



# Entekavir kullanımına bağlı gelişen papüloskuamöz ilaç erüpsiyonu ve tırnak bozukluğu

*Papulosquamous drug eruption and nail disorder due to Entekavir use*

Pınar Özüğüz, Elife Erarslan\*, Hatice Ünverdi\*\*, Ufuk Özüğüz\*\*\*

Etilik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, \*Gastroenteroloji Anabilim Dalı,

\*\*Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*\*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Ankara, Türkiye,

## Özet

Papüloskuamöz ilaç erüpsiyonları, birçok ilaçla tetiklenebilen deri lezyonlarıdır. Hepatit B tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Entekavir, kronik hepatit B tedavisinde kullanılan bir nükleozid analogudur. On yıldır kronik hepatit B tanısı olan, 4 yıldır Entekavir tedavisi alan 56 yaşındaki kadın hasta, bir yıldır el-ayak tırnaklarında distrofik değişiklikler ve el-ayak parmaklarında eritemli skuamli lezyonlarla polikliniğimize başvurdu. Hasta Entekavir dışında başka bir ilaç kullanmıyordu. Laboratuvar tetkikleri: HBsAg: pozitif, HBeAg: negatif, anti-HBe: pozitif, HBV DNA: negatif, total anti-HDV: negatif ve alanin aminotransferaz: 32 IU/L. Üç kez tırnaktan alınan örneklerde nativ preparatın negatif olması ve mantar kültüründe üreme olmaması üzerine hastanın el başparmak tırnağından ve ayak parmağı derisinden biyopsi alındı. Biyopsi sonucunun ilaç erüpsiyonu ile uyumlu bulunması nedeni ile bu lezyonların Entekavirin yan etkisi olabileceği düşünüldü. Entekavir tedavisi kesilerek transaminaz değerlerine düzenli aralıklarla bakıldı. Hastaya deri lezyonları için 7 gün 2x1 mometazon furoat pomad ve üre içeren nemlendiriciler başlandı. İki hafta sonra lezyonlarda iyileşme görülmesi üzerine hasta düzenli aralıklarla takibe çağrıldı. Bilgilerimize göre, şu ana kadar Entekavir tedavisi ile deri erüpsiyonu gelişen sadece 1 olgu vardır. Burada Entekavir tedavisine bağlı papüloskuamöz deri erüpsiyonu ile birlikte tırnak bozukluğu gelişen ilk olgu sunulmaktadır. (Türkderm 2013; 47: 232-5)

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit B, Entekavir, ilaç erüpsiyonu

## Summary

Papulosquamous drug eruptions are a group of skin lesions triggered by various drugs. Hepatitis B is an important health problem all over the world as well as in our country. Entekavir is a nucleoside analogue used in the treatment of chronic hepatitis B. A 56-year-old female patient using Entekavir for chronic hepatitis B for four years was admitted to our outpatient clinics with the complaints of dystrophic changes of the fingernails and toenails, and erythematous scaling lesions of the fingers and toes for one year. She had no history of drug use other than Entekavir. Laboratory examination revealed: HbsAg: positive, HBeAg: negative, anti-HBe: positive, HBV DNA: negative, total anti-HDV: negative, and alanine aminotransferase: 32 U/L. Biopsies were taken from the patient's finger and toe nails after three negative fungal examination of native smears. Biopsy results were consistent with drug eruptions and according to these results, the lesions were thought to be a side effect of Entekavir. Entekavir treatment was terminated and transaminase levels were followed at regular intervals. Mometasone furoate ointment and urea-containing moisturizers (2 times a day/seven days) were started for the treatment of skin lesions. Two weeks later, the lesions improved and the patient was called for follow-up at regular intervals. To the best of our knowledge, at present, there is only one case report in the literature about drug eruptions caused by Entekavir. Here, we describe the first patient who developed papulosquamous skin eruptions and nail disorders caused by Entekavir. (Turkderm 2013; 47: 232-5)

