

**5-Florourasile Bağlı Gelişen Toksik Epidermal Nekrolizis Vakası****Ayşenur BAHADIR¹**
Erol ERDURAN¹
Mehtap HAKTANIR ABUL²¹Karadeniz Teknik Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji
Anabilim Dalı,
Trabzon, TÜRKİYE²Karadeniz Teknik Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Allerji-İmmunoloji
Anabilim Dalı,
Trabzon, TÜRKİYE

5-Florourasil solit tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 5-Florourasil'e bağlı deri reaksiyonları; fotosensitivite, hiperpigmentasyon, aktinik keratozis, seboreik dermatitin alevlenmesi, palmar plantar eritrodisestezi ve nadiren toksik epidermal nekrolizis (TEN) şeklinde izlenmektedir. TEN total vücut yüzey alanının %30'dan fazlasını içeren epidermin dekolmanı ve takibinde multiorgan yetmezliğine neden olan, acil olarak tedavisine başlanması gereken ve yüksek mortalite ile seyreden bir durumdur.

Burada sunulan vakada 5-florourasile bağlı nadir görülen bir durum olarak TEN gelişmiş ve hasta multiorgan yetmezliğinden kaybedilmiştir. Adölesan yaş grubunda 5 florourasile bağlı TEN gelişimi daha önce rapor edilmemiş olup nadir görülmesinden dolayı vaka rapor edildi.

Anahtar Kelimeler: 5-Florourasil, toksik epidermal nekrolizis

A Case with Toxic Epidermal Necrolysis Triggered By 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil is widely used in the treatment of solid tumors. The adverse skin reactions due to 5-fluorouracil drugs are photosensitivity, hyperpigmentation, actinic keratosis, flaring of seboreic dermatitis, palmoplantar erythrodysesthesia and less frequently toxic epidermal necrolysis (TEN). Toxic epidermal necrolysis is defined as the detachment of more than 30% of body surface area with high risk of multiple organ failure and eventually death. Toxic epidermal necrolysis has high mortality and requires urgent medical treatment.

We want to report a case diagnosed with 5-fluorouracil induced TEN and died with multi-organ failure. TEN secondary to 5-fluorouracil treatment is rarely seen and has not been previously reported in adolescents.

Key Words: 5-Fluorouracil, toxic epidermal necrolysis

Giriş

Solit tümörlerin tedavisinde en yaygın kullanılan ajanlardan biri 5-florourasildir (5FU). Hastaların yaklaşık %10-20'sinde yaşamı tehdit edici ciddi toksite gelişmektedir. 5-florourasil inaktif bir ilaç olup floranmış bir pirimidin analogudur. Ribozil ve deoksiribozil metabolitlerine dönüşerek timidilat oluşumunu azaltır, hücrede timin sentezi bozulur sonuçta da DNA sentezini engellenir. Ayrıca 5FU'dan organizmada RNA yapısına katılan fluoruridilat oluşur ve RNA sentezi de bozulmuş olur (1).

Floropirimidine bağlı deri reaksiyonları; fotosensitivite, lokal ya da diffuz hiperpigmentasyon, aktinik keratozis, seboreik dermatitin alevlenmesi, palmar plantar eritrodisestezi ve nadiren toksik epidermal nekrolizis (TEN) şeklinde izlenmektedir (2, 3). Toksik epidermal nekrolizis total vücut yüzey alanının (VYA) %30'dan fazlasını içeren epidermin ayrılması ve yaygın olarak mukozal yüzeylerdeki epidermin dekolmanını içeren, yüksek mortalite ile seyreden bir durumdur (4, 5).

Burada sunulan vakada 5FU'ya bağlı TEN gelişmiş ve sonrasında hasta kaybedilmiştir. Adölesan yaş grubunda 5FU'ya bağlı mortalite ile sonuçlanan ilk TEN vakası olup, nadir görülmesi sebebi ile sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Onüç yaşında erkek hasta, çocuk hematoloji-onkoloji kliniğimizde, evre 3 nazofarenks karsinomu tanısı ile takip edilmekteydi. Hastamız her kür 5FU 1g/m²/gün (24 saat devamlı infüzyon, beş gün), sisplatin 100 mg/m²/doz (bir gün), metotreksat 120 mg/m²/doz (bir gün) olmak üzere dört hafta ara ile üç kür nazofarenks karsinomu protokolüne uygun kemoterapi almıştı. Servise 4. kür kemoterapisini almak üzere yatırıldı. Kreatin klerensi 135 mg/1.73 m²/saat idi, hemoglobin 12.5 mg/dL, beyaz küre 9300 /µL, trombosit 196000 /µL, kreatin 0.68 mg/dL, alanin amino transferaz 30 µL,

