

Etanerseptte Bağlı Gelişen Papülopüstüler İlaç Erüpsiyonu

Etanercept-Induced Papulopustular Drug Eruption

Yılmaz ULAŞ^a, Mustafa ATASOY^a, Muhammed Reşat AKKUŞ^a, Kemal ÖZYURT^a, Atıl AVCI^a,
Ragıp ERTAŞ^a, Yücel TEKİN^b

^aKayseri Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

^bKayseri Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

Bu çalışma, 23. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumunda (22-26 Kasım 2017, Ankara) poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Günümüzde, anti-TNF ilaçların sık kullanılması ile birçok yan etkilerin sıklığında artış görülmektedir. Anti-TNF ilaçların kullanımı ile dermatolojik yan etkilerin sıklığı da artmıştır. Literatürde, anti-TNF ilaç kullanan hastaların %20'sinden fazlasında dermatolojik yan etkilerin geliştiği bildirilmiştir. Etanersept orta-şiddetli psöriyazis, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, romatoid artrit ve juvenil romatid artrit tedavisinde kullanılan soluble TNF alfa reseptör füzyon proteindir. Etanerseptte bağlı da birçok sistemik ve kutanöz yan etki bildirilmiştir. Papülopüstüler ilaç erüpsiyonu çok nadir görülen kutanöz ilaç reaksiyonlarıdır. Literatürde, etanerseptte bağlı püstüler psöriyazis, akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) ve yaygın püstüler erüpsiyonlar gibi püstüler döküntülerle seyreden olgular bildirilmiştir. Burada etanerseptte bağlı papülopüstüler ilaç erüpsiyonu gelişen nadir bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Etanersept; tümör nekroze edici faktör-alfa; spondilit, ankilozan; istenmeyen etkiler

ABSTRACT Nowadays, the frequency of many side effects increases with the frequent use of anti-TNF drugs. The frequency of dermatological side effects has increased with the use of anti-TNF drugs. In the literature, more than 20% of patients taking anti-TNF drugs have been reported to develop dermatological side effects. Etanercept is a soluble TNF alpha receptor fusion protein used in the treatment of moderate to severe psoriasis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. Many systemic and cutaneous side effects associated with etanercept have been reported. Papulopustular drug eruption is a very rare cutaneous drug reaction. Pustular eruptions due to etanercept are rare. In the literature, cases with pustular eruptions such as pustular psoriasis due to etanercept, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and diffuse pustular eruptions have been reported. Herein, we present a rare case of papulopustular drug eruption due to etanercept.

Keywords: Etanercept; tumor necrosis factor-alpha; spondylitis, ankylosing; adverse effects

Tümör Nekrozis Faktörü (TNF) hedefleyen biyolojik ajanlar birçok otoimmün ve kutanöz hastalıkta kullanılmaktadır. Günümüzde, anti-TNF ilaçların sık kullanılması ile birlikte birçok yan etkilerin sıklığında artış görülmektedir. Anti-TNF ilaçların kullanımı ile dermatolojik yan etkilerin görülme sıklığı da artmıştır.¹ Literatürde, anti-TNF ilaç kullanan hastaların %20'sinden fazlasında dermatolojik yan etkilerin geliştiği bildirilmiştir.² Bu yan etkiler, enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarından psöriyazis- psöriyaziform dermatit, vaskülit, likenoid reaksiyonlar, granümatöz erüpsiyonlar, enfeksiyonlar ve neo-

plastik erüpsiyonlar (kutanöz lenfoma, nonmelanoma deri kanseri ve melanoma) arasında uzanır.^{1,3} Burada etanerseptte bağlı papülopüstüler ilaç erüpsiyonu gelişen nadir bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Kırk sekiz yaşında erkek olgu, polikliniğimize 2 aydır el, bacak, ayak, ve gövde ön yüzde ortaya çıkan kaşıntılı, kırmızı renkli döküntüler nedeni ile başvurdu. Hasta, 6 aydır ankilozan spondilit tanısıyla haftada 2 kez 50 mg dozunda etanersept kullanıyordu. Hastanın

Correspondence: Yılmaz ULAŞ

Kayseri Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: yulas76@mynet.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 09 Sep 2019

