



Viral Döküntülü Hastalığı Taklit Eden Nadir Bir Olgu: Salazopirin Hipersensitivitesi

A Sulphasalazine-Induced Hypersensitivity Syndrome Mimicking Viral Rash Illness

Tuna Demirdal, Pınar Şen, Salih Atakan Nemli, Figen Kaptan, İlknur Vardar, Serap Ural

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Ateş ve döküntü etyolojisi, hekimleri tanı koymada zorlayan bir durumdur. Etiyolojide en sık viral ve bakteriyel etkenler görülse de; ilaçlar, kimyasal maddeler, bazı gıdalar, romatolojik hastalıklar da ateş ve döküntü nedeni olabilmektedir. İlaçla ilişkili hipersensitivite sendromu (İHSS) sistemik, birden çok organ tutulumunun da görülebildiği hayatı tehdit edebilen reaksiyonlardan biri olup mortalite %20'lere ulaşabilmektedir. Bu nedenle vakit kaybedilmeden etyolojinin aydınlatılması önem kazanmaktadır. Çalışmamızda çok nadir görülen ve viral döküntülü hastalığı taklit eden, salazopirin hipersensitivitesi tanısı almış bir olguyu sunmayı amaçladık. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 277-80*)

Anahtar Sözcükler: İlaçla ilişkili hipersensitivite sendromu, salazopirin hipersensitivitesi, viral döküntü

Abstract

The etiology of fever and rash is a challenging condition for clinicians in the diagnosis. Viral and bacterial agents are the most etiological factors, but drugs, chemicals, foods, and rheumatic diseases can also cause fever and rash. Drug-induced hypersensitivity syndrome is one of the life-threatening reactions in which systemic multiple organ involvement can be seen. The mortality rate in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is about 20%. Therefore, it is important to clarify the etiology without delay. In our study, we aimed to present a rare case of salazopyrin hypersensitivity mimicking a viral illness with skin rash. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 277-80*)

Key Words: Drug-induced hypersensitivity syndrome, salazopyrine hypersensitivity, viral rash

Giriş

Ateş ve döküntü etyolojisi, hekimleri tanı koymada zorlayan bir durumdur. Etiyolojide en sık viral ve bakteriyel etkenler görülse de; ilaçlar, kimyasal maddeler, bazı gıdalar, romatolojik hastalıklar da ateş ve döküntü nedeni olabilmektedir. Ateş ve döküntü, kızamıkçık gibi hafif seyirli ve kendini sınırlayan bir hastalığın göstergesi olabileceği gibi, meningokoksemi gibi ciddi olarak yaşamı tehdit eden, bir klinik tablonun yansıması da olabilir. Bu nedenle vakit kaybedilmeden etyoloji aydınlatılmalıdır. Döküntü nedeninin enfeksiyonlara ya da diğer etkenlere bağlı olup olmadığı klinik görünümle ayırt edilemez. Laboratuvar tetkikleri tanı koymada tek başına yeterli olmayabilir. Bu

nedenle ayırıcı tanıda hastanın öyküsü, özgeçmiş, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla birlikte birçok etken göz önünde bulundurulmalıdır.

İlaçla ilişkili hipersensitivite sendromu (İHSS) sistemik, birden çok organ tutulumunun da görülebildiği hayatı tehdit edebilen reaksiyonlardan biridir (1). DRESS (ilaçla ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar) adı verilen ilaç reaksiyonlarına, 2006 yılında Japon konsensus grubu tarafından yeni tanı kriterleri eklenerek İHSS adı verilmiştir (2). İHSS'ye penisilinler başta olmak üzere antibiyotikler ve anti-enfektifler, antiepileptik ilaçlar olan fenitoin, karbamazepin, fenobarbitaller, non steroid anti enflamatuvar, antidepresan ilaçlar neden olmaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Pınar Şen
Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye E-posta: pinarozdemirsen@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12 Nisan 2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23 Nisan 2015

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Allopürinol, propiltiourasil, kalsiyum kanal blokerleri, altın tuzları da suçlanan ajanlar arasındadır (3-5).

