



OLGU BİLDİRİSİ

Sülfosalazin ile İlişkili DRESS Sendromu

Yard. Doç. Dr. Emine Tuğba Alataş,¹ Dr. Ceyda Tetik,¹ Prof. Dr. Gürsoy Doğan,¹ Uzm. Dr. Asude Kara,² Yard. Doç. Dr. Yelda Dere³

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Muğla

Yazışma Adresi: Yazışma Adresi: Dr. Emine Tuğba Alataş, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı 48000 Muğla E-posta: dretuba_oz@hotmail.com

Özet

Sülfosalazin ile İlişkili DRESS Sendromu

Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) ateş, deri döküntüsü, iç organ tutulumuyla karakterize yaşamı tehdit edebilen ender, akut başlangıçlı, şiddetli bir ilaç reaksiyonudur. Önceleri antikonvülzan hipersensivite sendromu olarak adlandırılan bu sendrom, diğer ilaçların da bu reaksiyona neden olabildikleri gözlenerek günümüzde eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç döküntüsü sendromu olarak değiştirilmiştir. En sık nedenleri antikonvülzanlar ve sülfonamidlerdir. Tedavide sistemik steroid ve intravenöz immünglobulin tercih edilir. Burada romatoid artrit nedeniyle sülfosalazin kullanırken DRESS sendromu gelişen 48 yaşındaki bayan hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sülfosalazin, DRESS sendromu, romatoid artrit

Abstract

Sulfasalazine Induced DRESS Syndrome

Dress syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) is rarely, acute onset, severe drug reaction characterized by fever, skin rash, life-threatening internal organ involvement. This syndrome is called before anticonvulsant hypersensitivity syndrome, is also observed that other drugs may cause this reaction which was changed to eosinophilia and systemic symptoms syndrome presenting with drug rash today. The most common causes are anticonvulsants and sulfonamides. Systemic steroids and IVIG therapy are preferred. We have presented 48-year-old female patient was developed Dress syndrome who was using sulphasalazine because of rheumatoid arthritis.

Keywords: Sulfosalazin, DRESS syndrome, rheumatoid arthritis

Giriş

DRESS sendromu diğer adı ile ilaca bağlı hipersensivite sendromu klinik olarak yaygın mukokutanöz döküntülerin olduğu şiddetli bir ilaç reaksiyonu tablosudur. Bu tabloya ateş, lenfadenopati, hepatit, hematolojik anormallikler ile birlikte eozinofili, atipik lenfositler ve diğer organ tutulumları eşlik edebilir. Birçok sistem özellikle de karaciğer, böbrekler, kalp, akciğer ve pankreas hasara uğrayabilir. Mortalite oranının %10-20 arasında değişmesi nedeni ile oldukça önemli bir tablodur (1). Olgumuz sülfosalazin kullanımının birinci ayında yaygın döküntü ve ateşle gelen bir vaka olup, bu yazıda ilaç öyküsü ve sistemik semptomlarla gelen hastada ayırıcı tanıda DRESS sendromu tanısının düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Olgu

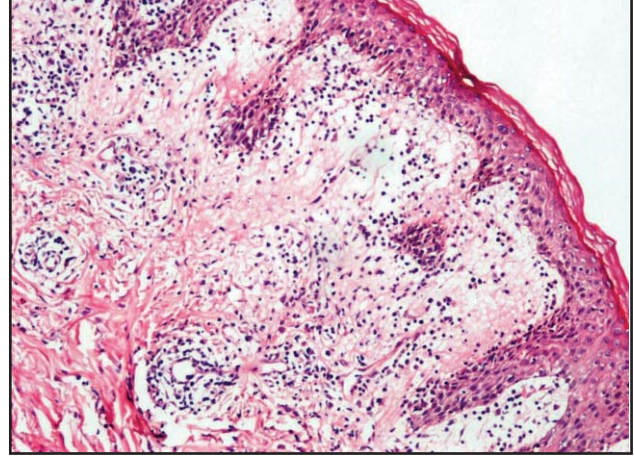
48 yaşında kadın hasta ateş, tüm vücutta kızarıklık, yüzde şişlik ve nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde romatoid artrit nedeniyle bir aydır sülfosalazin kullandığı öğrenildi. Sistemik muayenede 39°C ateş, her iki akciğerde dinlemekle ronküs saptandı. Dermatolojik muayenede gövde ve ekstremitelerde eritemli morbiliform makülopa-



