

## Fenitoin Kullanımı Sonrası Gelişen DRESS Sendromu: Olgu Sunumu

### DRESS Syndrome After Phenytoin Use: A Case Report

Bora Tetik<sup>1</sup>, Ali Serdar Oğuzoğlu<sup>1</sup>, Burcu Kayhan Tetik<sup>2</sup>, Gülbahar Saraç<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

<sup>2</sup>Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

#### Öz

DRESS Sendromu ateş, cilt döküntüsü, iç organ tutulumu ve hematolojik anormalliklerle karakterize akut başlangıçlı, hayatı tehdit eden, nadir görülen, ilaca bağlı bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. En sık nedeni aromatik antikonvülzan kullanma sonrası görülmektedir. Bu olguda fenitoin kullanımı sonrasında ikinci haftada ateş yüksekliği ve cilt döküntüleri başlayan kırk dört yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. Olgu, fenitoin tedavisinin kesilmesi sonrasında sistemik kortikosteroid ve destek tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmiştir. Birinci basamakta aile hekimi, hastalarının akut ve kronik sağlık sorunlarını aynı anda yönetebilmelidir. Olgumuzda olduğu gibi akut başlangıçlı ateşe yaklaşımda bir aile hekimi hastasını iyi yönetebilmeli ve beraberinde cilt döküntüleri de gördüğünde kullandığı ilaçları da sorgulayarak DRESS Sendromunu akla getirmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** DRESS sendromu, fenitoin, cilt döküntüsü

#### Abstract

DRESS syndrome is a life threatening, rare hypersensitivity reaction to drugs with an acute onset that is characterized by fever, skin rash, visceral involvement, and hematological abnormalities. It is often seen after the use of aromatic anticonvulsants. In this article, a forty-four year old male patient with fever and skin rash after two weeks of phenytoin administration is discussed. He has been treated successfully with systemic corticosteroids and supportive therapy after the discontinuation of phenytoin therapy. In first step health-care, the primary physician should be able to administer his patients' acute and chronic health problems concurrently. As in our case, a family physician should administer his patient well in the presence of fever with acute onset and he should question about the drugs used in the presence of accompanying skin rash.

**Key words:** DRESS syndrome, phenytoin, skin rash

#### Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Bora Tetik

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Malatya

e-posta: drboratetik@hotmail.com

Geliş tarihi: 17.05.2017

Kabul tarihi: 20.09.2017

#### Giriş

DRESS Sendromu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ilk olarak Bocquet ve arkadaşları tarafından 1996 yılında tanımlanan ve bir ilaç uyarımı sonrasında; ateş, yaygın döküntü, lenfadenopati, hematolojik anormallikler, karaciğer, böbrek, akciğer, kalp veya pankreas gibi visseral organ tutulumuyla karakterize bir ilaç reaksiyonudur.<sup>1</sup> Aromatik antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin), sülfonamidler, allopurinol, dapson, altın tuzları ve minosiklin DRESS Sendromuna en sık neden olan ilaçlardır.<sup>2,3</sup> Hastalığın görülme insidansı bilinmemektedir. İnsidansı, kullanılan ilaca ve kişinin bağışıklık durumuna göre değişmektedir.<sup>4</sup> İlaç maruziyetinden hastalığın başlangıcına kadar geçen süre 2 ila 6 hafta arasında değişebilmekte ve ilacın kesilmesinden sonra iyileşme süresi 6-9 hafta olabilmektedir.

DRESS Sendromunun yaklaşık mortalite oranı %10'dur.<sup>4,5</sup> Tedavide temel prensip hızlı tanı, neden olan ilaç veya ilaçları hemen kesmek, kortikosteroid ve destek tedavisi başlamaktır.<sup>5</sup>

Bu çalışmada subdural hematoma drenajı sonrasında fenitoin kullanımına bağlı gelişen DRESS Sendromunun klinik özellikleri, tedavi yaklaşımı ve prognozu sunulmuştur.

