



© Berna Aksoy,
© Emel Üçgül
Çavuşoğlu*

Pemetrexede Bağlı Toksik Epidermal Nekroliz Benzeri Antifolat Sitotoksik Deri Reaksiyonu

Toxic Epidermal Necrolysis Like Antifolate Cytotoxic Skin Reaction Due to Pemetrexed

Sayın Editör,

Pemetrexed çok hedefli yeni bir antifolat kemoterapi ajanıdır (1). Altmış yaşında erkek hasta febril pansitopeni nedeniyle yatmakta olduğu medikal onkoloji servisinde deri ve mukozal lezyonları nedeniyle dermatoloji bölümü tarafından konsülte edildi. Olgu dört yıldır primeri bilinmeyen kemik metastazı tanısı ile takip edilmekteydi. Dört yıl önce aldığı kemoterapi sonrası iyileşen hastanın bir ay önce hastalığı nüksetmiş ve bir hafta önce tek ajan pemetrexed kemoterapisinin ilk kürünü almıştı. Pemetrexed 500 mg/m² (800 mg) dozunda, tek seferde intravenöz infüzyonla uygulanmıştı. Hasta alkolikti ve kemoterapi öncesi yapması gereken vitamin B12 ve folik asit yüklemesini ve kortikosteroid desteğini anlamamış ve yapmamıştı. Kemoterapiyi takip eden ikinci gün (beş gün önce) hastanın deri döküntüleri başlamış ve son iki gündür artmıştı. Hasta febril pansitopeni nedeniyle; ayrıca beş gündür intravenöz piperasilin ve tazobaktam, siprofloksasin, flukonazol ve pantoprazol alıyordu. Hastanın dermatolojik muayenesinde oral, üretral meatusta ve perianal yerleşimli mukozal erozyonlar; konjonktival eritem ile yüz, boyun, saçlı deri, gövde üst yarı ile kollarda yaygın (>%30) eritem ve yer yer yüzeysel erozyonlar tespit edildi. Palmoplantar bölgelerde hemorajik, morumsu, hafif büllöz görünümde yamalar mevcuttu. Nikolski bulgusu negatifti. Hastada pemetrexed kemoterapisi sonrası gelişmiş pansitopeninin de eşlik ettiği toksik epidermal nekroliz (TEN) tablosu düşünüldü. SCORTEN skoru 4'tü. Hastanın antibiyotikleri değiştirildi ve 1 mg/kg dozunda intravenöz immünoglobulin (IVIG) üç günde verildi. Total parenteral nütrisyon alan hastaya ayrıca folinik asit eklendi, intramüsküler vitamin B12 yapıldı; orofaringeal erozyonlar için oral sukralfat ve dudak, perianal ve penil meatus erozyonları için topikal tritikum vulgare ve etilenglikol monofenileter krem (Fito®, Tripharma ilaç) başlandı. Hastanın IVIG tedavisi sonunda mukozal erozyonları ile kutanöz bulgularında kurutlanma ve gerileme saptandı (Resim 1). Ancak hastanın IVIG tedavisini takiben melenası gelişti. Hastanın dermatolojik muayene bulguları gerilemesine rağmen, devam eden Filgrastim 48 MIU (Neupogen®, Amgen ilaç) tedavisi ile kan tablosu düzelmedi. En son bakılan tam kan sayımında beyaz küre değeri 330/µL, hemoglobin düzeyi 9,4 g/dL ve trombosit miktarı ise 43,000/µL idi. IVIG tedavisinin tamamlanmasından üç gün sonra ani gelişen genel durum bozukluğu ve bilinç bulanıklığı nedeniyle yoğun bakım ünitesine kaldırılan hasta iki gün sonra eksitus oldu.

Pemetrexed tüm hücrelerde hücre siklusunun S fazında durmasına neden olmaktadır (1). Pemetrexed ciddi oranda miyelosupresyon, mukozit ve diyareye neden olabilen bir kemoterapötiktir (1). Bu yan etkilerden kaçınmak için hastaların fonksiyonel folat statüsünü iyileştirmek amacıyla tedaviden 1 hafta önce başlayan folik asit ve vitamin B12 yüklemesi rutin olarak yapılmaktadır (1). Oral folik asit ve intramüsküler vitamin B12 yüklemesi hastalarda ilaca bağlı fatal miyelosupresyonu belirgin şekilde önleyebilmektedir (1). Olgumuz alkolik ve yaşlı olduğu için maalesef bu yüklemeyi yapamadık; ancak bu durumu belirtmediği için hastaya doktoru tarafından pemetrexed kemoterapisi verilmişti. Takiben hastada pansitopeni, ciddi epidermal nekroliz benzeri klinik ve melena gelişmiş; sonradan vitamin takviyesi yapılsa dahi hasta bu komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmişti.

