

Terbinafin Kullanımına Bağlı Eritema Multiforme Olgusu

TERBINAFINE INDUCED ERYTHEMA MULTIFORME (CASE REPORT)

Dr. Burcu BARUTÇUGİL,^a Dr. Gaye ÜNAL SARIKAN,^a Dr. A. Tülin MANSUR^a

^a2. Dermatoloji Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Eritema Multiforme (EM) etyolojisinde enfeksiyonlardan sonra ikinci sırada ilaçlar bulunmaktadır. Terbinafin kullanımına bağlı EM ender rastlanan bir istenmeyen etki olup araştırma sonucunda Türkçe literatürde daha önce bildirilmediği görüldü.

Polikliniğimize yaygın, kaşıntılı döküntüleri nedeniyle Ağustos 2003'te başvuran 42 yaşında bayan hasta klinik ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirildi. Hiperkeratotik tinea pedis nedeniyle 250mg/gün sistemik terbinafin kullanımının 3. haftasında tüm vücutta yaygın, gövdede yer yer birleşme eğilimi gösteren halka şeklinde, eritemli maküller ile kolların ve bacakların ekstansör yüzlerinde bazılarının merkezinde veziküllerin seçildiği hedef benzeri lezyonlar görüldü. Histopatolojik inceleme sonucu EM'yi destekliyordu.

Terbinafin son yıllarda dermatofitik onikomikoz tedavisinde git-tikçe artan sıklıkta kullanılan bir antifungaldir. Terbinafine bağlı deri yan etkileri içinde EM'ye de rastlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Terbinafin, eritema multiforme

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2004, 14:227-230

Abstract

Infections are the main cause of erythema multiforme. Drug induced cases remain in the second order. To our knowledge, there is no previous report of erythema multiforme (EM) due to terbinafine in the Turkish literature.

A case of 42-year-old female patient who admitted to our out-patient clinic with the complaint of a widespread, pruritic eruption on August 2003 was evaluated with clinical and laboratory findings. The patient was receiving 250 mg/day terbinafine for hyperkeratotic tinea pedis. In the third week of the treatment, annular, erythematous macular lesions which tended to coalesce on the trunk developed on the whole body. Target-shaped lesions some of which had vesicles at the center were also seen on the extensor surfaces of the extremities. Histopathologic examination was supportive for erythema multiforme.

Terbinafine is an antifungal drug which is used for onychomycosis caused by dermatophytes with increasing frequency in the recent years. We want to emphasize that the cutaneous side effects of terbinafine like EM should be taken into consideration during the clinical practice.

Key Words: Terbinafine, erythema multiforme

Eritema multiforme (EM), kendini sınırlayan, tekrarlayıcı, genellikle genç erişkin yaşlarda sık rastlanan, mevsimsel özellik gösteren bir hastalıktır. Dermiste kan damarlarındaki reaksiyon ile birlikte epidermal değişiklikler klinikte tipik 'target' veya 'iris' lezyonu şeklinde ortaya çıkar.¹ Etiyolojide en sık görülen başlatıcı nedenler herpes simpleks virüs ve mikoplazma gibi enfeksiyöz ajanlardır. Olguların bir kısmında ise ilaçlar

suçlanmıştır; klasik olarak sülfonamid, penisilin, tetrasiklin ve diğer antibiyotikler, antikonvülzanlar (fenobarbital, fenitoin, karbamezapin), nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ), allopurinol, kinin deriveleri sayılmakla beraber son yıllarda terbinafin ile ilişkili EM olgularına literatürde rastlanmaktadır. Terbinafin, dermatofitik onikomikoz ve dermatomikozların tedavisinde sık kullanılan, allilamin yapısında, fungusitik özellikte bir antifungaldir.² Burada sistemik terbinafin kullanımının 3. haftasında EM minör lezyonları gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 03.11.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gaye ÜNAL SARIKAN
Dr Faruk Ayanoğlu cad. Burç Apt. 45/13
Fenerbahçe-Kadıköy, 34726, İSTANBUL
gayeunal@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Olgu

42 yaşında kadın hasta, hiperkeratotik tipte tinea pedis nedeniyle 250mg/gün oral terbinafin