**Key Words:** Chronic hepatitis B, Entekavir, drug eruptions

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Pınar Özüğüz, Etilik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Gsm.: +90 505 521 03 35 E-posta: pozoguz@yahoo.com.tr **Geliş Tarihi/Received:** 25.05.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.09.2011

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



## Giriş

İlaç erüpsiyonları hastanede yatan hastaların %2-5'inde, polikliniğe başvuran hastaların ise yaklaşık %1'inde görülmektedir<sup>1</sup>. Klinik olarak morbiliform, ürtikeryal, papuloskuamöz, püstüller veya büllöz tipte ortaya çıkabilmektedir. Kronik Hepatit B (KHB) tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olup, dünyada 400 milyondan fazla insanı etkilemektedir<sup>2</sup>. Kronik Hepatit B tedavisinde kullanılan ajanlar, interferon- $\alpha$  ve nükleoz(t)it analogları (lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir) olarak sınıflandırılabilir. Entekavir KHB tedavisinde kullanılan, antiviral etkinliği yüksek, direnç gelişme oranı düşük bir nükleozid analogudur<sup>3</sup>. Entekavire bağlı en sık görülen yan etkiler, baş ağrısı, yorgunluk, bulantı ve kusmadır. Burada entekavir tedavisi başladıktan sonra papuloskuamöz deri erüpsiyonu ile birlikte tırnak bozukluğu da gelişen bir olgu sunulmaktadır.

## Olgu

Kronik Hepatit B tedavisi nedeniyle 4 yıldır entekavir 0,5 mg/gün alan 56 yaşındaki kadın hasta 1 yıldır sağ el başparmak ve ayak tırnaklarında kalınlaşma, şekil bozukluğu ve ayak parmaklarında yer yer pullanma ve ağrılı çatlaklar içeren kalınlaşma ile dermatoloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde 10 yıldır bilinen kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastanın, entekavir dışında ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı.

Fizik muayenede hastanın el ve ayak distallerinde, eritemli skuamli yer yer ragatların eşlik ettiği plaklar gözlemlendi. Ayak tırnaklarında ve sağ el başparmak tırnağında subungual hiperkeratoz ve distrofik değişiklikler izlendi (Resim 1, 2). Laboratuvar tetkiklerinde viral serolojinin KHB ile uyumlu olduğu saptandı. (HBsAg: pozitif, HBeAg: negatif, anti-HBe: pozitif, HBV DNA: negatif, total anti-HDV: negatif). Tüm biyokimyasal ve hematolojik testleri normal sınırlardaydı. Tırnaktan 3 kez alınan native preparatlarda mantar taramasının negatif gelmesi ve mantar kültüründe üreme olmaması nedeni ile hastanın tırnağından biyopsi alındı. Tırnak biyopsinin histopatolojik incelemesinde; belirgin dejenerasyon gösteren keratinize doku fragmanları saptandı. Hiperkeratotik ve parakeratotik çok katlı yassı epitel üzerinde çok yoğun mikst sellüler iltihabi hücre infiltrasyonu tespit edildi. Yapılan PAS boyasında mantar ile uyumlu mikroorganizmaya rastlanmadı (Resim 3). Hastanın ayak parmağındaki lezyondan 4 mm'lik alınan punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde epidermiste düzensiz psoriaziform hiperplazi, hiperkeratoz ve granüler tabakada kayıp izlendi. Dermal papillada kapiller proliferasyon saptandı. Yüzeysel dermiste daha belirgin olmak üzere dermiste yer yer eozinofillerin de eşlik ettiği perivasküler lenfosit egzositozu gözlemlendi (Resim 4) Hastada klinik ve histopatolojik bulgulara dayanarak, ilaç

