

# 5-Fluorourasil'e Bağlı Pellegra, Fissür ve Ağrılı Akral Eritem Gelişen Meme Karsinomlu Bir Olgu

Olgu Bildirisi

Case Report

Ayşe Pınarbaşı, Ertan Yılmaz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

## Özet

Sistemik 5-fluorourasil (5-FU) kullanımına bağlı birçok kutanöz reaksiyon rapor edilmiştir. Bu bildiri; grade II invaziv duktal meme karsinomu tanısıyla modifiye radikal mastektomi sonrası uygulanan 5-FU kemoterapisinin altıncı haftasında pellegra gelişen 48 yaşında bir kadın hasta rapor edilmektedir. Hastada ayrıca akral eritem, her iki ayak tüm parmak aralarında fissür ve ayak tırnaklarında pigmentasyon saptandı. 5-FU tedavisi kesilen ve 400 mg/gün dozda niasin verilen hastada, tedavinin birinci ayından itibaren pellegra ve diğer bulgularda dramatik gerileme gözlemlendi. Olgu; malin tümörü olan ve 5-FU benzeri ilaç kullanan hastalarda nikotinik asid eksikliğinin öneminin yeterince vurgulanması ve 5-FU'e ait farklı yan etkilerin bir arada bulunması nedeniyle sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Pellegra, ağrılı akral eritem, 5-fluorouracil, niasin, ilaç reaksiyonu

Pınarbaşı A, Yılmaz E. 5-Fluorourasil'e bağlı pellegra, fissür ve ağrılı akral eritem gelişen meme karsinomlu bir olgu. TÜRKDERM 2005; 39: 60-62.

## Summary

A variety of cutaneous reactions have been reported with the use of systemic 5-fluorouracil (5-FU). A 48-year-old woman with an invasive ductal adenocarcinoma grade II of the breast who developed pellegra after treatment with 5-FU. In addition, fissures on the toe webs, palmoplantar erythrodysesthesia and nail pigmentation were also seen. Dramatic improvement in the pellegra and other signs were observed in second month, following the cessation of 5-FU and niacin treatment at the dose of 400 mg/day. The case is reported to emphasize the importance of nicotinic acid deficiency in patients with malignant disease treated with 5-FU and to note the coexistence of the different side effects of 5-FU.

**Key Words:** Pellegra, palmoplantar erythrodysesthesia, 5-fluorouracil, niacin, drug reaction

Pınarbaşı A, Yılmaz E. A case of breast carcinoma with pellegra, fissur and palmoplantar erythrodysesthesia secondary to 5-fluorouracil. TÜRKDERM 2005; 39: 60-62.

5-fluorourasil (5-FU) neoplastik hastalıkların tedavisinde sistemik olarak kullanılan antimetabolit bir ajandır. Sistemik 5-FU'e en iyi yanıt kalın bağırsak ve meme adenokarsinomlarında izlenir<sup>1</sup>.

5-FU'e bağlı bildirilen kutanöz yan etkiler alopesi, stomatit, ciddi seboreik dermatit, el ve ayaklarda kuruma ve fissür oluşumu, fotosensivite, tırnaklarda ve infüzyon bölgesinde pigmentasyon, ağrılı akral eritem (palmoplantar eritrodizestezi sendromu), plak tip polimorf ışık erüpsiyonu ve pellegra gelişimidir<sup>1-7</sup>. Bu makalede 5-FU'e ait farklı kutanöz yan etkilerin bir arada bulunduğu ve niasin tedavisi sonucu hızlı iyileşme saptanan bir olgu sunulmaktadır.

## Olgu

Kırkaltı yaşında kadın hasta; yüzde ve bonyunda kaşıntılı, el ve ayaklarda ağrılı kızamıklıklar, ayak parmak aralarında yarılmalar ve tırnak değişiklikleri yakınımıları ile polikliniğimize başvurdu. 1996 yılında invaziv duktal meme karsinomu tanısı alan hastaya modifiye radikal mastektomi sonrası radyoterapi ve Adriamisin + Vineralbine kemoterapisi verilmiş. Altıncı kürden sonra hastada karaciğer metastazı saptanması üzerine tamoksifen tedavisine geçilmiş. Tamoksifen tedavisinin 27. haftasında hastalığın ilerlemesi nedeniyle tamoksifen kesilmiş ve 3000 mg/hafta tek doz infüzyon şeklinde 5-FU tedavisi başlanmış. Bu tedavinin altıncı haftasında deri yakınmaları gelişmiş.

