

AĞIR İLAÇ ALERJİLERİ

Hakan Güvenir¹, Emine Dibek Mısırlıoğlu²

¹ Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

² Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği

İlaç ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları çoğunlukla makülopapüler döküntü gibi benign reaksiyonlardır. Ancak ciddi morbiditelere ve mortaliteye neden olabilen ağır kutanöz ilaç reaksiyonları (SCAR) da görülebilmektedir. Ağır kutanöz ilaç reaksiyonları Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır ve bu grupta sahip 3 ayrı sendrom bulunmaktadır:

1. İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms-DRESS) sendromu
2. Stevens-Johnson sendromu (SJS), Toksik epidermal nekroliz (TEN), SJS/TEN overlap
3. Akut jeneralize egzantematöz püstülozis (AGEP)

İlaç İlişkili Eozinofili ve Sistemik Semptomlar Sendromu

İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms-DRESS) sendromu, aynı zamanda ilaç hipersensitivite sendromu olarak da bilinmektedir. Gell-Coombs sınıflamasına göre Tip IVb aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Tahmini prevalansı 1/1000 ile 1/10.000 ilaç maruziyeti arasındadır.

Etiyoloji: İlaçlar: En sık neden olan ilaçlar; aromatik antikonvülsanlar, antibakteriyel sülfamidler, vankomisin, allopürinol, minosiklin ve sülfasalazindir.

Viral reaktivasyon: DRESS sendromunun ilerlemesi sırasında, daha önce bireye enfekte olmuş ve daha sonra latent halde kalmış bazı virüsler yeniden etkinleşebilir. Bu virüsler Herpesviridae ailesinin bazı üyeleridir (Epstein-Barr virüs, human herpesvirus 6-HHV6, human herpesvirus 7, and cytomegalovirus). Bu virüslerin yeniden aktive olması, semptomlarda alevlenme, uzun süreli bir seyir ve önemli organ tutulumu ve bazı otoimmün hastalıkların görülmesi, sistemik lupus eritematozus, otoimmün tiroidit ve tip 1 diabetes mellitus gelişimini içeren artmış hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Özellikle HHV6, DRESS sendromunun patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.

Klinik bulgular: Semptomlar sıklıkla sorumlu ilaca maruziyet sonrası 2-6 hafta içinde başlamaktadır. Belirtiler arasında ateş, maküller veya plaklardan oluşan ve genellikle kaşıntılı döküntüler, yüz ödemi (hastalığın ayırt edici özelliğidir), büyük ve bazen ağrılı lenf bezleri ve iç organ tutulumu (en sık karaciğer, daha az yaygın böbrek, akciğer ve kalp ve nadiren pankreas veya diğer organlara bağlı diğer semptomlar) bulunmaktadır.

Laboratuvar: Kan eozinofil sayısında artma, periferik yaymada atipik lenfositler, sistemik enflamasyon belirteçlerinde (eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein) yükselme ve iç organ tutulumu ile ilgili bulgular (transaminazlarda artma, vb.) gibi laboratuvar bulguları görülebilmektedir.

Tanı: Tanıda RegiSCAR çalışma grubu tarafından belirlenen tanı kriterleri kullanılır. Bu kriterlere göre hastalar kesin, olası veya mümkün DRESS olarak tanı konabilmektedir.

Prognoz: Mortalite, primer olarak karaciğer disfonksiyonu, böbrek yetmezliği ve intersitisyel pnömoni gibi sistemik organ tutulumu ile ilişkili olup yaklaşık %10'dur.

Tedavi: Kortikosteroidler, antihistaminik ilaçlar

Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) sıklıkla ilaçlara bağlı olarak gelişen ağır mukokutanöz reaksiyonlardır. Gell-Coombs sınıflamasına göre Tip IVc grubundadırlar. SJS ve TEN epidermal ayrılmanın şiddetine göre sınıflandırılır: Epidermal ayrılma vücut yüzey alanının <%10 ise SJS; %10-30'u ise SJS/TEN overlap ve >%30 ise TEN olarak sınıflandırılır.

Etiyoloji: Etiyolojide ilk sırada ilaçlar bulunmaktadır. Vakaların %85-100'ünde, şüpheli ilaç(lar) reaksiyonun başlamasından 8 haftadan daha kısa bir süre önce alınmaya başlanmıştır. SJS/TEN için ilaçlar en çok suçlanan ilaçlar; Allopurinol, Aromatik antiepileptik ilaçlar ve lamotrigine, Antibakteriyel sülfonamidler (sulfasalazin dahil), Nevirapin ve Oxycam grubu nonsteroidal antienflamatuar ilaçlardır.

