

Radyoterapi ve fenitoin birlikte verilmemeli mi? EMPACT sendromu

Should radiotherapy and phenytoin not be given concurrently? EMPACT syndrome

Emek KOCATÜRK¹, Utkan KIZILTAÇ¹, Şule GÜNGÖR¹, Bachar MEMET¹, Tülin YÜKSEL¹

¹ İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of Dermatology, Istanbul Okmeydanı Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ÖZ

EMPACT sendromu, intrakraniyal malignitesi olan hastaların tedavisinde radyoterapi ve antikonvülzanların beraber kullanılmasına sekonder gelişen eritema multiforme benzeri döküntülerle karakterizedir. Epileptik nöbetler intrakraniyal malignitelerin (primer ve metastatik) en sık karşılaşılan komplikasyonu olup, tedavide antikonvülzanlar sıklıkla da fenitoin kullanılmaktadır. Burada metastatik intrakraniyal malignite tedavisi için radyoterapi ile birlikte fenitoin kullanımı sonrası EMPACT sendromu gelişen iki olgu sunulmaktadır.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:175-179*)

Anahtar kelimeler: EMPACT sendromu, fenitoin, ilaç reaksiyonu, intrakraniyal malignite

ABSTRACT

EMPACT syndrome is an erythema multiforme like cutaneous eruption which is seen in patients who receive radiotherapy and phenytoin therapy concurrently for their intracranial malignity. Seizures are the most frequent complication of intracranial malignities (primary and metastatic) which almost always need anticonvulsant therapy. Here, we report two cases of EMPACT syndrome associated with prophylactic use of phenytoin during cranial radiation therapy.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:175-179*)

Key words: EMPACT syndrome, phenytoin, drug reaction, intracranial malignity

Geliş Tarihi: 19/03/2014 • Kabul Ediliş Tarihi: 09/05/2014

Received: 19/03/2014 • Accepted: 09/05/2014

GİRİŞ

EMPACT sendromu (E: Erythema, M: Multiforme associated with, P: Phenytoin, A: And, C: Cranial, radiation, T: Therapy) intrakraniyal malignitesi olan hastalarda, tedavisi için radyoterapi ve antikonvülzanların birlikte kullanılmasına bağlı eritema multiforme benzeri döküntüler gelişmesiyle karakterizedir.

Eritema multiforme (EM), kendi kendini sınırlayan eritema multiforme minör (EM minör) formundan progresif mukokütanöz eritema multiforme majör (EM majör) formuna kadar uzanan geniş bir klinik spektruma sahiptir^[1].

İntrakraniyal maligniteler (primer ve metastatik) sıklıkla nöbet ataklarıyla birlikte seyredir.

Bu sebeple profilaktik amaçlı antikonvülzan kullanımı siktir. Fenitoin kranial malignitesi olan hastalarda en sık kullanılan antikonvülzan olarak karşımıza çıkmaktadır^[2].

Burada metastatik intrakraniyal malignite tedavisi için radyoterapi ve fenitoin tedavisi alımı sonrası EMPACT sendromu gelişen iki olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Elli dokuz yaşında erkek hasta, polikliniği-mize yüzde ve gözde kızarıklık şikayeti ve tüm vücutta yaygın döküntüyle başvurdu. Hastanın

öyküsünden üç ay önce malign melanomun intrakraniyal metastazı nedeniyle opere edildiği, operasyon sonrası beş gün radyoterapi ve ardından beş kür kemoterapi (tamadol) aldığı, ek olarak nöbet profilaksisi için radyoterapi ile eş zamanlı fenitoin başlandığı öğrenildi. Kemoterapinin ikinci gününde yüzde ve gözde kızarıklık başlayan hastanın fizik muayenesinde her iki gözde yaygın hiperemisi mevcuttu. Her iki kulakta, yüzde ve alında yaygın eritem, bül artıkları, boyunda ve gövde üst kısmında eritemli zeminde çok sayıda sağlam büller, gövde ön ve arka yüzde deriden kabarık, lividi renkli atipik targetoid lezyonlar; kol proksimalleri,



Resim 1. Olgu 1'in klinik görünümü.



