
İnfeksiyöz Mononükleozu Taklit Eden Bir Olgu Sunumu: Antikonvülzan Hipersensitivite Sendromu

Ayşe BATIREL*, Serdar ÖZER*, Gül KARAGÖZ*, Emel DEMİRALP**

* Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Antikonvülzan hipersensitivite sendromu (AHS); kütanöz reaksiyonlar ve sistemik tutulumla seyreden ve potansiyel fatalitesi olan bir tablodur. Bu yazıda; ateş, döküntü, lenfadenopati, tonsillofarenjit, splenomegali kliniği olan, periferik yaymasında atipik lenfositler ve transaminaz yüksekliği ile infeksiyöz mononükleozu taklit eden bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antikonvülzan hipersensitivite sendromu

SUMMARY

A Case Report Resembling Infectious Mononucleosis: Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS) is a potentially fatal drug reaction with cutaneous and systemic manifestations. This article describes a patient with fever, rash, lymphadenopathy, tonsillopharyngitis, splenomegaly accompanied by atypical lymphocytes in the peripheral smear and elevated transaminase levels resembling infectious mononucleosis.

Key Words: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome

Antikonvülzan hipersensitivite sendromu (AHS); ateş, döküntü ve iç organ tutulumundan oluşan bir triad ile karakterizedir ve antikonvülzan tedavinin başlangıcından bir-sekiz hafta sonra ortaya çıkar. En sık neden olan ilaçlar aromatik antikonvülzanlardır (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin...)^[1]. Ateş, döküntü, lenfadenopati, atipik lenfositler gibi bulguları nedeniyle benzer klinik tabloyu oluşturan infeksiyon hastalıkları ile sıklıkla karışabilir. Sendromun erken

tanısı, neden olan ilacın hemen kesilmesi ve hastanın yakından izlemiyle olası ölümcül seyrin önlenmesi açısından son derece önemlidir^[2,3]. Çok çeşitli ve değişken klinik özellikleri nedeniyle tanısı zor olabilir, çünkü bu sendrom, infeksiyöz, neoplastik veya kollajen vasküler hastalıkları taklit edebilir^[4,5]. Burada infeksiyöz mononükleozu taklit eden AHS'li bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yirmisekiz yaşındaki erkek hasta, ateş, boğaz ağrısı ve döküntü yakınmalarıyla infeksiyon hastalıkları polikliniğimize başvurdu. Yaklaşık bir hafta önce ateşi ve boğaz ağrısı ortaya çıkan hasta, başvurduğu doktor tarafından verilen ampicilin-sulbaktam ve parasetamol tabletleri kullanmış ancak yakınmalarının geçmemesi ve döküntülerinin ortaya çıkması üzerine polikliniğimize başvurmuştu. Özgeçmişinde bir ay öncesinde düşme sonucu temporal epidural hematoma nedeniyle kraniyotomi operasyonu ve 25 gündür fenitoin 100 mg tablet 2 x 1 kullanımı vardı. Fizik incelemede ateş 36°C, nabız 98/dakika, tansiyon 80/50 mmHg, solunum sayısı 16/dakika idi. Yüzde, özellikle dudaklarda belirgin olan yaygın fasiyal ödem, tüm vücutta yaygın, birleşme eğiliminde, eritematöz, yer yer makülopapüler, her iki alt ekstremitede de vaskülitik tarzda kırmızı-mor, basmakla solmayan döküntüler mevcuttu (Resim 1,2). Sağ arka servikalde zincir yapmış 0.5 x 0.5 cm boyutlarında üç adet, sağ aksiller 1 x 1 cm'lik bir adet, bilateral inguinal 1 x 1.5 cm'lik yumuşak kıvamlı, mobil ve ağrısız lenfadenopatileri mevcuttu. Tonsiller ve orofarenks hiperemik, batin muayenesinde karaciğer 15 cm (hepatomegalik), dalak 13 cm (splenomegalik) idi. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hasta tetkik amacıyla yatırıldı.

İlk tetkiklerinde beyaz küre 16.800/mm³, Hb: 16.3 g/dL, Htc: %48.3, trombosit 299.000/mm³ idi. Periferik yaymasında %37 lenfosit, %34 nötro-



Resim 2. Sırttaki döküntüler (yatışının ikinci gününde).



