

## Büllöz ilaç döküntüleri

Mukaddes KAVALA (\*), Emek KOCATÜRK GÖNCÜ (\*\*), İlkin ZİDANCI (\*\*), Esra KURAL (\*\*\*)

### ÖZET

İlaçların en çok görülen yan etkilerinden biri olan ilaç döküntüleri sıklıkla antibiyotikler, antikonvulsanlar ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlara bağlı olarak gelişir. İlaç döküntüleri ekzantematöz, ürtikeryal, büllöz ya da püstüler olabilir. Büllöz ilaç döküntüleri çeşitli klinik tablolar ve mekanizmalarla oluşur. Bu döküntüler fiks ilaç erüpsiyonu, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, ilaca bağlı pemfigus, ilaca bağlı büllöz pemfigoid, ilaca bağlı lineer IgA dermatozu, ilaca bağlı psödoporfiriya, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, fototoksik ilaç reaksiyonları, bromoderma, iyoderma ve akrall eritemi içerir. Büllöz ilaç döküntüleri hayatı tehdit etmeleri açısından büyük önem taşır. Özellikle Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekrolizis zamanında müdahale edilmediğinde fatal seyredebilir. Bu nedenle hastalarda tedavi sırasında aniden ortaya çıkan büllöz lezyonlar ciddiye alınmalı ve ilaca bağlı bir reaksiyon olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Büllöz lezyonlar; ilaç; yan etki

### SUMMARY

#### Bullous drug reactions

Drug eruptions are among the most common adverse events which are frequently associated with antibiotics, anticonvulsants and non-steroidal antiinflammatory drugs. Drug eruptions may be exanthematous, urticarial, blistering or pustular. Bullous drug eruptions encompass many different clinical reactions and pathomechanisms. These eruptions include fixed drug eruptions, Stevens-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug-induced variants of pemphigus, bullous pemphigoid and linear IgA dermatosis, pseudoporphyria, acute generalized exanthematous pustulosis, phototoxic drug eruptions, bromoderma, iododerma and acral erythema. Bullous drug eruptions are critical since they can be life-threatening. Especially Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis may be fatal when not treated earlier. Therefore spontaneous blisters arising suddenly must draw attention to the possibility of a bullous drug reaction which would require early intervention.

**Key words:** Bullous lesions; drug; side effect

İlaçların en önemli yan etkilerinden biri büllöz ilaç reaksiyonlarıdır. Seröz veya seropürülan bir sıvı içeren, yuvarlak veya düzensiz şekilli, 1 cm den büyük epidermal kabartılar şeklinde görülen büller yanıklar, donuklar, bitkiler, bakteriyel büllü hastalıklar, porfirin metabolizması bozukluğu ve otoimmün büllü dermatozlar gibi çeşitli nedenlerin yanı sıra ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir. Büllöz ilaç döküntüleri değişik klinik görünümde ve epidermis ile dermoepidermal bölgenin çeşitli seviyelerinde farklı fizyopatolojik mekanizmalarla oluşur (1). Fizyopatolojisinde ilaca spesifik CD8+ T hücrelerinin aktivasyonunun rol oynadığı bildirilmiştir (2). Bölgesel veya yaygın olarak görülen büllöz ilaç döküntülerinin çoğu ilacın kesilmesi sekel bırakmadan iyileşir. Ancak bazı hastalarda ilaçlar pem-

figus ve büllöz pemfigoidin idiyopatik formunu tetikleyebilir (1,3). Günümüzde büllöz ilaç erüpsiyonları fiks ilaç erüpsiyonu, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, ilaca bağlı otoimmün büllöz dermatozlar (ilaca bağlı pemfigus, ilaca bağlı büllöz pemfigoid, ilaca bağlı lineer IgA dermatozu), ilaca bağlı psödoporfiri, akut jeneralize püstüler dermatoz, fototoksik ilaç erüpsiyonları, bromoderma-iododerma ve akrall eritem şeklinde sınıflandırılmaktadır (4).

### 1. Fiks İlaç Erüpsiyonu

İlaç alındıktan 1-2 hafta sonra ortaya çıkan altı ya da daha az sayıda lezyonlarla seyreden fiks ilaç erüpsiyonu klinik olarak kırmızı leke şeklinde baş-

