

Purpura Fulminansın Nedeni Lamotrijin mi?: Olgu Sunumu

Is Lamotrigine the cause of Purpura Fulminans?:Case Report

Fatma Şimşek¹, Revza Tosunoğlu¹, Büşra Solak²

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatma Şimşek

Atatürk Mah, Atatürk Üniversitesi. Posta kodu:25240 Yakutiye/Erzurum

T: +90 505 834 77 80

E-mail: klamaks@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 03.04.2021

Orcid:

Fatma Şimşek <https://orcid.org/0000-0003-1662-5534>

Revza Tosunoğlu <https://orcid.org/0000-0002-2675-0825>

Büşra Solak <https://orcid.org/0000-0002-6809-9399>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(2):442-446) DOI: 10.31832/smj.835905

Öz

Purpura fulminans çoğunlukla enfeksiyonlara sekonder ortaya çıkan ve mortalitenin yüksek olduğu bir sendromdur. Yaygın damar içi pıhtılaşmayla doku ve organ nekrozuna neden olabilmektedir. Ölümler genellikle multisistemik tromboz ya da septik şok kaynaklıdır. Etiyolojik nedenin hızlıca bulunarak tedaviye başlanması hayati öneme sahiptir. Purpura fulminans nadiren ilaç kullanımı sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Lamotrijin de ciddi deri reaksiyonlarına neden olduğu için ilaca başladıktan sonra oluşan döküntüler dikkatle takip edilmelidir. Burada lamotrijin başlandıktan 20 gün sonra döküntüleri gelişen fakat lamotrijinin değil enfeksiyonun neden olduğu purpura fulminans vakasını sunuyoruz. Bu olgu lamotrijinin ciddi cilt reaksiyonlarına sebep olsa da görülen her döküntüde suçlanmaması gerektiğine dikkat çekmek için sunulmuştur.

Anahtar kelimeler Lamotrijin; Purpura fulminans; Streptococcus pneumonia

Abstract

Purpura fulminans is a syndrome that mostly occurs secondary to infections and has a high mortality rate. It may cause tissue and organ necrosis with extensive intravascular coagulation. Deaths are usually caused by multisystemic thrombosis or septic shock. It is vital to find the etiological cause quickly and start treatment. Purpura fulminans can rarely occur after drug use. Since lamotrigine also causes serious skin reactions, rashes that occur after starting the drug should be followed carefully. Here we present a case of purpura fulminans, which developed rashes 20 days after lamotrigine was initiated, but was caused by infection, not lamotrigine. This case is presented to draw attention to the fact that lamotrigine should not be blamed for every rash seen, even though it causes serious skin reactions.

Keywords Lamotrigine; Purpura fulminans; Streptococcus pneumonia

GİRİŞ

İlaç reaksiyonlarında en çok suçlanan antiepileptik ilaçlar aromatik yapıya sahip olanlardır. Bunlar fenitoin, lamotrijin, karbamazepin, okskarbazepin, eslikarbazepin, fenobarbital, primidon ve zonisamid gibi ilaçlardır. İmmün aracılı ilaç reaksiyonlarına genellikle kullanımları daha yaygın olan antibiyotikler neden olmaktadır. Antiepileptik ilaçlar sık olmamakla birlikte ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabilirler.¹ İlaça bağlı ortaya çıkan izole cilt reaksiyonlarının küçük bir kısmı yaşamı tehdit eden alerjik reaksiyonlara dönüşür.² Deri döküntüsü, lamotrijin kullanımı sırasında ortaya çıkabilen ve tedavinin değiştirilmesine neden olan en önemli yan etkilerden biridir.³

Purpura fulminans (PF) nadir görülen ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. PF, pıhtılaşma sistemini aktive ederek yaygın damar içi pıhtılaşmaya ve buna bağlı deri nekrozuna neden olan klinik bir tablodur.⁴ PF' de lökostatik vaskülit genellikle görülmez.⁵ Lökostatik vaskülitin etiolojisinde ilaçlar, enfeksiyonlar, maligniteler, sistemik inflamatuvar hastalıklar gibi birçok neden yer almaktadır. PF etiolojisinde ise akut enfeksiyonlar (genellikle *Neisseria meningitidis*), protein C, S eksikliği ve nedeni saptanamayan idiopatik grup yer almaktadır. İlaça bağlı olarak bildirilen nadir PF vakaları da bulunmaktadır.^{6,7} Burada lamotrijin başlandıktan 20 gün sonra vücutta yaygın döküntü nedeni ile ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak dış merkezden sevk edilen hasta tanı ve tedavi yaklaşımı ile sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

36 yaşında mental retardasyonu olan hasta vücutta yaygın döküntü ve genel durum bozukluğu nedeni ile hastanemize sevk edilmişti. Epilepsi tanısı ile valproik asit 1000 mg/gün kullanımı olan hastanın tedavisine nöbet kontrolü için üç hafta önce lamotrijin eklenmiş ve kademeli olarak 50 mg/gün dozuna çıkılmıştı. Bir gün önce vücutta döküntülerin başlaması ve hızla artış göstermesi nedeni ile nöroloji uzmanına kontrole giden hasta Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ön tanısı ile hastanemize sevk edilmişti.

