

# Hidroksiklorokine bağlı Stevens-Johnson sendromlu olgu

## Stevens-Johnson syndrome: a case due to hydroxychloroquine

Rabia Bilge ÖZGÜL ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Ferda BILGİR<sup>1</sup>, Timur PIRILDAR<sup>2</sup>, Cengiz KIRMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye  
Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

<sup>2</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye  
Division of Romatoloji, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

### ÖZ

Stevens-Johnson sendromu sıklıkla ilaçlara bağlı olarak gelişen nadir, fakat hayatı tehdit edebilen mukokütanöz bir deri reaksiyonudur. Ölüm nedenleri en sık sepsis, gastrointestinal sistem kanaması ve sıvı-elektrolit dengesizliğidir. Bu makalede bağ doku hastalığı nedeniyle hidroksiklorokin kullanımı sonrası vücutta yaygın maküler döküntü meydana gelen hidroksiklorokine bağlı Stevens-Johnson sendromu tanısı almış bir olgu sunulmuştur.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:123-127*)

**Anahtar kelimeler:** Stevens-Johnson sendromu, hidroksiklorokin

Geliş Tarihi: 28/11/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 14/01/2013

### ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome is a rare but life-threatening mucocutaneous skin reaction that is often caused by drugs. The most common causes of mortality are sepsis, gastrointestinal bleeding and fluid-electrolyte imbalance. In this article, a patient with Stevens-Johnson syndrome due to hydroxychloroquine is reported.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:123-127*)

**Key words:** Stevens-Johnson syndrome, hydroxychloroquine

Received: 28/11/2012 • Accepted: 14/01/2013

### GİRİŞ

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) sıklıkla ilaç hipersensitivitesiyle tetiklenen ve yüksek mortalitesi olan acil bir hastalıktır. Etyolojisinde ilaç dışında infeksiyonlar, maligniteler ve bağ dokusu

hastalıkları gibi çok çeşitli faktörler de vardır<sup>[1]</sup>. Klinik olarak, deri dekolmanı < %10 ise SJS, > %30 ise TEN, %10-30 ise SJS-TEN çakışması olarak değerlendirilir<sup>[2]</sup>. SJS'nin bazı ilaçlarla daha sık görüldüğü bildirilmektedir [örn. antiepileptik ajanlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve lamotrijin), antibakteriyeller, antiinfla-

matuvarlar ve allopürinol gibi<sup>[3]</sup>. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalara göre SJS/TEN'in gelişme riski ilaç başlangıcından sonraki ilk sekiz haftada en yüksek düzeydedir, sonra risk giderek azalır<sup>[4]</sup>.

Hidroksiklorokin bağ doku hastalıkları ve romatoid artrit tedavisinde düşük toksisitesi ve immünsüpresif etkisi olmaması nedeniyle yaygın kullanılan bir ilaçtır<sup>[5]</sup>. Gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk, kulak çınlaması, retinopati, deri döküntüleri ve özellikle güneş gören yerlerde pigmentasyonlar şeklinde hafif yan etkileri bildirilmiştir<sup>[6]</sup>. Bu yaygın yan etkiler dışında SJS gibi nadir fakat ciddi yan etkiler de görüldüğü bildirilmiştir<sup>[7,8]</sup>. Bu yazıda, hidroksiklorokine bağlı gelişen Stevens-Johnson sendromlu bir olgu sunulmaktadır.

