



# Temozolamid Kullanan Hastada Geç Tip İlaç Erüpsiyonu İçin Başarılı Desensitizasyon Protokolü

## Successful Rapid Desensitization Protocol for Delayed Type Drug Eruption in a Patient Using Temozolamide

Ahmet KAN<sup>1</sup>, Meltem AKGÜL<sup>2</sup>, Arzu BAKIRTAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Pediatric Allergy and Asthma, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Pediatrics, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

### ÖZ

Klasik olarak ilaçlara bağlı erken tip hipersensitivite reaksiyonlarında uygulanmasına rağmen geç tip reaksiyon nedeniyle yapılan hızlı desensitizasyon olgu bildirimlerinin sayısı da artmaktadır. Temozolamid malign glioma tedavisinde kemoterapi amaçlı kullanılan bir ilaçtır. Temozolamid kullanımı sonrası geç erüpsiyon gelişen olguda hızlı desensitizasyon tedavisi başarılı şekilde uygulanmıştır. Bu olgu, hızlı desensitizasyon protokolünün gecikmiş tip ilaç reaksiyonu gelişen hastalarda alternatif güvenli ve etkili tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Geç tip ilaç reaksiyonu, hızlı desensitizasyon, temozolamid hipersensitivitesi, ilaç erüpsiyonu

**Geliş Tarihi:** 18/11/2016 • **Kabul Tarihi:** 05/06/2017

### ABSTRACT

Despite rapid desensitization protocols classically applied to immediate hypersensitivity reactions, the number of case reports of rapid desensitization in delayed hypersensitivity is gradually increasing. Temozolamide is a chemotherapeutic agent used in the treatment of malignant glioma. The rapid desensitization protocol was performed successfully in a case with delayed skin eruptions after temozolamide treatment. This case shows that the rapid desensitization protocol can be an alternative safe and effective choice of treatment for delayed hypersensitivity reactions.

**Key words:** Delayed hypersensitivity, rapid desensitization, temozolamide hypersensitivity, drug eruption

**Received:** 18/11/2016 • **Accepted:** 05/06/2017

### GİRİŞ

Bazı ilaçlarla geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları klinik pratikte sıklıkla görülmektedir. Çoklu dozda kemoterapi ilaçlarıyla tedavi hastaların duyarlanmasına neden olmakta, tekrarlayan kullanımlar sonucunda aşırı duyarlılık reaksiyonları ve hatta ölüm görülebilmektedir (1). Bazen bu tip reaksiyonların geliştiği olgularda reaksiyona neden olan ilaçların kullanımı zorunluluk haline gelmektedir ve kesin alternatif başka bir tedavi seçeneği olmadığı için, ilaca tolerans gelişimi sadece desensiti-

zasyon yapılarak sağlanabilmektedir (2). Klasik olarak erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında uygulanmasına rağmen farklı gruptan ilaçlarla geç tip reaksiyon nedeniyle yapılan hızlı desensitizasyon olgu bildirimlerinin sayısı zaman geçtikçe artmaktadır.

Temozolamid, malign glioma (glioblastome multiforme, anaplastik astrositom) standart tedavisinde ve rekürrens veya progresyon gösteren hastalarda kullanımı onaylanmıştır (3). Bu ilaca karşı allerjik reaksiyonlar sıktır fakat Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis

veya anafilaksi gibi ağır cilt aşırı duyarlılığı nadir görülmektedir ve izole olgu serileri olarak bildirilmiştir (4,5). Literatür incelendiğinde Temozolamide bağlı gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında hızlı desensitizasyonun erişkin hastalarda uygulandığı görülmüştür (2,6) ancak çocuklarda nadir olgu raporları şeklinde bildirimler de bulunmaktadır. (7). Bu raporda temozolamid kullanımı sonrası geç erüpsiyon gelişen çocuk olguda başarılı desensitizasyon protokolünün sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU

14 yaş kız hasta, glioblastome multiforme nedeniyle opere olduktan sonra hastaya kemoterapi amaçlı oral temozolamid ve radyoterapi tedavileri başlandı. Hasta 33 seans radyoterapi ve 50 gün 200 mg/gün oral temozolamid tedavisi aldı. Herhangi bir döküntü ve hipersensitivite reaksiyonu olmadı. İkinci kür temozolamid tedavisinin mevcut protokole uyularak 5 gün tedavi sonrasında 23 gün ara verilerek 28 günlük sikluslar halinde verilmesi planlandı. 200 mg/gün 5 gün tedavi aldığı son dozdan yaklaşık 15 gün sonra hastanın yüzünde ve kulaklarında başlayıp sonra tüm vücuduna yayılan makülopapüler döküntüleri oldu. Mukozal tutulumu yoktu. Antihistaminik kullanan hastanın döküntülerinde artış olması nedeniyle Çocuk Allerji bölümümüze konsülte edildi. Fizik muayenesinde vücutta yaygın kırmızı papüler tarzda döküntüleri mevcuttu, diğer fizik muayene bulguları normaldi (Şekil 1). Deri biyopsisi histopatolojik incelemesinde epidermiste fokal parakeratoz erozyon alanları, interselüler ödem ve spongiöz, ayrıca dermiste eozinofillerin eşlik ettiği mononükleer inflamasyon saptandı. Histokimyasal çalışmalarda AB/PAS ile dermal kollajen lifleri arasında