Resim 1. Yüzde ve her iki göz kapağında yaygın eritem ve ödem



Resim 2. Gövde ön yüzde yaygın eritemli makülopapüller



Resim 3. Spongiyoz ve papiller dermiste ödem yanı sıra perivasküler alanda daha yaygın olmak üzere yangısal mikst hücre infiltrasyonu, H&E, x100

püler lezyonlar, yüzde ve her iki kolda ödem izlendi (**Resim 1,2**). Lenf nodu muayenesinde sol submandibular bölgede palpasyonla 1x2 cm boyutunda bir adet lenfadenopati tespit edildi. Yapılan tetkikinde tam kan sayımı (WBC): 19200, lenfosit: % 36 monosit: %14,5, eozinofil: % 6,2, Aspartat aminotransferaz (AST): 158, Alanin aminotransferaz(ALT): 332, C-reaktif protein (CRP): 40, Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 22 olduğu görüldü. Hastanın viral markırları negatif saptandı. Tüm batın ultrasonografisinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Alınan biyopsi örneğinde epidermiste hafif spongiyoz, yüzeysel dermiste belirgin ödem ve perivasküler bölgede belirgin olmak üzere lenfositik infiltrasyon saptandı (**Resim 3**). Hasta DRESS sendromu olarak değerlendirilerek metilprednizolon 60 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci haftasında hastanın şikayetleri geriledi. Takibe alınan hastanın, metilprednizolon tedavisi dört ayda azaltılarak kesilmesi planlandı.

Tartışma

DRESS sendromu ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek nadir ama şiddetli dermatolojik yan etkilere biridir. Ortalama 1/3000 kişide (1/1000-1/10000) görülür ve etken ilacın alımından sonra 2-6 hafta içerisinde oluşur. Bu sendromda ateş, lenfadenopati, hematolojik anormallikler, deri döküntüsü, hepatosplenomegali, hepatit ve sistemik belirtiler görülebilir (2). Sulfonamidlerin yanı sıra, antiepileptikler, dapson, minosiklin, allopurinol, terbinafin ve azatioprin gibi ilaçlar da aynı tabloya sebep olabilirler (2). Olgumuzda romatoid artrit nedeniyle sülfosalazin kullanımının birinci ayında döküntüler gelişmişti.

Etyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte DRESS sendromu oluşumunda; ilaçların sitokrom

P450 sistemi üzerinden metabolize olurken açığa çıkan reaktif ara ürünlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu ara ürünler normal şartlarda epoksid hidrolaz enzimi tarafından detoksifiye edilirler. Ancak DRESS sendromunda epoksid hidrolaz enziminin eksik veya fonksiyonunun bozuk olduğu saptanmıştır. Epoksid hidrolaz geninde mutasyon saptanması genetik bir zemin düşündürmektedir. DRESS sendromluların kardeşlerinde de hastalık riskinin artmış olması da bu görüşü desteklemektedir. Öte yandan, bazı çalışmalarda anti-sitokrom P450 antikorlarının saptanması etyolojide otoimmünite olasılığını da akla getirmektedir (3). Yapılan çalışmalarda DRESS sendromunun ilaca bağlı aktive T hücrelerinin uyarılması sonucu oluşan gecikmiş tip 4 hipersensivite reaksiyonu olduğu gösterilmiştir ve immün anormalliğe sekonder olarak insan herpes virusu-6 (HHV-6) ve insan herpes virusu-7 (HHV-7) gibi latent virusların reaktif olup multi-organ yetmezliğine neden olduğu gösterilmiştir (4).

Sulfonamidler sıklıkla deri reaksiyonlarına neden olan ilaçlardır. DRESS sendromu dışında eritema multiforme, Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantematöz püstitülozis, ilaca bağlı lupus eritematozus, likenoid ilaç erüpsiyonu ve eritema nodozum gibi tablolara da neden olurlar (5).

