

Allopürinol'ün Neden Olduğu ve Seftriakson Tarafından Tetiklenen Yeni Bir DRESS Sendromu Olgusu

A New Case of DRESS Syndrome Induced by Allopürinol and Triggered by Ceftriaxon

Muhammet Kızmaz¹, Burcu Kumtepe Kurt¹, Ayşe Karadağ²

¹Gemerek Devlet Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Sivas

²Gemerek Devlet Hastanesi Pediatri Kliniği, Sivas

Öz

DRESS sendromu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ateş, cilt döküntüsü, iç organ tutulumuyla karakterize yaşamı tehdit edebilen ender, akut başlangıçlı, şiddetli bir ilaç reaksiyonudur. Bu yazıda allopürinol ile indüklenen ve seftriakson tarafından tetiklenen DRESS sendromlu 71 yaşında bir kadın hasta sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: allopürinol, seftriakson, yan etki

Abstract

DRESS syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) is a rare, acute, severe, life-threatening drug reaction; characterized by fever, rash, internal organ involvement. We present a 71 years old female patient with DRESS syndrome induced by allopürinol and triggered by ceftriaxone.

Keywords: allopurinol, ceftriaxone, side effect

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Muhammet Kızmaz

e-posta: muhammet-kizmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 03.03.2019

Kabul Tarihi: 18.06.2019

Giriş

Allopürinol yan etkisine bağlı görülebilen ateş, deri döküntüsü, eozinofili ve sistemik semptomlar ile karakterize allopürinol hipersensitivite sendromu (AHS) olarak adlandırılan ciddi bir ilaç reaksiyonu gözlenmektedir. Allopürinol hipersensitivite sendromu tanı kriterleri ilk kez 1968 yılında Singer ve Wallace tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1).¹

DRESS sendromu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ilaç hipersensitivite sendromu olarak da bilinen, ateş, cilt döküntüsü, tek ya da çoklu iç organ tutulumu ile karakterize yaşamı tehdit edebilen oldukça ender, akut, idiosenkrazik bir ilaç reaksiyonudur². Allopürinol hipersensitivite sendromunda ilaçlarla indüklenen DRESS sendromu ile ortak klinik ve laboratuvar özellikler gözlemlendiği için günümüzde bu hastalar da DRESS sendromu başlığında incelenmektedir. DRESS sendromu ise ilk olarak 1996'da Bocquet ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.² Patogenezi tam olarak netleşmemiştir. Klinik bulgular şüpheli ilacı aldıktan ortalama bir-sekiz hafta sonra gelişmektedir.³ Tanıda bir fikir birliğinin sağlanması amacıyla RegiSCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions; SCAR) grubu tarafından DRESS sendromu için tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2).⁴

Tablo 1. Singer ve Wallace tarafından belirlenmiş, allopürinol hipersensitivite sendromu (AHS) tanı kriterleri

1- Hastada tespit edilmiş allopürinol kullanımının olması
2- Aynı tabloya sebep olabilecek başka bir ilaç kullanımının olmaması
3- Aşağıda yazılı olan 2 majör veya 1 majör 1 minör kriterin sağlanması gerekmektedir
a) Majör kriterler
I. Renal fonksiyonların bozulması
II. Akut hepatoselüler hasar
III. Döküntü; yaygın makülopapüler, toksik epidermal nekrolizis, eritema multiforme, ekfoliyatif dermatit
b) Minör kriterler
I. Ateş
II. Lökositoz
III. Eozinofili

RegiSCAR, büyük ve çok uluslu bir kayıt sistemi ile şiddetli kutanöz ilaç reaksiyonlarının takip ve tanı kriterlerinin oluşturulması için prospektif araştırmalar yapan bir çalışma grubudur. Tedavide temel prensip, hastalığı hızlı tanımak, neden olduğu düşünülen ilacı veya ilaçları hemen kesmek ve destek tedavisidir. Sistemik kortikosteroid ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi halen tartışmalıdır. Hastalığın mortalitesi %10-40 arasında değişmektedir.³

Tablo 2. RegiSCAR grubunun belirlediği potansiyel DRESS vakası kabul edilme kriterleri

Hastanede yatarak tedavi gereksinimi
Reaksiyona sebep olabilecek şüpheli ilaç kullanımının varlığı
Akut deri döküntüsü
38° C'nin üzerinde ateş
En az 2 alanda LAP
En az bir iç organ tutulumu
Kan bulguları
Lenfosit sayısının normalden az veya fazla olması
Eozinofil yüksekliği (sayı veya yüzde olarak)
Trombosit sayısının normal değerlerin altında olması

*İlk iki bulgu dışındaki bulgulardan 3 veya daha fazlasının varlığı gereklidir.

