



Valproik asit ve lamotrijin kullanımına sekonder gelişen Steven-Johnson sendromu: Kombine antiepileptik kullanımı ne kadar güvenli?

Steven-Johnson syndrome caused by concomitant use of valproic acid and lamotrigine: how safe is combined antiepileptic drug usage?

Ömer Faruk ELMAS¹, Okan KIZILYEL¹, Mustafa GÖRGÜN², Mahmut Sami METİN³, Mustafa ATASOY¹

¹ **Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye**
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

² **Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye**
Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

³ **Afsin Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye**
Clinic of Dermatology, Afsin State Hospital, Kahramanmaraş, Turkey

ÖZ

Sıklıkla ilaçlara bağlı olarak gelişen ve mukokütanöz bir cilt reaksiyonu olan Steven-Johnson sendromu, nadir olarak görülen fakat hayatı tehdit edebilen bir tablodur. Etyolojide suçlanan ilaçların başında sülfonamidler, antikonvülzanlar, salisilatlar, penisilin, ampisilin ve izoniazid gelmektedir. İlaçlar dışında herpes simpleks virüs, streptokok, adenovirüs ve mikoplazma gibi infeksiyöz mikroorganizmalar tetikleyici rol oynayabilmektedir. Epilepsi tanısıyla bir yıldır valproik asit tedavisi alan ve herhangi bir döküntü şikayeti olmayan altı yaşında kız hasta, tedavinin lamotrijin ile kombine edilmesinden üç hafta sonra, deri ve mukozalarda akut olarak başlayan, yaygın vezikülobüllöz lezyonlarla başvurdu. Tablonun nadir görülmesi ve kombine antiepileptik kullanımının ciddi mukokütanöz ilaç reaksiyonlarını tetikleyebileceğini vurgulamak için olgumuzu sunuyoruz.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:97-99*)

Anahtar kelimeler: Lamotrijin, Steven-Johnson, valproik asit

Geliş Tarihi: 23/08/2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 18/09/2014

ABSTRACT

Steven-Johnson syndrome is a rare but life-threatening mucocutaneous adverse reaction that usually caused by drugs. Sulfonamides, anticonvulsants, salicylates, penicilline, amoxicilline and isoniazid are the most accused drugs. Beside medications, some infectious microorganism such as herpes simplex virus, streptococci, adenovirus and mycoplasma may play a role in triggering. A six years old girl patient presented with acute onset and widely distributed mucocutaneous vesiculobullous lesions. She had been under valproic acid treatment for one year because epilepsy and she had not any complaint of rash. Lesions appeared three weeks after combination of lamotrigine with valproic acid. We have reported this rare clinical entity to emphasize probable serious mucocutaneous reactions caused by combined antiepileptic usage.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:97-99*)

Key words: Lamotrigine, Steven-Johnson, valproic acid

Received: 23/08/2014 • **Accepted:** 18/09/2014

GİRİŞ

Steven-Johnson sendromu (SJS), nadir görülen fakat hayatı tehdit edici bir tablo haline dönüşebilen reaktif bir dermatozdur. Etiyolojide suçlanan faktörlerin başında ilaçlar gelmektedir. Biz burada valproik asit ve lamotrijinin kombine kullanımı sonrası gelişen bir SJS olgusu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Altı yaşında jeneralize tonik klonik epilepsi tanılı kız çocuğu, ani başlayan ve hızlı bir şekilde ilerleyen, tüm vücutta döküntü şikayetiyle başvurdu. Hastanın öz geçmişinde epilepsi tanısı dışında ek bir özellik yoktu. Bir yıldır valproik asit tedavisi alan ve bu süre zarfında herhangi bir dermatolojik şikayeti olmayan hastada tedavi, nöbetlerin kontrol altına alınamaması nedeniyle lamotrijin ile kombine edilmişti. Üç hafta sonrasında akut olarak başlayan yaygın döküntü ve ağızda yara şikayeti ile başvuran hastanın dermatolojik muayenesinde tüm vücutta ve mukozalarda yaygın hemorajik vezikülobüllöz lezyonlar mevcuttu (Resim 1). Rutin tam kan sayımında nötrofilik lökositöz dışında anlamlı bir bulgu yoktu ve biyokimyasal incelemeler normal sınırlardaydı. Olgumuzda herhangi bir infeksiyon tespit edilmedi. Viral ve bakteriyel seroloji tümüyle normal olarak değerlendirildi. Hastaya ilaca sekonder SJS tanısı konuldu. İlaçlar kesildi. Hastaya 0.5 mg/kg sistemik metilprednizolon, antihistaminik ve topikal pansuman tedavileri başlandı. Takibinde steroid dozu tedricen düşürülen hastada üç hafta sonunda belirgin klinik iyileşme gözlemlendi (Resim 2).