Bu çalışmada çok nadir görülen ve viral döküntülü hastalığı taklit eden, salazopirin hipersensitivitesi tanısı almış bir olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu

Yirmi bir yaşında kadın hasta, beş gündür olan ateş yüksekliği ve vücutta döküntü şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Viral döküntülü hastalık ön tanısı konulan hastanın anamnezinde beş gün önce başlayan ateş yüksekliğinden sonra ortaya çıkan, boyundan başlayıp tüm vücuda yayılan döküntü, boğaz ağrısı, gözlerde şişlik, batma ve sulanma şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenesinde bilateral sklerada hiperemi, bilateral tonsillerde hipertrofi ve kriptler (Resim 1), bilateral submandibuler ve aksiller 1 cm'den küçük ele gelen mobil lenfadenopatiler, gövdede ve ekstremitelerde yaygın makülopapüler döküntüler (Resim 2) saptandı. Diğer muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar değerlerinde lökosit 4,32 K/uL, nötrofil %83,7, lenfosit %12, eozinofil %0,6, trombosit 95 K/uL, C-reaktif protein 16,4 mg/dl (0-0,8 mg/dl), BUN: 13 mg/dL, AST: 1025 U/L (5-34 U/L), ALT: 941 U/L (0-55 U/L), total bilirubin: 5,1 mg/dL (0,2-1,2 mg/dL), direk bilirubin: 4 mg/dL (0-0,5 mg/dL), indirek bilirubin: 1,1 mg/dL (0-1 mg/dL), ALP: 889 U/L (40-150 U/L), GGT: 1020 U/L (9-36 U/L), LDH: 814 U/L (125-220 U/L), INR: 1,12 olarak bulundu. Monotest, kızamık Ig M-Ig G, anti CMV Ig M, anti toxoplazma Ig M-Ig G, anti rubella Ig M, EBV VCA Ig M, anti HAV Ig M-Ig G, HBsAg, anti HBc Ig M-Ig G, anti HCV, anti HIV negatif; EBV VCA Ig G, EBV EA, EBV EBNA Ig G, anti rubella Ig G, anti CMV Ig G, anti HBS pozitif olarak bulundu. Alınan kan, idrar ve boğaz kültüründe enfeksiyon etkenine rastlanmadı. Serolojik tetkiklerde akut viral enfeksiyon lehine bulguya rastlanmayan hastaya üç ay önce romatoid artrit tanısı konularak salazopirin tedavisi başlandığı öğrenildi, buna bağlı hipersensitivite gelişmiş olabileceği düşünülerek salazopirin tedavisi kesildi. Bir hafta sonra hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme saptanması üzerine servise yatışının dokuzuncu gününde poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Hastanın ayaktan takiplerinde bir sorunla karşılaşılmadı.

Tartışma

İHSS, hayatı tehdit eden ciddi bir ilaç reaksiyonudur (1). Sınırlı sayıda ilaçla ortaya çıkması, geç başlangıçlı olması, uzamış seyri ve mononükleozisi andıran bulguları nedeniyle DRESS adı verilen ilaç reaksiyonlarından ayrılır (6). İHSS, DRESS'den daha ciddi olguları içeren formdur. İHSS'ye en sık penisilinler başta olmak üzere antibiyotikler ve anti-enfektifler, antiepileptik ilaçlar olan fenitoin, karbamazepin, fenobarbitaller, non steroid anti enflamatuvarlar, antidepresan ilaçlar neden olmakla birlikte



Resim 1. Bilateral tonsillerde hipertrofi ve kriptler



Resim 2. Ekstremitelerde yaygın makülopapüler döküntüler

allopürinol, propiltiourasil, kalsiyum kanal blokerleri, altın tuzları da suçlanan ajanlar arasındadır (3-5). DRESS adı verilen ilaç reaksiyonlarına, 2006 yılında Japon Konsensus Grubu tarafından yeni tanı kriterleri eklenerek İHSS adı verilmiştir (2). İHSS kriterleri; ilaç kullanımından üç hafta sonra gelişen, ilaç kesildikten sonra en az iki hafta devam eden makülopapüler deri döküntüsü, 38 °C üstünde seyreden ateş, lenfadenopati, lökositoz (atipik lenfositoz, eozinofili), hepatit (alanin aminotransferaz >100 U/L), human herpes virüs-6 (HHV-6) reaktivasyonudur. Bu yedi kriterden beşini sağlayan ilaç reaksiyonu İHSS olarak adlandırılmıştır (2). HHV-6 reaktivasyonu hastanemizde çalışılmadığı için bilinmemekle birlikte hastamızda lökositoz hariç diğer tüm bulgular mevcuttu.

Ateş, İHSS olgularında en sık görülen semptom olup %90-100 oranında görülmekteyken, döküntü genellikle ilk bulgu olup %90'a yakın olguda görülen bir bulgudur (7). Farenjit, angular cheilitis, erozyon, tonsillerde hipertrofi gibi mukozal tutulum bulguları da görülebilmektedir. Makülopapüler döküntüye eşlik eden, yüzde ve özellikle periorbital bölgede gelişen ödem İHSS tanısı için özellikle uyarıcı olup %25 oranında görülmektedir (5). Lenfadenopati sık görülen bir bulgu olup olguların %75'inde görülmektedir (7). Bizim olgumuzda bahsedilen klinik bulguların tümü mevcuttu.