**Geliş tarihi:** 18.09.2009

**Kabul tarihi:** 17.01.2010

Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Doç. Dr.\*; Uz. Dr.\*\*; Asist. Dr.\*\*\*

lar, daha sonra tipik hedef lezyonlara dönüşür ve sonra bül ya da erozyona dönebilir. Fiks ilaç erüpsiyonu ilaç kesildikten sonra genellikle postinflamatuar hiperpigmentasyonla sonlanır. Bu erüpsiyonun görüldüğü hastalarda HLA-B22 ekspresyonunun yüksek oranda bulunması genetik yatkınlığı düşündürür (5). Lezyonlar çok sayıda olduğunda jeneralize fiks ilaç erüpsiyonu adını alır. Bu tablo çok sayıda geniş, sınırları düzensiz, simetrik yerleşen, kırmızı-morumsu yamalar ve gevşek büller ile karakterizedir. Mukozalar genellikle tutulmaz ve genel hastalık belirtileri göstermeyen lezyonlar iz bırakmadan hızla iyileşir (6). Sıklıkla suçlanan ilaçlar arasında paklitaksel, sulfonamidler, barbituratlar, non-steroid antiinflamatuvarlar, tetrasiklin, fenolfitaleyn ve karbamazepin yer alır (1).

## 2. Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz

Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz yaşamı tehdit eden mukokütane hassasiyet, eritem ve deride soyulmalarla karakterize, şiddetleri farklı iki ayrı ilaç reaksiyonudur. Vücut yüzeyinin % 10'undan azı tutulursa Stevens-Johnson sendromu, % 30'undan fazlası tutulursa toksik epidermal nekroliz adını alır. Yüksek ateş, deri hassasiyeti, anksiyete ve halsizlik gibi semptomlar erüpsiyondan birkaç gün önce gelişir. Lezyonlar ilaca başladıktan 7-21 gün sonra eritemli makül şeklinde başlar. Bunu bül oluşumu ve deride soyulmalar izler. Oral mukoza ve konjunktiva en sık erode olan alanlardır. Fotofobi, yutma güçlüğü, rektal erozyonlar, ağrılı miksiyon ve öksürük olması, oküler, sindirim, üriner ve solunum yollarının tutulumunu gösterir. Ortalama ölüm oranının Stevens-Johnson Sendromunda % 1-5, toksik epidermal nekrolizde % 25-35 olduğu bildirilmiştir (7). Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekrolizin patogenezinde ilaç metabolitlerinin detoksifikasyonunda yetmezlik rol oynar (8). Bu hastalarda HLA-B12, HLA-5801 ve HLA-B alellerinin görülmesi genetik yatkınlığı düşündürür (9,10). En sık non-steroid antiinflamatuvarlar, anti-konvülsanlar, allopurinol, trimetoprim-sülfometak-

sazol, karbamazepin ve antibiyotiklere (özellikle uzun etkili sülfür içeren ilaçlar ve penisilinler) bağlı olarak gelişir (1).

**3. İlaça bağlı pemfigus:** Pemfigus olgularının % 10 kadarı ilaca bağlı olarak gelişir. İlaç alındıktan birkaç hafta ile birkaç ay sonra deri ve mukozal membranlarda gevşek büller ve erozyonlar şeklinde başlayan tablo klinik olarak pemfigus foliaceus veya pemfigus vulgarise benzer. İlaçlar doğrudan toksik etki veya otoimmün mekanizmayı tetikleyerek pemfigusa neden olur. Patogeneizde hapten olarak hareket eden ilaçların desmozomal antiijen komplekslerine bağlanarak humoral cevabı uyandırdığı ve akantolizis ile intraepidermal büllere neden olduğu düşünülmektedir. İdiyopatik pemfigusda olguların hemen hemen tümünde pozitif olan immünfloresan bulgulardan direkt immünfloresan ilaca bağlı pemfigus olgularının % 90'ında, indirekt immünfloresan bulgu ise olguların % 70'inde pozitif bulunur. İlaça bağlı pemfigusun % 80'inde sülfidril içeren penisilamin, altın, ACE inhibitörleri ve piritinol gibi tiol grubu ilaçlar, geri kalanında ise özellikle β-laktam antibiyotikler, pirazolon türevleri, nifedipin, piroksikam ve fenobarbital gibi tiol dışı ilaçlar suçlanır. Tiol grubu ilaçlar genellikle pemfigus foliaceusa benzer tabloya neden olup, ilaç kesildikten sonra spontan iyileşme gösterirken, tiol dışı ilaçlar pemfigus vulgaristen ayırt edilemeyen tablolara yol açar ve hastaların sadece % 15'inde ilaç kesildikten sonra spontan iyileşme görülür (1,3,11). İlaça bağlı pemfigusda klinik ve histopatolojik bulguları idiyopatik tipten ayıran belirli kriterler bulunmadığından tanı genellikle gözlem ve anamneze dayanır (12).

