

Lamotrijine Bağlı Deri Döküntüsü

A. Destina YALÇIN *, Türken DALKILIÇ *, Hatice KAYAALP AÇIK *, Hulki FORTA *

ÖZET

Yeni kuşak antiepileptik ilaçlar (YKAEİ) içinde yer alan lamotrijin (LTJ) hem jeneralize hem de parsiyel nöbetlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. LTJ tedavisinin kesilmesini gerekli kılan en önemli yan etkisi deri döküntüleridir. Bu çalışmada "absanslı göz kapağı myoklonisi" tanısı ile LTJ başlanan, ancak tedavinin beşinci haftasında yaygın morbiliform döküntüler nedeniyle ilacı kesilen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Lamotrijin, deri döküntüsü, absanslı göz kapağı myoklonisi

Düşünen Adam; 2002, 15(3): 190-192

SUMMARY

Lamotrigine (LTG), a new antiepileptic drug, has useful actions in generalized and partial seizures. The most troublesome side-effect of LTG is an allergic rash which makes it necessary to withdraw the drug. In this study, we report a patient diagnosed eyelid myoclonia with absences, and who had received LTG but developed generalized morbiliform rash at the fifth week of treatment and the drug was stopped.

Key words: Lamotrigine, skin rash, eyelid myoclonia with absences

GİRİŞ

Yeni kuşak antiepileptik ilaçlar (YKAEİ) içinde yer alan lamotrijin (LTJ) Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Türkiye dahil olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Absanslar, myokloniler ve jeneralize konvülsiyonlar olmak üzere hem jeneralize hem de parsiyel nöbetlerde etkin olması LTJ'yi diğer YKAEİ arasında farklı bir konuma taşımaktadır (2). Farmakokinetik özellikleri detaylı olarak bilinen LTJ, günümüzde hem majör antiepileptik ilaçlarla (AEİ) birlikte kullanılmakta hem de monoterapi olarak giderek kabul görmekte ve kullanımı yaygınlaşmaktadır (3-5). Genellikle iyi tolere edilen bir YKAEİ olan LTJ'in kesilmesini gerekli kılan en önemli yan etki deri döküntüleridir (1-8). Bu çalışmada LTJ'e bağlı bir deri döküntüsü olgusu literatür bilgileri ışığında sunulmuş ve tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Onaltı yaşındaki kadın hasta dalgınlık ve gözlerinde titreme yakınmaları ile Epilepsi Polikliniğine başvurdu. Anne-babası ikinci derecede akraba olan hastanın, çiftin beşinci ve son çocuğu olduğu belirtildi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Hastanın yakınmalarının 12 yaşında başladığı, dalgınlık olarak tanımladığı durumların genellikle 15-20 saniye sürdüğü, bu dalmalar sırasında göz kapaklarında titremelerin olduğu, gözlerinin yukarı kaydığı, dalgınlık anlarını hatırlamadığı ve o sırada kendisine söylenenleri duymadığı, göz kapağındaki titremelerinin dalma olmadan da olabildiği öğrenildi. Dalma ve titreme dönemlerinin günde birkaç kez yinelediği belirtildi. Hasta kollarında, bacaklarında seyrek titremelerden de yakınıyordu. Ayrıca hasta gözlerini kapattığı zaman ve karanlıktan aydınlık bir ortama geçtiğinde göz kapağındaki titremelerin baş-

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği



Resim 1. Bacaklarda yaygın morbiliform döküntüler.

ladığını ifade etmekte idi. Bu yakınmaları nedeniyle daha önce hekime başvurmamış olan hasta ilaç kullanmıyordu.

Lise birinci sınıf öğrencisi olan hastanın fizik muayenesi, nörolojik bakışı ve mental durum değerlendirmesi normal bulundu. Tanımlanan nöbetlerin "absanslı göz kapağı miyoklonisi" olabileceği düşünüldü.

Hastanın rutin laboratuvar tetkikleri ve kraniyal MR incelemesi normal bulundu. Elektroensefalografide (EEG) temel biyoelektrik aktivite 9c/s frekanslı alfa ritminden oluşmakta olup, göz açma ile bloke olmuştu. Çekim sırasında sık sık, hep gözlerin kapanmasını izleyerek hemen beliren, hemisferlerin arka yarılarında belirgin, bilateral, simetrik, senkron, yüksek amplitüdü, 1.5-2 saniye süreli, 3.5-4c/s frekanslı diken-dalga (DD) ve çoklu diken dalga deşarjları izlendi. Hiperventilasyon tabloda bir değişiklik yaratmazken, fotik stimülasyon sırasında deşarjlarda artış saptandı.



Resim 2. Gövdede ve ellerde morbiliform döküntüler.

Hastaya 25 mg/gün LTJ başlandı. İlk iki hafta aynı doz ile devam edildikten sonra üç ve dördüncü haftalarda doz arttırılarak 50 mg/güne çıkıldı. Hasta bu dönemde görüldüğünde dalmalarında ve titremelelerinde belirgin azalma olduğu saptandı. Beşinci haftada hasta iki gün 100 mg/gün LTJ kullandıktan sonra yaygın morbiliform döküntüler ile başvurdu (Resim 1,2). Döküntülere neden olabilecek başka bir ilaç kullanımı ve hastalık belirlenmedi. Deri Hastalıkları Kliniği ile konsülte edilen hastanın döküntüleri ilaç yan etkisi olarak değerlendirildi ve ilaç kesildi. Döküntülerin olduğu dönemde yapılan tam kan sayımı ve laboratuvar parametreleri normal bulundu. Üç gün içinde döküntüleri tamamen düzelen hastaya 500 mg/gün valproat başlandı. Hastanın izlemi sürmektedir.