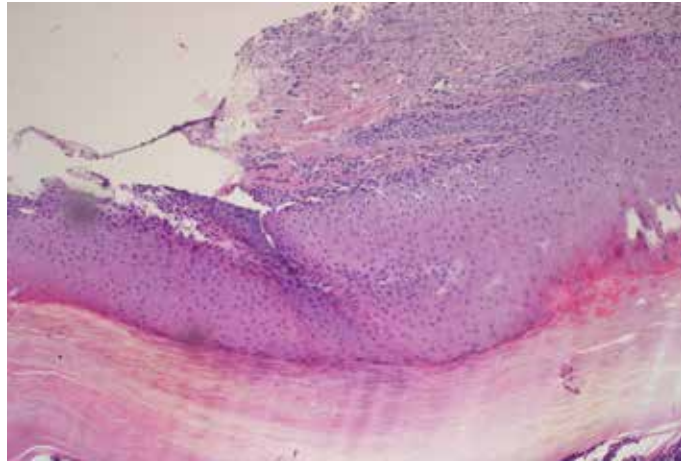


Resim 1. Hastanın ilk vizitteki tırnak görüntüsü

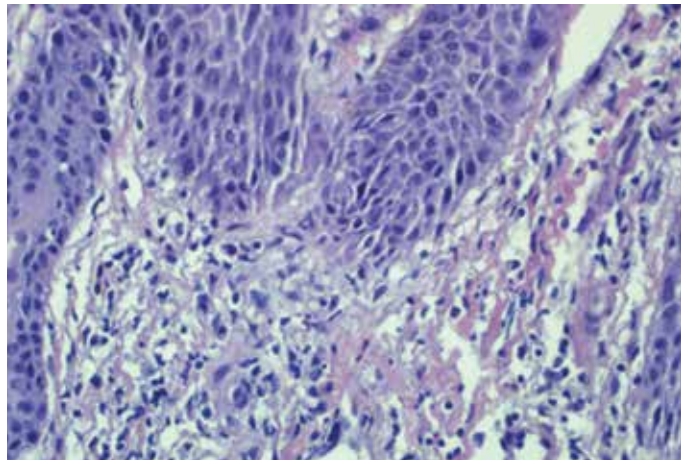
erüpsiyonu düşünüldü ve hastanın sırt bölgesine standart yama testi ve entekavir tablet ile uygun dozlarda hazırlanan (%30 entekavir, %70 vaselin) yama testi sonucu negatif olarak değerlendirildi. Bu test negatif olarak değerlendirildi. Gastroenteroloji kliniğine konsülte



Resim 2. Hastanın polikliniğe ilk başvurusundaki ayak parmağındaki eritemli skuamli plağı



Resim 3. Tırnak histopatoloji görüntüsü



Resim 4. Deri histopatoloji görüntüsü

edilen hastadaki deri ve tırnak lezyonlarının entekavire bağlı olduğu düşünülerek tedavi sonlandırıldı. Hastaya deri lezyonları için mometazon furoat pomad 2x1 7 gün uygulanarak, daha sonra tedavisiz izlendi. Tırnak lezyonlarına herhangi bir tedavi verilmedi. Hastanın entekavir tedavisi kesildikten 2 hafta sonra yapılan kontrolünde deri ve tırnak lezyonlarında gerileme gözlemlendi (Resim 5, 6). Altı hafta sonra yapılan 2. kontrolde lezyonların belirgin olarak iyileştiği saptandı. Karaciğer fonksiyon testleri normal seyreden hasta başka antiviral tedavi verilmeksizin düzenli aralıklarla takip edildi.

## Tartışma

Kutanöz ilaç erüpsiyonları (KİE), ilaç reaksiyonlarının en yaygın görülen tipi olarak bildirilmektedir. Klinik olarak morbiliform, ürtikeryal, papuloskuamöz, püstüler veya büllöz tipte olabilmektedir. Hastanede yatan erişkin hastalarda yapılan geniş çaplı bir çalışmada, her ilaç alımından sonra %5,5 oranında ilaç reaksiyonu geliştiği, bunların %2,2'sinin KİE olduğu bildirilmiştir. İlaç reaksiyonlarının çoğunluğunu KİE oluşturmasına karşın, şiddeti nadiren ciddi boyutlara ulaşır<sup>4</sup>. Dünyada 400 milyondan fazla insanın KHB virüsü (HBV) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit B tedavisinde kullanılan lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir oral kullanılan nükleozid analoglarıdır.