**4. İlaça bağlı büllöz pemfigoid:** İlaç alındıktan 1-3 ay sonra eritemli zeminde büyük gergin büller ve ürtiker benzeri lezyonlarla seyreden ilaca bağlı büllöz pemfigoid idiyopatik formla aynı, klinik, histopatolojik ve immünolojik bulguları gösterir. İdiyopatik formdan papüllü ve nodüllü lezyonların olması ve daha genç hastalarda görülmesi ile ayrılabilir (1). Direkt immün floresan bulgularının negatif olduğu olgular da bildirilmiştir (13). Patoge-

nezinde haptten olarak hareket eden ilaçların lamina lusidanın antijenik özelliğini değiştirdiği ve bazal membran zonuna karşı otoantikörlerin oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (14). Tablo ilaç kesildiğinde genellikle geriler ancak bazı olgularda ilaçlar idiyopatik formu tetikleyebilir. Diüretikler, penisilamin, penisilinler, sülfasalazin ve kaptopril en çok suçlanan ilaçlardır (2).

**5. İlaça bağlı lineer IgA dermatozu:** İlaç alındıktan 24 saat ile 15 gün arasında ortaya çıkan ve ilaç kesildikten 2 ile 5 hafta sonra gerileyen bu tablo klinik olarak idiyopatik lineer IgA dermatozuna benzer. Genellikle halka şeklinde dizilim gösteren büllerle seyredir. Ancak toksik epidermal nekrolize benzeyen olgular da bildirilmiştir. İlaça bağlı lineer IgA dermatozunda idiyopatik formdan farklı olarak mukoza ve konjonktiva tutulumu daha az görülür ve hastaların çoğunda dolanan otoantikörler bulunmaz. Patogenezinde bazal membran zonuna karşı gelişen IgA grubu otoantikörler rol oynar. Suçlanan ilaçların başında vankomisin gelir. Bunu ampisilin, sefalosporin, lityum, amiadaron, kaptopril, fenitoin, diklofenak, interferon gama ve interlökin 2 izler (1,15).

**6. İlaça bağlı psödoporfirya:** Vücudun güneş gören yerlerinde deride incelmeye, bül oluşumu ve sikatrilerle seyreden psödoporfirya klinik olarak porfirya kutanea tardaya benzer. Hipertrikoz, dispigmentasyon ve deride sklerozun görülmemesi ile porfirya kutanea tardadan ayrılır (16). İlaça başladıktan 1 gün ile 1 yıl sonra ortaya çıkabilen lezyonlar ilaç kesildikten birkaç hafta ile birkaç ay sonra geriler. Psödoporfiryada Hem biyosentezinde bozukluk görülmez, idrar ve serum porfirinleri normal düzeylerde bulunur (17). Histopatolojik olarak da porfirya kutanea tardadan ayrılamayan tabloda yüzeyel damarlarda ve bazal membran zonunda kalınlaşma ile birlikte subepidermal büller görülür. Psödoporfirya en sık furosemid, naproksen, nalidiksik asit, tetrasiklin ve retinoidlere bağlı olarak görülür (1).

**7. Akut Jeneralize Ekzantömatöz Püstüloz :** İlaç

aldıktan iki gün sonra aniden eritemli zemin üzerinde çok sayıda nonfoliküler steril püstüllerle başlayan akut jeneralize ekzantömatöz püstüloz ilaç kesildikten 1-2 hafta sonra deskuamasyonla iyileşir. Hastalarda ateş, geçici renal bozukluk ve hipokalsemi görülür. Akut jeneralize ekzantömatöz püstülozun mekanizması tam bilinmemekle birlikte ilaca spesifik T lenfositlerinin IL-3, IL-8 ve G-CSF nötrofil aktive edici sitokinlerin salınımına neden olduğu düşünülmektedir (1). Akut jeneralize ekzantömatöz püstüloz görülen hastalarda sıklıkla HLA-B5, DR11, ve DQ3 pozitifliği görülür (18). Beta-laktam antibiyotikler, makrolidler, diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri ve antimalaryaller en sık suçlanan ajanlardır (1).

**8. Fototoksik İlaç Reaksiyonları:** Topikal ve genellikle de sistemik ilaçlar ile güneş ışınlarına (ultraviyole ışınları) bağlı olarak gelişen fototoksik ilaç reaksiyonları, ilaçla ilk karşılaştıktan birkaç saat sonra güneş gören yerlerde ortaya çıkar. Aşırı güneş yanığına benzeyen tablo ilacın kesilmesiyle hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir. Bu reaksiyon güneş ışınlarının aktive ettiği fototoksik ilacın doku ve hücreler üzerine doğrudan yıkım yapıcı etkisine bağlıdır. Antiaritmikler, diüretikler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, griseofulvin, tetrasiklinler, psöralenler ve retinoidler sistemik fototoksik reaksiyonlara neden olurken, katran, misket limonu ve furokumarinler topikal reaksiyona yol açar (19).

