

# İsotretinoine Bağlı Paronişi ve Granülasyon Dokusu Gelişimi (Üç Olgu Bildirisi)

## PARONYCHIA AND GRANULATION TISSUE FORMATION INDUCED BY ISOTRETINOIN TREATMENT (THREE CASE REPORTS)

Kıymet BAZ\*, Ayşın KÖKTÜRK\*, Tamer İrfan KAYA\*, Güliz İKİZOĞLU\*\*, Ayça Cordan YAZICI\*, Aynur KOCA\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD,

\*\* Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD,

\*\*\*Arş.Gör.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, MERSİN

### Özet

Aromatik retinoidlerin çeşitli distrofik tırnak değişikliklerine neden olduğu bilinmektedir. Burada isotretinoin tedavisi sırasında nadir görülen değişiklikler olan paronişi ve tırnak sulkusunda aşırı granülasyon dokusu gelişiminin gözlemlendiği üç olgu sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İsoetretinoin, Paronişi, Granülasyon dokusu

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:319-322

### Summary

Aromatic retinoids are known to cause various dystrophic nail changes. We report three cases presenting with paronychia and excess granulation tissue formation in the nail sulci, changes rarely reported during therapy with isotretinoin.

**Key Words:** Isotretinoin, Paronychia, Granulation tissue

T Klin J Med Sci 2003, 23:319-322

İsotretinoin, all-transretinoik asitin sentetik bir izomeridir. Halen nodülokistik ve inflamatuvar akne tedavisinde uzun süreli remisyona sağlayan mevcut tek ilaç olması nedeni ile oldukça yaygın bir kullanıma sahiptir (1-7). Son zamanlarda diğer tedavilere cevap vermeyen orta ve hatta hafif dereceli akne tedavisinde de kullanımı artmaktadır (6).

İsotretinoin kullanımı sırasında deri, mukoza, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, lipid metabolizması, hematolojik sistem ve santral sinir sistemini ilgilendiren doza bağımlı yan etkiler görülmesi yanında, dozdan bağımsız olarak teratojenik etkisi vardır (1,2).

İsotretinoine bağlı sık görülen mukokütanöz yan etkiler; keilitis, mukoz membran kuruluğu, kserosis, konjonktivit ve pruritusdur (7). Daha az sıklıkta saçlarda incelleme, palmoplantar deskuamasyon (7), kuru göz, epistaksis, fasiyal dermatit (3) ve fotosensitivite görülebilir (1-5,7). Bunların dışında isotretinoin kullanımı sırasında az sayıda

olguda tırnak çevresinde granülasyon dokusu (1,2) ve nadiren paronişi gelişimi bildirilmiştir (1,8,9). Burada bu iki nadir görülen yan etkinin gözlemlendiği 3 olgu sunulmuştur.

