

**ANTİKONVÜLZAN HİPERSENSİTİVİTE SENDROMLU DÖRT OLGU\*****Eylem ŞAHİN<sup>1</sup>, Göksun KARAMAN<sup>1</sup>, Neslihan ŞENDUR<sup>1</sup>, Ekin ŞAVK<sup>1</sup>****ÖZET**

Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve primidon gibi aromatik antiepileptik ilaçlarla oluşan antikonvülzan hipersensitivite sendromu (AHS) akut, yaşamı tehdit edici, multisistemik bir ilaç reaksiyonudur. En önemli klinik bulgular ateş, hafif morbiliform döküntüden Stevens-Johnson sendromuna kadar değişen cilt döküntüleri ve lenfadenopatidir. Eozinofili, mononükleozis benzeri atipik lenfositoz gibi hematolojik anormalliklerin yanı sıra hepatit, nefrit ve pnömoni gibi iç organ tutulumu ile beraber olabilir. Morbiliform makülopapüler erüpsiyon en sık görülen deri bulgusudur. Bu yazıda dört AHS olgusunun klinik bulguları değerlendirilerek, bu sendromun karakteristik klinik özelliklerini vurgulamak amaçlanmıştır. Serimizde bulunan AHS tanısı almış, yaşları 17-64 yaş arasında değişen 4 erkek olgunun epilepsi, psikiyatrik hastalık, trigeminal nevralji ve subdural hematoma operasyonu sonrası antikonvülzan ilaç kullanımı mevcuttu. Olgulardan 2'sinde karbamazepin, diğer 2'sinde ise difenilhidantoin ve okskarbazepin birlikte kullanılmıştı. Bulgular ilaç tedavilerinin başlanmasından veya ilaç değiştirilmesinden 1-1.5 ay sonra, 3 olguda eritrodermi, 1 olguda Stevens-Johnson sendromu olarak ortaya çıkmıştı. Olguların hepsinde ateş yüksekliği, 2'sinde lenfadenopati ve 1'inde hepatosplenomegali mevcuttu. Laboratuvar bulgularından lökositöz 3 hastada, eritrosit sedimentasyon hızında artış 3 hastada, üre ve kreatinin yüksekliği 1 hastada mevcutken, tüm hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme saptandı. Tedavi ve takipleri yapılan hastaların eritrodermi tablosunda olan biri hariç hepsinde 1-5 ay sonrasında iyileşme gözlemlendi.

**Anahtar kelimeler:** antikonvülzan, karbamazepin, difenilhidantoin, okskarbazepin, eritrodermi, Stevens-Johnson sendromu

**Four Cases of Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome****SUMMARY**

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS) that occurs with aromatic antiepileptic drugs such as phenytoin, carbamazepine, phenobarbital and primidone is an acute, life threatening multisystemic drug reaction. Most important clinical signs are fever, skin eruptions ranging from mild morbiliform eruption to Stevens-Johnson syndrome and lymphadenopathy. Beside hematological abnormalities such as eosinophilia, mononucleosis like atypic lymphocytosis, internal organ involvements including hepatitis, nephritis and pneumonia can be seen. Morbiliform maculopapular eruption is the most frequent skin sign. In this article we aimed to present 4 patients with AHS and emphasize the characteristic clinical features of this syndrome. In our series 4 male patients with AHS, between ages 17 and 64, had been treated with anticonvulsant drugs after epilepsy, psychiatric disease, trigeminal neuralgia and operation of a subdural hematoma. The causative agents were carbamazepine in 2 patients, diphenylhydantoin and oxcarbazepine in the others. Erythroderma in 3 patients and Stevens-Johnson syndrome in the 4th patient had developed after 1-1,5 months following initiation or alteration of anticonvulsant therapy. Fever, was observed in 4 patients, lymphadenopathy in 2 patients and hepatosplenomegaly in one patient. Laboratory evaluation showed leucocytosis in 3, increase in erythrocyte sedimentation rate in 3, elevated blood urea nitrogen and creatinin levels in 1 and elevated liver enzymes in all patients. Except one case with erythroderma, all cases improved within 1-5 months.

