonu olması nedeniyle kişisel farklılıklar olabilmektedir.

Ateşle birlikte halsizlik, farenjit bulguları ilk semptomdur, daha sonra deri döküntüleri başlamaktadır. Deri döküntülerinin genelde ekzantematöz, makülopapüler olmasıyla tablo enfeksiyöz hastalıklarla karışabilmekte ve sonrasında jeneralize lenfadenopati gelişmektedir. Deri bulgularının yanısıra değişik derecelerde iç organ tutulumu da olabilmektedir (1, 2, 10-15). Tablo 1'de AKHS'nun kutanöz ve sistemik belirtileri görülme sıklığına göre sıralanmıştır.

Hastalık genel itibariyle pek çok sistemik hastalığı taklit edebilmektedir. Enfeksiyöz mononükleozis benzeri, Kawasaki benzeri hastalık olarak da isimlendirilmiştir (16, 17). Hatta multiorgan disfonksiyonu ile birlikte gelişen sepsise benzetilmektedir (18). Çok zengin klinik tabloya kolitis, SLE, histiyositozis eşlik edebilmektedir (19-21). Ayrıca Mikozis Fungoides ve Sezary Sendromu'ndan da bahsedilmektedir (10, 21). Hastalık tablosu gerçek bir T-hücreli lenfoma veya Hodgkin lenfoma kabul edilerek kemoterapiye başlanabilmektedir. Klinik olarak psödolenfoma gelişen hastalarda ileriki dönemde gerçek lenfoma gelişim riski olduğundan dikkatli takipleri önerilmektedir (21).

Bocquet ve arkadaşları tarafından AKHS iki ayrı klinik tablo olarak değerlendirilmiştir. Birincisinde, ilaç alımından sonra 2 ay içinde akut olarak başlayan ateş, karakteristik infiltrate papüller ve fasyal ödem veya ekfoliyatif dermatit ile şiddetli deri reaksiyonu, lenfadenopati, hematolojik anormallikler (hipereozinofili, atipik lenfositler) hepatit, kardit, interstisyel nefrit veya interstisyel pnömoni gibi organ tutulumları mevcut olup mortalite oranı yaklaşık % 10'dur. Bunun sonucunda "Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS" adı önerilmiştir. İkincisinde ise daha yavaş bir klinik başlangıçla beraber herhangi bir semptom olmaksızın ilaç başlangıcından haftalar sonra nodüller ve infiltrate plakların görüldüğü psödolenfoma tariflenmiştir (22).

Tablo I. AKHS'unun klinik belirtileri

Deri ve Mukoza	Sistemik
Basit ekzantem,	Ateş
Enantem	Halsizlik
Jeneralize makülopapüler erüpsiyon	Boğaz ağrısı
Eritema multiforme	Hepatit bulguları
Stevens Johnson Sendromu	Nefrit bulguları
Toksik epidermal nekrolizis	Nonspesifik nörolojik bulgular
Eksfoliyatif dermatit	Akut eozinofilik pnömoni
Jeneralize püstülasyon	Bronşiolitis obliterans
Ödem (Fasyal, periorbital,tibial)	İnterstisyel pnömoni
Likenoid erüpsiyon	Kardit
Pellegroid erüpsiyonlar	Hipotroidizm
Eozinofilik püstüler follikülit	Kolit
Pseudolenfoma	Lenfadenopati
Palmar vezikülopüstülasyon	

LABORATUVAR BULGULARI

AKHS'da tanı ve ayırıcı tanı için laboratuvar tetkikleri oldukça önemlidir. Ayrıca çok değişkenlik gösteren laboratuvar bulguları izlenecek tedavi rejimini de belirler. Tam kan sayımlarında lökositoz, lenfositoz, eozinofili sık görülür. Bunun yanında agranülositoz da bildirilmiştir (23). Trombositopeni olabilir. Yapılan kan periferik yaymalarında atipik lenfositler görülür. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksektir. Romatoid faktör pozitif olabilir. Kan, idrar, boğaz kültürleri ayırıcı tanı için gereklidir. Renal yetmezlik bulguları olabilir. AST, ALT, GGT, LDH, ALP yükselmiştir. Bazen periferik yaymalar, gerçek T hücre lenfoması ya da Hodgkin lenfomasının bazı özelliklerini taklit edebilir. Kemik iliği aspirasyonlarında hiposelülarite, eritroid prekürsörlerde azalma olabilir. Tam idrar tetkiklerinde nefritik tutulumu varsa buna ait bulgular görülebilir. Hiper ya da hipogammaglobulinemi olabilir. EBV, HIV, cytomegalovirus gibi viral etkenler, riketsiya, borrelya gibi diğer etkenler için serolojik tetkikler yapılmalıdır (1, 2, 23, 24).