Resim 2. Olgu 2'nin klinik görünümü

genital bölge ve uylukta lividi papüller mevcuttu (Resim 1A-C). Oral mukozada ve dudaklarda ise yaygın erozyonlar mevcuttu. Hastaya bu bulgularla EMPACT sendromu tanısı kondu. Fenitoin tedavisi kesilip metilprednizolon 80 mg/gün (1 mg/kg) başlanan hastanın semptom ve bulguları hızla geriledi.

Olgu 2

Altmış iki yaşında erkek hasta, tarafımıza yüzde ve vücutta yaygın kızarıklık, ağızda yaralar nedeniyle başvurdu. Hastanın anamnezinden, primeri tonsil karsinomu olan akciğer ve kraniyal metastazı olduğu saptandı. Kraniyal metastazı için en son başvurudan 10 gün önce 10 seans radyoterapi alan hastaya; radyoterapi alırken nöbet geçirmesi üzerine fenitoin başlandığı öğrenildi. İlaç başladıktan bir hafta sonra önce ağızda yara, yüzde kızarıklık ve şişme, sonra da vücutta döküntüler gelişmesi üzerine hasta polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik mua-

yenesinde her iki gözde hiperemi ve pürülan akıntı, saçlı deride yoğun skuam, oral mukozasında hemorajik kurutlu erozyonlar ve damakta peteşi alanlarıyla yüzde difüz eritem gözlemlendi. Gövde ön ve arka yüzde çok sayıda lividi renkli, vücut orta hatta birleşme eğiliminde atipik targetoid lezyonlar izlendi. Hastanın ekstremitelerinde lividi renkli papüller mevcuttu (Resim 2A-D). Hasta EMPACT sendromu tanısıyla servise yatırıldı. Fenitoin kesildi. 50 mg/gün (1 mg/kg) metilprednizolon ve destek tedavilerle hastanın semptom ve bulguları hızla kayboldu.

TARTIŞMA

Literatürde ilk olarak Delattre ve arkadaşları, 1988 yılında nöbet profilaksisi için fenitoin kullanan bir hastada radyoterapi sonrası EM geliştiğini bildirmişlerdir^[3]. Daha sonra 2004 yılında Ahmed ve arkadaşları bu bulgulardan yola çıkarak yapmış oldukları çalışma sonrası, fenitoin ve radyoterapinin birlikte kullanılmasına bağlı

gelişen bu reaksiyonu EMPACT olarak adlandırmışlardır^[2]. Bu sendrom sıklıkla nöroloji ve onkoloji literatüründe, nadir olarak da dermatoloji literatüründe karşımıza çıkmaktadır^[4].

EM ilk kez von Hebra tarafından akut, kendini sınırlayan, simetrik ekstremite tutulumu gösteren ve tipik hedef benzeri lezyonları olan ve sık nüks eden bir hastalık olarak tanımlandı^[5]. 1993 yılında bu başlıkta önemli bir birikime sahip uzmanlardan bir grup biraraya gelip EM'ye kliniğe göre yeni sınıflandırma yapılmasını önerdi ve kliniğin etyoloji ve prognozla korelasyonunu saptamaya çalıştı^[5]. Bu sınıflandırma; dört yıldır EM'nin şiddetli bir varyantı olarak (EM-TEN arası) görülen SJS tanısının EM'den ayrılmasına neden oldu ve böylece iki hastalık spektrumu oluşturuldu (EM minör ve EM majör; SJS ve TEN). EM minör ve EM majör, infeksiyöz kökenli (özellikle herpes ve mikoplazma infeksiyonu sonrası), düşük morbiditeli ve neredeyse hiç mortalitesi olmayan hastalıklar olarak; SJS ve TEN ise ilaçla indüklenen ve ciddi seyreden, kötü prognozlu hastalıklar olarak tanımlandı^[5,6]. Lezyonlar klinik paternlerine göre tipik hedef lezyonlar, ciltten kabarık atipik hedef lezyonlar, yassı atipik lezyonlar ve maküler lezyonlar olarak dört grupta sınıflandırılmıştır^[5,6]. Bu sınıflandırmaya göre EM tipik hedef ve ciltten kabarık atipik lezyonlardan birini veya her ikisini içerirken; SJS, SJS/TEN overlap ve TEN kabarık ya da yassı atipik lezyon tiplerini içermektedir^[6,7].

