



İjlal Erturan,
Pınar Yüksel Başak

Allopürinölün İndüklediği Dress Sendromu Olgusu

A Case of Allopurinol Induced Dress Syndrome

Özet

Allopürinölün indüklediği DRESS sendromu eozinofili ve sistemik semptomlarla karakterize hayatı tehdit edici ciddi bir ilaç reaksiyonudur. Bu makalede iki haftalık allopürinöl tedavisi sonrasında makülopapüler döküntü ve sistemik semptomlar ile DRESS sendromu tanısı alan 65 yaşında bir kadın hasta sunuldu. Olgunun tüm semptom ve laboratuvar değerleri metilprednizolon tedavisi ile tamamen geriledi. Literatür araştırmasında renal fonksiyon bozukluğu olanlarda ve ileri yaşta allopürinöl metabolitinin atılımının yavaşladığı ve ilaç toksisitesinin arttığı bilgisine ulaşılmıştır. Olgu renal fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda allopürinöl kullanımına bağlı gelişebilecek toksik ilaç reaksiyonuna karşı dikkatli olunması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Allopürinöl, ilaç toksisitesi, hipereozinofili

Abstract

Allopurinol induced DRESS syndrome is a life threatening serious drug reaction characterized by eosinophilia and systemic symptoms. We report here a case of a 65-year-old woman who developed maculopapular rash and systemic symptoms after two weeks treatment with allopurinol and was diagnosed as DRESS syndrome. The patient responded to administration of methylprednisolone with complete resolution of symptoms and improvement of laboratory abnormalities. According to the information obtained from the literature, metabolite excretion of allopurinol has slowed down in patients with advanced age and impaired renal functions. This is an important case in terms of caution against toxic drug reaction due to allopurinol treatment in elderly patients with renal dysfunction.

Key words: Allopurinol, drug toxicity, hypereosinophilia

Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Dermatoloji
Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

İjlal Erturan
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Dermatoloji Anabilim
Dalı, Isparta, Türkiye
Tel.: +90 505 283 52 69
E-posta: ijaleraturan@yahoo.com.tr
Geliş Tarihi/Submitted: 15.06.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2012

**Bu olgu XXIII. Ulusal Dermatoloji
kongresinde poster olarak
sunulmuştur.**

©Telif Hakkı 2013 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Sayın Editör,

Allopürinol kullanan hastaların %0.4'ünde ateş, deri döküntüsü, eozinofili ve sistemik semptomlar ile karakterize allopürinol hipersensitivite sendromu (AHS) olarak adlandırılan ciddi bir ilaç reaksiyonu gözlenmektedir. Deride makülopapüler döküntü ve özellikle göz çevresinde yoğunlaşan yüz ödemi karakteristiktir. Son yıllarda allopürinol dışında aromatik antikonvülzanlar başta olmak üzere bazı ilaçlarla da AHS benzeri ilaç reaksiyonu gelişimi bildirilmiş ve bu durum DRESS sendromu olarak adlandırılmıştır (1, 2). Allopürinol hipersensitivite sendromunda ilaçlarla indüklenen DRESS sendromu ile ortak klinik ve laboratuvar özellikler gözlemlendiği için günümüzde bu hastalar da DRESS sendromu başlığı incelenmektedir. Allopürinol hipersensitivite sendromu (allopürinolün indüklediği DRESS sendromu) tanı kriterleri ilk kez 1968 yılında Singer ve Wallace tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1) (3).