TEN, nadir görülen ancak yüksek ölüm hızına sahip, yaygın epidermal nekroz ve en az iki mukozal alanın tutulumu ile karakterize bir ilaç reaksiyonudur (2). TEN ilaçların ya da metabolitlerinin haptan görevi yaparak, keratinositlerin yüzeyine bağlanması

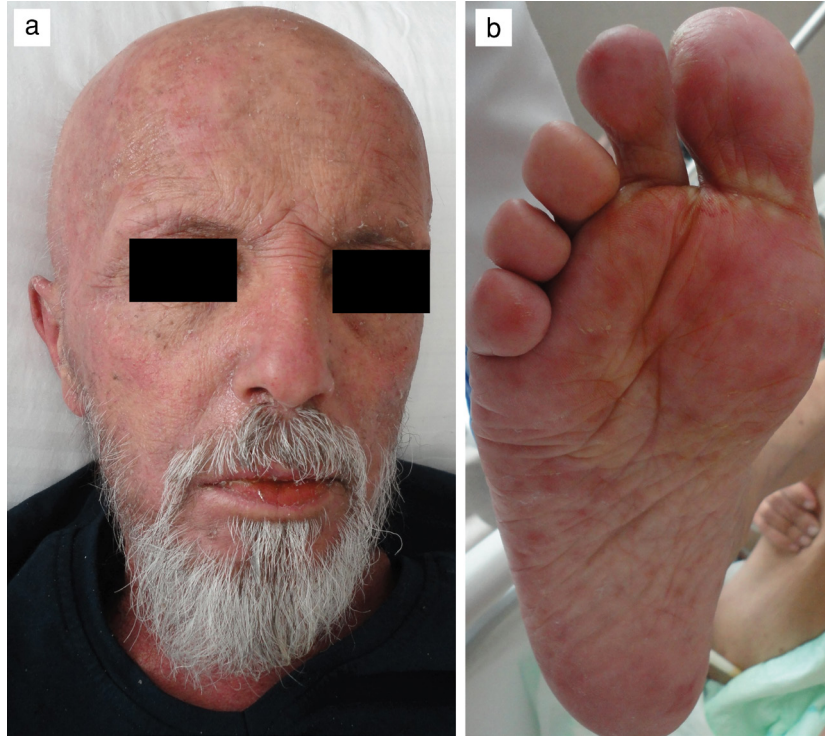
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp
Fakültesi, VM Medicalpark
Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,
Kocaeli, Türkiye

*VM Medicalpark Hastanesi,
Onkoloji Kliniği,
Kocaeli, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Berna Aksoy,
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp
Fakültesi, VM Medicalpark
Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,
Kocaeli, Türkiye
Tel.: +90 262 888 30 00
E-posta: bmaksoy@mynet.com
ORCID ID:
orcid.org/0000-0003-2346-1865
Geliş Tarihi/Submitted: 05.10.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 10.11.2016

Bu olgu, 7-10 Eylül 2016 tarihleri arasında Bodrum'da gerçekleşen 6. Dermatoinmünoloji ve Allerji Güz Okulu'nda sözel bildiri olarak ve 28 Eylül-2 Ekim 2016 tarihleri arasında Viyana'da gerçekleşen 25. Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi Kongresi'nde e-poster bildiri olarak sunulmuş ve kongre kitaplarında özeti ile yer almıştır.



Resim 1. a) İntravenöz immüno globulin tedavisinin üçüncü gününde hastanın kutanöz ve mukozal lezyonlarında gerileme gözleniyor. b) Tedavinin üçüncü gününde ayak tabanının görünümü