Olgu

71 yaşında kadın hasta birkaç gündür olan ateş halsizlik ve kırgınlık şikayeti ile aile hekimi polikliniğinde değerlendirildi. Diyabet, hipertansiyon, gut hastalığı mevcuttu ve safra kesesi opere idi. Metformin 850mg 2x1, amlodipin 10mg 1x1, kolşisin 0,5mg 2x1 ve allopürinol 300mg 1x1 kullanmaktaydı. Fizik muayenede patoloji tespit edilemeyen hasta klinik olarak gribal enfeksiyon olarak değerlendirildi ve parastemol reçetesi ve önerilerle taburcu edildi. Üç gün sonra şikayetlerinin artması, ateş titreme

ve sağ üst kadranda ağrısı ile tekrar polklinikimize müracaat etti. Muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyet vardı. Batında rebound defans yoktu. Dinlemekle sol akciğer bazalde raller vardı ve akciğer grafide sol altta infiltrasyonla uyumlu hiperdens alan mevcuttu. Hastanın kan tetkikleri istendi ve batın ultrasonu ile değerlendirildi. Batın ultrasonunda karaciğer boyutu 168mm ile artmış safra kesesi opere izlendi. Ekstra ve intra safra kanalları doğal genişlikte idi ve ek patoloji saptanmadı. Kan tetkiklerinde WBC:2500/µl, PLT:180000/µl, Hgb:12mg/dl, üre:48mg/dl, kreatinin:1,1mg/dl, AST:43IU/lt, ALT:49IU/lt, GGT:310IU/lt, bilirubinler normal sınırdaki, CRP:5mg/dl idi. Hbsag, anti HCV, anti HIV, brucella tetkikleri normal sınırlarda değerlendirildi. Hasta sol alt lob pnömonisi düşünülerek yatışı yapıldı ve tedavisine iv ampisilin 4x1gr eklendi. 48 saat sonra kontrol kanlarında WBC:12000/µl PLT:170000/µl, Hgb:12mg/dl, AST:50IU/lt, ALT:53IU/lt, CRP:94mg/dl, GGT:710IU/lt olarak ölçüldü. Hastanın ateşi de devam etmekte olduğundan klinik ve laboratuvar olarak ampisilin cevabının olmadığı düşünülerek ampisilin kesilip yerine seftriakson 1gr 2x1 başlandı. Seftriakson başlandıktan 12 saat sonra hastanın vücudunda kaşıntılar 24 saat sonrada tüm vücudunu saran makülopapüler deri döküntüleri (Resim 1) ve özellikle göz çevresinde belirgin olmak üzere yüzde ödem oluştu.



Resim 1. DRESS sendromuna bağlı makülopapüler deri döküntüleri

Seftrikasona bağlı reaksiyon olabileceği düşünülerek tedavi kesildi. Moksifloksasin 400mg 1x1 iv olarak başlandı. Kan kontrolünde WBC:14000/µl, plt:200000/µl, Hgb:11.5mg/dl, üre:68mg/dl, kreatinin:1.2mg/dl, AST:65IU/lt, ALT:85IU/lt, GGT:1200IU/lt, bilirubinler normal, CRP:108mg/dl olarak saptandı. Cilt döküntülerinin başlaması DRESS sendromu olabileceği ihtimalini hatırlattığından periferik yayma yapıldı, eosinofili ve aktif lenfositler görüldü. Hasta geriye dönük tekrar değerlendirildi. Bir ay önce eklem ağrısı şikayeti ile gittiği hekim tarafından gut tanısı konularak kolşisin ve allopürinol başlanmış. O poliklinikteki tetkik sonuçlarına ulaşıldı. Hastanın üre, kreatinin, AST, ALT, GGT değerleri normal sınırlarda idi. Önceki yıllardaki tetkikleri de kontrol edilince karaciğer enzimlerinde ve GGT değerlerinde yükseklik tespit edilemedi. Hastanın karaciğer enzimleri allopürinol başlandığından sonra hafif yükselse de GGT değeri progresif olarak yükselmekte olduğu görüldü. Seftriaksonu kestikten bir gün sonra allopürinole bağlı DRESS sendromu tanısı ile allopürinol de kesildi. Seftriaksonu kestikten bir gün sonra kan değerleri üre:56mg/dl, kreatinin:1.2mg/dl, AST:52IU/lt, ALT:62IU/lt, GGT:1800IU/lt idi. Tedaviye günlük 40 mg metilprednisolon ve iv feniramin eklendi. On dört gün sonra döküntüleri tamamen geçti. Üre kreatinin, AST, ALT ve CRP değerleri normal sınırlara GGT değeri 600 İÜ/lt'ye geriledi. Metilprednisolon 16mg tb 1x1 ile eve taburcu edildi. 2 hafta sonra kontrollerinde üre, kreatinin AST, ALT, GGT, CRP değerleri normal sınırlarda ölçüldü. İki ay içinde metilprednisolon azaltarak kesildi.

Tartışma

Farklı organ tutulumları ve deri bulgularının çeşitliliği nedeniyle DRESS sendromunun tanısı zordur.⁴ Temel özellikler olan raş, ateş ve iç organ tutulumları nedeniyle, başta enfeksiyonlar olmak üzere birçok hastalığı taklit edebilmektedir.⁴ Bizim olgumuz en az iki bölgede lenfadenopati kriteri hariç RegiSCAR grubu tarafından hazırlanan tanı kriterlerini sağlamaktadır. Singer ve Wallace tarafından belirlenmiş AHS tanı kriterlerinin tamamını karşılamaktadır. Klinik ve laboratuvar olarak hastaya DRESS sendromu tanısı konulmuştur.