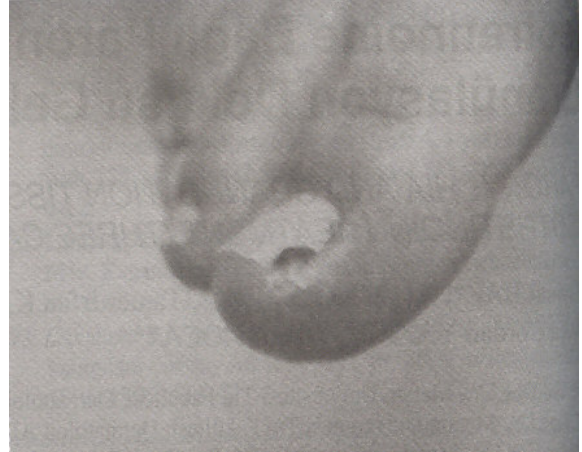
### Olgular

#### Olgu 1

16 yaşında erkek hasta, nodülokistik akne nedeniyle 0.75 mg/kg/gün dozunda isotretinoin kullanımına başladıktan 1 ay sonra her iki el dördüncü parmak tırnak kenarlarında ağrılı kızarıklık-şişlik şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Anamnezde daha önce benzer şikayetinin olmadığı öğrenildi. Dermatolojik muayenede yüzde yaygın inflamatuvar nodülokistik, papülopüstüller lezyonlar ve komedonlar ile dudaklarda kuruluk, deskuamasyon ve ragatlar ile karakterize keilitis mevcuttu. Ayrıca her iki el dördüncü parmakların medial tırnak kıvrımında belirgin eritem, ödem, tırnak sulkusunda hafif granülasyon dokusu gelişimi ve seropürülan akıntı ile dokunmakla hassasiyet ve ısı artışı gözlemlendi (Şekil 1). Diğer sistemle-



Şekil 1. 1. olguda her iki el 4. parmakta paronişi.



Şekil 2. 2. olgunun klinik görünümü.

rin muayenesi ve kan tablosu normaldi. Lezyondan kültür ve antibiyogram için örnek alındıktan sonra günde iki kez topikal povidon-iyodin solüsyon ile antisepsi sonrası mupirosin pomad uygulaması önerildi. Kültürde metisiline duyarlı koagülaz (-) stafilokok üremesi üzerine bir hafta sonra lezyonları gerilemeyen hastaya antibiyograma uygun olarak 7 gün oral yolla eritromisin 4x500 mg önerildi ve tedavi sonrası lezyonların tamamen gerilediği gözlemlendi.

### ***Olgu 2***

17 yaşında kadın hasta, nodülökistik akne nedeni ile 0.75 mg/kg/gün isotretinoin kullanımına başladıktan 2 ay sonra sağ ayak birinci parmakta tırnak kenarında ağrılı şişlik ve kızarıklık şikayeti ile başvurdu. Anamnezde daha önce benzer şikayetin olmadığı öğrenildi. Dermatolojik muayenede yüzde yaygın nodülökistik lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar ve komedonlar; sağ ayak birinci parmak tırnağının medial tırnak kıvrımında eritem, ödem, tırnak sulkusunda granülasyon dokusu gelişimi ve seropürülan akıntı ile dokunmakla hassasiyet ve ısı artışı tespit edildi (Şekil 2). Diğer sistem muayeneleri ve kan tablosu normaldi. Lezyondan kültür ve antibiyogram için örnek alındıktan sonra günde iki kez topikal povidon-iyodin solüsyon ile mupirosin pomad uygulaması önerildi. Kültürde metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* üredi. Bir hafta sonra yapılan kontrolde lezyonda gerileme olmadığı, aksine bulguların şiddetlendiğinin tespit

edilmesi üzerine granülasyon dokusuna gümüş nitrat uygulaması yapıldı ve antibiyograma uygun olarak 7 gün oral yolla eritromisin 4x500 mg ile analjezik-antiinflatuvar nimesulid 100 mg 2x1 tedaviye eklendi. Hastanın kendi isteği üzerine isotretinoin tedavisi kesildi. Bir ay sonra tırnak kıvrımındaki lezyonları tama yakın gerileyen hastaya isotretinoin tedavisi tekrar başlandı. Takiben aynı şikayetleri tekrarlayan hastaya gümüş nitrat uygulaması ile birlikte topikal antiseptik ve antibiyotik tedavisi verilerek isotretinoin tedavisine devam edildi. 1.5 ay sonra nodülökistik aknesi tamamen iyileşen hastanın isotretinoin tedavisi, toplam 4 aylık kullanım sonrası kesildi. 20 gün sonra yapılan kontrolde tırnak kıvrımındaki lezyonlarının da tama yakın gerilediği tespit edildi.