**Resim 5.** Entekavir tedavisi kesildikten 2 hafta sonraki tırnak görüntüsü



**Resim 6.** Entekavir tedavisinin kesilmesinden 2 hafta sonraki ayak lezyonundaki hafifleme

İyi tolere edilen bu ajanların yan etki profili düşük olup, antiviral etkileri interferondan üstündür<sup>5</sup>.

Günümüzde entekavir, hem antiviral potansiyelinin adefovir ve lamivudinden daha yüksek olması, hem de direnç profilinin düşük olması nedeniyle HBeAg-pozitif veya negatif, saf nükleozid veya lamivudine-dirençli KHB hastalarının tedavisinde 1. veya 2.basamak tedavi olarak kullanılmaktadır<sup>6</sup>. Entekavir kullanımına bağlı gelişebilen başlıca yan etkiler; baş ağrısı, yorgunluk, asteni, anafilaktoid reaksiyonlar, gastrointestinal ve santral sinir sistemi bozukluklarıdır<sup>7</sup> Bunların dışında bir olguda hiperglisemi ve lipaz düzeylerinde yükselme<sup>8</sup>, diğer bir olgu da ise entekavir kullanımına bağlı jinekomasti bildirilmiştir<sup>9</sup>.

Bugüne kadar çeşitli antiviral ajanların kullanımına bağlı kutanöz erüpsiyonlar bildirilmiştir. Yazaki ve arkadaşları, efavirenz içeren (stavudine ve lamivudine) kombine antiviral tedavi başladıktan 8 gün sonra, subfebril ateş ile birlikte, alt ekstremiteden başlayıp tüm vücuda yayılan kaşıntılı, eritematöz erüpsiyon gelişen 31 yaşında anti-HIV(+) bir hemofili hastası bildirmişlerdir<sup>10</sup>. Antiretroviral bir ajan olan lamivudinin, çok sayıda kutanöz yan etkileri olmasına rağmen anjiyoödem, ürtiker, anafilaktoid reaksiyonlar, alerjik kontak dermatit, alopesi ve iktiyoziform erüpsiyonlarını içeren deri döküntüleri hakkında çok az yayın vardır<sup>11-13</sup>. Ancak ulaşılabilen literatürde entekavir tedavisine bağlı deri döküntüsü bildirilen sadece bir olgu bulunmaktadır. Kronik HBV'li bu olguda entekavir tedavisi başladıktan 2 gün sonra ses kalınlaşması ve gluteal bölgede kaşıntılı kızarıklık geliştiği ve yapılan yama testinde entekavire bağlı eritemli-endure reaksiyon saptandığı, tedavinin sonlandırılmasıyla da lezyonda gerileme gözlemlendiği bildirilmiştir<sup>5</sup>.

Psoriaziform ilaç erüpsiyonunda, histopatolojik bulgular psoriasisle benzemle birlikte üst dermiste perivasküler veya interstisyel eozinofiller daha sık izlenmektedir. Ayrıca klinik olarak psoriasis vulgariste diz, dirsek, saçlı deri, gövde ve tırnaklar en sık tutulan alanlar olup, eritemli, kalın skuamli, gümüş renkli, büyük çaplı plaklar izlenmektedir. Likenoid ilaç erüpsiyonunda ise gövde ve fleksural alanlarda violese plaklar gözlenmektedir. Olgumuzda psoriasisden farklı olarak ayak parmaklarında eritemli skuamli yer yer ragatların eşlik ettiği plaklar izlenmekteydi.