Ülkemizde ve dünyada allopürinole bağlı DRESS sendromu vakaları bildirilmiştir.⁵ Ancak bizim vakamızda ilginç olarak döküntülerin seftriaksondan sonra oluşması ve kliniğin hızlıca daha kötüye gitmesidir. Dinçer E ve ark. antitüberküloz tedavisi sırasında gelişen DRESS sendromunda ampirik seftriakson başladıktan ikinci günü yaygın döküntü ve karaciğer enzimlerinde yükselme olduğunu bildirmişlerdir.⁶ Literatür taramalarımızda seftriaksona bağlı bildirilmiş DRESS sendromu iki vaka vardır.^{7,8} Bizim vakamızda allopürinol kullanırken seftriakson eklenince kliniğin kötüleşmesi tesadüf mü yoksa allopürinol ve seftriakson birlikteliği DRESS sendromu kliniğinin kötüleşmesi yönünde sinerjik etki mi yaptığını ayırt etmek güçtür. Ancak her iki ilaç da DRESS sendromu ile ilişkilendirilmiş ilaçlar olduğu için DRESS sendromu ile ilişkili ilaçların aynı anda kullanılmasının DRESS sendromu ihtimalini ve kliniğini kötüleştirebileceği akla gelmektedir. Ancak bu konuda kanıya varmak için daha net vakalara ve çalışmalara ihtiyaç vardır.

DRESS sendromuna sorumlu ilacın kesilmesine rağmen semptomlar devam edebilir, hatta şiddetlenebilir.⁶ Bizim vakamızda seftriakson kesildikten bir gün sonra transaminazlar gerilemeye başladı, allopürinol kesildikten sonra bir kaç gün daha GGT yükselmesi devam etmiş, ateş ise metilprednisolon başladıktan sonra iki gün içinde kademeli olarak düşmüştür.

DRESS sendromunun standart bir tedavisi yoktur. Tedavide ilk adım şüpheli ilaçların kesilmesidir. DRESS sendromunun gelişiminde yer alan ilacın erken bırakılması daha iyi sonuçlara yol açacaktır. Yüksek doz kortikosteroidler klinik durumda çarpıcı bir iyileşme sağlayabilir.³ Vakamızda 40mg/gün metilprednizolon tedavisi verilmiş ve dramatik olarak ateş, döküntü ve göz çevresi ödeminde gerileme görülmüş daha yüksek dozlara çıkmaya gerek kalmamıştır.

Yang ve ark. antikonvülzan ilaçlardan karbamezepin ve fenitoinin tüm DRESS sendromu vakalarının %43,6'sından sorumlu olduğunu, Taiwan'da yapılan çalışmalarda ise en sık sorumlu olan ilacın DRESS sendromu hastalarının yaklaşık %31-37'sinde etkili olan allopurinol olduğu bildirilmiştir.^{9,10}

Hiperürisemi prevalansı %5'tir. Allopurinol, çoğu hastada etkili ve güvenlidir, ancak tedavi gören hastaların %10'una kadar intoleransı olduğu tahmin edilmektedir. Şiddetli veya hayatı tehdit eden allopurinol yan etkileri daha az sıklıkla ortaya çıkar.⁷

DRESS sendromu ciddi bir ilaç reaksiyonudur ve mortalite oranları yüksektir. Erken tanımak ve sebep olan ilacı kesmek tedavinin en önemli aşamasıdır. DRESS sendromu olasılığını dışlamak için ateş, sarılık, genelleşmiş döküntü, akut böbrek yetmezliği ve akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç kullanımı araştırılmalıdır. Ayrıca, allopurinolün makul kullanımı, bu sendromun neden olduğu insidansı ve morbiditeyi azaltabilir.

Kaynaklar

1. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986;29:82-7.
2. 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(4): 250-7.
3. Yücel A, Karakuş G, Günastı S. Psikotrop ilaçların dermatolojik yan etkileri ve tedavi yaklaşımları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2008; 18: 235-44.
4. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al: Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
5. S Yaylacı, M V Demir, T Temiz, et al: Allopurinol-induced DRESS syndrome. *Indian J Pharmacol.* 2012 May-Jun; 44: 412-4.
6. DINCER, Emre, et al. Tüberküloz, ateş ve döküntü: bir olgu sunumu. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi,* 2009, 3.2.
7. Akcam FZ, Aygun FO, Akkaya VB. DRESS like severe drug rash with eosinophilia, atypic lymphocytosis and fever secondary to ceftriaxone. *J Infect.* 2006 Aug;53(2):e51-3.
8. Vivek S. Guleria, Mukesh Dhillon, Shaman Gill, et al. Ceftriaxone induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *J Res Pharm Pract.* 2014 Apr-Jun; 3(2): 72-4.
9. Yang CY, Dao RL, Lee TJ, et al: Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology* 2011;77:2025-33.
10. Chen YC, Chiu HC, Chu CY: Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Retrospective Study of 60 Cases. *Arch Dermatol* 2010;146:1373-9.