## Olgu

Kırk dört yaşında erkek hasta, kafa travması sonrasında başvurduğu acil serviste değerlendirildi. Genel durumu iyi şuuru açık, koopere, oryante, pupiller izokorik, Glasgow Koma Skalası 15 puan idi. Hastanın vital bulgularında kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 86/dk, ateş 36,7 derece olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde sağ frontotemporal bölgede subgaleal hematoma ve ciltte dermabrazyon mevcuttu. Hastanın kranial BT incelemesinde, anterior kranial parankimde ve sulkuslarda hemoraji görünümü izlendi. Hasta travmatik subaraknoid kanama tanısıyla reanimasyon kliniğine yatırıldı. Tedavisi izotonik serum 100cc/saat, seftriakson IV2x1mg, fenitoin 250mg/5ml, asetilsistein300 mg/3ml 3x1, diklofenak sodyum 75mg/3 ml, famotidin 50 mg şeklinde düzenlendi.

Özgeçmişinde koroner anjiyografi ve oral antikoagulan kullanma öyküsü olan hastanın antikoagulan tedavisi kesildi. 6 saat sonra tekrarlanan kontrol kranial BT'sinde sağ frontotemporal alanda en geniş alanda 3,5 mm kalınlığında subdural hematoma tespit edildi. Takip kranial BT incelemesinde sağ frontotemporo-parietal bölgede en kalın yerinde 11x23 mm subdural hematoma tespit edilmesi üzerine hasta opere edildi. Sağ frontalden ve parietalden birer adet burr-hole yardımıyla subdural hematoma drenajı yapılarak operasyon boşluğuna dren yerleştirildi. Postop tedavisine IV meronem ilave edildi. Ameliyat sonrasında 3. gün drenleri çekilen hasta serviste takip edildi. Takibinin 4. gününde ateş: 37,7 derece, kan basıncı: 130/90 mm/Hg, nabız: 96/dk idi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 12,8 g/dl, lökosit: 9,36 u/l, trombosit: 436 u/l, periferik yaymada %10,8 parçalı, %14,7 lenfosit, %13,3 monosit, 0,7 eozinofil görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı: 40 mm, CRP: 3,10 mg/dl, glukoz: 114 mg/dl, üre: 24 mg/dl, Kreatinin: 0,7 mg/dl, AST: 41 u/L, ALT: 72 u/L tespit edilmesi üzerine hasta enfeksiyon hastalıkları kliniğine danışıldı. Hastaya bir gün Teikoplanin 2x400 mg ve ardından 1x400 mg idame olacak şekilde tedaviye başlandı.

Takibinin 6. günü ve antibiyotik tedavisinin 2. gününde ateş yüksekliği sebat eden hastanın fizik muayenesinde göğüs bölgesinde basmakla solan makulopapüler kaşıntılı döküntüleri izlendi. Enfeksiyon hastalıkları kliniğince sepsis ön tanısıyla sulperazon 1 g flakon 2x1, vankomisin 1 g flakon 2x1, metranidazol 500 mg tb 3x1 başlandı. 24 saat sonra ateş: 38,8 derece kan basıncı: 100/60 mm/hg, nabız: 115/dk izlendi. Fizik muayenesinde bilateral periorbital ödem, boyun, göğüs ve sırt bölgesinde kaşıntılı yaygın eritemli makulopapüler döküntüler saptandı (Resim 1 ve 2).

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin:13,3 g/dl, lökosit:20,8u/l, trombosit:447u/l, periferik yaymada %49 parçalı, %32 lenfosit, %6,3 monosit, %13 eozinofil görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı 80 mm, CRP: 8,10 mg/dl, glukoz: 105 mg/dl, üre: 29 mg/dl, kreatinin: 0,89 mg/dl, AST: 114 u/L, ALT: 246 u/L, GGT: 730 u/L tespit edildi. Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü normal olan hastanın tüm abdomen ultrasonografisi doğal olarak değerlendirildi. Ekokardiyografide vejetasyon

saptanmadı. Hastada ilaç erüpsiyonu düşünülerek dermatoloji kliniğiyle konsülte edildi. Hastanın toplamda 10 gündür fenitoin kullandığı göz önüne alınarak fenitoin bağı DRESS Sendromu olduğu düşünüldü. Ardından kullandığı fenitoin ve IV antibiyotikleri kesilerek, 2mg/kg/gün IV prednizolon, IM antihistaminik ve IV sıvı tedavisi başlandı. Tedavinin 5. gününde döküntüleri gerileyen karaciğer fonksiyon testleri düzeyleri normale dönen, ateşi düşen ve tam kan sayımı normal seviyede izlenen hastanın tedavisinde kullandığı steroidin dozu kademeli azaltılarak 3 haftada kesilecek şekilde yeniden düzenlendi ve taburcu edildi.



