

Kronik Fenitoin Kullanımı Sonrası Gelişen Hodgkin Lenfoması: Olgu Sunumu

Hodgkin's Disease following Prolonged Treatment with Phenytoin: A Case Report

Özlem KAYIM, Esen YÜKSEKKAYA, Galip AKHAN

Epilepsi 2005;11(2-3):87-90

Fenitoin kullanımı ile benign lenfoid hiperplazi, psödolenfoma, psödopsödolenfoma ve özellikle non-Hodgkin tip olmak üzere lenfoma gelişebilmektedir. İkincil jeneralize parsiyel epilepsi tanısıyla 25 yıldır fenitoin 300 mg/gün kullanmakta olan 76 yaşındaki erkek hastada, sol aksiler bölgede lenfadenopati gelişmesi üzerine yapılan biyopsi sonrasında Hodgkin lenfoma tanısı kondu. Bu yazıda, olgunun klinik ve histopatolojik belirti ve bulguları sunuldu ve fenitoin kullanımının lenfoid doku patolojileri ile ilişkisi gözden geçirildi.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, tonik klonik/ilaç tedavisi; Hodgkin hastalığı; lenfoma/kimyasal yolla oluşan; fenitoin/yan etki.

Patients receiving phenytoin may develop benign lymphoid hyperplasia, pseudolymphoma, pseudo-pseudolymphoma, or rarely malignant lymphoma. A 76-year-old man who had been receiving phenytoin 300 mg/day for 25 years developed left axillary lymphadenopathy. A biopsy from the lesion revealed Hodgkin's lymphoma. In this report, the patient's clinical and histopathological symptoms and signs are presented and the association between phenytoin use and lymphoid pathologies is discussed.

Key Words: Epilepsy, tonic-clonic/drug therapy; Hodgkin disease; lymphoma/chemically induced; phenytoin/adverse effects.

Fenitoin, yeni antiepileptik ilaçlar geliştirilmiş olmasına rağmen, yüksek etkinliği ve düşük maliyeti nedeniyle günümüzde de tercih edilen bir ilaçtır. Yıllardır yaygın olarak kullanıldığından fenitoinin, hem toksisite hem de hipersensitivite reaksiyonlarıyla ilişkili birçok yan etkisi olduğu bilinmektedir. Bunlar içerisinde lenfoid doku üzerine olan ve daha az bilinen yan etkiler de bulunmaktadır. Fenitoin kullanımı ile ilişkili dört ayrı lenfadenopati kategorisi tanımlanmıştır: lenfoid hiperplazi, psödolenfoma, psödopsödolenfoma ve lenfoma. Fenitoin kullanımı ile gelişen Non-Hodgkin ve daha az olarak Hodgkin lenfomalı olgular bil-

dirilmiştir. Bu makalede 25 yıl kesintisiz fenitoin kullanımı sonrası gelişen Hodgkin lenfomalı bir olgu sunuldu ve fenitoin kullanımı ile ilişkili lenfadenopatiler gözden geçirildi.

OLGU SUNUMU

Kırk yıl önce sekonder jeneralize tonik klonik konvulsiyonlarla seyreden nöbetleri başlayan 76 yaşında erkek olgu, 25 yıldır fenitoin 300 mg/gün kullanmaktaymış. Yakınları ve kendisinden alınan öyküde, nöbetlerinin özellikle geceleri, korkulu bir rüya sırasında sol bacağına klonik hareketlerle başladığı, bu sırada uyanırsa sonlandığı, uyanmazsa jeneralize tonik klo-

Dergiye geliş tarihi: 22.03.2005 Yayın için kabul tarihi: 11.08.2005

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği.

İletişim adresi: Dr. Özlem Kayım, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Nöroloji Kliniği, 35360 Yeşilyurt, İzmir.
Tel: 0232 - 244 44 44 Faks: 0232 - 243 48 48 e-posta: ozlemkayim@yahoo.com

nik konvulsiyona ilerlediği öğrenildi. Daha az sıklıkta gündüz saatlerinde görülen nöbetleri, ani ve yüksek sesli işitsel uyaran sonrası sol bacakta gelişen klonik hareketlerin parsiyel nöbetle sınırlı kalması ya da jeneralize olması şeklindeymiş. Epilepsi tansıyla fenitoin kullanmaya başladığından bu yana doktor gözetiminde olmayan olgunun ayda 1-2 nöbeti olduğu ve fenitoin tedavisine kesintisiz devam ettiği öğrenildi.

