

Kraniyal radyoterapi ve antikonvülsan tedavi sonrası gelişen toksik epidermal nekroliz: Olgu sunumu

Toxic epidermal necrolysis after cranial radiotherapy and anticonvulsant treatment:
a case report

Ruşen COŞAR-ALAS,¹ Murat ÇALOĞLU,¹ Vuslat YÜRÜT-ÇALOĞLU,¹ Mert SAYNAK,¹
Hakan KARAGÖL,² Zafer KOÇAK,¹ Cem UZAL¹

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ²Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Toksik epidermal nekroliz (TEN), nadir görünen fakat yaşamı tehdit eden bir reaksiyondur. Pek çok ajan tarafından başlatılabilen bir hipersensitif reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bu yazıda, metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile tüm beyin radyoterapisi (TBRT) uygulandıktan sonra Epdantoin (300 mg/gün) başlanan ve 5. günde TEN gelişen bir olgu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Antikonvülsanlar/yan etki; toksik epidermal nekroliz/sınıflama/etyoloji.

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is rare, but, it has been known life treating reaction. It's a mucocutaneous reaction resulting from hypersensitivity to a variety of agents including most anticonvulsants. We report a case of TEN which occurred in a patient with metastatic non-small cell lung carcinoma before whole-brain radiation therapy (WBRT) and then received phenytoin (300 mg day-1).

Key words: Anticonvulsants/adverse effects; epidermal necrolysis, toxic/classification/etiology.

Toksik epidermal nekroliz (TEN), Lyell's sendromu, ilk kez 1956 yılında tanımlanmış bir cilt reaksiyonudur. Reaksiyon, ateş ve halsizlik ile başlamakta, ardından cilt ve müköz membranlara yayılmaktadır. Ciltte, eritem, papüller veya ağrılı veziküller belirdikten sonraki saatler içerisinde, tüm vücutta deri soyulmaları ve nekroz meydana gelebilmektedir. TEN'a bağlı mortalite, eski çalışmalarda %40-60 kadar yüksek oranlarda bildirilmekle birlikte, günümüzde, modern bakım üniteleri sayesinde sağ kalımın arttığı görülmektedir.^[1,2]

Toksik epidermal nekroliz hastalarında, cilt yüzeyinin yaklaşık %90'ına ulaşabilen soyulmalara bağlı gelişebilen dehidratasyon ve elektrolit denge

bozuklukları, gastrointestinal hemoraji, böbreklerde akut tübüler nekroz, cilt enfeksiyonları, pnömoni, bakteriyel konjonktivit ve keratit, ayrıca iç organlarda gelişen septik infektörler gibi ciddi komplikasyonlar oluşabilmektedir.^[3] TEN'in, sıklıkla antikonvülsanlar, NSAİ ajanlar, sülfonamidler ve penisilinlere bağlı geliştiği bildirilmektedir. Genel olarak, yüz ve torakstan başladığı, bununla birlikte skalp tutulumunun nadir olduğu belirtilmektedir.^[4]

Bu yazıda, beyin metastazı nedeniyle tüm beyin radyoterapisi (TBRT) yapılan ve Epdantoin (300 mg/gün) başlandıktan 5 gün sonra saçlı deriden başlamak üzere TEN gelişen bir hasta sunuldu.

OLGU SUNUMU

Takip ve tedavileri kliniğimizde yapılan, akciğer kanseri tanılı beyin metastazı gelişmiş 47 yaşında bayan hasta, ateş, halsizlik ve cilt döküntüleri nedeniyle acil servise başvurdu. Yapılan muayenesinde, 40°C ateş ve tüm vücutta yaygın cilt döküntüleri saptandı. Kan sayımı ve rutin kan biyokimya tetkikleri normal sınırlarda bulundu. Saçlı deri, yüz ve boyunda eksfoliyatif büllöz karakterde olmak üzere, tüm vücutta eritemli cilt döküntüleri belirlendi. Oral mukozada ise yer yer ülserasyonun eşlik ettiği mukozit tablosu vardı ve her iki gözünden pürülan akıntısı olmaktaydı (Şekil 1).