Karaciğer tutulumu, lenfadenopatiden sonra en sık görülen ikinci organ tutulumu olup %50-60 hastada saptanmaktadır (5). İHSS'li olgularda hepatomegali olabilir,

genellikle anikterik formda izole transaminaz yüksekliğiyle kendini gösteren hepatit saptanır; ancak karaciğer yetmezliği gelişmesi mortaliteyi arttırıcı faktörlerdendir (5). Literatürde az sayıda olgu görülmekle birlikte ciddi akut hepatit bulguları (ALT'nin normal değerinin on katını aşması ve/veya koagülopati ve ansefalopatinin eşlik ettiği akut karaciğer yetmezliği) hayatının ikinci ya da dördüncü dekadında bulunan, özellikle sulfasalazin kullanmış kadın olgularda görülmüştür (8). Bu olguların %15'inin klinik seyri immünsüpresif tedaviye rağmen karaciğer nakli veya ölümle sonuçlanmıştır. Bizim olgumuz da yaş, cinsiyet, karaciğer tutulumu açısından literatürde nadir görülen bu olgu tanımlamasına uymaktaydı ve sulfasalazinin kesilmesini takiben immünsüpresif tedavi uygulanmasına gerek kalmadan transaminaz seviyelerinde normal sınırlara geri dönme saptandı.

Literatürde ayrıca pulmoner (eozinofilik interstisyel pnömoni), kardiyak (myokardit), renal (akut böbrek yetmezliği), nörolojik (menenjit, ansefalit), gastrointestinal tutulum (CMV'ye bağlı gastrik ülser kanaması) bulunan olgular da bildirilmiştir (5), bizim hastamızda ise hepatik tutulum dışında diğer organ tutulumuna ait bulgular görülmemiştir.

İHSS'de mortalite %20'lere ulaşabilmektedir ve özellikle ileri yaş, renal yetmezlik, CMV reaktivasyonuna bağlı gelişen sarılık, hepatit görülen olgularda artmaktadır (5-7). Bunun aksine EBV reaktivasyonu gelişmiş olgularda akut dönemde daha hafif klinik seyir görülmekte; ancak yıllar sonra gelişen tip 1 diyabet ve hipotiroidi gibi geç dönemde ortaya çıkan otoimmün hastalıklardan sorumlu olmaktadır (7). HHV-6 reaktivasyonu, İHSS'li olguların çoğunda görülürken DRESS olarak tanımlanan olguların bir kısmında saptanabilmektedir (5).

HHV-6, genellikle yaşamın ilk iki yılında perinatal yolla ya da oral sekresyonla bulaşır ve tükrük bezlerine yerleşerek latent enfeksiyona neden olur (7). İmmünkompromize hastalarda sık görülen bu virüs enfeksiyonu, immünkompetan yetişkinlerde de ciddi enfeksiyöz mononükleoz sendromuna neden olabilmektedir. HHV-6 reaktivasyonu, diğer ilaç reaksiyonlarında görülmeyip sadece İHSS gelişen hastalarda saptanabilmiştir. Sensitivite ve spesifitesinin yüksek oluşundan dolayı HHV-6 reaktivasyonu İHSS için tanısal özellik kazanmıştır (9). HHV-6 reaktivasyon tanısı serumda HHV-6 Ig G titresinin ya da HHV-6 DNA seviyesinin artışı ile konulmaktadır. Japonya'da HHV-6 reaktivasyonu İHSS tanısında altın standart olarak kabul edilirken; Avrupa ve Asya'da tanı koymaya yardımcı faktör olarak kabul edilmiştir. İHSS de HHV-6 dışında diğer herpes virüsleri olan HHV-7, CMV, EBV reaktivasyonu da görülebilmektedir (9). Herpes virüslerinin İHSS gelişmesindeki rolü kesinlik kazanmamıştır ancak iki olasılık üstünde durulmaktadır; birincisi, ilaca

bağlı alerjik reaksiyonlar T hücre yanıtına neden olarak herpes virüs replikasyonunu arttırmaktadır, ikinci olasılık ise asemptomatik olarak geçirilen HHV-6 enfeksiyonu nedeniyle aktive olan T hücreleri, bu dönemde alınan belirli ilaçlarla antijenik benzerlikten dolayı çapraz reaksiyon sonucu hipersensitivite reaksiyonu gelişmesine neden olmaktadır. Bu hipotezler sonucu varılan ortak kanı; İHSS gelişimi için ilaç, virüs, genetik yapı ve bunlar arasında oluşan immün yanıtın etkileşimi gerekmektedir (5,7).