Received in revised form: 24 Oct 2019

Accepted: 25 Oct 2019

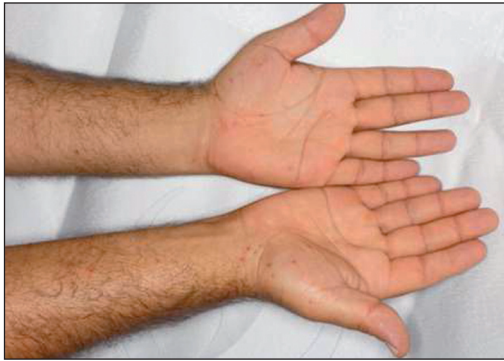
Available online: 25 Jan 2021

2146-9016 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

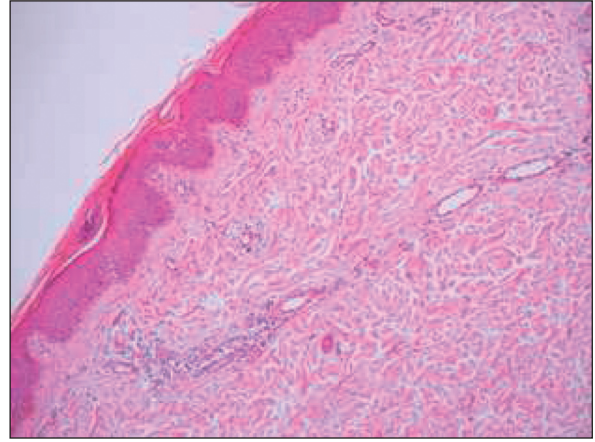
yapılan dermatolojik muayenesinde gövde ön yüzde, bilateral palmoplantar bölge, el bileği, ayaküstü ve bilateral tibia üzerinde çok sayıda hafif eritemli zeminde kırmızı papül ve küçük sarı püstüller saptandı (Resim 1, Resim 2). Hastanın saçlı deri, tırnak ve mukozalar normal idi. Diğer sistemik muayene bulgularında patolojik bir bulguya rastlanmadı. Öz geçmiş ve soy geçmişinde psöriyazis öyküsü yoktu. Yaklaşık 1 yıl öncede ankilozan spondilit tanısıyla infliksimab tedavisinden sonra anafilaksi öyküsü tarifliyordu. Hastanın lezyonlarından deri biyopsisi alındı. Lezyonun histopatolojik incelemesinde epidermiste fokal parakeratoz, hiperkeratoz, seyrek lenfosit ekzositozu ve fokal hafif spongiyoz, dermiste damar endotelinde dolgunluk, perivasküler hafif dereceli mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, seyrek eozinofil ve ekstravaze eritrositler izlendi (Resim 3, Resim 4). Hasta klinik ve histopatolojik olarak, etanerseptle bağlı gelişen papülopüstüller ilaç erüpsiyonu olarak kabul edildi. Hasta fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümü ile konsülte edilerek kullanmakta olduğu etanersept medikasyonu kesildi. Hastanın, lezyonlarının şiddetli olmaması üzerine topikal kortikosteroid ve antihistaminik önerildi. Tedavi ile



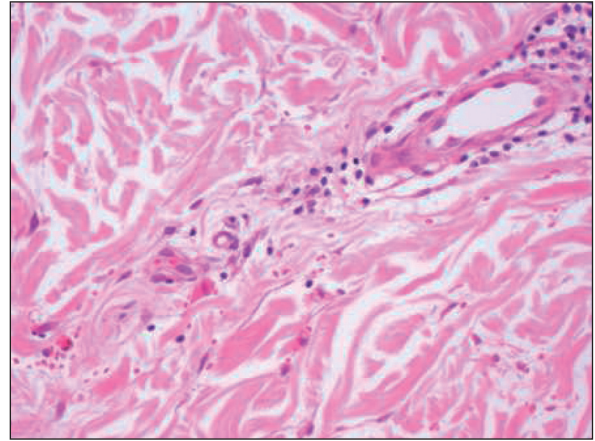
RESİM 1: Bacak ön yüzünde ve ayak üstünde eritemli kırmızı papül ve püstüller.



RESİM 2: Palmar bölge ve kol iç yüzünde eritemli papül ve püstüller.



RESİM 3: Epidermiste fokal parakeratoz, hiperkeratoz, seyrek lenfosit ekzositozu ve fokal hafif spongiyoz, dermiste damar endotelinde dolgunluk, perivasküler hafif dereceli mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (HE X10).



RESİM 4: Dermiste damar endotelinde dolgunluk, perivasküler hafif dereceli mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, seyrek eozinofil ve ekstravaze eritrositler (HE X40).

hastaların lezyonlarında 4 hafta içinde büyük oranda düzelme görüldü. Hastamızdan, fotoğraflarının çekilmesi ve fotoğraflarının bilimsel yayında kullanılacağına dair bilgilendirme yapılarak yazılı onam alındı.