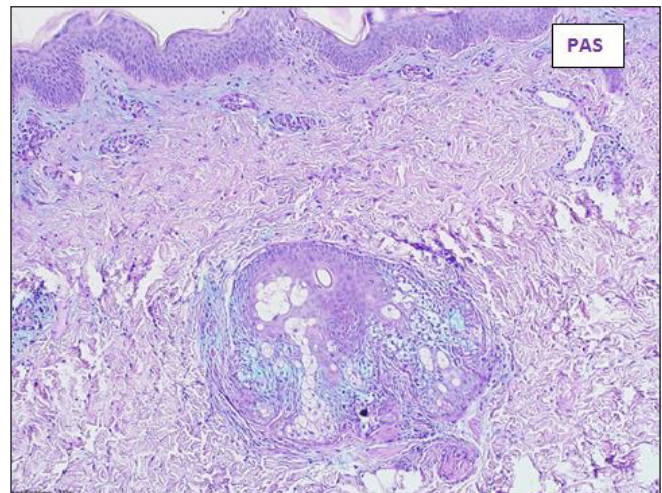


**Şekil 1.** Hastanın cilt döküntülerinin görünümü.

ve kıl folliküllerinde mürin birikimi saptandı. Eşlik eden eozinofiller nedeniyle öncelikli olarak ilaç erüpsiyonu olarak raporlandı (Şekil 2). Başvuru sırasında tam kanda eozinofil oranı %14 ve takipte bir hafta sonra bakılan eozinofil oranı % 8.1 saptandı ve eozinofil sayısında yavaş azalma olması nedeniyle mevcut deri bulguları ve patoloji bulgularıyla birlikte temozolamid kullanımına bağlı geç tip hipersensitivite reaksiyonu olarak değerlendirildi. Hastamızın eş zamanlı ya da yakın zamanda kullandığı başka bir tedavi olmadığından, gelişen reaksiyon temozolamid ile ilişkilendirildi. Hastaya desensitizasyon öncesi temozolamid ile patch testi yapıldı (%5 petrolatum ile birlikte sırt bölgesinde yapıldı) ve 48., 72. ve 96. saatte yapılan değerlendirme negatif olarak değerlendirildi. Hastaya alternatif tedavi olmaması nedeniyle telozolamid ile tek günlük hızlı desensitizasyon protokolü başarılı şekilde uygulandı ve 200 mg tedavi edici doza (kümülatif doz) ulaşıldıktan sonra hasta 2-5. günler arasında 200 mg günlük tek doz olacak şekilde tedavisini evde tamamladı ve antihistaminik gerektiren minimal kaşıntı haricinde komplikasyon gelişmedi (Tablo I).

## TARTIŞMA

İlaç hipersensitivitesi hastaların tedavilerinin devamlılığının sağlanmasında önemli bir engel oluşturabilmektedir; bu durum özellikle alternatif tedavinin olmadığı durumlarda hem hastaları hem de doktorları çaresiz durumda bırakabilmektedir. Kistik fibrosis hastalarında antibiyotiklere karşı ya da AIDS hastalarında sulfonamidlere karşı gelişen hipersensitivite durumlarında uygulanan desensi-



**Şekil 2.** AB/PAS ile dermal kollajen lifleri arasında ve kıl folliküllerinde mürin birikimi.

**Tablo I. Temozolamid ile yapılan hızlı desensitizasyon protokolü**

Doz, mg	Volüm	Süre
1. gün (hastanede)		
10	1 kapsül	0. dk
20	1 kapsül	30. dk
40	1 kapsül	60. dk
50	1 kapsül	90. dk
80	1 kapsül	120. dk
Total doz: 200 mg		
2-5. gün		
200 mg	1 kapsül	

tizasyon protokollerinin başarı oranı yüksektir (8, 9). Yine de başarı oranları ilacın türüne, hastanın klinik durumuna ve uygulanan protokole bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak yavaş uygulanan desensitizasyon protokollerin daha başarılı olduğu görülmektedir. Bu nedenle, uygulanacak protokol hastanın kliniğine ve karşı reaksiyon gelişen ilacın türüne göre belirlenmelidir (10).