**Resim 1.** Hastanın boyun bölgesinde görülen döküntü

### Tartışma

DRESS Sendromu ilk olarak antikonvülzan tedavi sonrasında görüldüğü için başlangıçta Antikonvülzan Hipersentivite Sendromu olarak adlandırılmıştır.<sup>2</sup> Etiyolojide pek çok ilaç suçlanmasına rağmen en sık fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, propiltiyourasil, sülfonamidler, allopurinolve bazı antiviral/antibiyotik ajanlar etyolojide akla gelmesi gereken ajanlardır.<sup>2,3,6,7</sup> Yang ve ark. olgu sunumlarında %43,6' sında karbamezepin ve fenitoin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.<sup>8</sup> Benzer şekilde Botelho ve ark. çalışmasında da DRESS sendromuna en sık neden olan ilacın

fenitoin olduğu bulunmuştur.<sup>9</sup> Ülkemizde de Emre ve ark'nın 11 olguluk DRESS sendromu serilerinde tüm hastalarında etyolojik ajanın fenitoin olduğu bulunmuştur.<sup>10</sup> Bizim olgumuzda da literatür desteklenir şekilde DRESS sendromu fenitoin kullanımı sonrası meydana gelmiştir. DRESS sendromu tanısı konulması üzerine yapılan literatür araştırmasında son zamanlarda vankomisin kullanımına bağlı DRESS vakalarının bildirildiği görülmüş ve olgumuza başlanmış olan vankomisin tedavisi de değiştirilmiştir.<sup>11</sup>



**Resim 2.** Hastanın sırt bölgesinde görülen döküntü

Hastalığın patogenezinde ilaca bağlı Tip 4 hipersensitivite reaksiyonu ve buna bağlı olarak Tip 2 T- helper hücreleri rol oynar. İnsan lökosit antijeninin (HLA) allellerinin DRESS Sendromuna duyarlılık ile ilişkilendirilmesi genetik faktörlerin de patogeneizde etkili bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.<sup>4,5</sup>

DRESS sendromunda etyolojik ajanların fazla olması ve döküntü ve ateşinde eşlik etmesi nedeniyle enfeksiyon hastalıklar ilk olarak akla gelmekle birlikte; ilaca bağlı deri döküntüsü, hematolojik anomaliler (eozinofili  $1.500/mm^3$ 'e eşit veya daha yüksek oranda atipik lenfositoz) ve sistemik tutulum (çapı 2 cm' den daha büyük veya eşit lenfadenopati veya normalden iki kat daha yüksek değerlerle artan transaminazlar veya interstisyel nefrit veya interstisyel pnömoni veya kardit varlığında DRESS

sendromu akla getirilmelidir.<sup>1</sup> DRESS sendromunda hastalığın erken tanınması ve neden olan ilacın belirlenerek derhal kesilmesi oldukça önemlidir.

DRESS sendromunda en sık görülen bulgu %70 oranında cilt lezyonları olup özellikle eritematöz makülo papüller döküntü şeklinde izlenmektedir.<sup>3,6</sup> Lezyonlar genellikle gövdeden başlayarak tüm vücuda yayılır ve tedaviyi takiben genellikle sekelsiz geriler.<sup>3</sup> Olgumuzda da benzer şekilde lezyonlar makülopapüler olarak gövdeden başlamıştır.

DRESS sendromuna hematolojik anormallikler eşlik edebilir. En sık saptanan hematolojik anormallik eozinofili olmasına rağmen atipik lenfositoz, trombositopeni ve lökositoz görülebilir.<sup>6</sup> Emre ve ark. 11 olgu sundukları vaka serilerinde olguların %63,6' sında eozinofiliye rastlamışlardır.<sup>10</sup> Criado ve ark çalışmasında en sık hematolojik bulgu olarak eozinofiliye rastladıklarını belirtmişlerdir.<sup>5</sup> Bizim olgumuzda da literatür desteklenir şekilde eozinofiliye rastlanılmıştır.