Hastanın yaklaşık 17 ay önce öksürük ve hemoptizi yakınmaları olması nedeniyle çekilen göğüs bilgisayarlı tomografisinde, sağ akciğer alt lopta 5x4x3 cm boyutlarında tümöral oluşum, sağ hiler, prekarinal ve subkarinal konglomere olmuş lenf nodları saptandı. Bronkoskopik biyopsi sonucu, adenokarsinom olarak rapor edildi. T₂N₂M₀ akciğer kanseri tanısı konan hastaya, 21 günlük aralarla, 2 kür Sisplatin (75 mg/m²/d1) ve Etoposid (100 mg/m²/d1-3) uygulandıktan sonra radyolojik olarak parsiyel yanıt alınması nedeniyle kemoterapi (KT) 6 küre tamamlandı. Altıncı kür sonunda yanıtın stabil devam ettiği görüldü ve küratif radyoterapi (RT) yapılmasına karar verildi. Co 60 cihazı ile, ön-arka karşılıklı paralel sahalarından, primer tm ve tutulu lenfatiklere toplam 50 Gy



Şekil 1. Saçlı deri, yüz ve boyunda eksfoliyatif büllöz karakterdeki lezyonlar.

RT yapıldı, ardından tümör ve tutulu lenfatiklerin dozu, çoklu oblik sahalarından 66 Gy'e tamamlandı. Radyoterapinin tamamlanmasından 3 ay sonra yapılan radyolojik değerlendirme sonucunda, primer tümör ve tutulu lenf nodlarında %80 yanıt saptandı. Takibinin 12. ayında, sağ göz kapağında düşme, yüzünde uyuşma oluşması nedeniyle yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde, pons sol yarısı, alt taraf yerleşimli 2x1.5 cm çapında, çevresinde belirgin ödemli olan, 4. ventikule dıştan bası yapan, soliter metastaz saptandı. Yerleşimi nedeniyle cerrahi girişim düşünülmedi ve hastaya antiödem tedavi ile birlikte tüm beyin radyoterapisi (TBRT) planlandı. Tüm kranyuma, karşılıklı paralel alanlardan, Co 60 cihazı ile 10 fraksiyonda 30 Gy uygulandıktan sonra, tümör bölgesine 14 Gy ek doz verildi. Hastaya, RT tamamlandıktan sonra, proflaktik amaçla Epdantoin 300 mg/gün başlandı. Antikonvülsan tedavinin 5. gününde skalpten başlayan ve hızla aşağılara yayılan cilt lezyonları meydana gelen hastaya, Epdantoin'e bağlı gelişen TEN tanısı kondu ve yoğun bakım ünitesinde tedaviye alındı. Epdontin tedavisi kesilerek, intravenöz sıvı replasmanı, moksifloksasin (400 mg/gün), yüksek dok kortizon (1200 mg/gün) ve tremadol'e (150 mg/gün) başlandı. Kan ve idrar kültürleri negatif geldi. Serum fenitoin düzeyi ise normal sınırlarda bulundu. Hastanın genel durumu ve cilt lezyonlarının hızla düzeldiği görüldü. Kortizon dozu, azaltılarak 28. günde kesildi ve hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Toksik epidermal nekroliz, ilaçlara bağlı gelişen, yüksek morbilite ve mortalite oranı nedeniyle önem taşıyan bir çeşit cilt reaksiyonu olarak bilinmektedir. Yılda, milyonda 1 veya 2 olguda bildirilmekle birlikte, gerçek sıklığının bu değerlerin üzerinde olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, Rzany ve ark.nın^[5] bildirdikleri çalışmalarında, antiepileptik tedavi verilen hastalarda, TEN veya daha hafif formu olduğu bilinen Stevens-Johnson Sendromu'nun (SJS) gelişme oranı, eski çalışmaların tersine %21 olarak bildirilmektedir. Bu sonuç, retrospektif veri sonuçlarının yetersiz olması ve tüm hastaların literatüre bildirilmemesiyle açıklanmaktadır.

Kutanöz ilaç reaksiyonları, 'Eritema Multiforme' (EM), Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve TEN olarak bilinmektedir. Ancak, yukarıdaki üç reaksiyonun birbirinden ayrılabilmesi için kesin sınırlar çizilememiştir. Bastuji ve ark.,^[6] üç reaksiyon tipini ilaca maruziyete karşı farklı immün cevap tipleri olarak değerlendirmişlerdir. Bununla birlikte genel olarak, lezyonlar kendi kendini sınırlar nitelikte olduğunda EM tanısı konmaktadır. Ayrıca epidermal soyulma, vücut yüzeyinin %30'undan fazlasını etkilemiş ise TEN diye adlandırılırken, %10-30 arasındaki soyulmalar 'SJS-TEN overlap sendrom' ve %10'dan az orandaki cilt soyulmaları ise SJS olarak kabul edilmektedir. TEN ile SJS'nu birbirinden ayırmaya yönelik bazı kriterler tanımlanmıştır. Ciltte ağrı olması, ilaç alınması ile döküntülerin başlaması arasında geçen sürenin kısa olması, lezyonların hızla yayılması, lezyonların ve soyulma alanlarının büyük olması, tanıyı TEN lehine kaydırmaktadır. Bizim hastamızda, reaksiyon hızla başlamış, hızla yayılarak ciltte ağırlı soyulmalar yaratmış ve vücut yüzeyinin %56'sını kaplamış olması nedeniyle TEN olarak kabul edilmiştir.^[6]