**Key words:** anticonvulsants, carbamazepine, diphenylhydantoin, oxcarbazepine, erythroderma, Stevens-Johnson syndrome

Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve primidon gibi aromatik antiepileptik ilaçlarla oluşan antikonvülzan hipersensitivite sendromu (AHS) akut, yaşamı tehdit edici, multisistemik bir ilaç reaksiyonudur. Bu reaksiyon lamortrigine gibi yapısal olarak aromatik aminlere benzemeyen ilaçlarla da rapor edilmiştir. En önemli klinik bulgular ateş, deri bulguları ve lenfadenopatidir. Eozinofili, mononükleozis benzeri atipik lenfositoz gibi hematolojik anormalliklerin yanı sıra hepatit, nefrit ve pnömoni gibi iç organ tutulumu ile beraber olabilir. İnsidansı 1/1000 ile 1/10000 arasında değişmektedir. Morbiliform makülopapüler erüpsiyon en sık görülen deri bulgusudur.<sup>1-4</sup>

Bu yazıda 2001-2005 yılları arasında kliniğimizde görülen dört AHS olgusunun klinik bulguları değerlendirilerek, bu sendromun karakteristik klinik özelliklerini vurgulamak amaçlanmıştır.

**OLGU 1**

On yedi yaşında erkek hasta ağız içinde yara, gözde kızarıklık, dudaklarda şişlik ve ateş yakınmaları ile başvurdu. Yakınmaları 1 gün önce başlayan hastanın psikiyatrik hastalık nedeniyle 1 aydır 2x200mg/gün dozunda karbamazepin kullanımı mevcuttu.

\*Bu olgu 15-19 Kasım 2005 tarihlerinde Ankara'da düzenlenen XVII. Prof.Dr. Lütfü Tat Simpozyumu'nda sunulmuştur.

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, AYDIN, TÜRKİYE

Ateş yüksekliği (A: 38.8 °C), hepatosplenomegali ve sol aksillada 2 adet 2cm çapında lenfadenopatisi olan hastanın dermatolojik incelemesinde; oral mukozada 2-4mm çaplarında veziküller ve erode alanlar izlendi. Bilateral konjunktival hiperemi ve pürülan akıntı mevcuttu. Periorbital ve perioral bölgelerde ödem, her iki palmar alanda eritem ve gövdede yaygın 2-5cm çapında eritemli makül ve plaklar izlendi.

Laboratuvar incelemelerinde lökositoz (BK:14.400/ $\mu$ L) ve karaciğer enzimlerinden ALT'de yükseklik (147 U/L, N: 0-55 U/L) saptandı.

Stevens-Johnson sendromu olarak değerlendirilen hasta yatırılarak 60mg/gün intravenöz prednizolon tedavisi başlandı. Karbamazepin tedavisi kesilen hasta psikiyatri bölümüne değerlendirilerek psikoterapiye alındı. Tedavinin 2. gününde dudaklardaki krutlarda artış, gövdede, yüzde ve kolların proksimal kısımlarında yer yer birleşme eğilimi gösteren vezikül ve büllerin oluşumu nedeniyle prednizolon dozu 80mg'a yükseltildi (Resim 1). Hastanın daha sonraki laboratuvar incelemesinde karaciğer enzimlerinde yükselme gözlemlendi. Yara bakımı ve destek tedavisi devam eden hastanın lezyonlarında deskuamasyon ile iyileşme başladı. Kortikosteroid dozu kademeli olarak azaltılmaya başlanan hasta 1 ay sonunda deri lezyonlarında tama yakın iyileşme ve laboratuvar



**Resim 1.** Stevens-Johnson sendromlu olgu. Tüm gövdede, yüzde ve üst ekstremitelerde yaygın eritemli makül ve plaklar ile yer yer deskuamasyon izleniyor.

bulgularının düzelmesi ile taburcu edildi. Üç yıllık takip süresinde yakınması tekrarlamadı.