TARTIŞMA

LTJ ve diğer AEİ'lara bağlı deri reaksiyonları basit morbiliform döküntü ve ürtikerden başlayarak, ciddi sonuçlara yol açan hatta ölümlü sonlanabilen tablolara dek uzanan geniş bir yelpazeyi içerir (1,2,6,7). Bunlardan Hipersensitivite Sendromu (HSS), Steven-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) hastanın hospitalize edilerek izlenmesini ve acil tedavi edilmesini gerekli kılan durumlardır. HSS ciddi ekzantematöz döküntü ve ekfoliyatif dermatitin yanı sıra, ateş, lenfadenopati, karaciğer enzimlerinde yükselme, nefrit, miyozit, perikardit, pnömoni ve trombositopeni/lökopeni gibi sistemik tutulumları da içerir. SJS ve TEN ise HSS ile birlikte görülebilir. SJS'de müköz membranların tutulumu, TEN'de ise epidermisin dermis tabakasından ayrışması söz konusudur. Tüm bu sendromlar basit deri döküntüleri şeklinde başlarlar (1,6,7). Bu nedenle

AEİ' a bağlı deri döküntüsü ile başvuran her hasta sistemik tutulumlar açısından sorgulanmalı ve gerekli laboratuvar tetkikleri ile incelenmelidir.

L TJ'e bağlı deri reaksiyonları yaklaşık hastaların % 10' unda görülür ve sıklıkla ilk 4-6 hafta içinde ortaya çıkar (1,2,6,7). Değişik çalışmalarda bu yan etkinin çocuk popülasyonunda daha sık ve yaklaşık üç kat fazla görüldüğü, daha ağır seyir ettiği bildirilmiştir (9). Deri reaksiyonları sıklıkla hastanın hospitalize edilmesini gerektirmeyen basit morbiliform döküntü ve ürtiker şeklindedir (10,11). Bizim olgumuzda da tedavinin beşinci haftasında beliren deri döküntüleri benzer biçimdeydi ve üç gün içinde semptomatik tedaviyle geçti.

L TJ'in deri reaksiyonları açısından karbamazepin (KBZ) ve fenitoin (FT) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada bu üç AEİ arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (1).

L TJ'in yüksek dozda başlanması veya dozun hızla artırılması allerjik deri reaksiyonlarını kolaylaştırılmaktadır (1,6,7). Bu nedenle L TJ monoterapi olarak kullanıldığı olgularda ilk iki hafta 25 mg/g uygulanmalı, üç ve dördüncü haftalarda 50 mg/güne çıkılmalı ve beşinci haftada 100 mg'a eriştikten sonra her 1-2 haftada 50-100 mg artırılarak idame dozuna ulaştırılmalıdır (1). Bizim hastamızda ilaç yukarıda önerilen biçimde ve monoterapi olarak uygulanmış ancak yine de döküntüler gelişmiştir.

L TJ'e bağlı deri reaksiyonlarını kolaylaştıran diğer bir durum da ilacın valproik asit (VPA) ile birlikte kullanılmasıdır (12,13). Bilindiği gibi bir mikrozomal enzim inhibitörü olan VPA L TJ'in yarılanma ömrünü iki kat uzatarak yaklaşık 60 saate çıkarmaktadır. Ancak L TJ-VPA kombinasyonunda daha sık görülen de-

ri reaksiyonlarını sadece bu özellik ile açıklamak yeterince tatminkar bulunmamaktadır (14).

Sonuç olarak L TJ'in tüm olgulara düşük doz ile başlanması, dozun yavaş bir şekilde artırılması, hastaların özellikle ilk haftalarda gelişebilecek deri reaksiyonlarına karşı uyarılması, böyle bir durumda derhal ilacı keserek hekime başvurması gerektiğinin anlatılmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Guberman AH, Besag FMS, Brodie MJ, et al: Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 40:985-991, 1999.
2. Shorvon S: The drug treatment of epilepsy. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, eds., *Epilepsy*. London: Chapman and Hall, pp.192-193, 1995.
3. Steiner TJ, Siveira C, Yuen AWC: The North Thames Lamictal Study Group. comparison of lamotrigine (Lamictal) and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy. (Abstract), *Epilepsia* 35(Suppl 7):61, 1994.
4. Chang G: Lamictal (lamotrigine) monotherapy is a safe and effective treatment for partial seizures. *Epilepsia* 38(Suppl 3):S32, 1997.
5. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, et al: Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 40:601-607, 1999.
6. Glauser TA: Idiosyncratic reactions: new methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia* 41(Suppl 8):S16-29, 2000.
7. Harden CL: Therapeutic safety monitoring: what to look for and when to look for it. *Epilepsia* 41(Suppl 8):S37-44, 2000.
8. Richens A: Safety of lamotrigine. *Epilepsia* 35(Suppl 7):S37-40, 1994.
9. Lannetti P, Raucci U, Zuccaro P and Pacifici R: Lamotrigine hypersensitivity in childhood epilepsy. *Epilepsia* 39:502-507, 1998.
10. Besag FMC: Reintroduction of lamotrigine after rash with initial exposure. *Epilepsia* 38(Suppl 3):S102, 1997.
11. Manasco P, Mullens L, Matsuo F: Skin rash associated with Lamictal: incidence, time to onset and risk factors. *Epilepsia* 37(Suppl 5):S164, 1996.
12. Matsuo F, Bergen D, Fauoght et al: Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology* 43:2284-91, 1993.
13. Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC: Controlled trial of lamotrigine (lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 30:356-63, 1989.
14. Faught E, Morris G, Jacobson M, et al: Adding lamotrigine to valproat: incidence of rash and other adverse effects. *Epilepsia* 40:1135-1140, 1999.