TARTIŞMA

TNF alfa inhibitörleri, özellikle kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda immünmodülatuar etkileri ile yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. İnfliksimab ve etanersept ilk kez 1998 yılında romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca giderek artan sayıda yeni biyolojik ajanlar da bunlara eklenmiştir. Bu ilaçların, kullanımlarının artmasıyla

birlikte çeşitli dermatolojik yan etkiler de bildirilmiştir.^{3,4} Etanersept orta-şiddetli psöriyazis, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, romatoid artrit ve juvenil romatid artrit tedavisinde kullanılan soluble TNF alfa reseptör füzyon proteinidir.⁵ Etanerseptte bağlı birçok sistemik ve kutanöz yan etki bildirilmiştir.⁶ Literatürde, etanerseptin neden olduğu psöriyaziform dermatoz, nonmelanom deri kanserleri ve lupus eritematosus gibi dermatolojik yan etkilerin artmış sıklığı göze çarpmaktadır. Bunlar dışında, bakteriyel veya viral deri enfeksiyonları, vaskülitler, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, pruritus, ekzema, alopesi gibi çok çeşitli dermatolojik yan etkiler de bildirilmiştir.² Etanerseptte bağlı en sık bildirilen kutanöz yan etki enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyon enjeksiyon bölgesinde eritem, kaşıntı, ağrı ve ödem ile karakterizedir.⁶

Papülopüstüleri ilaç erüpsiyonu, çok nadir görülen kutanöz ilaç reaksiyonlarıdır. Papülopüstüleri ilaç erüpsiyonunun tanısı şüpheli ilaç kullanım öyküsünün varlığı, histopatolojik inceleme ve diğer papülopüstüleri dermatozların ekarte edilmesi ile yapılır. Etanerseptte bağlı pustüller döküntüler nadirdir.⁶ Literatürde, etanerseptte bağlı pustüller psöriyazis, palmoplantar pustülozis, akut generalize ekzantematöz pustülozis (AGEP) ve yaygın pustüller erüpsiyonları gibi pustüller döküntülerle seyreden olgular bildirilmiştir (Tablo 1).^{2,6-14}

Anti-TNF ajanlarla tedavi alan birçok hastada, paradoksal olarak psöriyaziform erüpsiyon ya da psöriyazisin farklı klinik formlarının gelişimi gözlenmiştir. Anti-TNF alfa tedavisi ile ilişkili en karakteristik psöriyazis paterni, palmoplantar pustülozise benzeyen simetrik olarak el içi ve ayak tabanında yerleşen lokalize

püstüleri bir erüpsiyondur. Bu erüpsiyon olguların yaklaşık 1/3'ünde bildirilmiştir, bu hastalarda diğer kutanöz bölgelerde psöriyatik plaklar ya da pustüller lezyonlarının birlikte görüldüğü bildirilmiştir.^{15,16}

AGEP, ani başlayan, ateşle birlikte tüm vücutta eritemli zemin üzerinde ortaya çıkan yaygın pustüllerle karakterize nadir bir klinik tablodur. Hastaların, % 90'ında ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir. Sorumlu ilacın kesilmesi ile tablo hızla kendini sınırlar. Literatürde, şimdiye kadar psöriyazis tanısıyla etanersept kullanan sadece 2 hastada AGEP geliştiği bildirilmiştir.^{7,9} Kavala ve ark. 29 yaşında psöriyazis tanılı 1 erkek hastada, 2. doz etanersept enjeksiyonu sonrası küçük pustüller ile karakterize eritrodermi gelişen bir AGEP olgusunu ilk kez bildirmişlerdir.⁷ Bir yıl sonra Vasconcelos ve ark. ise psöriyazis tedavisi için daha önceden 3 ay etanersept tedavisi almış olan 51 yaşında 1 kadın hastada tedaviye tekrar başlandıktan 1 ay sonra küçük nonfoliküler, multiple eritematoz ve ödematoz pustüller lezyonları gelişen 2. bir AGEP olgusu bildirmişlerdir.⁹

Kara ve ark. ise olgumuza benzer şekilde ankilozan spondilit tanısıyla etanersept kullanan 1 hastada ilk dozdan sonra zamanla artan sırt, gövde, el içi ve ayak tabanına yayılan pustüller lezyonları ile karakterize bir olgu bildirmişlerdir.⁶

Sonuç olarak, etanersept gibi biyolojik ajanların kullanımlarının artmasıyla, bu ajanlara bağlı kutanöz yan etkiler de giderek artan sayıda bildirilmektedir.³ Anti-TNF ajanlarla gelişebilen, kutanöz yan etkilerin net ortaya konması ve bu yan etkilerin patogenezinin aydınlatılabilmesi için daha uzun gözlemlere ve çalışmalara ihtiyaç vardır.^{3,16}

TABLO 1: Literatürde etanerseptte bağlı pustüller erüpsiyon gelişen olgular.

