

## Karbamazepine Bağlı Hipersensitivite Sendromu

Dr. Recep SANCAK<sup>1</sup>, Dr. Fadıl ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Dr. Filiz KARAGÖZ<sup>2</sup>,  
Dr. Nuran GÜRSES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>2</sup> Patoloji ABD

- ✓ Antikonvülzanlarla oluşan hipersensitivite sendromu, ilaç metabolizmasındaki bir bozukluk sonucu oluşan idiosenkrazik bir reaksiyondur. Ciltte raş, hepatit, eozinofili, ateş ve lenfadenopati ile seyredir. Ağır hepatit ile giden olgularda prognoz oldukça kötüdür. Cilt döküntüleri ile seyreden hafif olgularda prednizolon ve antihistaminikle iyi sonuç alınabilir. Bu makalede, karbamazepin alımından dört hafta sonra oluşmuş, hipersensitivite sendromlu 12 yaşındaki bir kız hastayı sunduk

**Anahtar Kelimeler:** Hipersensitivite sendromu, karbamazepin, çocukluk çağı

- ✓ The anticonvulsant hypersensitivity syndrome is defined as an idiosyncratic reaction caused by disturbed drug metabolism. Rash, hepatitis, eosinophilia, fever and lymphadenopathy are the main characteristics of this syndrome. Prognosis is poor in the severe cases with fulminant hepatic failure, where as it is good in mild cases with skin rash. The cases should be treated with prednisone and antihistamines. In this paper, 12-year-old girl with hypersensitivity syndrome induced by carbamazepine four weeks after therapy was presented.

**Key words:** Hypersensitivity syndrome, carbamazepine, childhood

**K**arbamazepin, parsiyel ve jeneralize nöbetlerle trigeminal nevraljilerde kullanılan antikonvülzan, antidepresan bir ilaçtır<sup>(1,2)</sup>. Uzun süre kullanıma zorunluluğu olan bu gibi ilaçların yan etkilerinin ve komplikasyonlarının bilinmesi, erken tanı konularak önleyici tedbirlerin alınması oldukça önemlidir.

Karbamazepine bağlı olarak gastrointestinal, kardiovasküler, nörolojik, hematolojik ve santral sinir sistemine ait birçok yan etkiler görülmektedir<sup>(1,3)</sup>. Bu hastalarda en sık rastlanan klinik bulgu ciltte görülen döküntülerdir. Bu döküntülerden yapılan cilt biyopsilerinde gecikmiş tip allerjik reaksiyonların özelliklerinin görülmesi ve human sitokrom P 450 antikorlarının mevcudiyeti, etyolojide immünolojik mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir<sup>(4,5)</sup>. Yapılan bir araştırmada hipersensitivite sendromlu hastalarda kalıtsal olarak

ilaçların oksidatif metabolitlerinin detoksifikasyonunda bir bozukluk olduğu ve bu metabolitlere karşı hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Karbamazepine olan biyokimyasal benzerliği nedeni ile fenobarbital ve difenilhidantoin gibi aromatik antikonvülzanlarda da benzer yan etkilerin görülmesi bu düşüncüyü desteklemektedir<sup>(4,6,7)</sup>. Literatürde karbamazepin gibi aromatik antikonvülzan alan 3 kardeşte hipersensitivite reaksiyonlarının ortaya çıkması bu kalıtsal bozukluğun ailesel geçiş gösterdiğini vurgulamaktadır<sup>(8)</sup>.