kullanımının 21.gününde, önkol ekstansör yüzünden başlayıp, tüm vücuda yayılan, kaşıntılı deri döküntüleri ile kliniğimize başvurdu. Anamnezinde yakın zamanda geçirilmiş akut bir enfeksiyon veya ilaç kullanımı bulunmamaktaydı. Daha öncesinde geçirilmiş herpes virüs enfeksiyonu atağı yoktu. Özgeçmişinde 12 senedir plak tipi psöriyazisi bulunan hastanın sistem sorgulanmasında ve fizik muayenesinde bir özellik saptanmadı. Dermatolojik muayenede; tüm vücutta yaygın, gövdede yer yer birleşme eğilimi gösteren halka şeklinde, eritemli maküller ile kolların ve bacakların ekstansör yüzlerinde bazılarının merkezinde veziküllerin seçilebildiği hedef benzeri lezyonlar görüldü (Şekil 1). Ayrıca uzun süredir varolduğu hastanın anamnezinden öğrenilen, diz ve dirseklerde, bel bölgesi ile sol uyluk lateralinde eritemli zeminde, ince skuamli psöriyatik plaklar izlenmekteydi (Şekil 2). El ve ayak tırnakları doğaldı. Her iki ayak tabanı hiperkeratotik görünümdeydi. Oral ve genital mukoza salim bulundu, saçlı deri tutulumu yoktu. Laboratuvar incelemelerinde lökosit $11300/\text{mm}^3$, Hgb 10.9g/dl, Hct 33%, serum demiri 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (37-145), serum doymamış demir bağlama kapasitesi 355 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (190-313), CRP:76.1 mg/dl (≤ 5 mg/dl), sedimentasyon 34mm/saat, ANA: benekli (+), Anti dsDNA: (-) dışındaki laboratuvar değerleri normal saptandı. Hedef tarzı lezyonlardan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde; epidermiste akantoz, subepidermal vezikül oluşumu, yüzeysel dermiste perivasküler lenfosit infiltrasyonu görülerek EM ile uyumlu bulundu. Bu bulgular ile hasta EM minör olarak değerlendirildi ve 64mg/gün metilprednizolon, sistemik antihistaminik, ıslak pansuman ile tedaviye başlandı. 64mg/gün metilprednizolon tedavisinin 8.gününde hastanın dermatolojik bulgularında belirgin iyileşme saptanması üzerine steroid dozu azaltılarak kesildi. Lezyonları tamamen gerileyen hastanın hiperkeratotik tinea pedis şikayetinin yerel tedavilere direnç göstermesi ve başlangıçta terbinafin tedavisine iyi yanıt alınmış olması nedeniyle terbinafin kullanımına devam edilmesi planlandı, ancak verilen ilk dozdan iki gün sonra hasta kollarında eritemli, hedef benzeri lezyonlar ve kaşıntı şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu.



Şekil 1. Önkoldaki lezyonların yakın görünümü.



Şekil 2. Sırtta yaygın eritemli makül ve papüllerden oluşan EM lezyonları ve psöriyazise ait plaklar (→ ile işaretli).

Düşük doz (40mg/gün) sistemik steroid tedavisi ile lezyonlarında remisyona sağlandı.

Tartışma

Hastamızın kollarında ve gövdesinde, hedef tipi lezyonlar ile ödemli papüllerin ortasında veziküller izleniyordu. Oral ve genital mukoza salimdi. Hasta prodromal dönem tanımlamıyordu. Yapılan histopatolojik inceleme sonuçları EM'yi destekler nitelikteydi. Klinik bulgu veren veya geçirilmiş herpes virüs enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu, terbinafin dışında ilaç kullanımı yoktu. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde orta derecede lökositoz, demir eksikliği anemisi, akut faz reaktanlarında ve eritrosit sedimentasyon hızında hafif artış izlenmekteydi. Karaciğer transaminazları normal, hepatit belirteçleri negatif idi. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üredi. Yakın zamanda yapılmış olan jinekolojik muayenesi ise normaldi. Bu bulgularla sistemik terbinafin kullanımı dışında EM oluşumuna neden olacak bir etyolojik ajana rastlanmadı.

EM'de laboratuvar bulguları genellikle normal bulunsa da bazı ağır seyirli vakalarda, hafif artmış eritrosit sedimentasyon hızı, orta derecede lökositoz, akut faz reaktanlarında orta derecede artış ve karaciğer transaminazlarında hafif yükseklik saptanabilir.^{1,3}

EM etyolojisinde en sık görülen başlatıcı neden herpes virüs enfeksiyonu ve mikoplazma gibi enfeksiyöz ajanlardır. Olgu bildirilerinin çoğunda ise ilaçlar suçlanmıştır; sulfonamidler, penisilinler, tetrasiklinler ve diğer antibiyotikler, antikonvulsanlar (fenobarbital, fenitoin, karbamezapin), NSAİİ, allopurinol, kinin deriveleri sayılmakla beraber son yıllarda terbinafin kullanımının neden olduğu EM olgularına literatürde rastlanmaktadır.^{4,5} Nadiren derin mantar enfeksiyonları, malign tümöral oluşumlar ve lupus eritematozus, Wegener granülomatozisi, poliarteritis nodoza gibi bazı otoimmün hastalıklar da EM ile ilişkili bulunabilmektedir.⁶

Terbinafin ergosterol sentezine, skualen epoksidazı inhibe ederek engel olmaktadır. Lipofilik ve keratinofilik olduğundan yağ dokusu, dermis, epidermis ve kıl folikülünde yüksek konsantrasyonlara ulaşır.⁷ Plazma proteinlerine yüksek oranda (%99) bağlanır. Karaciğerde oksidasyon yoluyla metabolize olur. Metabolitleri %80 böb-

rekler, %20 safra ile itrah edilir. Terbinafin sitokrom P-450 sistemi ile metabolize olan ilaçların klirenslerini ihmal edilebilecek düzeyde etkiler.⁷ Terbinafinin EM'ye yol açma mekanizması açık değildir.

