



İmatinib ile indüklenen eritrodermi olgusu

A case of imatinib-induced erythrodermia

İşıl Bulur, Zeynep Nurhan Saraçoğlu, Emine Büyük, Funda Canaz*

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları, * Patoloji Anabilim Dalı Eskişehir, Türkiye

Özet

İmatinib kronik myeloid lösemi (KML) tedavisinde kullanılan ilk moleküler hedeflenmiş ilaçtır. İmatinibin indüklediği advers kutanöz reaksiyonlar siktir ve genellikle orta şiddetlidir. Diğer taraftan imatinib ile indüklenen eritrodermi nadir olarak gözlenir ve literatürde sadece birkaç olgu yer almaktadır. Bu yayında KML hastasında imatinibin indüklediği eritrodermi olgusu sunulmaktadır. (Türkderm 2014; 48: 54-6)

Anahtar Kelimeler: İmatinib, eritrodermi, deri reaksiyonları

Summary

Imatinib is the first molecularly targeted drug developed for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). Adverse cutaneous reactions induced by imatinib are frequent and generally moderate. On the other hand, imatinib-induced erythrodermia is an uncommon reaction, and only a few cases have been reported in the literature. In this paper, we report a case of erythrodermia induced by imatinib in a patient with CML. (Turkderm 2014; 48: 54-6)

Key Words: Imatinib, erythrodermia, cutaneous reactions

Giriş

İmatinib mesylate kanser tedavisinde ilk olarak kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerindedir. İmatinib ve imatinibin rezistans olduğu olgularda kullanılan ikinci jenerasyon ürünler olan dasatinip ile nilotinipin etkisi sadece tümör hücrelerine karşı olmayıp dermatoloji kliniklerinde de ilaç gruplarının kutanöz yan etkileri ile sıkça karşılaşılmaktadır¹. Kutanöz reaksiyonların sıklıkla doz bağımlı olarak geliştiği kabul edilse de nadir olarak düşük dozlarda doz bağımsız olarak gelişen ciddi reaksiyonlar da literatürde yer almaktadır². Bu yayında düşük doz imatinibe bağlı gözlenen eritrodermi olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Yetmiş iki yaşında erkek hasta kliniğimize yüzde şişlik ve vücutta yaygın kızarıklık nedeniyle başvurdu. Hastanın öyküsünden şikayetlerinin ilk kez iki hafta önce yüzde özellikle göz kapakları çevresinde şişlik ile başladığı, birkaç gün sonra da tüm vücutta yaygın kızarıklık geliştiği öğrenildi. Hasta diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı nedeni ile uzun süredir repaglinid, metformin, quinapril, asitsalisilik asit aldığını ve son altı haftadır da KML tanısı ile 400 mg/gün imatinib kullandığını belirtti. Hastanın dermatolojik muayenesinde tüm vücutta şiddetli kaşıntının eşlik ettiği yüzde ödem, yaygın eritem, deskuamasyon, bilateral el palmar bölgede ve ayak plantar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İşıl Bulur, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
GSM: +90 532 647 75 04 E-posta: isilbulur@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 18.11.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.12.2013

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



bölgede hiperkeratoz gözlemlendi (Resim 1). Fizik muayenesinde lenfadenopati ve hepatosplenomegali tespit edilmedi, mukozalarda lezyon gözlemlenmedi. Tam kan sayımında Hb 11,7 g/dl, beyaz küre 7700/ul, platelet 280,000/ul, eozinofil 4100/ul, eozinofil yüzdesi %47,2'ydi. Karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Hastadan ilaç erüpsiyonu tanısı ile deri biyopsisi alındı. Histopatolojik incelemede epidermiste parakeratoz, granüler tabaka kaybı, spongiozis, hidropik dejenerasyon, lenfosit ekzositozu, diskeratozis, yüzeysel dermiste perivasküler ve interstisyel lenfositler, eozinofilik polimorf nüveli lökositler görüldü (Resim 2a, b). Hastada klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde imatinib tedavisine bağlı gelişen eritrodermi düşünüldü. Hematoloji bölümü tarafından imatinib tedavisi kesildi. Hastaya 1 mg/kg dozundan oral prednizolon tedavisi başlandı. Tedavi ile şikayetleri gerileyen hastaya hematoloji bölümü tarafından 100 mg/gün imatinib tedavisi başlandı. Hastanın yüzde ödem ve deride kızarıklık şikayeti imatinib tedavisinin tekrar başlanmasından iki gün sonra tekrarladı. Hastanın imatinib tedavisi ile şikayetlerinin tekrarlaması ve istenilen etkin dozun verilememesi nedeniyle hematoloji bölümü tarafından KML'ye yönelik tedavisi dasatinip tedavisi ile değiştirildi. Lezyonlarına topikal kortikosteroid önerildi.

Tartışma

İmatinib bcr-abl tirozin kinazın selektif inhibitörüdür, başlıca kronik myeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, metastatik veya rezekte edilmeyen gastrointestinal stromal tümörlerde kullanılır^{3,4}. İnhibitör aktivitesi bcr-abl, stem cell factor receptor (c-KIT) ve platelet derived growth factor receptor (PDGFR)'ne karşıdır⁴. PDGFR ve c-KIT'in epidermal homeostazis üzerinde etkisi olduğu ve epidermal inflamasyonu başlattıkları yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁵.