ve onları antijenik hale getirmesi sonucu oluşan apoptozu içeren immüno lojik reaksiyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (2). TEN'de önce apoptoz sonra epidermal nekroz gelişmektedir (3). TEN ilaç alımını takiben ilk iki ay içinde, en sık da bir-üç haftada ortaya çıkmaktadır (2). Literatürde pemetrexed kullanımı ile tetiklenen az sayıda TEN olgusu bildirilmiştir (4-7). Bildirilen bu dört olgu bizim olgumuzdan farklı olarak, pemetrexed tedavisine ilave olarak cisplatin ya da karboplatin kullanılmaktaydı (4-7). Bu olgulardan sadece bir tanesinde bizim olgumuz gibi ilk kür pemetrexed uygulamasından iki gün sonra deri reaksiyonu başlamış; ancak mukozal tutulum saptanmamıştı (5). Diğer üç olguda reaksiyon ilk uygulamadan 21 gün sonra ya da ikinci kür uygulamayı takiben gelişmiş ve mukozal tutulum izlenmişti (4,6,7). Bu üç olgunun klasik TEN sendromu ile daha uyumlu olduğu düşünülebilir. Kemoterapötik olarak kullanılan antifolatlarla bağlı gelişen deri reaksiyonlarının, immüno lojik reaksiyondan ziyade ilacın epidermal hücreler üzerinde direkt masif sitotoksik etkisi ile ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (1,3). Farklı klinik şekillerde görülebilmesine rağmen antifolatlarla bağlı gelişen deri reaksiyonları, klinik çeşitleri ayırt edilmeyerek genel olarak deri döküntüsü olarak tanımlanmaktadır (1,3). Antifolatlarla bağlı gelişen farklı deri reaksiyonlarının şemsiye terim olarak antifolat sitotoksik deri reaksiyonu (ASDR) şeklinde isimlendirilmesi önerilmektedir (3). İmmünhistokimyasal olarak antifolatlarla bağlı gelişen bu sitotoksik deri reaksiyonlarında Ki-67 ve kalprotektin gibi hücre hasarlanmayı gösteren incelemelerin yapılması, faktör XIIIa+ dermal dendrosit değişikliklerinin gösterilmesi tanıda faydalı olabilir (1,3). TEN benzeri

ASDR'nin klinik olarak klasik TEN'den en önemli farkının, ilacın uygulanmasını takiben ortaya çıkış süresinin çok kısa olması ve akral eritem varlığı olduğu belirtilmiştir (1,3). Yani hastamızda da gördüğümüz pemetrexed gibi antifolat kemoterapötik kullanımından kısa süre sonra oluşan TEN benzeri klinik, aslında klasik TEN tablosu olmayıp TEN benzeri ASDR olabilir (3). Sonuç olarak pemetrexed tedavisi ile ilişkili iki farklı klinik TEN tablosu var olabilir ve bunların farklı şekilde isimlendirilmesi gerekiyor olabilir. Bu klinik belirsizlik daha önce TEN sendromu ve TEN benzeri dermatoz olarak isimlendirilmiş ve farklı patobiyoloji ile oluşabileceği belirtilmiştir (1).

Biz olgumuzda TEN ve pansitopeni tablosuna iyi gelebileceğini düşünerek IVIG uyguladık ve deri bulgularında belirgin gerileme gözlemledik. Fakat biz hastamıza ayrıca folinik asit ve vitamin B12 takviyesi de uygulamıştık. Olgumuzun deri bulgularının gerilemesi bu vitamin takviyesine de bağlı olabilir. Bildirilmiş tüm pemetrexede bağlı TEN olgularında sistemik kortikosteroidler verilmiş ve etkili olduğu bildirilmiştir (4-7). Ancak TEN benzeri ASDR'de immünojenik patomekanizmanın yeri belli olmadığı için sistemik kortikosteroid ve IVIG tedavisinin yeri de belirsizdir. Bu mortal yan etkilerin gelişimini azaltabilmek için; hastanın pemetrexed kemoterapisi verilmeden 1 hafta öncesinden başlaması gereken sistemik kortikosteroid, folik asit ve vitamin B12 destek tedavisini aldığından emin olunmalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster MA, et al. Revisiting cutaneous adverse reactions to pemetrexed. *Oncol Lett* 2011;2:769-72.
2. Alpsoy E, Dicle Ö, Akman Karakaş A. Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz / Steven-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis. *Turkderm* 2010;44:180-6.
3. Pierard-Franchimont C, Lesuisse M, Humbert P, et al. Toxic epidermal necrolysis and antifolate drugs in cancer chemotherapy. *Curr Drug Saf* 2012;7:357-60.
4. Huang JJ, Ma SX, Hou X, et al. Toxic epidermal necrolysis related to AP (pemetrexed plus cisplatin) and gefitinib combination therapy in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer* 2015;34:94-8.
5. Then C, von Einem JC, Müller D, et al. Toxic epidermal necrolysis after pemetrexed and cisplatin for non-small cell lung cancer in a patient with sharp syndrome. *Onkologie* 2012;35:783-6.
6. Scheinflug K, Menzel C, Koch A, et al. Toxic epidermal necrolysis related to Cisplatin and pemetrexed for metastatic non-small cell lung cancer. *Onkologie* 2012;35:600-3.
7. Bosch-Barrera J, Gaztanaga M, Ceballos J, et al. Toxic epidermal necrolysis related to pemetrexed and carboplatin with vitamin B12 and folic acid supplementation for advanced non-small cell lung cancer. *Onkologie* 2009;32:580-4.