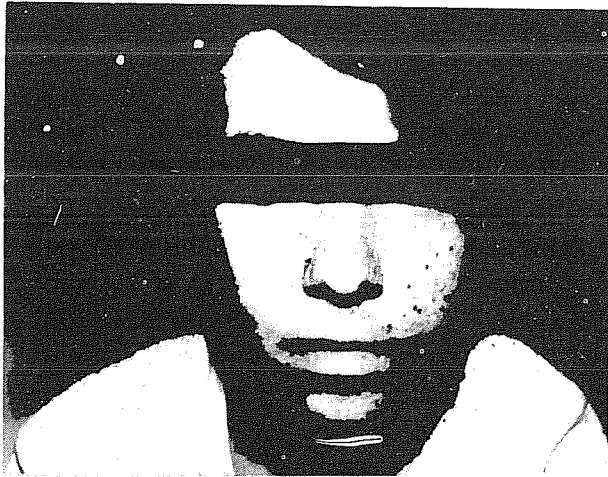
Hipersensitivite sendromunda ciltte görülen bu reaksiyonlar ürtiker, eksantematöz döküntüler, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu şeklinde ortaya çıkmaktadır<sup>(4-9)</sup>. Bu sendromun diğer bulguları olan eozinofili, hepatit, jeneralize lenfadenopati ve ateş daha nadir olarak görülen reaksiyonlardır<sup>(6-10)</sup>.

Karbamazepine bağlı hipersensitivite sendromunun çocukluk yaş grubunda oldukça nadir olarak görülmesi, hepatit tablosu ile seyreden olguların oldukça ağır seyretmesi ve bu hastalara uygulanacak tedavi yaklaşımının değerlendirilmesi amaca ile bu vakayı yayınlamayı uygun bulduk.

### VAKA TAKDİMİ

12 yaşında kız hasta, ateş, halsizlik, vücudunda döküntü, yakınmaları ile yatırıldı. Bir ay önce jeneralize bir nöbet geçirmesi nedeniyle 100 mg. günde iki dozda karbamazepin başlandığı, dört gün öncesinden saçlı deri ve yüzünden başlayıp tüm vücuduna yayılan kaşıntılı döküntülerinin olduğu, zaman zaman ateşinin yükseldiği öğrenildi.

Fizik muayenesinde, genel durumu iyi, ateş 37.2°C (aksiller), yüzünde daha fazla olmak üzere tüm vücuduna yayılan yer yer eksfoliyatif karakter gösteren makülopapüler döküntüler mevcut idi (Şekil 1).



Şekil-1 : Hastanın ciltteki döküntülerinin görünümü.

Ağız mukozası hiperemik, skleralar ikterik idi. Servikal aksiller ve inguinal mikrolenfadenopatileri vardı. Karaciğer midklavikular hatta 2 cm palpe edildi. Diğer sistem bulguları normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar bulguları, Hb 9.3 gm/dl, Htc %29, beyaz küre 3800/mm<sup>3</sup> periferik kan yaymasında Polimorf nüveli lökosit %54, lenfosit %26, monosit %2, eozinofil %18, eritrosit morfoloji normaldi. İdrar tetkikinde, mikroskobide bol lökosit görüldü. Protein ve şeker negatif idi. Kan biyokimyasında SGOT 590 Ü, SGPT 410 Ü, total bilirubin 11.2 mg/dl, direkt bilirubin 10 mg/dl, alkalen fosfataz 1865 Ü, hepatit markerları negatif bulundu. Cilt biyopsisi epidermal tip eritema multiforme olarak değerlendirildi. Serum karbamazepin düzeyi 11.5 µg/dl (N: 5-10) idi.

Hasta servise yatırılarak izleme alındı. Klinik tablo karbamazepine bağlı hipersensitivite sendromu olarak değerlendirildi ve karbamazepin kesilerek sodyum valproat başlandı. Antihistaminik olarak terfenadin 120 mg/gün, iki dozda oral olarak verildi. Genel durumunun çok kötü olmaması ve idrar yolu enfeksiyonunun bulunması nedeniyle başlangıçta kortikosteroid verilmedi. Daha sonra döküntülerin devam etmesi üzerine prednizolon 2 mg/kg tedaviye eklendi. Yirmibeş günlük hastane izleminde vücudundaki döküntülerinde azalma, karaciğer enzimlerinde ve bilirubin değerlerinde düşme görüldü. Kırkbeş gün sonraki kontrolünde ise tüm klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi.