Klinikte ciltten kabarık bir lezyon görülüyorsa akla postinfeksiyöz EM, yassı bir lezyon görülüyorsa ilaçla indüklenen SJS ve TEN gelmelidir. Bu bilgiler ışığında her iki olguda da %10'dan az ayrışma ve tipik-atipik kabarık lezyonlar görüldüğünden hastalardaki lezyonlar EMPACT sendromunun tipik kliniği olan EM benzeri (EM-like) döküntü olarak nitelendirildi.

Fenitoinin sebep olduğu cilt reaksiyonlarının günümüzde etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamakla beraber, metabolik ve immünolojik faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir^[8,9]. Fenitoinine karşı gelişen tip 4 hipersensitivitenin, EMPACT patogenezinde rol oynadığı öngörülmektedir^[10,11]. Buna ek olarak,

fenitoin ve metabolitlerinin; CD4 ve CD8 T hücre aktivasyonunda artışa sebep olurken, T süpresör, NK ve B hücre fonksiyonlarını baskıladığı bilinmektedir^[4,11-14]. Fenitoinine bağlı immün sistemdeki bu değişim, vücudun kendi antijenlerine karşı antikor oluşturmaya sebep olmakta ve sonuçta epidermal hasar olmaktadır. Fenitoin kullanan hastaların %10'unda DRESS sendromu olarak da adlandırılan cilt döküntüsü, ateş, artralji, periferik eozinofili, jeneralize lenfadenopati ve hepatosplenomegaliyle karakterize hayatı tehdit edici ciddi bir ilaç reaksiyonu da gelişebildiği için ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır^[15].

Diğer taraftan, EMPACT sendromunun diğer önemli kofaktörü olan radyasyonun doğrudan sitokin ekspresyonu üzerine etki ettiği bilinmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada kranial radyasyonun TNF- α , TNF- β , ICAM-1 ve m-RNA seviyelerini artırdığı görülmüştür. Bu sitokinler otoimmüniteyi tetiklemektedir. Ayrıca, radyoterapi, fenitoin metabolizmasını etkileyerek toksik etkilerini artırmaktadır^[16-18].

Radyasyon ve fenitoin ek olarak genetik yatkınlığın, bireyde EM benzeri ilaç reaksiyonlarında rol oynayabileceği akılda tutulmalıdır. Yakın zamanda Chung ve arkadaşları Tayvan'da yapmış oldukları bir çalışmada, HLA-B*1502 allelinin karbamazepine (yapısal olarak fenitoinine çok benzer olan bir antikonvülzan) bağlı SJS/TEN gelişimi için yüksek risk faktörü olduğunu saptamışlardır^[19].

Literatür tarandığında, cilt döküntüsünün radyoterapiyle eş zamanlı ya da sonrasında çıkabildiği izlenmekte ve tüm olgularda cilt lezyonları radyasyon alan vücut bölgesinden başlayarak vücuda yayılım göstermektedir. Vücutta özellikle göğüs ve üst ekstremiteler tutulmaktadır^[2-4,10]. Sunduğumuz iki hastada da döküntüler radyoterapi sonrası başlamış olup, radyasyon alan bölgeden başlayarak vücuda dağılım göstermiştir. Literatürdeki olgularda en sık bildirilen primer maligniteler sırasıyla; akciğer kanseri, glioblastome multiforme, meme kanseri, glioma, malign melanom şeklinde karşımıza çıkmakta ve hastaların tümünde intrakraniyal metastaz olduğu görülmektedir^[2,3,10]. Görülen yaş aralığı