DRESS sendromunda genellikle ilk semptom 38-40 derece civarında olabilen ateştir. Bundan sonra tabloya deri lezyonları eklenir. Deri döküntüsü ma-

Tablo 1. Dress Sendromu İçin Tanı Kriterleri (9)

Bocquet ve arkadaşları	RegiSCAR	J-SCAR
Kutanöz ilaç erüpsiyonu	Akut döküntü*	Şüpheli ilaç alımından 3 hafta sonra başlayan makülopapüler döküntü
Hematolojik bulgular	Şüpheli ilaca bağlı reaksiyon*	Şüpheli ilaç kesildikten sonra devam eden klinik semptomlar
Eozinofili 1,5x10 ⁹ /l ya da	Hastanede yatış*	Ateş>38 derece
Atipik lenfosit	Ateş>38 derece ^a	Karaciğer tutulumu (ALT>100 yada başka iç organ tutulumu)
Sistemik tutulum	İki alanda lenf bezi tutulumu ^a	Lökosit anormallikleri
Lenfadenopati ≥2 cm	Birden fazla iç organ tutulumu ^a	Lökositoz (>11x10 ⁹ /L)
Hepatit (Karaciğer enzimlerinin 2 katına çıkması)	Kan sayımı anormallikleri ^a	Atipik lenfosit (>%5)
İntertisyel nefrit	Normal sınırın üstünde ve altında lenfositler	Eozinofili
İntertisyel pnömoni	Eozinofili	Lenfadenopati
Kardit	Trombositopeni	HHV-6 reaktivasyonu

Bocquet ve arkadaşları için üç kriter gereklidir (1'i hematolojik, 1'i sistemik tutulum içermelidir).

HHV-6: Human herpes virüs, J-SCAR: Şiddetli Kutanöz İlaç Reaksiyonunda Japonya Araştırma Komitesi, RegiSCAR: Şiddetli Kutanöz İlaç Reaksiyonunda Avrupa Komitesi

J-SCAR için 7 kriter gereklidir. Atipik formlarda ilk 5 kriter yeterlidir.

*RegiSCAR'a göre tanı için gerekli kriter.

^a RegiSCAR'a göre bu 4 kriterin 3'ü gereklidir (tanı için gerekli kriterlerden biri ve bu 4 kriterin 3'ü olmalıdır).

külöpapüler ekzantemden eritrodermaya kadar çeşitlilik gösterir. Deri tutulumunun şiddetiyle iç organ tutulumu arasında korelasyon bulunmamaktadır. Sıklıkla deri döküntüsü ekzantem olup kaşıntılı veya kaşıntısız olabilir. Çoğu vakada kutanöz erüpsiyon maküler eritem olarak başlayıp kırmızı, simetrik, kaşıntılı, birleşme eğiliminde olan papüler lezyonlara dönüşür. Başlangıçta üst gövde ve yüz tutulumu belirgindir, daha sonra alt ekstremitelere yayılabilir. Nadiren Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi ilaç reaksiyonlarına dönüşebildiği bildirilse de, Shear ve arkadaşlarının fenitoin ve karbamezapin kullanan 53 hastada yaptıkları çalışmada %9 vakada şiddetli ilaç reaksiyonu bildirilmiştir (6). Özellikle yüz ve akril bölgelerde ödem DRESS için tipik olup şiddetli reaksiyon belirtisi olabilir ve mukoza tutulumu görülebilir (6, 7). Olgumuzda yüzde ve üst ekstremitede

ödem belirgin olup oral mukoza tutulumu gözlenmedi.

Laboratuvar bulguları arasında lökositoz, eozinofili, lenfositoz, monositoz, nötrofili, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yer alır (8). Olgumuzda lökositoz, lenfositoz, monositoz ve karaciğer enzimlerinde yükseklik saptadık. DRESS sendromunda HHV-6, HHV-7, sitomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr virusu infeksiyonları da görülebilir (9). Hastamızda da viral markırlar, kan kültürü ve idrar kültürü negatif olarak değerlendirildi.