#### OLGU SUNUMU

Kırk dokuz yaşında kadın hasta tüm vücutta yaygın kaşıntı ve kızarıklık şikayetiyle hastanemize başvurdu. Hikayesinde bir ay önce sağ dizde ağrı, şişlik, dizi hareket ettirememesi ve el parmak eklemlerinde şişlik şikayetleri nedeniyle romatoloji polikliniğine başvurduğu ve bağ dokusu hastalığı tanısı aldığı öğrenildi. Metilprednizolon 2 mg/gün oral ve hidroksiklorokin 200 mg/gün oral olarak düzenlenen tedaviyi 19 gün kullanmış. Polikliniğimize gelmeden önce başka bir hastaneye yedi gün önce kaşıntı, kırgınlık ve subfebril ateş şikayetiyle başvurmuş ve ilgili doktor tarafından kullanmakta olduğu ilaçları kesilmiş. Hastanın tüm vücutta kaşıntı, önce ağız içinde şişlik ve kırmızılık, daha sonra eller, ayaklar ve yüzde şişlik oluşmuş. Bu şikayetlerle başka bir poliklinikte başlanan metilprednizolon 40 mg/gün tedavisini üç gün kullanıp polikliniğimize başvuran hasta hidroksiklorokine bağlı SJS düşünülerek tedavi için hastaneye yatırıldı. Muayenesinde ekzantematöz deri döküntüleri, ağız içi mukozal hasar ve ciddi konjunktivit şikayetleri mevcuttu. Yatışı yapıldığı gün hastanın vücudunda yaygın maküler döküntü oluştu ve derisi soyulmaya başladı.

Anamnezinde hasta eklem ağrıları için ara sıra apranax tablet ve ağrı kesici merhem kullandığını, bunların dışında bir ilaç almadığını bildirdi. Öz geçmişi ve soy geçmişinde özellik yoktu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde ateş 36.6°C, kan basıncı 120/80 mmHg, kardiyak nabız 74/dakika ve ritmik olarak tespit edildi. Vücutta yaygın deri ile sınırları ayırt edilen anüler etrafı eritemli maküler lezyonları vardı (Resim 1). Ağız içi labial mukozada hasarlı alanlar dışında her iki gözde konjunktivit bulguları gözlenmekteydi. Sağ dizde krepitasyon dışında eklem muayeneleri normaldi. Diğer sistem muayeneleri olağan olarak değerlendirildi.

Yapılan tetkiklerinde; posteroanterior akciğer grafisi normal, romatoid faktör < 10.5 IU/mL (0-15), sedimentasyon hızı: 5 mm/saat, C-reaktif protein 0.9 mg/L (0-0.5), hemogram normal, karaciğer fonksiyon testleri normal, böbrek fonksiyon testleri normal, elektrolitler normal, idrar tahlili normaldi. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Yapılan tetkiklerinde infeksiyon veya malignite bulgusuna rastlanmadı.

Tedavi olarak hastaya mini doz puls metilprednizolon (100 mg intravenöz infüzyon) yanında semptomatik olarak 20 mg/gün setirizin oral olarak başlandı. Üç gün mini doz puls steroid tedavisi ardından günde tek doz intravenöz olarak 60 mg metilprednizolon uygulanmaya devam edildi. On beş günlük steroid uy-



Resim 1. Hastamızın cildindeki lezyonların akut dönemdeki görünümü.

gulaması ardından, tedavi oral yoldan uygulanmaya devam edildi. Tedaviye başlandıktan sonraki 72 saat içinde hastanın mukozal lezyonları geriledi ve hastanın tüm vücut derisinde soyulma meydana geldi. Dermatolojik konsültasyon ardından uygun şekilde deri bakımı da sağlanan hastanın oral metilprednizolon tedavisi standart protokollere uygun olarak azaltıldı.

Akut dönem ardından yapılan sırt bölgesi dermatolojik biyopsi sonucunda, parakeratoz ve dermiste hafif perivasküler ödem dışında patolojik bulgu saptanmadı. Patoloji raporunda önerilen biyopsi tekrarı hastanın lezyonları gerilediği için yapılamadı. Göz konsültasyonu sonucu sağ göz konjunktiva ödemli, kornea saydam, sol göz konjunktiva hafif hiperemik, alt kapak hafif kemotik, kornea saydam olarak değerlendirildi. Önerilen tobrex damla altı saatte bir, tears naturale free altı saatte bir uygulandı. Hastanın bulguları geriledi ve komplikasyon gelişmedi. Yirmi sekiz gün sonra hasta taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Hidroksiklorokine bağlı olarak ortaya çıkan deri reaksiyonları çoğunlukla basit deri döküntüsü, ürtiker ve pigmentasyon şeklindedir<sup>[6]</sup>. Hipersensitivite sendromlarından olan SJS ve TEN ilaçlara bağlı olarak ön planda deri döküntüleriyle karşımıza çıkan ve hastalara acil müdahale edilmesini gerektiren ölüme kadar gidebilecek ağır klinik tablolar oluşturmaktadır. SJS ve TEN etyolojisinde ilaç, infeksiyon, malignite gibi birçok faktör vardır<sup>[1]</sup>.