TARTIŞMA

SJS nadir görülen fakat hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilen, deri ve mukozaların tutulduğu, epidermal ayrışma ile karakterize bir sendromdur. Hastalığın etyolojisinde birçok faktör suçlanmış olmasına rağmen en



Resim 1. Yüzde, dudak mukozasında ve gövde ön yüzünde vezikülobüllöz lezyonlar.



Resim 2. Tedavi sonrası üçüncü haftada belirgin klinik iyileşme.

sık neden başta antiepileptik, antibiyotik ve analjezikler olmak üzere ilaçlardır. Antiepileptik ajanlar içerisinde SJS etyolojisinde en sık suçlananlar karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve lamotrijindir. SJS, infeksiyonların neden olduğu bir hipersensitivite reaksiyonu şeklinde de prezente olabilir. Suçlanan infeksiyon ajanlarının başında ise herpes virüsler ve mikoplazma gelmektedir^[1,2]. Antiepileptik ajanlara sekonder gelişen SJS sıklıkla tedavi başlangıcından 2-8 hafta sonra ortaya çıkar^[3]. Lamotrijin nedenli SJS'nin oluş mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda iki hipotez öne sürülmüştür. İmmünolojik hipotez, ilaç metabolitlerinin haptan rolü oynayarak T hücre aracılı immünolojik reaksiyon ve sitotoksitesiteye neden olduğunu varsaymaktadır. Bu hipotez epidermiste CD8+ T hücre infiltrasyonunun gösterilmesi ve bir takım immünohistolojik araştırmalarla desteklenmiştir^[1,4]. Diğer bir hipotez ise tabloyu, valproik asidin glukoronid inhibisyonu yoluyla lamotrijinin metabolizasyonunu bloke ettiği, bunun lamotrijinin serum seviyesinde artışa yol açtığı ve bu durumun da toksik metabolit birikimine neden olarak deri reaksiyonlarını tetiklediği şeklinde açıklar^[5]. Hastamız bir yıldır valproik asit kullanıyordu ve herhangi bir döküntü şikayeti olmamıştı. Bu durum valproik asidi etyolojik anlamda geri planda bırakıyordu. Tablonun tedaviye lamotrijin eklendikten sonra ortaya çıkması valproik asidin, lamotrijinin olası SJS advers etkisini potansiyalize ettiği görüşünü desteklemektedir. Guberman ve arkadaşları lamotrijine bağlı ciddi advers reaksiyon oranının çocuklarda erişkinlere göre üç kat fazla olduğunu ve tedavinin valproik asitle kombine edilmesi durumunda bu oranın arttığını ifade etmişlerdir^[6].

Sonuç olarak; kombine antiepileptik kullanımı gerektiren durumlarda, özellikle de pediatrik olgularda ciddi

deri reaksiyonları açısından çok dikkatli olunmalıdır. Lamotrijin ve valproik asit kombinasyonundan özellikle kaçınılmalı ve lamotrijinin serum düzeyleri monitörize edilmelidir. Antiepileptik tedavi altındaki hastalar olası deri reaksiyonları açısından bilgilendirilmeli ve ciddi reaksiyon durumunda ilaca devam etmemeleri önerisinde bulunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Borchers AT, Lee JF, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev* 2008;7:598-605.
2. Dahl MV. Reactive erythemas. In: Orkin M, Maibach HI, Dahl MV (eds). *Dermatology*. Appleton & Lange, Norwalk, 1990:422-36.
3. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64:1134-8.
4. Sachs B, Rönna AC, von Schmiedeberg S, Ruzicka T, Gleichmann E, Schuppe HC. Lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome: demonstration of specific lymphocyte reactivity in vitro. *Dermatology* 1997;195:60-4.
5. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000;55:588-91.
6. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999;40:985-91.