Genetik varyasyon, İHSS gelişmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Yirmi birinci yüzyıl başlarında antiretroviral ajanlardan olan abakavir başlanan olgularda, tedavinin ilk haftasında %5 oranında İHSS geliştiği görülmüş; yapılan araştırmalar sonucu, özellikle HLA-B 5701 alleleline sahip bireylerde abakavir ilişkili hipersensitivite sendromu geliştiği gösterilmiştir (10). Bu nedenle bazı ülkelerde abakavir kullanımı öncesi rutin olarak HLA alleli çalışılmaktadır. Etnik kökenin, HLA allelleriyle ilişkili olmasından dolayı ilaçlara bağlı gelişen İHSS, bazı toplumlarda daha sık görülebilmektedir. HLA-B 1502 allelinin sık görüldüğü uzakdoğu ülkelerinde karbamazepine bağlı fatal İHSS olgularının sık görüldüğü bildirilmiştir (11).

Hepatit tedavisinde kullanılan ilaçlarla da İHSS gelişebilmektedir. Takagi ve ark. (12), hepatit B ve C tanılı hastanın tedavisi sırasında gelişen İHSS olgusunu bildirmişlerdir. Altmış yaşında erkek hastaya başlanan pegile interferon, ribavirin ve telaprevir tedavisinin sekizinci haftasında HHV-6 reaktivasyonu da gelişen İHSS tablosu oluşmuş; steroid ve entekavir tedavisi ile bulgularda düzelme olduğu gösterilmiştir.

Tedavide akut dönemde antibiyotik ve anti enflamatuvar ilaçların ampirik olarak verilmesi önerilmemektedir; çünkü İHSS yapan ilaçla çapraz reaksiyona neden olarak hastanın kliniğinde kötüleşmeye neden olabilmektedir. Tedavide topikal ya da sistemik kortikosteroidler, antihistaminik ajanlar, intravenöz immünglobülinler (IVIg) ve plazmaferez uygulanabilmektedir. Kliniği ciddi olan viral reaktivasyon gelişmiş İHSS olgularında steroid ve IVIg tedavisiyle birlikte antiviral ajan olarak gansiklovir kullanımı önerilmektedir (13). Bizim olgumuzda İHSS nedeni olan salazopirin kesildikten sonra semptomları gidermeye yönelik yalnızca antihistaminik tedavi uygulandı. Steroid, IVIg ya da plazmaferez uygulama gereği olmadan klinik ve laboratuvar düzelme gözlemlendi.

Sonuç

İHSS hayatı tehdit eden ciddi bir ilaç reaksiyonudur. Ateş ve döküntü ile başvuran olgularda en sık etyolojik neden olan enfeksiyöz etkenler akla getirilmeli, ancak diğer ateş ve döküntü yapan faktörler de akılda tutulmalıdır. Mevcut klinik duruma kullanılan bir ilacın neden olduğu düşünülüyorsa, bu ilaç hemen kesilmeli, gerekli görülürse

steroid tedavisi başlanmalı, geç komplikasyonlar açısından uzun süre yakın takibe alınmalıdır.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Dizayn:** Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Veri Toplama veya İşleme:** Pınar Şen, **Analiz veya Yorumlama:** Salih Atakan Nemli, Figen Kaptan, **Literatür Arama:** Pınar Şen, İlknur Vardar, Serap Ural, **Yazan:** Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Girelli F, Bernardi S, Gardelli L, et al. A New Case of DRESS Syndrome Induced by Sulfasalazine and Triggered by Amoxicillin. *Case Rep Rheumatol* 2013;2013:409152.
- Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156:1083-4.
- Kuruvilla ME, Khan DA. Antibiotic Allergy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases*. 8th ed. Churcill Livingstone, Philadelphia; 2015. p. 298-303.
- E L omairi N, Abourazzak S, Chaouki S, Atmani S, Hida M. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) induced by carbamazepine: a case report and literature review. *Pan Afr Med J* 2014;18:9.
- Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012;87:435-49.
- Tohyama M, Hashimoto K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 2011;38:222-8.
- Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis* 2010;10:49.
- Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am* 2010;94:743-59.
- Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2006;155:301-6.
- Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:1121-2.
- Alfirevic A, Jorgensen AL, Wiliamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7:813-8.
- Takagi H, Hoshino T, Naganuma A, et al. Drug induced hypersensitivity syndrome by triple therapy of peginterferon alpha2b, ribavirin and telaprevir in patient with double positive for HBV and HCV. *Hepatogastroenterology* 2013;60:1557-60.
- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006;55:1-8.