### ***Olgu 3***

Nodülökistik akne nedeni ile 1mg/kg/gün isotretinoin kullanan hasta tedavinin ikinci ayında el parmaklarında tırnak kenarlarında ağrılı şişlikler nedeni ile başvurdu. Anamnezde daha önce benzer şikayetin olmadığı öğrenildi. Dermatolojik muayenede yüzde yaygın nodülökistik eritemli papülopüstüler lezyonlar ve komedonlar mevcuttu. Ayrıca her iki el başparmak tırnakta lateral tırnak kıvrımında eritem, ödem, dokunmakla ağrı ve hassasiyetin yanısıra tırnak sulkusunda granülasyon dokusu gelişimi saptandı. Hastada tırnak plağının distal kısmının granülasyon dokusunun içine doğru ilerlediği gözlemlendi. Diğer sistemlerin muayenesi ve

kan tablosu normaldi. Bu bulgularla hastaya paronişi ve unguis inkarnatus tanısı konularak lezyondan kültür için örnek alındıktan sonra topikal mupirosin pomad önerildi. Kültürde üreme olmadı. İsoetretinoin tedavisi sürerken yapılan kontrollerde lezyonların gerilemediği görüldü. Hastanın isoetretinoin tedavisi, başlangıçtan 3.5 ay sonra, geçirmekte olduğu varisella enfeksiyonu nedeni ile kesildi ve paronişi tablosu 15 gün sonra tamamen geriledi.

### Tartışma

Aromatik retinoidlerin çeşitli distrofik tırnak değişikliklerine neden olduğu bilinmektedir. Bunlar; tırnakta yumuşama ve frajilite artışı, Beau çizgileri, median kanaliform distrofi, onkolizis, kronik paronişi, pyojenik granülom ve tam tırnak kaybıdır (10-15). Bu değişikliklerden bazılarının psoriatik paronişide de gözlenmesinden yola çıkılarak retinoidler ve psoriasisin tırnak kıvrımında oluşturduğu deskuamatif reaksiyonun bu değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Retinoid kullanımı sırasında görülen deskuamatif süreçte en sık tutulan bölgeler dudak, nazal mukozaya ve tırnak aparatıdır. Tırnak kıvrımı altında biriken deskuamatif materyalin yabancı cisim gibi etki ederek inflamatuvar cevabı başlatması sonucu klinik olarak paronişi geliştiği ileri sürülmüştür. Retinoidlere bağlı granülasyon dokusu gelişiminde ise bunlara ek olarak lateral tırnak sulkusunda yumuşamış, kırılğan tırnak plağının lateral ucundan oluşan ince bir çıkıntının tırnak kıvrımının içine girmesi ile tırnakta içe doğru büyüme ve batma; etkilenmiş derinin basit mikroabrazyonu; deri frajilitesinde artma ile mikroorganizmaların girişinin kolaylaşması gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca retinoidlerin nötrofillerin kandan dokuya kemotaksisini engellemesinin de etkili olabileceği ileri sürülmektedir (10,16).

Retinoid kullanımına bağlı tırnak sulkusunda granülasyon dokusu gelişimi daha çok etretinat kullanımına bağlı olarak bildirilmiştir (16,17). İsoetretinoin kullanımı sırasında gelişenler ise daha çok akne lezyonları üstünde gözlenmiştir ve bunun bazı hastalarda retinoidlerin kollajen sentezini aşırı

uyarması sonucu gelişmiş olabileceği ileri sürülmüştür (17,18).

Granülasyon dokusu ile birlikte paronişi gelişimi de etretinat kullanımı sırasında sık gözlenmekle birlikte isoetretinoine bağlı olarak ortaya çıkışı nadirdir (1,8).

Bizim hastalarımızda da etkilenen tırnak ve çevresinde gelişen deskuamasyonun mevcut değişiklikleri başlattığı ve kültür sonucu üreyen mikroorganizmaların frajil deriden kolayca penetre olup sekonder enfeksiyona neden olarak mevcut klinik bulguların ortaya çıkışına neden olduğu düşünüldü. De Raeve ve ark. bildirdikleri benzer bir olguda sadece topik gümüş nitrat uygulaması ile paronişi ve granülasyon dokusunun hızla gerilediğini belirtmişlerdir (8). Ancak bizim olgularımızda lezyonların enfekte olması nedeni ile tedavi için bu uygulamaya ek olarak topik ve/veya sistemik antibiyotik kullanımı gerekti. Retinoid kullanan hastalarda deri değişikliklerinin yaygın olması durumunda Staphylococcus aureus kolonizasyonunun görülmesinin muhtemel olduğu bilinmektedir (3). Bizim olgularımızdan birinde de lezyondan alınan materyalde aynı mikroorganizma, diğerinde ise koagülaz (-) stafilokok üredi. Bu bulgular gözönüne alındığında, retinoid kullanan hastalarda deskuamatif sürecin belirgin olduğu dudaklar, burun mukozası ve tırnak çevresine özellikle Staphylococcus aureus'a da etkili geniş spektrumlu profilaktik topikal antibiyotik uygulamasının önerilebileceği düşüncesindeyiz.