Resim 1. Alt ekstremitedeki döküntüler (yatışının ikinci gününde).

fil, %15 eozinofil, %14 monosit ve atipik lenfositler görüldü. AST 175 U/L, ALT 536 U/L, LDH 1495 U/L, ALP 1403 U/L, GGT 768 U/L, total protein 5.9 g/dL, albumin 3.6 g/dL, protrombin aktivitesi %65 idi. Diğer biyokimyasal tetkikleri ve tam idrar tetkikinde özellik saptanmadı. ESR 1 mm/saat, C-reaktif protein 12 mg/L idi. PA akciğer grafisi normaldi, batın ultrasonografisinde hepatomegali (150 mm) ve splenomegali (139 mm) tespit edildi. Hastanın yatışının ilk gününde nöroşirürjiye danışılarak fenitoin kesildi. Monospot testi, RPR, anti-HIV, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, anti-HAV IgM ve anti-VCA IgM testleri negatifti. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Göz hastalıkları konsültasyonu ve muayenesinde sitomegalovirüs (CMV) retinitini düşündüren bulguya rastlanmadı. Sağ aksillasındaki lenfadenopatiden ekzisyonel biyopsi alındı. Hasta kanı ilaca bağımlı lenfosit transformasyon testi için gönderildi^[6]. İkinci günde döküntüler solmaya, fasiyal ödem gerilemeye başladı, ancak 39°C'ye kadar yükselen ateşler beşinci güne kadar devam etti. Beşinci gününde döküntüler tamamen kayboldu, lökositoz gerileyerek normal sınırlara indi, monositoz ve eozinofili devam etti. Bir hafta sonra AST 326 U/L, ALT 300 U/L, LDH 1099 U/L, ALP 1215 U/L, GGT 500 U/L olarak saptandı. Patoloji raporuna göre; "lenf nodunun yapısında silinme ve yerini alan histiositler, nötrofil ve yer yer eozinofil polimorflardan oluşan hücre infiltrasyonu; fokal alanlarda nekrobiyotik hücreler; damar proliferasyonu ve hiyalinizasyon alanları ve germinal merkezleri aktif foliküller" saptanmış olup, klinik bilgiler ile birlikte değerlendirildiğinde ilaç (fenitoin) aşırı duyarlılığı ile uyumlu bulundu. İlaça-bağımlı lenfosit transformasyon testinde fenitoin ile farklı dozlarda uyarı sonucu hasta lenfositlerinin, pozitif kontrollere verdikleri yanıt şiddetinde proliferasyon yanıtı verdikleri saptandı. Takiplerinde biyokimyasal değerleri giderek normal sınırlara yaklaştı. Yatışının 13. gününde tekrarlanan batın ultrasonografisinde karaciğer ve dalak boyutlarının azalarak normale döndüğü saptandı. Onbeşinci günde tüm klinik ve laboratuvar parametreleri normal olan hasta AHS tanısı ile çıkarıldı.

TARTIŞMA

Antikonvülzan tedavi alan kişilerde görülme olasılığı 1/1000 ile 1/10.000 arasında değişen AHS, ilk kez 1950 yılında tanımlanmıştır^[7,8]. Etiyoloji ile ilgili çoğu kanıt, antikonvülzanları detoksifiye eden enzimlerde genetik defekt olduğu yolundadır^[3,9]. Tedavi başlangıcından bir-sekiz hafta sonra ortaya çıkan ateş, döküntü ve iç organ tutulumuyla karakteri-

zedir. Klinik seyri ile birçok infeksiyon hastalığının ayırıcı tanısında bulunabilir. Ateş, farenjit ve halsizlik genellikle ilk belirtilerdir^[1]. Bunları, basit deri döküntüsünden toksik epidermal nekrolize kadar değişebilen döküntü izler. Tablo 1'de bu sendromun tanı kriterleri ve görülme sıklıkları belirtilmektedir^[2,3]. Yüksek ateş hemen her zaman vardır. 38-40°C'ye varan tepe değerleri yapabilir ve ilaç kesildikten sonra bile birkaç hafta devam edebilir^[8,10]. Döküntüler sıklıkla yama tarzında maküler eritem veya pembe-kırmızı, birleşme eğiliminde kaşıntılı papüller şeklindedir. Gövdenin üst kısmı, yüz ve üst ekstremiteler öncelikli olarak tutulur. Bazı olgularda eritroderma oluşabilir. Periorbital ve fasiyal ödem nedeniyle hastanın yüzü tanınmayacak kadar değişebilir^[10]. Bu özellik, tanıda önemlidir çünkü tipik eritematöz simetrik ilaç döküntüsünde yüz genellikle korunur. Döküntüler deskuamasyonla iyileşir. Nadiren, özellikle ilaca devam edildiği veya aynı ilaca yeniden maruziyet durumunda, eritema multiforme veya toksik epidermal nekrolize dönüşebilir. Lenfadenopati genellikle hassastır, yerel veya yaygın olabilir. Biyopside benign lenfoid hiperplazi, psödolenfoma gözlenir. Bu nedenle ayırıcı tanıda lenfoma mutlaka dışlanmalıdır. Karaciğer en sık tutulan iç organdır^[1-3]. Genellikle sarıksız seyreder. Sarılık varsa sonuç daha kötüdür. İlaç kesildikten sonra bile karaciğer enzimleri yükselmeye devam edip tam iyileşme aylar sürebilir. Böbrekler, akciğerler ve santral sinir sistemi de tutulabilir. Splenomegali görülebilir. Atipik lenfositlerle birlikte lökositoz, eozinofili, nadiren de lökopeni görülebilir. AHS tanısında en önemli ipucu antikonvülzan ilaç kullanma öyküsüdür. Uygun klinik tablo ile beraber öykü tanıya oldukça yaklaştıracak, diğer ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların dışlanması ve patolojik inceleme tanıda yardımcı olacaktır. Mortalite oranı