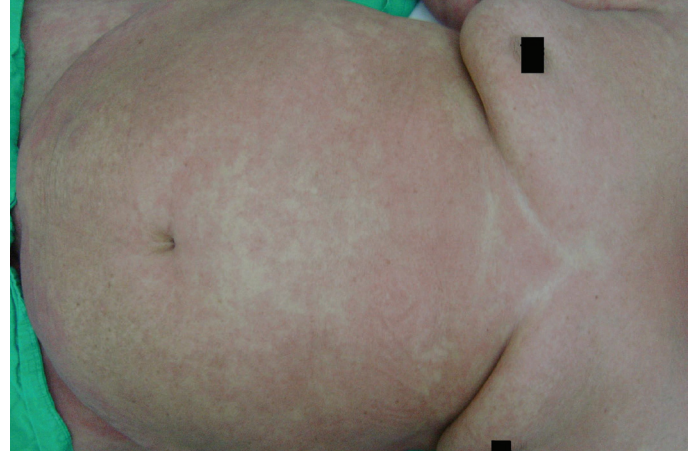
Kronik böbrek yetmezliği (KBY) öyküsü olan 65 yaşında kadın hasta ateş (39°C), tüm vücutta kızamık döküntüleri, kollarda ve yüzde şişlik şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Öyküsünden, bir ay önce hiperürisemi sebebi ile allopürinol tedavisi başladığı ve yaklaşık 15 gün sonra ateş ile birlikte yüzde, kollarda, sırtta ve göğüs ön yüzünde kızamık döküntüleri ve yüzde yaygın şişlik oluştuğu için allopürinol tedavisinin kesildiği öğrenildi. Dermatolojik muayenesinde yüz ve sırtta daha az olmak üzere gövde ön yüzü, her iki kol, uyluk ve bacakta eritemli makülopapüler döküntüsü (Resim 1) ve dikkat çekici olarak yüzde yaygın ödemi mevcuttu (Resim 2). Periferik lenf nodu muayenesi normaldi.

Olgunun gelişinde yapılan laboratuvar tetkikleri Tablo 2'de özetlendiği şekilde idi. Yatışının ilk günlerinde ateşinin yüksek seyretmesi üzerine hasta enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek ateş etyolojisi açısından araştırıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerlerinde yükseklik saptanan ve farenksi hiperemik olarak değerlendirilen olguda farenjit ve sinüzite yönelik 10 gün süreli sülbaktam-ampisilin tedavisi verildi. Tedavi sonunda ESH ve CRP değerleri gerilerken ateş yüksekliği devam etti. Gama-glutamil transferaz (GGT) düzeyleri allopürinol kullanmaya başlamadan önceki (10U/L) değerinden yüksek olup, normal değerlerin biraz üzerinde seyrediyordu. Periferik yaymasında kan eozinofil oranının %25.2 olduğu ve aktif lenfositlerin bulunduğu izlendi. Alınan biyopsi örneğinde yüzeysel dermiste ve perivasküler alanda lenfosit ve eozinofillerden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonu izlenen olguda klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde allopürinol kullanımına bağlı DRESS sendromu düşünüldü.

DRESS sendromu 1-8 hafta içinde gelişir ve mortalitesi %8-10 arasında değişir. En erken gelişen bulgu ilaç bırakıldıktan sonra bile haftalar sürebilen yüksek ve dirençli ateştir. Olguların yaklaşık %90'ında ateşin birkaç gün sonrasında öncelikle gövdeden başlayıp yüze ve daha sonra ekstremitelere yayılan makülopapüler tarzda döküntü ve yüz ödemi gözlenmektedir (4, 5). Olguda allopürinol tedavisi kullanımı sonrasında ilk ortaya çıkan bulgu ateş olup 38 °C'den yüksek seyrediyordu. Ateş antibiyotiklere dirençli idi ve kortikosteroid tedavisi sonrasında kademeli olarak düştü. Döküntüleri makülopapüler tarzda ve gövdeden başlayıp yüz ve ekstremitelere yayılma özelliği göstermekte idi.

Döküntülere ek olarak yüzde özellikle göz çevresinde olmak üzere dikkat çekici ödemi mevcuttu.

DRESS sendromu başta karaciğer ve böbrek olmak üzere iç organları etkileyebilmektedir. Olguların yarısında karaciğer enzimlerinde hafif yükselme ile birlikte eozinofili ve atipik



Resim 1. Gövde ön yüzünde yerleşmiş ve yer yer birleşme eğilimi gösteren makülopapüler döküntüler



Resim 2. Allopürinol kullanımı sonrasında gelişmiş karakteristik yüz ödemi



Resim 3. Kortikosteroid tedavisi sonrasında gerilemiş yüz ödemi

Tablo 1. Singer ve Wallace tarafından belirlenmiş, allopürinol hipersensitivite sendromu (AHS) tanı kriterleri (9)