Olgumuz, hidroksiklorokin kullanımı esnasında ortaya çıkan ciddi deri ve mukoza bulguları nedeniyle SJS olarak değerlendirildi. SJS'de mukokütanöz lezyonlardan 1-14 gün önce ateş, öksürük, nezle hali, kusma, ishal, halsizlik, miyalji ve artralji gibi prodrom semptomları olabilir. Olgumuzda da deri döküntüleri oluşmadan önce subfebril ateş ve kırgınlık şikayetleri ortaya çıkmıştır. SJS'nin karakteristik deri lezyonları en sık gövde ve yüzde difüz, nonpalpal, düz atipik hedef şeklinde lezyonlar ve merkezi nekrotik difüz purpurik maküllerdir<sup>[3]</sup>. Olgumuzda

gövde, sırt, kol ve bacaklarda deri ile sınırları ayırt edilen eritemli maküler lezyonlar tespit edilmiştir (Resim 1). Hastaların yaklaşık %90'ında mukoz membranlar tutulur. Eritematöz, ağrılı erozyonlar en sık ağız mukozasında görülmekle birlikte göz, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem ve respiratuar sistem de sık olarak etkilenir<sup>[9]</sup>. Hastaların yaklaşık %60'ında göz tutulumu mevcuttur. Göz bulguları akut konjunktivitten korneal ülserasyon ve körlüğe kadar değişir<sup>[10]</sup>. Olgumuzda da ağız içinde mukozal lezyonlarla birlikte, sağ göz konjunktiva ödemi ve sol göz konjunktival hiperemi ile seyreden konjunktivit bulguları tespit edilmiştir.

Histopatolojik olarak, yaygın keratinosit apoptozu ve tüm epidermis katlarında nekroz ve ayrılma, immünohistokimyasal boyamalarda epidermiste CD8<sup>+</sup> T lenfosit hakimiyeti görüldüğü bildirilmiştir<sup>[11]</sup>. Hastamızın biyopsi sonucu "parakeratoz ve dermiste hafif perivasküler ödem dışında patolojik bulgu saptanmadı ve biyopsi tekrarı önerilir" şeklindeydi. Hastamızın kliniğimize başvurusundaki gecikme ve tedaviye başlamamızdan bir müddet sonra deri biyopsisi alınabildiği için histolojik bulguların gerilediği ve net histopatolojik bulguların bu nedenle etkilenmiş olabileceği düşünüldü.

Ayırıcı tanıda; ilaca bağlı hipersensitivite sendromu, eritema multiforme minör, herpes simpleks virüs ile ilişkili eritema multiforme, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, ikinci derece yanıklar, jeneralize fiks büllöz ilaç erupsiyonları, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, ödematöz eritrodermi, paraneoplastik pemfigus, ekfoliyatif dermatit, toksik şok sendromu, akut graft versus host hastalığı, fiziksel ve kimyasal yaralanmalar gibi deri reaksiyonları yer alır<sup>[12]</sup>. İlaça bağlı hipersensitivite sendromu tanısı için kütanöz ilaç reaksiyonu, hematolojik bozukluk (1500/mm<sup>3</sup>'ün üzeri eozinofil veya atipik lenfositler) ve sistemik tutulum (lenfadenopati, hepatit, nefrit, pnömoni, kardit) kriterlerinden ikisinin olması gereklidir<sup>[13]</sup>. Olgumuzda ilaca bağlı hipersensitivite sendromu tanısı için gerekli kriterlerden sadece kütanöz

nöz ilaç reaksiyonu bulunmuş, bununla birlikte deri döküntülerine neden olabilecek akut viral infeksiyonlar, vaskülitler, sepsis, malignite bakımından ayırıcı tanısı da serviste yattığı dönemde yapılan tetkikler ve klinik muayeneyle yapılmıştır. Hastanın anamnez, muayene ve tetkik sonuçlarına göre SJS tanısı konulmuştur.