Tablo 1. AHS'nin tanı kriterleri^[2,3]

Tanı kriterleri	Sıklık (%)
• Ateş	90-100
• Döküntü	90
• Lenfadenopati	70
• Hepatit	50-60
• Multiorgan tutulumu	60
• Hematolojik bozukluk	50
• Periorbital/fasiyal ödem	25
• Miyalji, artralji	21
• Farenjit	10

%0-10 arasında değişmektedir. En sık ölüm nedeni karaciğer yetmezliğidir^{3,9}. Hepatitin derecesi, sendromun başlangıcı ile ilacın kesilmesi arasındaki süreye bağlı olduğundan, erken tanı çok önemlidir. Neden olan ilaç hemen kesilmeli, hasta yakından izlenmeli ve gereğinde destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Sendromun genetik yatkınlık özelliği nedeniyle hastanın yakın akrabaları da bu sendrom için risk altındadır⁷.

Hastamızda ateş, boğaz ağrısı, farenjit, hepatosplenomegali, ampisilin sonrası ortaya çıkan döküntü ve periferik yaymada atipik lenfositler görülmesi ilk planda infeksiyöz mononükleozu düşündürmüş fakat monospot test ve anti-VCA IgM negatifliği ile bu hastalık dışlanmıştır. Diğer döküntü ve ateş ile seyreden hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmüş ancak gerek döküntülerinin tipleriyle gerekse diğer klinik bulgularıyla bu tanılardan uzaklaşmıştır. Hepatit ve ateş ile seyreden infeksiyonlardan da viral hepatit etkenleri ve HIV uygun serolojik tetkiklerin negatifliği ile, CMV uygun öykünün bulunmayışı ile dışlanmıştır. Lenfoproliferatif hastalıkların dışlanması için de lenf nodu biyopsisi alınmıştır. Hastanın ateşi, döküntüleri, yaygın lenfadenopatisi, hepatosplenomegalisi, fasiyal ödem, farenjiti, lökositozu, atipik lenfomonositozu, eozinofilisi, karaciğer enzim yükseklikleri, ilaç (fenitoin) kullanım öyküsü ile beraber değerlendirildiğinde AHS ile uyumlu bulunmuş ve ilaca-bağımlı lenfosit transformasyon testi ve lenf nodu biyopsisi ile tanı doğrulanmıştır.

Literatürde, infeksiyöz mononükleoz benzeri klinikle seyreden iki AHS olgusu bildirilmiştir^{11,12}. Ateş, döküntü ve hepatit kliniği ile başvuran her hastada ilaç anamnezi ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve ayırıcı tanıda ilaç hipersensitivite reaksiyonları da düşünülmelidir.

Teşekkür: İlacı-bağımlı lenfosit transformasyon testinin uygulanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Emel DEMİRALP'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:489-501.
2. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:2285-9.
3. Kennebeck GA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Am Board Fam Pract* 2000;13:364-70.
4. Morkunas AR, Miller MB. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Crit Care Clin* 1997;13:727-39.
5. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 7):3-7.
6. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, et al. Activation of drug-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995;155:462-72.
7. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991;91:631-4.
8. Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:721-41.
9. Brown CE, Smith GD, Coniglione T. Anticonvulsant hypersensitivity: An unfortunate case of triple exposure to phenytoin. *J Fam Pract* 1997;45:434-7.
10. Haruda H. Phenytoin hypersensitivity: 38 cases. *Neurology* 1979;29:1480-5.
11. Siegal S, Berkowitz J. Diphenylhydantoin hypersensitivity with infectious mononucleosis-like syndrome and jaundice. *J Allergy Clin Immunol* 1961;32:447-51.
12. Weedon AP. Diphenylhydantoin sensitivity. A syndrome resembling infectious mononucleosis with a morbilliform rash and cholestatic hepatitis. *Aust N Z J Med* 1975;5:561-3.

Yazışma Adresi:

Dr. Ayşe BATİREL

Tüccarbaşı, Gökay Sokak No: 7 Daire: 22

81090 Erenköy-İSTANBUL

e-mail: aysebatirel@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 02.01.2003

Kabul Tarihi: 23.05.2003