Sistemik terbinafin tedavisi kullanan hastalarda görülen istenmeyen etkiler %10 oranındadır.⁸ Bu yan etkilerden sıklıkla izlenen gastrointestinal semptomlar arasında bulantı, diyare, karın ağrısı ve dispepsi bulunur. Deriye ait yan etkileri, deri reaksiyonları [döküntü (%6), kaşıntı (%3), ürtiker (%1), ekzema (<1)] şeklindedir. Tat duyusunda azalma, baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde artış ise diğer yan etkileri oluşturmaktadır.^{2,5,9}

Terbinafin kullanımı ile ilişkili olarak bildirilen az rastlanılan dermatolojik yan etkiler; eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz/Stevens Johnson sendromu, fiks ilaç erüpsiyonu, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, eritema anülare sentrifigum benzeri psöriyatik ilaç erüpsiyonu, subakut kütanöz lupus eritematozus, psöriyazisin tetiklenmesi ya da de novo psöriyazis oluşumu şeklinde sayılabilir.^{5,10-14} İngilizce literatürde şimdiye kadar yayınlanmış, terbinafin ilaç reaksiyonu olarak bildirilen 13 vakanın on tanesi terbinafine bağlı eritema multiforme, iki tanesi toksik epidermal nekroliz, ve biri Stevens-Johnson sendromu olarak bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 1996 verilerine göre terbinafine bağlı eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz olarak bildirilen 51 olgu bulunmaktadır. Bu hastalarda terbinafin kullanımı ile döküntünün ortaya çıkması arasındaki süre ortalama 22.3 ± 3.2 gün (1-69 gün) olarak bulunmuştur. 1998 yılında Gupta ve arkadaşları terbinafin kullanımına bağlı ciddi deri reaksiyonlarının geliştiği 10 olguluk seri içinde 5 hastada ilacın kullanımından 7 ila 17 gün sonra EM geliştiğini bildirmişlerdir.⁵

Bizim hastamızda 12 sene öncesinde histopatolojik tanı ile doğrulanmış kronik plak tipi psöriyazis bulunmaktaydı ve terbinafin kullanımı ile hastanın lezyonlarında herhangi bir değişiklik olmamıştı. İlaç reaksiyonlarının tanısında güvenilir in vitro ve deri testleri bulunmamaktadır.¹⁵ İlaç prookasyon testleri ciddi ilaç reaksiyonlarına yol açabileceği için önerilmemektedir. Bu nedenle tanı

daha çok öyküye ve ilaç alımı ile reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki süreye dayanır. Olgumuzda EM etyolojisini açıklayabilecek başka bir nedene ulaşılammıştır. İlacın tekrar kullanımı ile aynı karakterde lezyonlar yinelemiş olması nedeniyle, olguya terbinafine bağlı EM tanısı konulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Erythema Multiforme. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York: Mc Graw – Hill, 1999:636-44.
2. James L. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. J Am Acad Dermatol 1998;38: 42-7.
3. Odom RB, James WD, Berger TG. Erythema and Urticaria. In: Andrew's Diseases of The Skin, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000:146-71.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematopapulo-squamous Diseases In: Dermatology, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000:571-647.
5. Hall M, Manka C, Krupp P, O'Sullivan D. Safety of Oral Terbinafine. Arch Dermatol 1997;133:1213-9.
6. Eken A, Can SP, Soyuer Ü. Dermatoloji'de Klinik ve Laboratuvar Takip Gerektiren Sistemik İlaçlar. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Matbaası, 1993:195-9.

7. Gupta AK, Lynde CW, Lauzon GJ, Mehlmauer MA, Braddock SW. Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 case reports and a review of the literature. Br J Dermatol 1998;138:529-32.
8. Callen JP, Hughes AP, Kulp-Shorten C. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Induced or Exacerbated by Terbinafine: A report of 5 cases. Arch Dermatol 2001;137: 1196-8.
9. Taberner R, Puig L, Gilaberte M, Alomar A. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine. J Eur Dermatol 2003;13:313-4.
10. Hill VA, Chow J, Cowley N, Marsden RA. Subacute lupus erythematosus-like eruption due to terbinafine: report of three cases. Br J Dermatol 2003;148:1056.
11. Szepietowski JC. Terbinafine exacerbates psoriasis: case report with a literature review. Acta Dermatovenerol Croat 2003;11:17-21.
12. Lemont H, Sabo M. Terbinafine-associated taste disturbance with normal taste threshold scores. J Am Podiatr Med Assoc 2001;91:540-1.
13. Carstens J, Wendelboe P, Sogaard H, Thestrup-Pedersen K. Toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme following therapy with terbinafine. Acta Derm Venereol 1994;74:391-2.
14. Rzyany B, Mockenhaupt M, Gehring W, Schopf E. Stevens-Johnson syndrome after terbinafine therapy. J Am Acad Dermatol 1994;30:509.
15. Rieder MJ. In vivo and in vitro testing for adverse drug reactions. Pediatric Clinics of North America 1997;44:93-111.