Hızlı desensitizasyon, ilaçlara bağlı immünglobulin Ig-E ve non-Ig E aracılı reaksiyonlarda ilk seçenek olarak uygulanabilir. Erken tip hipersensitivite reaksiyonlarında sağlanan bu geçici desensitizasyon tablosu bazı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak, TMP-SMX gibi ilaçlarına bağlı gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında başarılı hızlı desensitizasyon protokolleri belirlenmesine rağmen, bu desensitizasyonun başarısını açıklayacak bir patofizyoloji oluşturulamamıştır. Teraki ve Shiohara'nın (11) yayınladığı allopurinole bağlı gelişen fiks ilaç erupsiyonunda başarılı desensitizasyon yapılan hastadan alınan desensitizasyon öncesi ve sonrasındaki T hücrelerinin alt grupları incelendiğinde, desensitizasyon öncesi dönemde CD 8 + T hücreleri baskın hücre iken, desensitizasyon sonrası CD25+ CD4+ düzenleyici (regülatör) T hücrelerinin baskın hale geçtiği saptanmıştır. Bu düzenleyici hücrelerin CD8+ T hücrelerinin etkin fonksiyonunu baskıladığı ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda hücre-hücre ilişkisini etkilediği ve/veya sitokin salınım regülasyonu yaptığı ve desensitizasyonda anahtar rol oynadığı düşünülmüştür. Malignitelerde kullanılan tedavi protokollerinde aynı kemoterapötiklerin tekrarlayan uygulamaları sonrasında gelişen duyarlanma nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişmesi nadir olmayıp, tedavi sürecinde önemli bir engel teşkil etmektedir. Castells ve ark.nın (12) 413 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada sisplatin, karboplatin, paklitaksel ve

rituksimab gibi kemoterapötiklere karşı gelişen erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında standardize edilen 12 basamaklı hızlı desensitizasyon protokollerinde başarılı sonuçlar alınmıştır.

Sonuç olarak, biz temozolamid kullanımına bağlı geç tip hipersensitivite reaksiyonu saptanan ve alternatif tedavisi olmayan hastamıza başarılı şekilde tek günlük hızlı desensitizasyon protokolü uyguladık. Hasta yaklaşık 5 kür temozolamid tedavisine mevcut protokolle devam etti ve herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Olgumuzda, eş zamanlı ya da yakın zamanda kullandığı medikal başka bir tedavi uygulanmadığından gelişen reaksiyon temozolamid ile ilişkilendirildi. Aynı zamanda, mukozal tutulumu olmaması sebebiyle ve patolojik bulgularıyla birlikte Stevens-Johnson sendromu ve DRESS skoru '0' olduğundan dolayı DRESS tanıları düşünülmüdü. Olgumuz, hızlı desensitizasyon protokolünün gecikmiş tip ilaç reaksiyonu gelişen hastalarda güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir. Temozolamid kullanımına bağlı geç tip hipersensitivite reaksiyonu saptanan ve benzer protokollerin uygulandığı olgularda da başarılı sonuçlar alınmıştır (2,7,13). Bu nedenle geç tip ilaç reaksiyonlarında seçilmiş olgularda hızlı desensitizasyon protokolünün uygulanabileceğine inanmaktayız.

#### KAYNAKLAR

1. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141.
2. Alonso-Llamazares A, Vega-Castro A, Beitia-Mazuecos JM, Mateo-Borrega B, Cardenas-Contreras R. Rapid desensitization with temozolomide in patients with delayed maculopapular rash. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 448-9.
3. Temozolomide prescribing information. Erişim tarihi: 14 Mart 2017. FDA: Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/021029s012lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021029s012lbl.pdf).
4. Sarma N. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap due to oral temozolomide and cranial radiotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2009;10: 264-7.
5. Wiemels JL, Wilson D, Patil C, Patoka J, McCoy L, Rice T, et al. Ig E, allergy and risk of glioma: Update from the San Francisco Bay area adult glioma study in the temozolamid era. *Int J Cancer* 2009; 125: 680-7
6. Divekar R, Butterfield J, Maddox D. Successful rapid desensitization to temozolomide: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 545-6.
7. Sancaklı O, Tuncel T, Oniz H, Atabay B, Ozdogru E, Turker M. successful desensitization in a pediatric patient with delayed-onset hypersensitivity reaction against temozolomide. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* 2015;28:72-3.

8. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Clin Infect Dis* 2014;58:1140-8.
9. Piketty C, Gilquoin J, Kazatchkine M. Desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with HIV infection. *Ann Med Interne* 1996; 147:327-30.
10. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al; ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013; 68: 844-52.
11. Teraki Y, Shiohara T. Successful desensitization to fixed drug eruption: The presence of CD25+CD4+ T cells in the epidermis of fixed drug eruption lesions may be involved in the induction of desensitization. *Dermatology* 2004; 209:29-32.
12. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 574-80.
13. Clayton E, Madamba J, Kong XT, Braskett M. Successful desensitization protocol for delayed cutaneous eruption to temozolamide. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:626-8.