Özgeçmiş; 25 yıldır epilepsi tanılı, 6 yıldır valproik asit kullanıyor. Soygeçmiş; özellik yok. Fizik muayenede; ekstremite distallerinde daha belirgin, yüzde, gövde de keskin sınırlı, peteşiyal, kırmızı-mor renkli ekimotik lezyonları mevcuttu (Resim 1, 2, 3). Oral ve genital mukozada lezyon yoktu. Vücutta ve mukozalarda epidermal ayrışma ve vezikülobüllöz bulgular yoktu. Sistemik muayenede; ateş 37,2 °C, nabız 100 atım/dk, tansiyon arteriyel 120/70 mmHg, solunum sayısı 18/dakika, oda havasında parmak ucu oksijen satürasyonu %88, solunum sesleri doğaldı. Nörolojik muayenesinde; genel durumu kötü, uykuya meyilli, mental retarde olduğu için oryantasyon-kooperasyonu değerlendirilemedi, ense sertliği yoktu, dört ekstremite hareketli, taban cildi refleksi bilateral ekstansör yanıt alınmıyordu. Laboratuvar verileri tablo 1'de verildi. Akciğer grafisi normaldi. Dermatoloji tarafından değerlendirilen hastada mevcut görünüm ve mukozal tutulum olmaması nedeni ile PF düşünüldü. Dahiliye kliniği tarafından değerlendirilen hastada laboratuvar verileri ile klinik olarak sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) düşünüldü. Hastada mevcut döküntüler, DIC kanıtı olan laboratuvar verileri (düşük fibrinojen, trombosit, yüksek protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, d-dimer, C-reaktif protein düzeyleri) olması PF' yi destekliyordu. Tarafımızca hasta epilepsi yönü ile değerlendirildi ve etiyolojik nedenin ilaç olması ihtimaline yönelik lamotrijin tedavisi kesilerek tedavisine levetiresetam 500 mg/gün eklendi. PF etiolojisine yönelik idrar, kan ve balgam kültürleri alındı. Protein C ve S düzeyleri gönderildi, düşüktü. Meningeal irritasyon bulgusu olmadığı için lomber ponksiyon yapılmadı. Viral enfeksiyonlar için serolojik testlerin sonuçları (hepatit B, C, HIV) negatifti. Serum IgA, M ve G seviyeleri normaldi. Enfeksiyona yönelik meropenem 1 gr 2x1, DIC tablosu için taze donmuş plazma 2x2, fibrinojen ve hidrasyon başlandı. Enoksaparin sodyum kiloya göre doz hesaplanarak verildi. Anestezi yoğun bakıma alınarak tedavisine devam edildi. Yatışının üçüncü gününde solunum sıkıntısı gelişen hasta entübe edilerek takibine devam edildi. Hastanın balgam kültüründe *Streptococcus pneumoniae* üredi. Bu durum etiyolojik nedenin ilaç değil enfeksiyon olduğunu

destekliyordu. Hasta yatışının onuncu gününde sepsis ve tromboza bağlı kaybedildi. Hasta yakınından olgunun bilimsel ortamda sunulması için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Tablo 1. Hastanın Laboratuvar Verileri	
Parametreler	Sonuç
Aspartat aminotransferaz	396 U/L
Alanin aminotransferaz	250 U/L
Gama glutamil transferaz	175 U/L
Laktat dehidrogenaz	2738 U/L
Kreatinin	4,2 mg/dL
Kan üre nitrojeni	50,4 mg/dL
Sodyum	131 mmol/L
Kalsiyum	6,1 mg/dL
Albümin	2,6 g/dL
Troponin	810 ng/dL
Glukoz	97 mg/dL
D-dimer	24500 ng/mL
Fibrinojen	79 mg/dL
INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)	3,1
Aktive parsiyel tromboplastin süresi	39,2
Protein C	40
Protein S	58
Antitrombin 3 aktivitesi	89
Hemoglobin	13,3 g/dL
Trombosit	80000/ μ L
Beyaz küre	22000/ μ L
Lenfosit	%25,8
Nötrofil	%71
Monosit	%1,9
C-reaktif protein	248 mg/L
Balgam kültürü	<i>Streptococcus pneumonia</i>
İdrar	Eser protein



Resim 1: Alt ekstremitelerde distallerde belirgin, ayak tabanının da tutulduğu, ağ şeklinde, mor renkli, peteşiyal ve ekimotik lezyonlar izleniyor.



Resim 2: Üst ekstremitelerde distallerde belirgin, avuç içinin de tutulduğu, ekstremiteler proksimalleri ve gövde de ağ şeklinde parçalı, mor renkli, peteşiyal ve ekimotik lezyonlar izleniyor.