### KAYNAKLAR

1. Bigby M, Stern RS. Adverse reactions to isotretinoin. J Am Acad Dermatol 1988; 18:543-52.
2. Layton AM. Long term safety and efficiency of oral isotretinoin in less severe acne. Retinoids Today and Tomorrow 1996; 43: 6-7.
3. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. J Am Acad Dermatol 1992; 27:2-7.
4. Erdem T, Karakuzu A, Özdemir Ş, Akdeniz N, Şahan F, Atasoy M. Nodüler ve nodüloistik akne de isotretinoin. T Klin Dermatol 1999; 9:75-78.
5. Sarıcaoğlu H, Tunali Ş, Alpagut Ş, Ergus B, Aydoğan K. Akne vulgaris tedavisinde izotretinoin klinik etkisi (18 ay süreli izlem sonuçları). T Klin Dermatoloji 1998; 8:24-8.

6. Layton AM, Cunliffe WJ. Current indications for isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Dermatology* 1995; 190:284-7.
  7. Strauss JS. Sebaceous Glands. *Dermatology in General Medicine*. Ed Fitzpatrick TB, Eisein AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Fourth Edition. New York, MC-Graw-Hill 1993;709-35.
  8. De Raeve L, Willemsen M, De Coninck A, Roseeuw D. Paronychie et formation de tissu granuleux au cours d'un traitement par isotretinoine. *Dermatologica* 1986; 172(5): 278-80.
  9. Blumental G. Paronychia and pyogenic granuloma-like lesions with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 677-8.
  10. Baran R. Etreinate and the nails(study of 130 cases) possible mechanisms of some side-effects. *Clinical and Experimental Dermatology* 1986; 11:148-52.
  11. Dharmaguna Wardena B, Charles-Holmes R. Median canaliform dystrophy following isotretinoin therapy. *Br J Dermatol* 1997;137:646-63.
  12. Bottomley WW, Cunliffe WJ. Median nail dystrophy associated with isotretinoin therapy. *Br J Dermatol* 1992;127:447-8.
  13. Lassus A, Geiger JM, Wyblom M, Virrankoski T, Kaartamaa M, Ingervo L. Treatment of severe psoriasis with etretin(RO 10-1670). *Br J Dermatol* 1987; 117:333-41.
  14. Watson AB. Etreinate therapy of solar-related kerato-akantoma. *Australas J Dermatol* 1993;34:9-11.
  15. Önder M, Öztas MO, Öztas P. Isotretinoin-induced nail fragility and onycholysis. *J Dermatolog Treat* 2001 Jun; 12(2):115-6.
  16. Williamson DM, Greenwood R. Multiple pyogenic granulomata occurring during etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1983; 109:615-9.
  17. Campbell JP, Crekin RC, Ellis CN, Matsuda-John SS, Swanson NA, Voorhees JJ. Retinoid therapy is associated with excess granulation tissue responses. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 708-13.
  18. Robertson DB, Kubiak E, Gomez EC. Excess granulation tissue responses associated with isotretinoin therapy. *Br J Dermatol* 1984; 111: 689-94.
- 
- Geliş Tarihi:** 13.08.2002
- Yazışma Adresi:** Dr.Kıymet BAZ  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Dermatoloji AD  
33079, Zeytinlibahçe, MERSİN  
drkbaz@hotmail.com