Viral nedenler arasında en sık Herpes simpleks virüsü, HIV, Coxsackie virüs, İnfluenza virüsü, Hepatit virüsleri ve Kabakulak virüsü bulunmaktadır. Bakteriyel nedenlerin başında ise Mikoplazma pneumoniae enfeksiyonları gelmektedir.

Klinik bulgular: Hastalarda mukokutanöz lezyonların gelişmesinden 1-3 gün önce ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, burun akıntısı gibi semptomlar görülür. Patognomonik deri lezyonu yuvarlak bir görünüme sahiptir ve nekrotik bir merkez çevresinde iki eş merkezli halkalı atipik yassı hedef lezyon görünümündedir. Epidermal ayrılmanın olmadığı eritemli bölgeye yatay mekanik basınç uygulandığında epidermal ayrılma görülebilir ki bu Nikolsky işaretidir. Ancak Nikolsky işareti patognomomik değildir. Hastaların yaklaşık %90'ında en az iki farklı mukozal bölge (ağız mukozası, oküler genital ve/veya gastrointestinal sistem) tutulumu vardır.

Laboratuvar: Spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Anemi ve lenfopeni sık görülür. Eozinofili olağan değildir. Nötropeni hastaların yaklaşık üçte birinde mevcuttur ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Hipoalbuminemi, elektrolit dengesizliği, artmış kan üre azotu ve glukoz seviyeleri görülebilir. TEN hastalarının yaklaşık %50'sinde serum aminotransferaz düzeyi yükselmiştir.

Prognoz: SJS'nin mortalitesi yaklaşık %5, TEN'in ise %30-40'tır. Ölüm riski, bazı prognostik göstergeleri dikkate alan SCORTEN ölçeği kullanılarak tahmin edilebilir. Mortalitenin en sık nedeni transdermal sıvı kaybı ve sepsise bağlı multiorgan yetmezliğidir. Bunun dışında pulmoner emboli, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu, kalp yetmezliği, GİS kanaması ve sıvı-elektrolit düzensizliği sonucu gelişen böbrek yetmezliği diğer ölüm nedenleridir. SJS/TEN sonrası yaşayan hastaların bazılarında geç sekeller gelişebilmektedir. Bunlar tutulan organ sistemine göre çok geniş spektrumda karşımıza çıkabilir.

Tedavi: Başlangıçta tedavi, termal yanık hastalarına benzerdir ve destekleyici (örneğin, intravenöz sıvılar ve nazogastrik veya parenteral beslenme) ve semptomatik (örneğin, ülser için analjezik ağız durulama) tedavileri içerir. Tedavide kullanılan ajanlar arasında sistemik kortikosteroidler, intravenöz immünglobulin, siklosporin ve siklofosfamid bulunmaktadır.

Akut Jeneralize Egzantematöz Püstülozis

Akut jeneralize egzantematöz püstülozis (AGEP), sıklıkla sorumlu ilacı kullanmaya başladıktan ortalama beş gün sonra ortaya çıkan foliküler olmayan, steril, deri püstülleri ile karakterize akut bir ilaç erüpsiyonudur. Gell-Coombs sınıflamasına göre Tip IVd aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Etiyoloji: AGEP vakalarının %90'ı ilaçlarla ilişkilidir. AGEP gelişimiyle ilgili en sık bildirilen ilaçlar arasında aminopenisilin, makrolid, kinolon, sülfonamid, hidrosiklorokin, terbinafin ve diltiazem bulunmaktadır. Ancak enfeksiyonlar ve örümcek ısırığı gibi çeşitli etiyolojik faktörler de bildirilmiştir.

Klinik ve laboratuvar bulgular: Deri döküntüleri genellikle kaşıntılıdır. Ateş, baş ağrısı, kanda nötrofil ve eozinofil sayılarında artma ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif proteinde yükselme görülür. Cilt lezyonları genellikle sorumlu ilacı bıraktıktan sonraki 1-3 gün içinde iyileşir.

Prognoz: AGEP tipik olarak ılımlı bir seyir gösterir. Cilt lezyonlarının süperenfeksiyonları ciddi, hatta yaşamı tehdit edici olabilse de, genellikle hayatı tehdit eden komplikasyonlarla ilişkili değildir. Mortalite oranı %5'ten azdır.

Tedavi: Topikal ve sistemik antihistaminikler