Geliş Tarihi : 21.10.2015
Kabul Tarihi : 25.03.2016**Yazışma Adresi**
Correspondence**Ayşenur BAHADIR**Karadeniz Teknik
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematoloji- Onkoloji
Anabilim Dalı,
Trabzon-TÜRKİYE

aysenurkbr@yahoo.com

diğer kan tetkikleri normal sınırlarda idi. Kemoterapinin 3. gününde hastanın gözlerinde yanma, fotofobi ve bulanık görme şikayeti başladı. Göz konsültasyonu istenen hastanın yapılan değerlendirilmesinde kemoterapiye bağlı konjunktivit geliştiği düşünöldü ve antibiyotik içeren göz damlası önerildi. Hastanın kemoterapisi sonlandırıldı. Ancak kemoterapinin başlangıcının 4. gününde hastanın ağız içinde ve anal bölgesinde evre 2 mukozit gelişti. Sulu kıvamlı ishal başladı. Kemoterapinin 2. günü başlanmış olan folinik asit (25 mg/m²/doz) tedavisine altı saat ara ile kemoterapisi kesildikten sonra da devam edildi ve toplam 20 doz verildi. Hastanın başlangıçta hiperpigmente olan cilt lezyonları artmaya başladı. Anal bölgenin çevresinde ve gluteal bölgede, bir gün sonra da hastanın sırt bölgesindeki deride soyulmalar izlendi. Nikolsky bulgusu pozitif olarak değerlendirildi. Çocuk allerji bölümüne danışılan hastada TEN düşünöldü. Destek tedavisi ve lezyonlar için fusidik asitle bölgesel bakım önerildi. Hastanın nötropenisi olması sebebi ile granülosit koloni stimölan faktör (5µg/kg-10µg/kg) piperasilin-tazobaktam (90 mg/kg) ve Teykoplanin (10 mg/kg) başlandı. Eritrosit ve trombosit süspansiyonu, günde 3-4 defa taze donmuş plazma ve oral alımı iyi olmadığı için total parenteral nutrisyon desteği verildi.

Hastanın giderek lezyonları tüm vücuduna yayıldı. Hastaya TEN açısından 0.3 g/kg dan intravenöz immunoglobulin (IVIG) ve 2 mg/kg'dan metilprednizolon tedavisi başlandı. Yapılan tüm tedavilere rağmen multiorgan yetmezliği gelişti. Solunum sıkıntısı olan hasta yoğun bakım servisine alındı, entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Ancak servise yatışının 15. gününde (kemoterapi aldıktan ve şikayetler başladıktan sonra 12. günde; TEN tanısı aldıktan sonra 7.günde) multiorgan yetmezliğine bağlı hasta kaybedildi.

Tartışma

Toksik epidermal nekrolizis sıklıkla ilaçlara bağlı olarak izlenmektedir. Kemoterapötik ilaçlara bağlı gelişen TEN, doketaksel, mitramisin, doksorubisin ve L-asparaginaz gibi ilaçlara bağlı rapor edilmiştir (6). Toksik epidermal nekrolizis total VYA'nın %30'dan fazlasını içeren epidermin ayrışması ve yaygın olarak konjunktiva, respiratuvar, oral ve gastrointestinal mukozal yüzeylerindeki epidermin dekolmanını içerir. Ciddiyetini ve mortalite oranını belirleyebilmek için

SCORTEN skorlaması kullanılmaktadır. Bu skorlama sisteminde yedi klinik parametre mevcuttur; bunlar sırasıyla 1. 40 yaşın üzerinde yaş, 2. kalp atımı >120 /dak, 3. hematolojik malignensi veya kanser tanısı, 4. bir günde VYA >%10 epidermal dekolmanı, 5. kan ure nitrojen seviyesi >28 mg/dL, 6. kan glukoz düzeyi >252 mg/dL, 7. bikarbonat <20 mEq/L şeklinde sıralanmaktadır. 0-1 puan düşük mortalite oranına sahipken 5 ve daha üzeri puan %90 mortalite oranına sahiptir. Bu nedenle yoğun sıvı ve elektrolit desteği, göz bulguları için göz bölümü ile konsulte edilmesi, deri lezyonları için yara bakımı ve intravenöz antibiyotikler kullanılmalıdır. Steroid tedavisi ve IVIG verilebilir (7, 8).

Bu çalışmada olgu SCORTEN skor sistemine göre skorladığında, 1 puan kalp tepe atımı (177 /dakika), 1 puan nazofarenks karsinomu tanısı ile izlenmesi, 1 puan bir günde VYA >%10 epidermal dekolmanı, 1 puan kan üre nitrojen (40 mg/dL), 1 puan kan glukoz düzeyi (358 mg/dL), 1 puan bikarbonat (17 mEq/L) olmak üzere toplam 6 puan almaktadır (Tablo 1). Bu da yüksek mortaliteye sahip olduğunun göstergesidir. Olguya yapılan tüm müdahalelere rağmen ölümcül seyretmiştir. Hastanın tedavisinde TEN açısından IVIG ve metil prednizolon tedavisi de 3 gün verilebilmiştir. Ancak hastanın kliniğinde değişiklik izlenmemiştir.