Deri lezyonlarının histopatolojisinde; lezyonun tipine göre patolojik değişiklikler gözlenir. Kemik iliği aspirasyonu ve kan periferik yaymasındaki patolojik bulgular ile psödolenfoma veya lenfoma ayırımını yapmak gerekir. Püstüler ya da büllöz deri reaksiyonundan yapılan yaymalarda eozinofiller ve nötrofiller görülür (1).

İmmünolojik etkinin gösterilmesinde patch test ve lenfosit stimülasyon testleri suçlanan ilaçla yapılabilir. Bu iki testin antikonvülzanlara bağlı olan hipersensitiviteyi gösterme de kullanılabilir yöntemler olduğu bildirilmektedir (25, 26). Ancak bu testler; klinik ilaç duyarlılığı ile hücre bağımlı cevabın korelasyonu mümkün olmadığından çoğu durumlarda klinik olarak faydalı değildir. Genetik yatkınlık düşünülerek antikonvülzan tedaviden önce epoksit hidrolaz seviyeleri ölçülebilir.

TEDAVİ

AKHS tedavisinde ilk yapılacak suçlanan ilacın tedaviden çıkarılmasıdır. En çok suçlanan ajanlar aromatik antikonvülzanlardır. Aromatik antikonvülzanlar arasında çapraz reaksiyon oranı % 75 kadar yüksek olabilir (2). Bu yüzden atak kontrolünde yeni başlanacak tedavide bütün

aromatik antiepileptiklerden kaçınılmalıdır. Tercih benzodiazepam, valproik asit ya da yeni kuşak antiepileptiklerden biri olmalıdır. Benzodiazepamlar akut dönemlerde, valproik asit karaciğer fonksiyonları normale döndükten sonra, yeni antiepileptiklerden gabapentin, topiramate da kullanılabilir (1, 27, 28). H2-blokerleri ve kortikosteroidler ile fenitoin arasında da çapraz reaksiyon olabileceği belirtilmiştir (29).

İntravenöz (IV) sıvı, beslenme desteği, deri lezyonları için lokal pansumanlar ve topikal kortikosteroidler önerilir. Klinik ve laboratuvar bulgulara göre ciddi vakalarda sistemik immünoşüpresif tedavi (kortikosteroidler, siklosporin, siklofosfamid) kullanılabilir (2, 30, 31). Ancak bu ilaçların şiddetli, yaşamı tehdit eden reaksiyonlarda yararı tartışmalı olup enfeksiyon riskini arttırabilmektedir (32). Karbamazepine bağlı gelişen AKHS'lu bir olguda Stevens-Johnson Sendromu için IV immünglobülin G kullanılmış ve hızlı düzelmeye sağlandığı bildirilmiştir (33). Hiperbarik oksijen, asetil sistein, pentoksifilin, levamizol, plazmaferez kullanımının bildirildiği yayınlar bulunmasına rağmen, bu ajanların yararları kesin olarak tespit edilememiştir (34).

AKHS nadir görülmesine rağmen, aynı grup ilacın yeniden kullanımı halinde fatal sonlanabilmesi ve antikonvülzanların bir çok hastalıkta sık kullanılmasından dolayı erken tanınması ve zamanında müdahale edilmesi gereken bir klinik tablodur.