Yazar	Ülke	Yıl	Yaş/cinsiyet	Primer tanı	Klinik tanı	Yan etki gelişme süresi
Ulaş ve ark	Türkiye	2019	48/Erkek	Ankilozan spondilit	Yaygın papülopüstüleri lezyon	6 ay
Kara ve ark. ⁶	Türkiye	2015	45/Erkek	Ankilozan spondilit	Püstüleri erüpsiyon	1.5 ay
Vasconcelos ve ark. ⁹	Brezilya	2014	51/Kadın	Psoriasis	AGEP	1 ay
Kavala ve ark. ⁷	Türkiye	2013	29/Erkek	Psoriasis	AGEP	4 gün
Chu ve ark. ¹⁰	ABD	2011	45/Kadın	Romatoid artrit	El ve ayaklarda vezikülopüstüleri	-
Park ve Lee. ¹¹	Kore	2010	32/Erkek	Ankilozan spondilit	Palmoplantar pustülozis	2 yıl
de Gannes ve ark. ¹²	Kanada	2007	41/Kadın	Romatoid artrit	Palmoplantar pustülozis	26 ay
Michaëlsson ve ark. ¹³	İsveç	2005	50/Kadın	Romatoid artrit	Palmoplantar pustülozis	1 ay
Sfikakis ve ark. ¹⁴	Yunanistan	2005	48/Kadın	Romatoid artrit	ayak tabanı pustüleri lezyon	7 ay

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Yılmaz Ulaş, Mustafa Atasoy; **Tasarım:** Yılmaz Ulaş, Mustafa Atasoy, Kemal Özyurt; **Denetleme/Danışmanlık:** Yılmaz Ulaş, Mustafa Atasoy; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yılmaz Ulaş, Muhammed Reşat Akkuş, Atıl Avcı, Yücel Tekin; **Analiz ve/veya Yorum:** Yılmaz Ulaş, Mustafa Atasoy, Kemal Özyurt; **Kaynak Taraması:** Yılmaz Ulaş, Muhammed Reşat Akkuş, Atıl Avcı, Ragıp Ertaş; **Makalenin Yazımı:** Yılmaz Ulaş; **Eleştirel İnceleme:** Yılmaz Ulaş, Mustafa Atasoy, Kemal Özyurt, Ragıp Ertaş; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Yılmaz Ulaş, Muhammed Reşat Akkuş, Atıl Avcı, Yücel Tekin; **Malzemeler:** Yılmaz Ulaş, Muhammed Reşat Akkuş, Atıl Avcı, Yücel Tekin.

KAYNAKLAR

- Hawryluk EB, Linskey KR, Duncan LM, Nazarian RM. Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF-alpha antagonists. *J Cutan Pathol.* 2012;39(5):481-92. [Crossref] [PubMed]
- Lecluse LL, Dowlatshahi EA, Limpens CE, de Rie MA, Bos JD, Spuls PI, et al. Etanercept: an overview of dermatologic adverse events. *Arch Dermatol.* 2011;147(1):79-94. [Crossref] [PubMed]
- İyidal AY, Çokbankir Ö, Kılıç FA. [Etanercept treatment induced lichenoid eruption: case report]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 2016;26(1):59-62. [Crossref]
- Uzunçakmak TK, Akdeniz N. [Biological therapy agents: etanercept, infliximab, adalimumab]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2014;7(2):90-101. [Link]
- Marotte H, Cimaz R. Etanercept - TNF receptor and IgG1 Fc fusion protein: is it different from other TNF blockers? *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(5):569-72. [Crossref] [PubMed]
- Kara A, Alatas ET, Celebi HS, Dogan G, Dere Y. Pustular eruption induced by etanercept in a patient with ankylosing spondylitis: a rare side effect. *North Clin Istanbul.* 2015;2(3):231-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kavala M, Zindancı I, Türkoglu Z, Can B, Kocaturk E, Senol S, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by etanercept: another dermatologic adverse effect. *Case Rep Dermatol Med.* 2013;2013:601412. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Segaert S, Hermans C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(6):771-87. [Crossref] [PubMed]
- Vasconcelos LMF, Teixeira FM, Francelino EV, Almeida TLP, Chagas LB, Valença JT Jr, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis in a 51-year-old patient under etanercept treatment for psoriasis. *J Pharmacovigilance.* 2014;2(1):120. [Link]
- Chu DH, Van Voorhees AS, Rosenbach M. Treatment of refractory tumor necrosis factor inhibitor-induced palmoplantar pustulosis: a report of 2 cases. *Arch Dermatol.* 2011;147(10):1228-30. [Crossref] [PubMed]
- Park JJ, Lee SC. A Case of Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors-induced Pustular Psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2):212-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):223-31. [Crossref] [PubMed]
- Michaëlsson G, Kajermo U, Michaëlsson A, Hagforsen E. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumour necrosis factor-alpha in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1243-4. [Crossref] [PubMed]
- Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2513-8. [Crossref] [PubMed]
- Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ, et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):486-504. [Crossref] [PubMed]
- Esener S, Mevlitoğlu İ. [Pustular bakterid of Andrews during infliximab therapy for ankylosing spondylitis: a case report]. *Türkderm.* 2014;48(2):105-7. [Crossref]