Resim 3: Yüzde alın, burun ve yanaklarda ağ şeklinde parçalı, mor renkli, peteşiyal ve ekimotik lezyonlar izleniyor.

TARTIŞMA

Lamotrijin ile ilgili cilt reaksiyonları genellikle hızlı titrasyon ve valproik asit ile kombinasyonu sırasında gözlenmektedir. Lamotrijin kullanımı sonrasında görülebilen SJS ve toksik epidermal nekroliz hastalarda yaşamı tehdit edebilmektedir. Bu klinik tablolarda hastaların %90' dan fazlasında ağız ve genital mukozalarda tutulum izlenmektedir.⁸ Faringeal mukoza neredeyse tüm hastalarda etkilendir.⁹ İlaça bağlı döküntüler genellikle ilacın başlamasını takip eden ilk 8 hafta içinde görülmektedir. Hastamızda döküntülerin ilaç başlandıktan üç hafta sonra ortaya çıkması ve beraberinde valproik asit kullanımının olması döküntülerin ilaç kaynaklı olabileceğini düşündürürken mukozal tutulumunun olmaması, DIC tablosunun olması klinik olarak PF' yi desteklemektedir. PF yetişkinlerde sıklıkla Neisseria meningitidis enfeksiyonuna sekonder izlenirken hastamızda meningeal irritasyon bulguları olmadığı için lomber ponksiyon yapılmadı. PF' in nadir bakteriyel nedenlerinden biri olan *Streptococcus pneumoniae*' nin balgam kültüründe üremesi ile etiyolojik neden gösterildi. Etiyolojik nedenin tesbit edilmesi ve hastanın genel durumunun kötü olması nedeni ile cilt biyopsisi yapılmadı. PF' nin ilaca bağlı olarak izlenmesi daha nadir olup etiyolojide enfeksiyon veya farklı bir neden saptanamayan hastalarda cilt biyopsisi yapılarak lökoklastik vaskülit gösterilmesi ile doğrulanabilmektedir.

Hastalarda tedavi açısından SJS ve PF ayırımı önemlidir. SJS daha çok ilaç kaynaklı olup tedavisinde steroid ve intravenöz immünglobulin kullanılırken, PF' nin etiyolojisinde bakteriyel ve viral enfeksiyonlar sıklıkla izlenmekte ve kliniğe DIC eşlik etmektedir. PF tedavisinde altta yatan enfeksiyonun tedavisi, akut hemolitik tranfüzyon reaksiyonu için agresif hidrasyon, şiddetli kanama için kan transfüzyonu yapılmaktadır. Hastalara tedavide rutin anti-koagülan önerilmeyip trombotik komplikasyon gelişmesi durumunda uygulanmaktadır. Kanamanın önlenmesine yönelik tedaviler ise hastanın trombosit sayısına ve fibrinojen düzeyine göre belirlenmektedir. Literatürde ilaçla ilişkili hipersensitivite vaskülitini nedeniyle PF tanısı konu-

lan hastanın steroide iyi yanıt vermesi ve takipte tamamen düzelmiş olması tedavide etiyolojik nedenin önemini göstermektedir.⁷

Tedavideki ilerlemelere rağmen PF ile ilgili mortalite ve morbidite oranları yüksektir.⁴ Tedavi için etiyolojik nedenin erken tesbit edilmesi hayati öneme sahiptir. Lamotrijin kullanan hastalarda da farklı nedenlerle döküntülerin ortaya çıkabileceğini unutmamalıyız.

Kaynaklar

1. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia* 2007; 48:1360-1365.
2. Wang X-q, Lang S-y, Shi X-b, Tian H-j, Wang R-f, Yang F. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. *Clinical neurology and neurosurgery* 2012; 114:862-865.
3. Ben-Menachem E. New antiepileptic drugs and non-pharmacological treatments. *Current Opinion in Neurology* 2000; 13:165-170.
4. Warner PM, Kagan R, Yakuboff K, Kemalyan N, Palmieri TL, Greenhalgh DG, et al. Current management of purpura fulminans: a multicenter study. *The Journal of burn care & rehabilitation* 2003; 24:119-126.
5. Ward KM, Celebi JT, Gmyrek R, Grossman ME. Acute infectious purpura fulminans associated with asplenia or hyposplenism. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 47:493-496.
6. Kosaraju N, Korrapati V, Thomas A, James B. Adult purpura fulminans associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Journal of postgraduate medicine* 2011; 57:145.
7. Okamura I, Nakamura Y, Katsurada Y, Sato K, Ikeda T, Kimura F. Successful corticosteroid treatment for purpura fulminans associated with quinolone. *Internal Medicine* 2016; 55:3047-3051.
8. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005; 94:419-436.
9. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, Van Nhieu JT, Duong TA, Chosidow O, et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Critical care medicine* 2014; 42:118-128.