Toksik epidermal nekroliz veya SJS gibi cilt reaksiyonları ile antiepileptik ilaçlar arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, fenitoin, karbomazepin, fenobarbital ve lomotin kullanılmasının, TEN/SJS oluşturma riskini artırdığını göstermiştir.^[7-9] Riskli artışının en fazla olduğu dönem ise ilacın başlanmasından sonraki ilk 8 hafta olarak bildirilmektedir. Bu dönemden sonra, fenobarbital dışındaki antiepileptiklerin kullanılmasının risk artışına neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, valproik asidin, uzun veya kısa dönemli kullanımında risk artışına neden olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.^[5]

Toksik epidermal nekrolizin patogenezi tam olarak açıklanmamıştır. Bununla birlikte, immünojen mekanizmaların, özellikle T-hücre bağımlı hücrel sitoroksiteinin reaksiyonun gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. İyonizan radyasyonun, TEN oluşmasını uyaran lokal faktör olabileceğini bildirmektedir. Oysa, sadece RT uygulanan hastaların hiçbirisinde SJS /TEN gelişmemiş olması, radyasyonun etken değil, destek faktör

olabileceği görüşünü desteklemektedir.^[10,11] Redonddo ve ark.,^[12] radyasyona bağlı olarak tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) gibi bazı sitokinlerin üretimindeki artışın, T lenfositleri uyarmak yoluyla immün reaksiyonu tetiklediğini savunmaktadır. Ayrıca, RT'nin dokuda yarattığı değişikliklerin, antijen olarak algılanabileceği de belirtilmektedir. Bir başka görüşe göre radyasyon, hipotalamopituitary yolakta cilt reaksiyonunu uyarıcı etki yaratmaktadır.^[13,14] Ayrıca, toksik epidermal nekrolizin radyasyon hatırlatma reaksiyonunun (RHR) bir tipi olduğunu düşünen yazarlar da bulunmakla birlikte, RHR'da lezyonların önceki RT sahasında sınırlı olması ve progresyon göstermemesi nedeniyle bu yaklaşım desteksiz kalmaktadır.^[15]

Antikonvülzanların, RT ile birlikte veya sonrasında kullanılmasına bağlı TEN gibi ciddi reaksiyonlar oluşması, bu ilaçların proflaktik nöbet tedavisindeki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur. Farklı evrelerdeki beyin tümörlü hastalarda yapılmış bir çalışmada, hastaların %62 sinde nöbet görüldüğü, %10-40'ında ise herhangi bir semptom oluşmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, Cohen ve ark.nın,^[16] farklı primere bağlı 195 beyin metastazlı hastayı değerlendirdikleri retrospektif çalışmasında, sadece 10 hastada epileptik nöbet görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada, proflaktik antikonvülsan kullanılmasının herhangi bir olumlu etkisi saptanmamıştır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nin çalışmasında ise nöbet sıklığı, proflaktik antikonvülsan kullananlarda %17, kullanmayanlarda %37 oranında bildirilmiştir.^[17]

Retrospektif çalışmaların sonuçları, antikonvülsan kullanılması ile ilgili net bilgi vermemekle birlikte, randomize çalışmalardan da benzer sonuçlara ulaşılmaktadır. Glantz ve grubunun^[18] çalışmasında, primer beyin tümörü tanılı 75 hasta değerlendirilmiştir. Plasebo kolunda, %24 oranında nöbet görülürken, antikonvülsan kolunda %35 nöbet görülmüştür (p=0.3). Selim veya habis nedenlere bağlı kroniyotomi yapılan hastaların değerlendirildiği randomize çift kör bir çalışmada ise proflaktik fenitoin kullanılmasının ameliyat sonrası nöbet sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir.^[19]