2004 yılı Ekim ayında sol aksiler bölgede şişlik gelişmesi nedeniyle başvuran olguya biyopsi yapıldı. Histopatolojik incelemede sahalarda yaygın Hodgkin hücreleri, yer yer laküner hücreler ve Reedsternberg multinükleer dev hücreler, yaygın plazma hücreleri görüldü. Kalın veya ince fibröz doku lenfoid yapıyı çeşitli büyüklükteki nodüler tiplenmelere ayırmaktaydı. Neoplastik hücreler immünohistokimyasal olarak CD-20 (-), CD-45 RO (-), CD-15 (+) ve CD-30 (+) idi. Olguya nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma (HL) tanısı kondu.

Yapılan incelemelerde her iki akciğer üst loblarında tüberküloz sekeli ile uyumlu değişiklikler, amfizem saptandı. Bilgisayarlı tomografi incelemesinde prostat bezinin normalden iri, mesane sağ-arka duvarında sınırları prostat bezinden ayırt edilemeyen nodüler kalınlaşma ve kalsifikasyonlar olduğu belirlenen olgunun ürolojik muayenesinde grade 3 sert prostat saptandı. Prostat spesifik antijenin yüksek olması nedeniyle yapılan biyopsi sonrası prostat adenokarsinomu tanısı konarak skrotal orşiektomi yapıldı.

Hastanın elektroensefalografik incelemesinde sol hemisfer sentroparietal bölgelerde epileptiform bir anormallik olduğu saptandı. Fenitoin azaltılarak kesildi ve fenobarbital tedavisi ile nöbetleri kontrol altına alındı.

Nodüler sklerozan HL tanısıyla olguya dört kür Adriablastina, Bleomisin, Vincristine ve Dacarbazine'den oluşan kemoterapi uygulanması planlandı. İkinci kürden sonra olguda iskemik strok ve akciğer tüberkülozu reaktivasyonu gelişmesi nedeniyle kemoterapi programı ertelendi.

TARTIŞMA

Fenitoin, jeneralize parsiyel nöbetler ve status epileptikus tedavisinde kullanılan bir anti-

epileptiktir. İlacın, lenfoid doku üzerine etkileri de saptanan birçok yan etkisi bulunmaktadır. Olgumuz 25 yıl aralıksız fenitoin kullanımı sonrası gelişen bir HL olgusudur.

Fenitoin kullanımı ile lenfadenopatinin ilişkilendirilmesi oldukça eskilere dayanmaktadır.^[1] Fenitoin alan hastalarda lenfoid hiperplazi,^[2,3] psödolenfoma,^[4-7] psödopsödolenfoma^[8] ve nadiren malign lenfoma^[9] gelişebilmektedir. Bu klinik tablolar, ilaç kesilmesiyle geriye dönen genişlemiş lenf nodlarıyla benign bir semptom kompleksinden progresif ve fatal seyredabilen malign lenfomaya uzanan bir çeşitlilik göstermektedir. Antiepileptik ilaç almakta olan 58 lenfadenopatili hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, fenitoin en çok kullanılan ilaç olarak belirlenmiştir.^[10] Fenitoin kullanımı sonucu lokalize servikal, inguinal ya da jeneralize lenfadenopati gelişebilmektedir.^[6,11-13]

Fenitoin almakta olan ve lenfadenopati gelişmiş 25 hastanın lenf nodu örneğinin histopatolojik incelemesinde, 15'inde benign morfoloji, yedisinde Non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve üçünde HL ile uyumlu özellikler saptanmıştır. Lenf nodu biyopsisi tekrarı yapılan beş hastanın ikisinde parakortikal hiperplaziden malign lenfomaya progresyon olduğu belirlenmiştir. Bu çalışma, fenitoin kullanımı ile ilişkili lenfadenopatinin heterojenitesini ortaya koymaktadır.^[10]

Fenitoinle ilişkili lenf nodu hiperplazisi, hipersensitivite sendrom kompleksinin bir parçası olabileceği gibi, izole olarak da görülebilmektedir. Antikonvulsan hipersensitivite sendromu, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin gibi aromatik antiepileptik ilaçlarla ortaya çıkabilen ateş, artralji, kutanöz döküntüler, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve eozinofili ile karakterize, serum hastalığını andıran bir tablodur.^[14-17] Genellikle kendini sınırlayan bu tablo, ciddi kutanöz erupsiyonlar ya da hepatit gelişimi halinde fatal sonlanabilmektedir. İlaç kullanılmaya başlandıktan birkaç hafta sonra gelişir ve sorumlu ilacın kesilmesiyle tamamen geriye döner. Lenf nodu histopatolojik olarak malign olmayan özellikler gösterir. Nadiren lenf nodları histolojik yapılarını yitirir ve lenfoma benzeri görünüm alabilirler. Psödolenfoma olarak adlandırılan bu tablo, genellikle fenitoin tedavisine başlandıktan kısa süre sonra gelişir ve ilaç kesilmesine iyi yanıt verir. Psödolenfoma ile

lenfoma ayırıcı tanısında sorunlar yaşanabilmektedir.^[4-6] Genişlemiş lenf nodları saptanan hastalar, uygun tedaviye yönlendirilmek üzere, fenitoinle ilişkili hiperplazi, psödolenfoma ve lenfoma ayırıcı tanısı yönünden dikkatlice değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıyı sağlamakta southern blots, gen re-arrangement, immünofenotipik çalışmalar ve kromozom incelemeleri yararlı olmaktadır.^[4,18]

Psödopsödolenfoma, psödolenfoma ile benzer klinik ve histopatolojik özellikler gösterir ancak bu kategorideki hastalarda asemptomatik bir periyottan sonra lenfoma gelişmektedir.^[8] Bu nedenle psödolenfoma saptanan hastalarda uzun bir izlem periyodu gereklidir.