Tanı için belli bir standart yoktur ve ilaç kullanım öyküsü, klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanı konur. Son yıllarda Şiddetli Kutanöz İlaç Reaksiyonunda Japonya Araştırma Komitesi (J-SCAR) ve Şiddetli Kutanöz İlaç Reaksiyonunda Avrupa Komitesi (RegiSCAR) tarafından iki ayrı skorlama sistemi geliş-

tirilmiştir. Bocquet ve arkadaşlarının çalışmasında, RegiSCAR ve J-SCAR'ın skorlama sisteminde; DRESS tanısını koymak için akut başlayan döküntü ve sistemik semptomların varlığı gereklidir (10). DRESS sendromunun tanı kriterleri **Tablo 1'** de gösterilmiştir.

Histopatolojide epidermiste epidermotropizm, spongioz, nekrotik keratinositler ve dermal infiltrat içinde atipik lenfositler, nötrofiller, eozinofiller gözlenir (8). Olgumuzun punch biyopsi örneğinde spongioz ve papiller dermiste ödemin yanı sıra perivasküler alanda daha yaygın olmak üzere yangısal mikst hücre infiltrasyonu saptadık.

Tedavide etken ilacın kesilmesi ve sistemik steroidler kullanılmaktadır (11). Steroid tedavisine bağlı immunosupresyon HHV-6 ve CMV gibi enfeksiyonların reaktivasyonunu tetiklemekte ve bu da DRESS sendromunun uzun süren steroid bağımlı formuna neden olmaktadır. Özellikle bu durumda HHV-6 reaktivasyonunu engellemek için gangsiklovir ve valgansiklovir gibi ajanların kullanılabilirliği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda steroidlere yanıt alınamayan durumlarda yüksek doz intravenöz immunoglobülinle (IVIG) tedavi edildiği gösterilmiştir. Plazmaferez, siklofosfamid, siklosporin, interferon, mikofenolat mofetil, rituksimab gibi immunosupresif ajanların tedavi alternatifini oluşturduğu belirtilmiştir (12). Laban ve ark.'nın yaptıkları çalışmada akut intertisyel nefritli ve göz tutulumu olan steroid dirençli DRESS sendromlu bir hastada siklofosfamidle tedavi edildiği bildirilmiştir (13). N-asetil sistein kullanımının özellikle antikonvülzana bağlı DRESS sendromunda ilaç detoksifikasyonunda etkili olduğu ve reaktif metabolitleri sınırlandırdığı gösterilmiştir. Fakat bu ajanla ilgili randomize klinik çalışma bulunmamaktadır (12). Olgumuza metilprednizolon 60 mg/gün tedavisi başlandı, ateş, döküntü ve sistemik semptomların gerilemesiyle haftada bir 8 mg azaltılarak takip önerdik.

Sonuç olarak ani başlayan ateş, makülopapüler erupsiyon ve sistemik semptomları olan olgularda

ilaç öyküsü çok dikkatlice sorgulanmalıdır. Özellikle de sülfonamid ve antiepileptik ilaç kullanımında mutlaka ayırıcı tanıda DRESS sendromu akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 435-449.
2. Harman KE, Morris SD, Higgins EM. Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 364-365.
3. Bayazit EÖ, Nar C. Karbamazepine bağlı ilaç hipersensitivite sendromu. *Turkderm* 2002; 36: 125-128.
4. Kamijima M, Wang H, Yamanoshita O, Ito Y, Xia L, Yanagiba Y, et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes. *J Dermatol Sci* 2013; 72: 218-224.
5. Dinçer D. Dermatolojide İlaç Reaksiyonları. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 179-184.
6. Kumari R, Timshina DK, Thappa DM. Drug hypersensitivity syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 7-15.
7. Erkek E. Kutanöz ilaç reaksiyonları. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 269-316.
8. Choi TS, Doh KS, Kim SH. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant induced pseudolymphoma syndrome. *Br J Dermatol* 2003; 148: 730-736.
9. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T. Reactivation of human herpesvirus family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155: 344-349.
10. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 693.
11. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 561-572.
12. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 709.
13. Laban E, Hainaut-Wierzbicka E, Pourreau F ve ark. Cyclophosphamide therapy corcorticoresistant drug reaction with eosinophilia and systemicsymptoms (DRESS) syndrome in a patient with severe kidney and eye involvement and Epstein-Barr virus reactivation. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: e11-4.