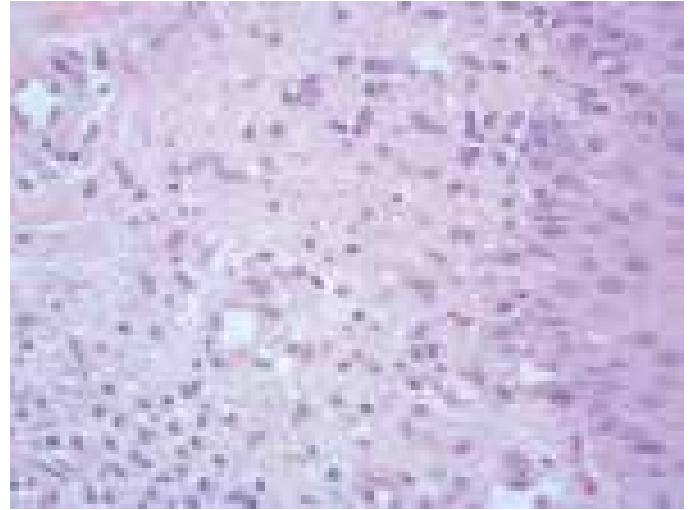
İmatinibe bağlı gözlenen kutanöz yan etkiler imatinibin non-hematolojik yan etkileri arasında en sık görüleni olup %17-38 oranında gözlenir⁶. Kutanöz yan etkiler sıklıkla doz bağımlı olup doz azaltılması ile kontrol altına alınabilir². Düşük dozlarda (200-600 mg/



Resim 1. Gövde ön yüzde, her iki alt ve üst ekstremitelerde yaygın eritem, deskuamasyon ile bilateral palmar hiperkeratoz



Resim 2a. Epidermiste spongiozis, diskeratotik hücreler, lenfosit ekzositozu ve granüler tabaka kaybı, yüzeysel dermiste perivasküler ve interstisyel lenfositik inflamatuvar infiltrasyonu (x100, H&E)



Resim 2b. Yüzeysel dermiste eozinofilik polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu (x400, H&E)

gün) hafif reaksiyonlar gözlenirken yüksek dozlarda (600-1000 mg/gün) ciddi erüpsiyonlar gözlenmektedir^{2,6,7}. En sık görülen reaksiyonlar kaşıntı, yüzde ödem, hipo-hiperpigmentasyondur. Alopesi, likenoid reaksiyon, pitriyaziform erüpsiyon, mikozis fungoides benzeri reaksiyon, küçük damar vaskülit, psoriasis nadir görülen kutanöz yan etkilerdendir^{1,4}. Steven-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantematöz reaksiyon, eritrodermi gibi ciddi kutanöz yan etkiler imatinib kullanan hastaların %1'inden azında görülmektedir⁴. Literatürde imatinibe bağlı eritrodermi ise az sayıda olguda raporlanmıştır^{2,3,6-8}.

İmatinibin kutanöz reaksiyon oluşturma mekanizması netlik kazanmamıştır¹. Literatürdeki vakalar değerlendirildiğinde kutanöz yan etkilerin doz bağımlı olduğu ve yan etkilerin ilacın farmakolojik etkilerinden kaynaklandığını şekildedir². Ancak özellikle eritrodermi gibi ciddi reaksiyonlarda, düşük doza rağmen ilaç değişimini gerektirecek yan etkilerin devam etmesi kutanöz yan etkilerin hipersensitivite reaksiyonu olabileceğini de düşündürmektedir². Ciddi kutanöz yan etkilerin tedavisinde topikal steroid ve antihistaminik tedavisine ek olarak sistemik steroid kullanımı ve ilaca ara verilmesi gerekebilmektedir. Tekrarlayan kutanöz yan etkilerde reaksiyonların önlenmesi için desensitizasyon protokolü öneren yayınlar da bulunmaktadır^{1,2}. Olguların çoğunda ise imatinibe yeniden başlandığında daha kısa sürede reaksiyonun tekrarlamasından dolayı başka bir tedavi ajanına geçilmesi gündeme gelmektedir^{4,8}. Bizim olgumuzda ise hematoloji bölümü tarafından tekrarlanan düşük

doza karşı da reaksiyon gelişmesi nedeniyle ilaç değişimi düşünülerek dasatinip tedavisine geçilmiştir.

Olgumuzda düşük doz imatinib tedavisi ile eritrodermi görülmesi ve ilacın tekrar alınması ile şikayetlerinin tekrarlaması literatürde az sayıda olguda tanımlanan kutanöz yan etkilerin hipersensitivite reaksiyonu olabileceği hipotezini kuvvetlendirmektedir.

Kaynaklar

1. Brazzelli V, Grasso V, Borroni G: Imatinib, dasatinib and nilotinib: a review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1471-80.
2. Vano-Galvan S, Fernandez-Guarino M, Henriquez-Santana A, et al: Imatinib-induced erythroderma mediated by an unusual non-dose-dependent mechanism. *Eur J Dermatol* 2007;17:538-9.
3. Banka N, Aljurf M, Hamadah I: Imatinib (STI-571)-induced exfoliative dermatitis in a Saudi patient with deck chair sign. *Dermatology* 2003;207:329-30.
4. Hwang JE, Yoon JY, Bae WK, et al: Imatinib induced severe skin reactions and neutropenia in a patient with gastrointestinal stromal tumor. *BMC Cancer* 2010;10:438.
5. Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, et al: Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2010;90:73-6.
6. Mathew T, Chandrashekar L, Pulimood S, et al: Imatinib-induced erythroderma. *Australas J Dermatol* 2007;48:193-4.
7. Oztas P, Erbas S, Lenk N, et al. Imatinib-induced erythrodermia in a patient with chronic myeloid leukemia. *Acta Derm Venereol* 2006;86:174-5.
8. Sanghavi SA, Dongre AM, Khopkar US: Imatinib mesylate induced erythroderma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 408.