## OLGU 2

Vücutta yaygın kızarıklık ve kepeklenme yakınması olan 64 yaşında erkek hastanın trigerminal nevralkji tanısıyla uzun süredir karbamazepin kullandığı; bu tedaviden yarar görmediği için 1 ay önce tedavisinin okskarbazepin ve difenilhidantoin sodyum ile değiştirilmiş olduğu öğrenildi.

Ateş yüksekliği (A: 37.7 °C) ve servikal bölgede 1 adet lenfadenopatisi olan hastanın dermatolojik incelemesinde; saçlı deride yaygın yapışık kirli sarı renkli skuamli plaklar ve tüm vücutta 0.2-0.4 cm çaplı canlı eritemli papüller ve bu papüllerin birleşerek oluşturduğu plaklar izleniyordu. Her iki pretibial bölgede ve ayak dorsumunda (++) gode bırakan ödem vardı.

Laboratuvar bulguları; BK:14700/ $\mu$ L Tr:427000, eritrosit sedimentasyon hızı:55mm/h, BUN: 213 mg/dl, kreatinin: 2.8 mg/dl, AST: 67 IU/L, ALT: 77 IU/L, GGT: 94 U/L olarak saptandı.

Hasta eritrodermi (AHS) tanısı ile yatırılarak izleme alındı, okskarbazepin ve difenilhidantoin sodyum kesilerek gabapentin tedavisi başlandı. Topikal kortikosteroid, nemlendiriciler ve sistemik antihistaminik ile destek tedavisi verilen hastanın 2 hafta sonra lezyonlarında gerileme ve kan biyokimyası değerlerinde düzelme gözlemlendi.

## OLGU 3

Otuz dokuz yaşında erkek hasta tüm vücutta kızarıklık yakınması ile başvurdu. Bilateral subdural hematoma nedeniyle kraniyotomi yapılan hastaya 4 ay önce difenilhidantoin tedavisi verildiği; tedavinin başlangıcından 1.5 ay sonra yüzde ve ellerde kızarıklık ve pullanma başladığı öğrenildi. Hasta bu yakınma nedeni ile difenilhidantoin tedavisinin okskarbazepin ile değiştirilmesi sonrasında lezyonlarının arttığını ve tüm vücutta yayıldığını belirtiyordu.

Ateş yüksekliği (A: 38.6°C) olan hastanın dermatolojik incelemesinde; yüzde daha belirgin olmak üzere tüm vücutta eritem ve skuam mevcuttu. Ekstremitelerde ve skrotumda kserozis ve ince deskuamasyon izleniyordu.

Laboratuvar bulgularında tam kan sayımı normal bulunan hastanın eritrosit sedimentasyon hızı değeri 38 mm/saat olarak bulundu. Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT: 96 U/L, AST: 64 U/L, GGT: 242 U/L) bozukluk vardı ve BUN düzeyi 54 mg/dL olarak saptandı.

Hasta eritrodermi (AHS) tanısı ile kliniğimize yatırıldı. Almakta olduğu tedavisi topimarat ile değiştirilen hastaya sadece topikal nemlendirici başlandı. Tedavinin 7. gününde mevcut lezyonlarında belirgin gerileme olan hasta taburcu edildi. On gün

sonra kontrol muayenesinde lezyonlarda gerileme gözlemlendi ve karaciğer enzimleri normal düzeyine geriledi.

#### OLGU 4

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta, vücutta 1 hafta önce başlayan ve giderek yayılan kızarıklık ve kepeklenme yakınması ile görüldü. Beş yıldır epilepsi nedeniyle valproat sodyum tedavisi alan hastanın, ilacının 1.5 ay önce karbamazepin ile değiştirildiği öğrenildi.