### TARTIŞMA

Karbamazepin kullanımına bağlı ciltte döküntü, ateş, hepatit, eozinofili ve yaygın lenfadenopati gibi birden çok sistemi tutan bulgular hipersensitivite sendromu olarak

tanımlanmıştır<sup>(6,7)</sup>. Literatürde, çocuklarda görülme sıklığı yönünden herhangi bir bilgi bulunmamakla birlikte hepatitli olguların oldukça nadir olduğu bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. HS'nun ilaç alımından 3-6 hafta sonra ortaya çıktığı bildirilmesine rağmen yalnızca cilt döküntüleri ile seyreden olguların ilaç alımından hemen sonra ortaya çıktığı da bildirilmiştir<sup>(7,10,12)</sup>. Bizim vakamızda HS'a ait tüm bulgulara rastlanmış olup ilaç alımının 4. haftasında klinik bulgular ortaya çıkmağa başlamıştır.

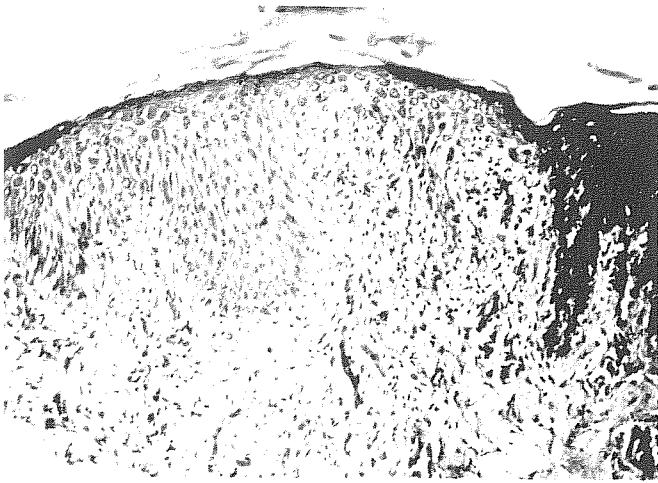
Hipersensitivite sendromuna ait cilt döküntüleri, en sık görülen (%2-4) belirtiler olup ürtiker, eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu gibi değişik şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Hastamızın cilt biyopsi sonucu eritema multiforme epidermal tip olarak yorumlanmıştır (Şekil 2). Cilt döküntülerinin, yüz

ve saçlı deri gibi açıkta kalan vücut bölgelerinden başlaması güneş ışığının alerjik reaksiyonu provoke ettiğini düşündürmektedir<sup>(7)</sup>. Cilt döküntüleri ve hastanın ateşi göz önüne alındığında HS çoğu kez bir enfeksiyon hastalığı ile karıştırılmaktadır. Nitekim hastamıza da ilk gittiği doktor tarafından kızamık tanısı konulmuştur.

Karbamazepine bağlı hepatit daha az sıklıkta görülmesine rağmen prognoz üzerine oldukça etkilidir. Karaciğerde meydana gelen patoloji daha çok hücresel düzeyde ve safra kanallarında meydana gelmektedir (Vanishing Bile Duct Syndrome)<sup>(13)</sup>. Hastamızda da fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile hepatit varlığı saptanmış olup bulgular 6 haftada normale dönmüştür. Literatürde karbamazepine bağlı fulminan hepatik yetmezlik gelişen iki olguda karaciğer transplantasyonu uygulandığı bildirilmiştir<sup>(14)</sup>.

Hastamızda hipersensitivite sendromunun diğer bulguları olan eozinofili ve yaygın lenfadenopatilere de rastlanmış, fakat lenfadenopatilerin mikro düzeyde olduğu görülmüştür. Hastamızdaki ateşin başlangıçta idrar yolu enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüş fakat enfeksiyonun düzelmesine rağmen ateşlerinin hala devam etmesi, hipersensitivite sendromuna bağlı olabileceğini desteklemiştir.

Literatürde yayınlanmış vakalarda karbamazepine benzer klinik belirtilerin, FB ve DFH ile de ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu nedenle hastalara aynı kimyasal yapıya sahip antikonvülzanlardan cross reaksiyon gelişeceği düşünülerek daha az toksik etkisi ve farklı kimyasal yapısı ile sodyum valproat gibi antikonvülzan ilaç önerilebilir. Literatürde karbamazepin ve sodyum valproat alan bir hastada cilt döküntülerinin görülmesi üzerine karbamazepin kesilmesi



**Şekil-2** : Hastanın epidermal tip eritema multiforme olarak değerlendirilen cilt biyopsisinin histopatolojik görünümü. Hematoksilen eosin x 100.

sodyum valproata devam edilğinde döküntülerin kaybolduğu gözlenmiştir<sup>(11-12)</sup>. Hastamızda da kullanmakta olduğu karbamazepin kesilerek sodyum valproat ile tedaviye devam edilmiştir.