22-67 arası olup, kadın erkek görülme sıklığında anlamlı bir fark yoktur. Kütanöz erüpsiyonun seyri ile radyasyon, fenitoin dozu ve malignitenin primeri ve tipi arasında bağlantı saptanmamıştır. Tam remisyon tanı aldıktan 1-8 hafta sonra gerçekleşmektedir. Literatürde iki hasta tanı aldıktan sonra septik şok sebebiyle kaybedilmiştir^[2,3,10].

Bu bilgiler ışığında mevcut intrakraniyal malignitesi olan hastalarda antikonvülzan tedavi başlanırken, fenitoinin olası yan etkileri göz önünde tutularak alternatif ilaçlar seçilmelidir. Fenobarbital, karbamazepin ve valproik asit alternatifler olarak yer almaktadır. Fakat fenobarbital ve karbamazepin fenitoin ile çapraz reaksiyon gösterebilmekte ve valproik asit ile ciddi hepatik toksisite ve lökopeni gelişebildiğinden bu hastalarda en uygun ilaç gabapentin olarak karşımıza çıkmaktadır^[3,4,20,21].

Sonuç olarak; serebral malignitesi için profilaktik olarak fenitoin tedavisi başlanan ve radyoterapi alan hastalarda EM benzeri lezyonların gelişebileceği akılda tutulmalı ve hasta EMPACT sendromu açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme. A critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:763-75.
- Ahmed I, Reichenberg J, Lucas A, Shehan JM. Erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy: a report of three patients and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43: 67-73.
- Delattre JY, Safai B, Posner JB. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 1988;38:194-8.
- Aydoğan K, Vatanserver S, Adim SB, Saricaoglu H. Empact syndrome: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2010;49:945-9.
- von Hebra F. *On Diseases of the Skin Including Exanthemata*. Translated by CH Fagge Vol. 1. London: New Sydenham Society, 1866:285-9.
- 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.
- Bilgili SG, Calka O, Karadağ AS, Burakgazi AZ. EMPACT syndrome. *Cutan Ocul Toxicol* 2011;30:328-30.
- Rzany B, Correia O, Kelly JP, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet* 1999;353:2190-4.
- Lin MS, Dai YS, Pwu RF, et al. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case control study. *Intern Med J* 2005;35:188-90.
- Wörhl S, Loewe R, Pickl WF, et al. EMPACT syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:39-43.
- Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002;57:884-93.
- Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, et al. Activation of drug specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfanomides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995;155:462-72.
- Başaran N, Hincal F, Kansu E, Çiğer A. Humoral and cellular immune parameters in untreated and phenytoin or carbamazepine-treated epileptic patients. *Int J Immunopharmacol* 1994;16:1071-7.
- Dosch HM, Jason J, Gelfant EW. Transient antibody deficiency and abnormal t-suppressor cells induced by phenytoin. *N Engl J Med* 1982;306:406-9.
- Fleming P, Marik PE. The DRESS syndrome: the great clinical mimicker. *Pharmacotherapy* 2011;31:332.
- Gaber MW, Sabek OM, Fukatsu K, et al. Differences in ICAM-1 and TNF alpha expression between large single fraction and fractionated irradiation in mouse brain. *Int J Radiat Biol* 2003;79:359-66.
- Kim SH, Lim DJ, Chung YG, et al. Expression of TNF-alpha and TGF-beta in the rat brain after a single high-dose radiation. *J Korean Med Sci* 2002;17:242-8.
- Vittorio CC, Muglia JJ. Anti-convulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:2285-90.
- Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;408:486.
- Micali G, Linthicum K, Han N, et al. Increased risk of erythema multiforme major with combination anti-convulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy* 1999;19:223-7.
- Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991;127:839-45.