Non-Hodgkin lenfoma ve daha az olarak da HL fenitoin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.^[9,10,15,19-22] Danimarka'da 8004 epileptik hastadan oluşan bir kohortta fenobarbital ve fenitoinin kanser riski üzerine olan etkisi incelenmiş ve fenitoin kullanımının özellikle NHL gelişimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir biçimde dozla ilişkili risk artışı meydana getirdiği saptanmıştır.^[23] İngiltere'de yapılan epileptik hastalar mortalite çalışması ve ABD'de yapılan insidans çalışmasında, istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranlarda, beklenenden daha fazla hemopoetik ve lenfatik sistem kaynaklı neoplazi ile karşılaşmıştır.^[24,25] Ancak bu iki çalışmada da veriler belirli antiepileptik ilaçlara göre değerlendirilmemiştir.

Hodgkin lenfoma ya da NHL'li 516 hastanın sekizinde (%1.6), diğer malignansileri olanların üçünde (%0.6) ve tümörü olmayanların ikisinde (%0.4) uzun süreli fenitoin kullanımı bildirilmiştir ve bulgular, fenitoin kullanımı ile özellikle lenfoma olmak üzere malignensi riskinde küçük bir artışa işaret etmektedir.^[26] Lenfoma, genellikle uzun sürelerle fenitoin kullanımı sonrası gelişme eğilimindedir.

İn utero fenitoin maruziyeti sonucu gelişen T-Lenfosit lenfoblastik lenfomalı bir olgu bildirilmiştir.^[28] Fenitoinin, transplasental onkojenik potansiyeli net olarak bilinmemektedir. Lenfosit aracılı immünite ve oksidatif metabolik klineşte fenitoinin tetiklediği değişiklikler etyolojik olabilir.

Fenitoinin, lenfoma gelişimi üzerinde nasıl bir etkisi olduğu net olarak bilinmemektedir ancak immünsüpresyon, kronik antijenik

stimülasyon ya da otoimmünizasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Farelerde kronik fenitoin maruziyeti ile de-neysel olarak lenfoblastik özellikte timik lenfoma geliştirilebilmiştir.^[27] Farelerde subkutan fenitoin enjeksiyonu sonucu, B lenfositlerde T lenfositlere bağlı proliferasyon ve fonksiyonel aktivasyon gözlenmiştir.^[29] Tetiklenen bu sürecin devamlı hale gelmesi sonucu, fenitoinle tedavi edilen hastalarda greft versus host benzeri lenfomagenezis ve otoimmünizasyon gelişebilir. Fenitoin kronik antijenik stimülasyon sağlıyor gibi görünmektedir. Fenitoin ile birlikte kültüre edilen lenfositlerin DNA sentezlerinde belirgin artış olduğu gözlenmiştir.^[22]

Fenitoin kullanımı ile immünsüpresyonu ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Fenitoin kullanmakta olan hastalarda hücre sel ya da humoral immünitede veya her ikisinde birden baskılanma olduğu saptanmıştır.^[30-32] İmmünolojik süpresyonun fenitoinin meydana getirdiği folik asit eksikliği ile ilişkisiz olduğu in vivo olarak gösterilmiştir.^[30]

Olgumuzda gelişen HL tümüyle koincidental olabilir ancak insanlarda fenitoin kullanımı ile gelişebilen kayıtlara geçmiş immünolojik anormallikler göz önünde tutulduğunda bir neden-sonuç ilişkisi kurulabilir. Fenitoinin belirli lenfoid doku patolojileri ve lenfoma ile ilişkisini klinik ve laboratuvar olarak destekleyen birçok bulgu mevcuttur. Bu nedenle fenitoin tedavisi ile gelişebilecek lenfoid doku patolojilerinin erken tanı ve tedavisi için hastaların bilgilendirilmesi ve periyodik kontrolleri gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Coope R, Burrows RGR. Treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoin. *Lancet* 1940;1:490-2.
2. Weaver DK. Atypical lymphadenopathies of the head and neck. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1981;15:1-24.
3. Misra UK, Kalita J, Rathore C. Phenytoin and carbamazepine cross reactivity: report of a case and review of literature. *Postgrad Med J* 2003;79:703-4.
4. Jeng YM, Tien HF, Su IJ. Phenytoin-induced pseudolymphoma: reevaluation using modern molecular biology techniques. *Epilepsia* 1996; 37:104-7.
5. Singer J, Schmid C, Souhami R, Isaacson PG. Bone marrow involvement in phenytoin induced 'pseudolymphoma'. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5:397-8.
6. Schwinghammer TL, Howrie DL. Phenytoin-induced lymphadenopathy. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:460-2.