DRESS sendromunda en sık tutulan visseral organ karaciğerdir.<sup>6</sup> Karaciğer tutulumuna bağlı olarak hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde 5 kata kadar yükselme görülebilmektedir. DRESS sendromuna bağlı en önemli mortalite nedeni karaciğer yetmezliğine bağlı olarak gelişir ve bu nedenle karaciğer fonksiyon testleri ve visseral organların radyolojik incelemeleri yakın takip edilmelidir.<sup>1,12</sup> Walsh ve ark. çalışmasında en önemli mortalite nedeni olarak karaciğer tutulumu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Bizim olgumuzda da karaciğer enzimleri yükselmiş, ancak erken fark edilmesi ve erken steroid tedavisi başlanması nedeniyle kısa sürede düzelmiştir.

DRESS sendromunun tedavisi öncelikli olarak neden olabilecek ilaçların kesilmesi, uygun dozda sistemik kortikosteroid kullanılması ve destekleyici tedaviden oluşmaktadır. Olası genetik korelasyon nedeniyle, aile üyelerine de etken olan ilacın kullanımı konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.<sup>4,5</sup> Olgumuzda da hastanın kullandığı ilaçlar tek tek irdelenmiş literatür eşliğinde en sık neden olan ilacın fenitoin olması nedeniyle ilaç kesilip steroid tedavisi başlanarak hasta takibe alınmıştır. Takibinde lezyonların gerilemesi üzerine tanı kesinleştirilerek kullandığı ilaçlar doz azaltılarak kesilmiştir.

DRESS sendromu ateş, cilt döküntüsü, iç organ tutulumu ve hematolojik anormalliklerle karakterize akut başlangıçlı hayatı tehdit eden, nadir görülen ilaca bağlı bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Erken tanı, etken ilacın derhal kesilmesi mortaliteyi ciddi oranda azaltmaktadır. Sonuç olarak birinci basamakta aile hekimi, hastalarının akut ve kronik sağlık sorunlarını aynı anda yönetebilmelidir. Olgumuzda olduğu gibi akut başlangıçlı ateşe yaklaşımda hastasını iyi yönetebilmeli ve beraberinde cilt döküntüleri de gördüğünde kullandığı ilaçları sorgulayarak DRESS Sendromunu akla getirmelidir.

## Kaynaklar

1. Bocquet H, Boagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudo lymphoma and drug hypersensitivity (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) *Semin Cutan Med Surg* 1996;15(4):250-7.
2. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med* 2011;124(7):588-97.

3. Peyrière H, Dereure O, Breton H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155(2):422-8.
4. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(5):693.
5. Criado PR, Criado RFJ, 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.
6. Cardoso CS, Vieira AM, Oliveira AP. DRESS syndrome: a case report and literature review. *BMJ Case Rep* 2011, doi: 10.1136/bcr.02.2011.3898.
7. Bauer KA, Brimhall AK, Chang TT. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with azithromycin in acute Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol* 2011;28(6):741-3.
8. Yang CY, Dao RL, Lee TJ et al: Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology* 2011;77:2025-33.
9. Botelho LF, Higashi VS, Padilha MH, Enokihara MM, Porro AM: DRESS: clinicopathological features of 10 cases from an University Hospital in São Paulo. *An Bras Dermatol* 2012;87:703-7.
10. Emre S, Akoğlu G, Metin A, Demiresen DD, Kurtoğlu G. DRESS sendromlu 11 olgunun klinik özelliklerinin incelenmesi *Türkderm* 2013;47:218-22.
11. Blumenthal KG, Patil SU, Long AA. The importance of vancomycin drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:165-71.
12. Oelze LL, Pillow MT. Phenytoin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a case report from the emergency department. *J Emerg Med* 2013;44(1):75-8.
13. Walsh SA, Creamer D: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2010;36:6-11.