**Alındığı Tarih:** 11.06.2003 **Kabul Tarihi:** 21.10.2003

**Yazışma Adresi:** Prof.Dr. Ertan Yılmaz, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 07070 Antalya  
Tel: 242 2274343 / 22102, Fax: 242 2274490, E-posta: eyilmaz@akdeniz.edu.tr

Hastanın dermatolojik muayenesinde; yüzde malar bölgesinde, boyun laterallerinde, gövde ön yüzde, bilateral el ve ayak dorsalinde hiperpigmente keskin sınırlı, ortaya doğru soluklaşan keratotik plaklar izlendi (Şekil 1). Tüm ayak parmak aralarında fissürler (Şekil 2) ve tırnaklarda pigmentasyon (Şekil 3) saptandı. Ayrıca, bilateral palmoplantar bölgede ağrılı eritem ve ödem mevcuttu. Saçlı deride diffüz alopesi ve sol mastektomi skarı dışında diğer deri, deri ekleri ve mukozalar doğal bulundu. Sistem muayenesinde belirgin bir patoloji saptanmadı.

Klinik bulguları ile olguda 5-FU kullanımına bağlı pelagra, ağrılı akral eritem ve fissür gelişimi düşünüldü. 5-FU tedavisine iki hafta ara verildi. Hastaya 400 mg/gün dozda oral niasin ve güneşten koruyucu krem başlandı. Daha sonra 5-FU dozu haftalık 2500



Şekil 1: Yüzde malar bölgesinde, boyun laterallerinde, bilateral el dorsalinde hiperpigmente keskin sınırlı, ortaya doğru soluklaşan keratotik plaklar.



Şekil 2: Ayak parmak aralarında fissürler.

mg'a düşürüldü. Tedavinin birinci ayından itibaren tüm deri bulgularında dramatik gerileme saptandı (Şekil 4).

### Tartışma

5-FU tedavisine bağlı en fazla gelişen kutanöz reaksiyon fotosensivitedir. Fotosensivite; hastaların %15'inde eritem ve %42'sinde hiperpigmentasyon şeklinde ortaya çıkar<sup>3</sup>. 5-FU tedavisi uygulanan karinomlu 85 hastanın 31'inde eritem ve pigmentasyon şeklinde izlenen fotosensitif erüpsiyonlar ve diyare bildirilmiştir<sup>4</sup>. Ancak, hastaların mental durumları ile ilgili herhangi bir değişiklik rapor edilmemiştir. Stevens ve ark.ları; Falkson ve Schultz'un fotosensitif erüpsiyonlar olarak yorumladıkları bulguların, pelagra'nın klinik bulguları olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır<sup>4</sup>. Olgumuzda 5-FU tedavisinin altıncı haftasında yüzde malar bölgesinde, boyun laterallerinde, gövde ön yüzde, bilateral el ve ayak



Şekil 3: Ayak tırnaklarında pigmentasyon.



Şekil 4: Tedavinin birinci ayından itibaren lezyonlarda izlenen dramatik gerileme.

dorsalinde hiperpigmente plaklar izlenmiştir. Ancak, lezyonların karakteristik görünümü ve yerleşimi nedeniyle 5-FU'e bağlı fotosensitif erüpsiyonlar dışlanmış ve pellagra tanısı koyulmuştur. Olgumuzda diyare ve nörolojik bulgular izlenmemiştir. Diyare, pellagra olgularının ancak %44'ünde rastlanılan bir bulgudur<sup>4</sup>. 5-FU kullanımına bağlı gelişen pellagra olgularında, nörolojik bulgu bildirilmemiştir.