7. Charlesworth EN. Phenytoin-induced pseudolymphoma syndrome: an immunologic study. *Arch Dermatol* 1977;113:477-480.
8. Gams RA, Neal JA, Conrad FG. Hydantoin-induced pseudo-pseudolymphoma. *Ann Intern Med* 1968;69:557-68.
9. Harris DW, Ostlere L, Buckley C, Whittaker S, Sweny P, Rustin MH. Phenytoin-induced pseudolymphoma. A report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 1992;127:403-6.
10. Abbondazo SL, Irey NS, Frizzera G. Dilantin-associated lymphadenopathy. Spectrum of histopathologic patterns. *Am J Surg Pathol* 1995;19:675-86.
11. McCarthy LJ, Aguilar JC. Fatal benign phenytoin hypersensitivity. *Lancet* 1977;2(8044):932.
12. Greene DA. Localized cervical lymphadenopathy induced by diphenylhydantoin sodium. *Arch Otolaryngol* 1975;101:446-8.
13. Seyfeddinipur N. Lymphadenopathy in phenytoin treatment (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1976;101:1454-6. [Abstract]
14. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:489-501.
15. Kruspe R, Broussard A, Santanilla J, Gupta S, Espinoza C, Lopez FA, et al. Lymphoma or pseudolymphoma? *J La State Med Soc* 2002;154:178-81; quiz 181-2.
16. Guerra IC, Fawcett WA 4th, Redmon AH, Lawrence EC, Rosenblatt HM, Shearer WT. Permanent intrinsic B cell immunodeficiency caused by phenytoin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:603-7.
17. Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(4 Pt 1):721-41.
18. Scheinfeld N. Phenytoin in cutaneous medicine: its uses, mechanisms and side effects. *Dermatol Online J* 2003;9:6.
19. Rubinstein I, Langevitz P, Shibi G. Isolated malignant lymphoma of the jejunum and long-term diphenylhydantoin therapy. *Oncology* 1985;42:104-6.
20. Blade Creixenti J, Segura Porta F, Nogue Xarau S, Soriano Marin E, Garcia San Miguel J. Hodgkin's disease following treatment with hydantoins. Report of a case and review of the literature (author's transl). *Med Clin (Barc)* 1980;75:24-6. [Abstract]
21. Matzner Y, Polliack A. Lymphoproliferative disorders in four patients receiving chronic diphenylhydantoin therapy: etiologic correlation or chance association? *Isr J Med Sci* 1978;14:865-9.
22. Sorrell TC, Forbes IJ. Phenytoin sensitivity in a case of phenytoin-associated Hodgkin's disease. *Aust N Z J Med* 1975;5:144-7.
23. Olsén JH, Boice JD Jr, Jensen JP, Fraumeni JF Jr. Cancer among epileptic patients exposed to anti-convulsant drugs. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:803-8.
24. White SJ, McLean AE, Howland C. Anticonvulsant drugs and cancer. A cohort study in patients with severe epilepsy. *Lancet* 1979;2:458-61.
25. Shirts SB, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Cancer incidence in a cohort of patients with seizure disorders. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:83-7.
26. Li FP, Willard DR, Goodman R, Vawter G. Malignant lymphoma after diphenylhydantoin (dilantin) therapy. *Cancer* 1975;36:1359-62.
27. Bedoya V, Krueger GR. Ultrastructural studies on hydantoin induced lymphomas in mice. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol* 1978;91:195-204.
28. Murray JC, Hill RM, Hegemier S, Hurwitz RL. Lymphoblastic lymphoma following prenatal exposure to phenytoin. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:241-3.
29. Gleichmann HI, Pals ST, Radaszkiewicz T. T cell-dependent B-cell proliferation and activation induced by administration of the drug diphenylhydantoin to mice. *Hematol Oncol* 1983;1:165-76.
30. Sorrell TC, Forbes IJ. Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. Studies in vivo and in vitro. *Clin Exp Immunol* 1975;20:273-85.
31. Sorrell TC, Forbes IJ, Burness FR, Rischbieth RH. Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). *Lancet* 1971;2:1233-5.
32. Kikuchi K, McCormick CI, Neuwelt EA. Immunosuppression by phenytoin: implication for altered immune competence in brain-tumor patients. *J Neurosurg* 1984;61:1085-90.