Hasta 5FU ile birlikte metotreksat tedavisi de aldı. Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek timidilat ve pürin nükleotidlerinin sentezini engeller, DNA ve RNA sentezini önler. Metotreksatın toksik etkisi folinik asitle önlenir. Metotreksata bağlı yan etki yüksek dozlarda verildiğinde sıklıkla gözlenir ve hastalar yakın takip edilir (9). Hastanın almış olduğu metotreksat dozu çok yüksek değildi. Ayrıca metotreksat metabolizmasında etkili olan metilen tetrahidrofolat enzim mutasyonuna bakıldı ve mutasyon saptanmadı.

5-flourourasil gastrointestinal tümörler, baş ve boyun tümörleri, meme kanserinde sıklıkla olmak üzere malign tümörlerde kullanılmaktadır. En sık gözlenen yan etkileri gastrointestinal reaksiyonlar, oral mukozit, kemik iliği baskılanması, santral sinir sistemi toksitesidir. Son yıllarda 5FU toksitesinden 5FU'nun katabolizmasında anahtar enzim olan dihidropirimidin dehidrogenazı kodlayan dihidropirimidin dehidrogenaz geni sorumlu tutulmuştur.

Tablo 1. Hastanın SKORTEN skorlaması

SKORTEN Skorlaması*	Puan	Vakanın deđerleri	Vakanın Puanı
>40 yaş	1	13 yaş	–
Kalp atımı > 120 /dakika	1	Kalp atımı 177 /dakika	1
Hematolojik malignensi veya kanser tanısı	1	Kanser tanısı	1
Bir günde VYA >%10 epidermal dekolmanı	1	Bir günde VYA >%10 epidermal dekolmanı	1
Kan ure nitrojen seviyesi >28 mg/dL	1	Kan ure nitrojen seviyesi 40 mg/dL	1
Kan glukoz düzeyi >252 mg/dL	1	Kan glukoz düzeyi 358 mg/dL	1
Bikarbonat <20 mEq/L	1	Bikarbonat 17 mEq/L	1
Toplam Puan	7	Vakanın toplam puanı	6

* SCORTEN Skorlaması: 0-1 puan düşük mortalite oranı, 5 ve daha üzeri puan % 90 mortalite oranı

5-flourourasil katabolize edildikten sonra böbreklerden atılır. Dihidroprimidin dehidrogenaz geni eksikliği asemptomatik olabilir ve ilaç alınınca ortaya çıkan ciddi yan etkiler şeklinde bulgu verebilir (1, 10). Bu hastada dihidropirimidin dehidrogenaz enzim düzeyini ve enzimi kodlayan gen hastanemizde çalışılmadığı için bakılmadı. Bununla beraber gen analizlerinin pahalı ve zor yapılması nedeni ile rutin kullanıma girmesi için zamana ve pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çocukluk çağında kanser tedavisinde, tedaviye bağlı toksite gelişmesi hastanın yaşam kalitesini oldukça olumsuz etkilemektedir. İlaçların güvenilir, daha az toksik ancak daha etkin dozda kullanılabilmesi için pek çok

çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Çalışmada hastada primer hastalığı olan nazofarenks kanseri sebebiyle değil de kemoterapötik ilaç toksitesinden kaybedilmiştir.

Sonuç olarak, 13 yaşında nazofarenks karsinomu tanısı ile izlenen olguda 5FU'ya bağlı TEN gelişimini rapor edilmiştir. Bu yaş grubunda 5FU'ya bağlı TEN vakası daha önce literatürde rapor edilmemiştir. Hastamız TEN ve sonrasında gelişen multi-organ yetmezliğinden kaybedildi. Kemoterapi ilaçlarının toksik etkilerinden dolayı hastaların yakın izlenmesi ve gerekli müdahalenin en kısa sürede yapılması gerekmektedir. Ancak TEN gibi mortalitesi yüksek durumların her zaman gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Liu XQ, Zhuang M, Wang Z, et al. Correlation between dihydropyrimidine dehydrogenase and efficacy and toxicity of fluoropyrimidine drugs. *European Review for Medical and pharmacological sciences* 2014; 18: 2772-2776.
2. Pujol RM, Rocamora V, Lopez-Pousa A, et al. Persistent supragenous erythematous eruption: A rare local complication of intravenous 5-flourouracil therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998; 39: 839-842.
3. Nadal C, Pujol RM, Randazzo L, et al. Systemic contact dermatitis from 5-flourouracil. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 124-125.
4. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Archives of Dermatology* 1993; 129: 92-96.
5. Saeed H, Mantagos IS, Chodosh J. Complications of Stevens-Johnson syndrome beyond the eye and skin. *Burns* 2016; 42: 20-27.
6. Sommers KR, Kong KM, Bui DT, et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a patient receiving concurrent radiation and gemcitabine. *Anti-cancer Drugs* 2003; 14: 659-662.
7. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 47: 548-552.
8. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A meta-analysis with meta-regression of observational studies. *International Journal of Dermatology* 2015; 54: 108-115.
9. Paci A, Veal G, Bardin C, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1--cytotoxics. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2010-2019.
10. Falvella FS, Caporale M, Cheli S, et al. Undetected toxicity risk in pharmacogenetic testing for dihydropyrimidine dehydrogenase. *International Journal of Molecular Sciences* 2015; 16: 8884-8895.