Pellegra niasin eksikliğine bağlı gelişen bir hastalıktır<sup>5</sup>. Klasik olarak simetrik fotosensitif dermatit, diyare ve demansla giden semptomlar üçlemesidir. Pellagra, ayrıca 5-FU kullanımı sonucu geliştiği rapor edilmiştir<sup>4,5</sup>. 5-FU'in triptofanın niasine dönüşümünü inhibe etmesiyle bu tablonun geliştiği düşünülmektedir<sup>4</sup>. 200-500 mg/gün dozunda nikotinic asit (niasin) tedavisi ile diyare, nörolojik bulgular ve deri lezyonlarında hızla düzelleme izlenmektedir. Deri lezyonlarının iyileşmesi için geçen süre 3-4 haftadır<sup>4,5</sup>. Olgumuzda 400 mg/gün niasin ve güneşten koruyucu krem tedavisi ile lezyonlar hızla gerilemiştir.

Olgumuzda haftalık 3000 mg infüzyon şeklindeki 5-FU tedavisinin altıncı haftasında el ve ayaklarda ağrı, eritem ve ödem izlendi. Hastanın lezyonları 5-FU kullanımına bağlı ağrılı akral eritem olarak değerlendirildi. 5-FU tedavisine verilen iki haftalık ara ile lezyonlar geriledi. Haftalık bolus şeklinde 5-FU tedavisi alan hastalarda ağrılı akral eritem (palmoplantar eritrodisestezi) bildirilmiştir<sup>3,6</sup>. Bu tablo, palmoplantar bölgede eritem, ödem ve ağrı ile karakterizedir. Total ilaç dozu, lokal travma, ısı ve alkol kullanımı tetikleyici faktörler olarak suçlanmaktadır<sup>3</sup>.

5-FU tedavisine bağlı farklı pigmentasyon varyasyonları tanımlanmıştır<sup>1,3,4</sup>. Güneş gören alanlarda ya da radyoterapi alanlarında pigmentasyon, serpentin

supravenöz hiperpigmentasyon, palmoplantar diffüz pigmentasyon, tırnak ve oral mukozada pigmentasyonlardır. Olgumuzda 5-FU tedavisi sırasında ayak tırnaklarında pigmentasyon, ayrıca tüm ayak parmak aralarında fissür gelişimi mevcuttu. Hem pellagra hem de 5-FU tedavisi sırasında palmoplantar bölgede ağrılı fissürler görülebildiği bildirilmiştir<sup>5,7</sup>. Olgumuzda gelişen fissürler, pellagraya özgü lezyonların bir parçası veya 5-FU tedavisine bağlı gelişen ayrı bir yan etki olarak ortaya çıkmış olabilir.

5-FU'e bağlı dermatolojik reaksiyonlar allerjik olmadığı ve genellikle doza bağlı olduğu bildirilmektedir<sup>1,2</sup>. Olgumuzda 3000 mg/hafta 5-FU tedavisi sırasında ortaya çıkan kutanöz yan etkiler, 5-FU tedavisine ara verilen iki haftalık dönemde gerilemiştir. Daha sonra 5-FU dozu haftada 2500 mg'a düşürülerek devam edilen tedavide, reaksiyonlarda nüks izlenmemiştir. Bu durum 5-FU'e bağlı gelişen dermatolojik reaksiyonların non-allerjik olduğu savını desteklemektedir.

#### Kaynaklar

1. Miller E: The metabolism and pharmacology of 5-fluorouracil. *J Dermatol Surg Oncol* 1971;3:309-15.
2. Bernstein T: Skin reactions to 5-fluorouracil. *New Engl J Med* 1977;297:337-8.
3. Vukelja SJ, Bonner MW, McCollough M. et al: Unusual serpentine hyperpigmentation associated with 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:905-8.
4. Stevens HP, Ostlere LS, Begent RHJ et al: Pellagra secondary to 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 1993;128:578-80.
5. Karthikeyan K, Tappa DM: Pellagra and skin. *Int J Dermatol* 2002;41:476-83.
6. Baack BR, Burgdorf WH: Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1457-61.
7. Greenwald ES: Fluorouracil. *JAMA* 1975;11:1126-7.