Ateş yüksekliği (A: 39.2°C) olan hastanın dermatolojik incelemesinde; tüm vücut derisinde yaygın eritem ve skuam, her iki bacakta yer yer purpura ve ekimozlar mevcuttu. Dil üzerinde beyaz plak ve derin fissürler izleniyordu.

Laboratuvar bulgularında lökositoz (BK: 22100/µL), eritrosit sedimentasyon hızı değerinde yükseklik (28 mm/saat), karaciğer fonksiyon testlerinde (AST: 2430 IU/L, ALT: 1950 IU/L, T. Bil: 5.2 mg/dL, D. Bil: 4 mg/dL) bozukluk saptandı.

Eritrodermi (AHS) tanısı ile hasta kliniğimize yatırıldı. Antiepileptik ilaç tedavisi gabapentin ile değiştirildi. Yakınmaları hızla artan hastaya oral yoldan 60 mg/gün prednizolon eşdeğeri kortikosteroid ve topikal nemlendirici tedavisi başlandı. İzlemi sırasında laboratuvar bulgularında gerileme olmasına rağmen dermatolojik yakınmalarında kortikosteroid dozunun azaltılmaya başlanması ile alevlenme izlendi (Resim 2). Bu alevlenme ataklarının 4 ay sürmesi



**Resim 2.** Eritrodermi tanılı hastada her iki alt ekstremitede yaygın skuam izleniyor.

üzerine kullanmakta olduğu gabapentinin karbamazepinle çapraz reaksiyon gösterip eritroderminin dirençli olmasından sorumlu olabileceği düşünülerek topiramamat ile değiştirildi. Kortikosteroid tedavisine 7.5 mg/hafta dozunda metotreksat eklendi. Daha sonraki 1 yıl boyunca kontrollerde görülen ve eritrodermi tablosu sebat eden hasta takipten kendi isteğiyle çıktı.

#### TARTIŞMA

Antikonvülzan hipersensitivite sendromunda tipik klinik bulgular hafif morbiliform döküntüden Stevens-Johnson sendromuna kadar değişen cilt döküntüleri, ateş, lenfadenopati, yüzde ödem, konjunktivit, hematolojik anormallikler, sıklıkla karaciğer olmak üzere renal ya da pulmoner bozuklukla giden iç organ tutulumlarıdır. Bu tablo neden olan ilacın başlanmasından 1 hafta ile 3 ay sonrasında başlayabilir.<sup>3,5</sup> Deri bulguları olguların %90'ında görülür ve yüzde ödem, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, yaygın morbiliform lezyonlar, eritrodermi, ve oral ülserler şeklinde karşımıza çıkar.<sup>4</sup>

Antikonvülzan ilaçlar hepatik sitokrom P-450 enzimleri tarafından arene oksitlerine dönüştürülür. Daha sonra bu reaktif ara metabolitler başka bir hepatik enzim olan epoksid hidrolaz tarafından suda çözünen ve böbreklerden atılan son ürünlere dönüşürler. AHS patogeneğinde arene oksitlerinin detoksifikasyonunda kritik rol oynayan epoksid hidrolaz enziminde yapısal ve/veya fonksiyonel bir defekt sorumlu tutulmuştur. Biriken bu metabolitler proteinlere bağlanarak hapten görevi yaparak geç tip aşırıduyarlılık reaksiyonuna yol açarlar. Bu defektin varlığı etkilenen kişide ortaya çıkabilecek deri reaksiyonunun şiddeti hakkında bilgi vermez. Epoksid hidrolaz enzim aktivitesindeki eksikliğin genetik olarak ya da posttravmatik olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. AHS bizim olgularımızın birinde de olduğu gibi kraniotomi operasyonlarından sonra sıkça kullanılan antikonvülzanlara bağlı görülebilmektedir. Birçok antikonvülzan ilaç aynı yol ile metabolize olduğundan çapraz reaksiyonlar sık görülür. Genel olarak, difenilhidantoin, fenobarbital ve karbamazepin arasında çapraz reaksiyon olurken bu valproik asit ile görülmez.<sup>6,7</sup>