Karbamazepine bağlı hipersensitivite sendromlarında tedavi yaklaşımları tartışmalı olup, sistemik bulguları olan hafif olgularda ilacın kesilip steroid ve antihistaminik başlanması önerilmiştir<sup>(13)</sup>. Murphy ve arkadaşları<sup>(12)</sup> ise, döküntülü ve ateşli olgularda steroid başlanmasıyla, semptomların düzeldiğini bildirmişlerdir. Hastamızda klinik tablonun çok ağır olmaması ve idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile başlangıçta yalnızca antihistaminik başlanmıştır. Döküntülerinin devam etmesi üzerine tedaviye prednizolon eklenmiş ve hastanın klinik tablosunun yavaş bir şekilde düzeldiği görülmüştür.

Sonuç olarak, çocukluk yaş grubunda Karbamazepin ve benzer kimyasal yapıda atikonvülzan alan hastalarda hipersensitivite sendromunun ortaya çıkacağı düşünülmeli. İlk klinik bulgular ortaya çıktığında ilaç hemen kesilerek kortikosteroid ve antihistaminik başlanmalıdır.

**Geliş Tarihi:** 18.09.1995

**Yayına Kabul Tarihi:** 04.10.1995

#### KAYNAKLAR

1. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. The Pharmacological Basis of Therapeutics, eighth edition, New York, Pergamon, 1990; 447-449.
2. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Beşinci baskı, Ankara, Feryal matbacılık, Cilt 2 1990 sayfa 2057-2058.
3. Moore NC, Cerer B, Elaine Meyendorf E, Gershon S. Three cases of carbamazepine toxicity Am. J. Psychiatry 1995; 142:8.
4. Warnock JK, Knesevich JW. Advers cutaneous reactions to antidepressants. Am J. Psychiatry. 1988; 145:429-430.
5. Leeder SS, Riley RJ, Cook VA, Spielberg SP. Human anti-cytochrome P 450 antibodies in aromatic anticonvulsant induced hypersensitivity reactions J. Pharmacol Exp Ther 1992; 263 (1):360-7.
6. Naranjo CA., Kwok MC, Lanctot K, Zhao HP, Spielberg SP. Enhanced differential diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity reactions by an integrated bayesian and biochemical approach. Clin Pharmacol. Ther. 1994; 56 (5): 564-75.
7. Kleir RS, Breneman DL, Boiko S. Generalized pustulation as a manifestation of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch. Dermatology. 1991; 127(9): 1361-4.
8. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. Am J Med 1991; 91(6): 631-4.
9. Bourgault I, Prost C, Andre C, Villada G. Transient intraepidermal bullous reaction after skin graft for toxic epidermal necrolysis Arch. Dermatology 1991; 127:1216-18.
10. Chaduari KR, Pye IF, Boggild MB. Hypersensitivity to carbamazepine presenting with a leukemoid reaction, eosinophilia, erythroderma, and renal failure Neurology 1989; 39:436-438.
11. Martinez P, Gonzalez de Etxabarris, Erone C, Lopez G, Hinojel C. Acute severe hepatic insufficiency caused by carbamazepine. Rev Enf Dig 1993; 84(2):

- 124-26, (abstr).
12. Murphy JM, Mashman J, Miller JD. Suppression of carbamazepine induced rash with prednisone. *Neurology* 1991; 41:144-5.
  13. Forbes GM, Jeffrey GP, Shilkin KB. Carbamazepine Hepatotoxicity: Another cause of the vanishing bile duct syndrome *Gastroenterology* 1992; 102:1385-86.
  14. Tan KC, Mandragan RS, Vougas V, Mieli GV, Heuton ND. Liver transplantation for fulminant hepatic failure and late onset hepatic failure in children *Br J Surgery* 1992; 79:1192-94.