KAYNAKLAR

1. Stern RS, Wintroub BU. Cutaneous Reactions to Drugs. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et al. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. 5th Edition. McGraw-Hill, New York 1999, pp 1633-1642.
2. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. Drug Saf 1999; 21:489-501.
3. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. Epilepsia 1998;39:3-7.
4. Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Neurology 1998; 51:1172-1175.
5. Picart N, Periole B, Mazereeuw J, Bonafe JL. Drug hypersensitivity syndrome to valproic acid. Presse Med 2000; 29:648-650.
6. Conilleau V, Domp Martin A, Vernel L, Michel M, Leroy D. Hypersensitivity syndrome due to 2 anticonvulsant drugs. Contact Dermatitis 1999;41:141-144.
7. Shapiro LE, Shear NH. Mechanisms of drug reactions: the metabolic track. Semin Cutan Med Surg 1996;15:217-227.
8. Yoo JH, Kang DS, Chun WH, Lee WJ, Lee KH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome with an epoxide hydrolase defect. Br J Dermatol 1999; 140: 181-183.
9. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. Br J Dermatol 1997; 137:605-608.
10. Welykyj S, Gradini R, Nakao J, Massa M. Carbamazepine-induced eruption histologically mimicking mycosis fungoides. J Cutan Pathol 1990;17:111-116.
11. Konishi T, Naganuma Y, Hongo K, et al. Carbamazepine-induced skin rash in children with epilepsy. Eur J Pediatr 1993;152:605-608.
12. Heyer G, Simon M, Schell H. Dose-dependent pellagroid skin reaction caused by carbamazepine. Epilepsia 1998;39:17-21.
13. Mizoguchi S, Setoyoma M, Higashi Y, Hozumi H, Kanzaki T. Eosinophilic pustular folliculitis induced by carbamazepine. J Am Acad Dermatol 1998;38:641-643.
14. Angle P, Thomas P, Chiu B, Freedman J. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and cold agglutinin disease associated with phenytoin hypersensitivity syndrome. Chest 1997;112:1697-1699.
15. Altunay İ, Taş B, Köşlü A. Antikonvülzan hipersensitivite sendromu. T Klin Dermatoloji 1996; 6: 141-144.

16. Maquiera E, Yanez S, Fernandez L, et al. Mononucleosis-like illness as a manifestation of carbamazepine-induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Allergol Immunopathol* 1996;24:87-88.
17. Parha S, Garoufi A, Yiallous P, Theodoridis C, Karpathios T. Carbamazepine hypersensitivity and rickettsiosis mimicking Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1993;152:1040-1041.
18. Marik P. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome occurring as sepsis with multiorgan dysfunction. *Pharmacotherapy* 1999;19:346-348.
19. Eland IA, Dofferhoff AS, Vink R, Zondervan PE, Stricker BH. Colitis may be part of the antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1999;40:1780-1783.
20. Drory VE, Korezyn AD. Hypersensitivity vasculitis and systemic lupus erythematosus induced by anticonvulsants. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:19-29.
21. D'Incan M, Souteyrand P, Bignon YJ, Fonck Y, Roger H. Hydantoin induced cutaneous pseudolymphoma with clinical, pathologic, and immunologic aspects of Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 1992;128:1371-1374.
22. 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;15:250-257.
23. Olcay L, Pekcan S, Yalnizoğlu D, Buyukpamukcu M, Yalaz K. Fatal agranulocytosis developed in the course of carbamazepine therapy. A case report and review of the literature. *Turk J Pediatr* 1995;37:73-77.
24. Lombardi SM, Girelli DG, Corrocher R. Severe multisystemic hypersensitivity reaction to carbamazepine including dyserthropoietic anemia. *Ann Pharmacother* 1999; 33:571-575.
25. Okuyama R, Ichinohasama R, Tagami H. Carbamazepine induced erythroderma with systemic lymphadenopathy. *J Dermatol* 1996; 23: 489-494.
26. Galindo Bonilla PA, Romero Aguilera G, Feo Brito F, et al. Phenytoin hypersensitivity syndrome with positive patch test. A possible cross reaction with amitriptyline. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:186-190.
27. Bert RJ, Howrie DL. Diazepam by continuous intravenous infusion for status epilepticus in anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Ann Pharmacother* 1993; 27:298-301.
28. Hamer HM, Morris HH. Hypersensitivity syndrome to antiepileptic drugs: a review including new anticonvulsants. *Cleve Clin J Med* 1999; 66:239-245.
29. Cohen AD, Reichental E, Halevy S. Phenytoin-induced severe cutaneous drug reactions:suspected interactions with corticosteroids and H2-blockers. *Isr Med Assoc J* 1999; 1:95-97.
30. Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JJ. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134:1109-1112.
31. Griebel ML. Acute management of hypersensitivity reactions and seizures. *Epilepsia* 1998; 39:17-21.
32. Kural YB. Antikonvulsanlar ile Oluşan Kutanöz İlaç Reaksiyonları. *Türkderm* 2000;34:183-187.
33. Straussberg R, Harel L, Ben-Amiati D, Cohen D, Amir J. Carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome treated with IV steroids and IVIG. *Pediatr Neurol* 2000; 22:231-233.
34. Simonart T, Tugendhaft P, de Dobbeleer G, Heenen M. Hazards of therapy with high doses of N-acetylcysteine for anticonvulsant-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998; 138:553.