**9. Bromoderma- İyododerma:** Brom ve iyot içeren ilaçlar nadiren büllere neden olur. Şeffaf ve hemorajik olan büller daha çok iyot alınımına bağlı olarak yüz, üst ekstremiteler, gövde ve ağız mukozasında görülür ve ülserleşerek kabuklanabilir. Lezyonlar ilaç alındıktan birkaç gün veya daha uzun süre sonra ortaya çıkar ve ilaçların kesilmesi ile hızlı bir gerileme gözlenir. Bromoderma ve iyododermanın patogenezinde hipersensitivite reaksiyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. İpratropium bromid, dekstrometorfan hidrobromid, medesitral bromodermaya neden olurken, radyolojik kontrast maddeler, amiadaron ve tiroid tedavisinde

kullanılan iyot iyododermaya yol açar (1).

**10. Akral Eritem:** Kemoterapi ilaçları ile oluşan bu reaksiyon tedavi edilen hastaların % 40'ında meydana gelebilir. Akral eritem kemoterapi uygulamasını takiben avuç içi, ayak tabanı ve parmaklarda 1 gün ile 3 hafta sonra ortaya çıkan, simetrik iyi sınırlı, sonradan büllere ve deride soyulmaya yol açan ağrılı, morumsu eritem ile karakterizedir. Hasta sıklıkla komplikasyonsuz iyileşir, ancak nadir olarak iskemik nekroz oluşabilir (20). Akral eritem kemoterapi ilaçlarının akral epidermise toksik etkisi sonucu oluşur (21). Sıklıkla 5-florourasil, doksorubisin, sitozin arabinozit, sitarabin, metotreksat, paklitaksel, siklofosfamid, merkaptopürin ve hidroksiüreanın neden olduğu bildirilmiştir (20).

## KAYNAKLAR

1. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug reactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini Rp, editors. Dermatology. 2nd ed. St Louis. Mosby 2008:301-320.
2. Nassif A et al. Drug specific autotoxic T-cells in the lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2002;118:728.
3. O Rion E, Gazit E, Brenners S. Pemphigus vulgaris possibly triggered by eilazapril. Acta Derm Venereol 2000;80:220.
4. Mascaro JM. Other vesiculobullous diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini Rp, editors. Dermatology. 2nd ed. St Louis. Mosby 2008:467- 488.
5. Pelicano R, Lomuto M, Ciavarella G, et al. Fixed drug eruptions with leprazole are linked to HLA- 22. J Am Acad Dermatol 1997;36:782-784.
6. Fritsch PO, Elias PM. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. Dermatology In General Medicine. 4th ed. USA McGraw-Hill: 1993. p.585-600.
7. Ertuğrul H, Aydemir. Kontakt dermatitler ve ilaç erüpsi-

yonları. Andrew's Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji. James WD, Berger TG, Elston DM. 1. baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2008;91-138.

8. Dietrich A, Kawakuba Y, Rzany B, et al. Low N-acetylation capacity in patients with Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Exp Dermatol 1995;4:313-316.

9. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, et al. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1987;123:1171.

10. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Steven-Johnson syndrome. Nature 2004;428:486.

11. Brenner S, Bialy Golan A, Anhalt G. Recognition of pemphigus antigens in drug -induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Am Acad Dermatol 1997;36:919-923.

12. Landau M, Brenner S. Histopathologic findings in drug-induced pemphigus. Am J Dermatopathol 1997;19:411-414.

13. Vassileva S. Drug- induced pemphigoid: bullous and eicatricial. Clin Dermatol 1998;16:379- 387.

14. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. Int J Dermatol 1991;30:307-312.

15. Geissman C, Beylot-Barry M, Doutre MS. Drug- induced linear IgA bullous dermatosis. J Am Acad Dermatol 1995;32:296.

16. James WD, Berger TG, Elston DM, editors. Errors in metabolism. Andrews' Disease of the skin. 10 th ed. Canada: Saunders 2006, 519-546.

17. Shear NH, Knowles SR, Shapiro L. Cutaneous reactions to drugs. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Jeffell DI, editors. Dermatology in general medicine. 7th ed. USA. Mc Graw- Hill: 2008, p. 355-362.

18. Bernard P, Lizeaux PV, Miossec P, et al. HLA et predisposition genetique dans les PEAS et les exantheses maculopapuleux. Ann Dermatol 1995; 122:538-539.

19. Lim HW. Abnormal responses to ultraviolet radiation: Photosensitivity induced by exogenous agents. In: Woff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Jeffell DI, editors. Dermatology in general medicine. 7th ed. USA, Mc Graw-Hill: 2008, p. 828-834.

20. Azurdia RM, Clark RE, Friedmann PS. Chemotherapy-induced acral erythema (CIAE) with bullous reaction. Clin Exp Dermatol 1999;24:64-66.

21. Reynaert H, De Coninck A, Neven AM, et al. Chemotherapy-induced acral erythema and acute graft- versus- host disease after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992;10:185-187.