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 makülopapüller, toksik epidermal nekrolizis, eritema multiforme, ekfoliyatif dermatit
b) Minör kriterler
I. Ateş
II. Lökositoz
III. Eozinofli

Tablo 2. Olgunun laboratuvar değerlerinin normal değerler ile karşılaştırılması

Laboratuvar değişkenleri	Hasta değeri	Referans aralığı
Tam kan sayımı (WBC),103/µL	8,8	5,2-12,4
Eozinofil %,	20,6	0-0,5
Hemoglobin (Hb) g/dl	12,1	13,6-17,2
Sedimentasyon (ESR), mm/hg	41	2-20
C-reaktif protein (CRP), mg/dl	84	3,20-6
Üre, mg/dl	76	10-40
Üre nitrojen düzeyi (BUN), mg/dl	43,5	5-18
Alanin aminotransferaz (ALT), U/L	13	0-34
Aspartat aminotransferaz (AST), U/L	12	0-31
Gama-glutamil transferaz, (GGT), U/L	44	9-39

lenfositler başta olmak hematolojik anormallikler bildirilmiştir (4, 6). Olgunun karaciğer fonksiyon testlerinden GGT hafif üst sınırdaki olup allopürinol kullanımı öncesi değerinden 4 kat yüksek seyrediyordu. Periferik yaymasında ciddi eozinofili ve aktif lenfositler dışında herhangi bir anormallik saptanmadı.

Allopürinol aktif metaboliti oksipürinolün birikerek immünolojik reaksiyonları uyardığı ve dokulara karşı antikor oluşumunu sağlayarak doku hasarına sebep olduğu öne sürülmüştür. Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda ve yaşla birlikte bu metabolitin atılımının yavaşlamakta ve allopürinol toksisitesi artmaktadır (7). Olgumuzun 65 yaşında ve kronik böbrek yetmezliği hastası olması allopürinol toksisitesini artırmış olabilir.

DRESS sendromunda henüz standardize olmuş bir tedavi bulunmamakla birlikte, öncelikle reaksiyondan sorumlu

ilaç kesmek gerekmektedir. Sistemik kortikosteroidler organ hasarından sorumlu gibi gözükken eozinofil birikimini önlemektedir (8). Olguya metilprednizolon 40 mg/gün tedavisi başlandı. Tedaviden dramatik yarar görerek yüz ödemi (Resim 3) ve diğer şikayetlerinin gerilemesi üzerine, metilprednizolon dozu kademeli olarak 2 hafta içinde 10 mg/gün'e düşülerek taburcu edildi. Taburculuk sonrası metilprednizolon (10 mg/kg) tedavisi 2 ay içinde sonlandırılan olguda 1 yıl süre ile poliklinikten yapılan takiplerinde DRESS sendromuna yönelik herhangi bir klinik ve laboratuvar bulgusuna rastlanmadı. Olgu, allopürinol kullanan yaşlı ve kronik böbrek yetmezlikli bireylerde deri döküntüsü, eozinofili ve sistemik semptomlar ile karakterize DRESS sendromu açısından dikkatli olunması ve şüphelenilen vakaların vakit kaybetmeden değerlendirilip tedavi başlanması açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol* 2008;47:853-60.
2. Yılmaz EA, Özmen S, Tuğgun N, ve ark. Lamotrijin ilişkili Dress sendromu: bir vaka sunumu. *Çocuk Dergisi* 2009;9:142-6.
3. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986;29:82-7.
4. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, et al. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005;72:82-5.
5. Hassan S, Wetz R, Zouein E. Allopurinol causing drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a challenging diagnosis. *Int J Gen Med* 2011;4:789-92.
6. Velema MS, Voerman HJ. DRESS syndrome caused by nitrofurantoin. *Neth J Med* 2009;67:147-9.
7. Shalom R, Rimbroth S, Rozenman D, et al. Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome: pathophysiology and treatment. *Ren Fail* 2008;30:327-9.
8. Yüksek J, Sezer E. Atipik ilaç erupsiyonları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2008;18:85-90.