İlaça bağlı psoriaziform erüpsiyonların patofizyolojisinde çeşitli immünolojik mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen, alta yatan mekanizma belirsizdir. Entekavirin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda tedavi sonrasında regülatuar T hücrelerin ve intrasellüler sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Psoriasisde, dermiste plazmositoid dendritik hücrelerden eksprese edilen IFN  $\alpha$  düzeyi yüksek bulunmuştur<sup>14</sup>. Dolayısıyla entekavir tedavisinde görülen papüloskuamöz kutanöz erüpsiyon ve tırnak bozukluğuna sitokinlerin artışının sebep olabileceği düşünülmektedir.

Olgumuzda 4 yıldır entekavir tedavisi alırken, tedavinin 3. yılında el ve ayak parmaklarında papuloskuamöz deri lezyonları ve sağ el başparmak tırnağı ile ayak tırnaklarında distrofik değişiklikler gelişmiştir. Tırnaktan alınan materyalde 3 kez %10'luk potasyum hidrokisit (KOH) ile yapılan incelemede fungal elemana rastlanmamış, mikolojik kültürde üreme saptanmamıştır. Tırnak biyopsisinin tetkik sonucu distrofik tırnak materyali şeklinde rapor edilirken, deri biyopsisinde özellikle papiller dermiste yer yer eozinofillerin varlığı dikkat çekmiştir. Entekavir tedavisi kesildikten sonra hastanın lezyonlarında belirgin düzelleme gözlenmiştir. Olgumuz entekavir tedavisine bağlı papuloskuamöz deri erüpsiyonu ile

birlikte tırnak bozukluğu da gelişen literatürdeki ilk olgudur. Entekavir tedavisinin nadir de olsa uzun dönemde deri reaksiyonları ve tırnak bozukluklarına yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Demoly P, Hillaire-Buys D: Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:345-56.
2. Bircher AJ: Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction—clinical perspectives. In: Pichler W, editor. *Drug hypersensitivity*. Basel (Switzerland). Karger 2007;352-65.
3. Marcellin P, Lada O, Asselah T: Treatment of chronic hepatitis B with the combination of pegylated interferon with Lamivudine. *Hepato Res* 2007;35(Suppl I):55-61.
4. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL: Antibiotic rashes in children: survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000;136:849-54.
5. Sugiura K, Sugiura M, Takashi T, Naoki H, Itoh A: Immediate allergy, drug-induced eruption, by entecavir. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:487-9.
6. Rivkin A: Entecavir: a new nucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B. *Drugs Today (Barc)* 2007;43:201-20.
7. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al: A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-62.
8. Billich A: Entecavir (Bristol-Myers Squibb). *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:617-21.
9. Bayramiçli OU, Ahışalı E, Dabak R, Ak Ö, Dolapçioğlu CA: A case of gynecomastia due to Entecavir. *Turk J Gastroenterol* 2010;21:313-6.
10. Yazaki H, Kikuchi Y, Oka S: Skin eruption 8 days after a single dose of efavirenz-containing combination therapy. *Jpn J Infect Dis* 2001;54:246-7.
11. Kaptanoglu AF, Kutluay L: Ichthyosiform eruption associated with lamivudine in a patient with chronic hepatitis-B infection. *Int J Clin Pract* 2005;59:1237-8.
12. Brown TJ, Vander Straten M, Tyring SK: Antiviral agents. *Dermatol Clin* 2001;19:23-34.
13. Kainer MA, Mijch A: Anaphylactoid reaction, angioedema, and urticaria associated with lamivudine. *Lancet* 1996;348:1519.
14. Jiang Y, Li W, Yu L, Liu J, Xin G, Yan H, Sun P, Zhang H, Xu D, Niu J: Enhancing the antihepatitis B virus immune response by adefovir dipivoxil and Entecavir therapies. *Cell Mol Immunol* 2011;8:75-82.
15. Smith KJ, Buckley R, Skelton H: Lamivudine (3TC)-induced contact dermatitis. *Cutis* 2000;65:227-9.