SJS ve TEN hastalarında prognoz büyük ölçüde deri tutulumuna bağlıdır. Bu olgularda tedavide, öncelikle sorumlu ajan bulunarak kesilmesi, hasta TEN ise yanık ünitesine sevk edilerek deri bakımı, elektrolit ve sıvı replasmanı ve infeksiyon mevcutsa kontrolü gibi destekleyici tedavi sağlanmalıdır<sup>[14]</sup>.

SJS tedavisinde kanıt dayalı tedavi bakımından güçlü kanıt olmamasına rağmen yaygın kabul gören yaklaşım, sistemik steroid kullanımınıdır. Ancak bazı yazarlar steroid kullanımını infeksiyonlar ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri ve gastrointestinal kanama komplikasyonu nedeniyle tercih etmemektedirler<sup>[15]</sup>. Kısa süreli 1-2 mg/kg metilprednizolon (60-100 mg/gün) kullanımıyla başarılı uygulamalar bildirilmiştir. Bu sebeple çeşitli çalışmalarda morbiditeyi azaltmak ve hasta prognozunu iyileştirmek için kullanılması tavsiye edilmektedir<sup>[16,17]</sup>. Klinik tablodan sorumlu olabileceği düşünülen hidroksiklorokin bize gelmeden kesilmiş olduğu olgumuzda, öncelikle 100 mg/günlük mini doz puls steroid uygulamasının ardından 60 mg/günlük uygulamayla devam ettik. Klinik stabilite sağlandıktan sonra metilprednizolon oral yolla azalan dozlarda uygulanmaya devam edildi.

TEN gelişmesi durumunda; intravenöz immünglobulin, siklosporin A, siklofosfamid, plazmaferez, tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörü kullanılması önerilmektedir<sup>[1]</sup>. İntravenöz immünglobulinin deri döküntüleri başladıktan 48 saat içinde ve yüksek dozda (3-4 g/kg/gün bölünmüş doz 3 gün) kullanıldığında yararlı olduğu gösterilmiştir<sup>[18]</sup>.

Çoğu olgunun basit deri döküntüleriyle başlaması biz de olduğu gibi SJS tanısı koyarken karşımıza çıkan önemli bir problemdir. Bunun-

la birlikte literatürde hidroksiklorokine bağlı olarak gelişen birkaç SJS olgusu ve fatal bir TEN olgusunun yer alması karşılaşılan her olgu ve tedavi denemesinin bildirilmesinin ne denli önemli olabileceğini ortaya koymaktadır<sup>[7,8,19]</sup>. Bu olgu sunumuyla, çok ender görülen bir klinik tablo olan hidroksiklorokine bağlı SJS'ye dikkat çekmek istedik.

#### KAYNAKLAR

1. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
2. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. London: Elsevier, 2003:291-9.
3. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
4. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999;353:2190-4.
5. Giles JT, Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt M, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:887-96.
6. Yurdakul S. Uzun etkili ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:52-9.
7. Leckie MJ, Rees RG. Stevens-Johnson syndrome in association with hydroxychloroquine treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:473-4.
8. Perez-Ezquerria PR, de Barrio Fernandez M, de Castro Martinez FJ, Ruiz Hornillos FJ, Prieto Garcia A. Delayed hypersensitivity to hydroxychloroquine manifested by two different types of cutaneous eruptions in the same patient. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:174-5.
9. Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J* 2008;84:60-5.
10. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419-36.
11. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16.

12. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:347-52.
13. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:6-11.
14. Palmieri T, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in US burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:87-96.
15. Dalli RL, Kumar R, Kennedy P, Maitz P, Lee S, Johnson R. Toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndrome: current trends in management. *ANZ J Surg* 2007;77:671-6.
16. Koh MJA, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatrics* 2009;21:505.
17. Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, Reichelt B, Steen M. Severe cutaneous adverse reactions emergency approach to non-epidermolytic syndromes. *Intensive Care Med* 2010;36:22-32.
18. Teo L, Tay YK, Liu TT, Kwok C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options. *Singapore Med J* 2009;50:29-33.
19. Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatology* 2001;26:457-8.