Serimizde bulunan AHS tanısı almış, yaşları 17-64 yaş arasında değişen 4 erkek olgunun epilepsi, psikiyatrik hastalık, trigeminal nevralji ve subdural hematoma operasyonu sonrası antikonvülzan ilaç kullanımı mevcuttu. Olgulardan 2'sinde karbamazepin, diğer 2'sinde ise difenilhidantoin ve okskarbazepin birlikte kullanılmıştı. Bulgular ilaç tedavilerinin başlanmasından veya ilaç değiştirilmesinden 1-1.5 ay sonra, 3 olguda eritrodermi, 1 olguda Stevens-Johnson sendromu olarak ortaya çıkmıştı. Olguların hepsinde ateş yüksekliği, 2'sinde lenfadenopati ve 1'inde

hepatosplenomegali mevcuttu. Laboratuvar bulgularından lökositoz 3 hastada, eritrosit sedimentasyon hızında artış 3 hastada, üre ve kreatinin yüksekliği 1 hastada mevcutken, tüm hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme saptandı. Olguların hepsi nöroloji veya psikiyatri bölümlerine konsülte edilerek ilaçları değiştirildi. Tedavi ve takipleri yapılan hastaların eritrodermi tablosunda olan biri hariç hepsinde 1-5 ay sonrasında iyileşme gözlemlendi.

Tedavide en önemli adım neden olduğu düşünülen ilacın kesilmesidir. Tedavi başlangıçta destekleyici tedavi şeklinde düzenlenip sendromun şiddeti ve yaygınlığı değerlendirilmelidir. Bazı hastalar sadece ilacın kesilmesi ile düzelirler. Eğer hastada karaciğer ya da böbrek tutulumu varsa, reaksiyon çok şiddetli ve semptomatik tedavi ile gerilemiyorsa sistemik kortikosteroid tedavisi verilebilir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra kortikosteroid kademeli olarak ve yavaşça azaltılarak kesilir. Steroid tedavisinin erken ve hızlı kesilmesi semptomların alevlenmesine yol açabilir.<sup>3,7</sup>

Nöbet kontrolü açısından tedavisiz bırakılmamaları gereken bu hastalarda tedaviyi düzenlemede zorluk yaşanabilmektedir. Pek çok sistemin etkilendiği, hayatı tehdit edici bulgular gösteren ve tedaviye yanıtın genellikle geç alındığı bir ilaç reaksiyonu olması nedeni ile bu sendromun birbirinden farklı ve çeşitlilik gösteren klinik özelliklerinin bilinmesi önem taşımaktadır.

## **KAYNAKLAR**

1. Kaur S, Sarkar R, Thami PG, Kanwar JA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Pediatr Dermatol* 2002;19:142-5.
2. Stern RS, Wintroub BU. Cutaneous reactions to drugs. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw- Hill Book Company, 1999:1633-41.
3. Kaminsky A, Moreno M, Díaz M, Charas V, Bravo G, Kien C. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Int J Dermatol* 2005;44:594-8.
4. Hautmann G, Lotti T. Psychoactive drugs and skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:383-93.
5. Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side effects of antiepileptics-a review. *Pain Practise* 2004;4:194-203.
6. Baba M, Karakaş M, Aksungur VL, Homan S, Yücel A, Acar MA, Memişoğlu HR. The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:399-401
7. Odom RB, James WD, Berger GT. *Andrew's diseases of the skin clinical dermatology*. 9<sup>th</sup> ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2000:95-145.

## **YAZIŞMA ADRESİ**

*Dr. Eylem ŞAHİN*  
*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Dermatoloji AD, AYDIN, TÜRKİYE*

*Tel : 256 4441256*

*E-posta : eylemsahin@excite.com*

*Geliş Tarihi : 17.03.2006*

*Kabul Tarihi : 26.06.2006*