2000 yılında, yeni tanı almış beyin tümörlü hastalarda antikonvülsan profilaksinin önemini değerlendirebilmek amacıyla bir metaanaliz planlanmıştır. Analizde, nöbet profilaksisinin, nöbet insidansı veya nöbetsiz sağ kalımı etkilediğine dair istatistiksel anlamlı kanıt bulunamamıştır. Ayrıca, alt grup analizinde farklı tiplerdeki primer beyin tümörleri veya beyin metastazlarında antikonvülsan profilaksinin önemi saptanamamıştır. Yazarların tavsiyesi, yeni tanı konmuş beyin tm'li hastalarda rutin olarak antikonvülsan profilaksisi yapılmaması şeklindedir.^[20] Neden olarak ise, antikonvülsanların ilk nöbetin oluşmasını etkilemediği ve potansiyel yan etkileri gösterilmektedir. Konu ile ilgili birçok hekim tarafından antikonvülsan tedaviler nöbet hikayesi olan hastalarda tercih edilmektedir.

Semptom sekelleri, 2. derece yanığa benzediği için, TEN tanısı konan hastaların yanık ünitelerinde tedavi edilimesi önerilmektedir. Tedavinin ilk basamağı reaksiyona neden olan ilacın bir an önce kesilmesidir. Lezyonların görüldüğü anda kesilmesi kısa etkili ilaçlarda reaksiyonun ilerlemesini engellemektedir.^[21] Hastalarda, ciddi düzeylerde sıvı-elektrolit ve vücut ısısı kaybı görülmektedir. TEN gelişen hastalarda, sıvı-elektrolit tedavisine başlandıktan sonra semptomlara yönelik tedavilerin yapılması gerekmektedir. Ayrıca, gastrointestinal sistem kanaması, böbrek yetmezliği, akut tübüler nekroz ve membranöz glomerulonefrit oluşabilmektedir. Bronkopnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyel konjonktivit, saç ve tırnak dökülmesi ayrıca, kseroftalmi, keratokonjonktivitis sikka, oftalmoflebit görülen diğer önemli yan etkilerdir.^[3]

Sonuç olarak; Fenitoin TEN oluşturma riski taşımaktadır ve radyoterapinin bu etkiyi potansiyalize ettiği düşünülmektedir. TEN morbititesi ve mortalitesi yüksek bir reaksiyon olduğu için tanı konduğu anda ilacın kesilmesi ve tedaviye acil olarak başlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lyell A. Toxic epidural necrosis: eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.

2. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 1997;24(11):726-9.
3. Gibson CJ, Poduri KR. Heterotopic ossification as a complication of toxic epidermal necrolysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78(7):774-6.
4. 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(1):92-6.
5. 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(9171):2190-4.
6. 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(1):92-6.
7. Duval X, Chosidow O, Semah F, Lipsker D, Frances C, Herson S. Lamotrigine versus carbamazepine in epilepsy. *Lancet* 1995;345(8960):1301-2.
8. Chaffin JJ, Davis SM. Suspected lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* 1997;31(6):720-3.
9. Wadelius M, Karlsson T, Wadelius C, Rane A. Lamotrigine and toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1996;348(9033):1041.
10. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8(6):763-75.
11. Rowe JE, Pina J, Sau P, Samlaska C, James W. Toxic epidermal necrolysis associated with diphenylhydantoin and cranial irradiation. *Int J Dermatol* 1991;30(10):747-9.
12. Redondo P, Vicente J, Espana A, Subira ML, De Felipe I, Quintanilla E. Photo-induced toxic epidermal necrolysis caused by clobazam. *Br J Dermatol* 1996;135(6):999-1002.
13. Maiche A, Teerenhovi L. Stevens-Johnson syndrome in patients receiving radiation therapy. *Lancet* 1985;2(8445):45.
14. Stitt VJ Jr. Stevens-Johnson syndrome: a review of the literature. *J Natl Med Assoc* 1988;80(1):104, 106-8.
15. Trent JT, Bowes LE, Romanelli P, Kerdel FA. Toxic epidermal necrolysis of the scalp following anticon-

- vulsant use and cranial irradiation. *J Cutan Med Surg* 2001;5(6):475-8.
16. Cohen N, Strauss G, Lew R, Silver D, Recht L. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 1988;6(10):1621-4.
 17. Byrne TN, Cascino TL, Posner JB. Brain metastasis from melanoma. *J Neurooncol* 1983;1(4):313-7.
 18. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996;46(4):985-91.
 19. Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N, Johnson AL, Shaw MD. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(9):753-7.
 20. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54(10):1886-93.
 21. Laguna C, Martin B, Torrijos A, Garcia-Melgares ML, Febrer I. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. [Article in Spanish] *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(3):177-85. [Abstract]