

# Etanersept Tedavisi Sırasında Oluşan Likenoid Erüpsiyon

## Etanercept Treatment Induced Lichenoid Eruption: Case Report

Ayşegül YALÇINKAYA İYİDAL,<sup>a</sup>  
Özge ÇOKBANKİR,<sup>b</sup>  
Fatma Arzu KILIÇ<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,

<sup>b</sup>Patoloji Kliniği,

Ağrı Devlet Hastanesi,

Ağrı

<sup>c</sup>Deri ve Zührevi Hastalıkları AD,  
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Balıkesir

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2015

Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2015

*Bu çalışma, 10. Ege Dermatoloji Günleri (5-10 Mayıs 2015, Muğla)'nda poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ayşegül YALÇINKAYA İYİDAL

Ağrı Devlet Hastanesi,

Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ağrı,

TÜRKİYE/TURKEY

aysegul762000@yahoo.com

**ÖZET** Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri son yıllarda özellikle inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan biyolojik ajanlardır. Bu ajanların kullanımlarının artmasıyla izlenen kutanöz yan etkiler de giderek artan sayıda bildirilmektedir. En sık görülen kutanöz yan etkiler; enjeksiyon yeri reaksiyonları, ekzematöz deri lezyonları, psöriyaziform erüpsiyonlar, granülatöz reaksiyonlar, deri enfeksiyonları, vasküler lezyonlar ve deri maligniteleridir. Etanersept ile oluşan kutanöz reaksiyonlar da çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Özellikle infliksimab ile görülen likenoid ilaç reaksiyonları daha nadir olarak etanersept kullanımı sonrasında da izlenmektedir. Biz burada ankilozan spondilit nedeni ile etanersept tedavisi alan 26 yaşındaki erkek olguda tedaviye başlandıktan dört ay sonra gövdede görülen likenoid ilaç erüpsiyonunun sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Likenoid erüpsiyonlar; biyolojik tedavi

**ABSTRACT** In recent years, tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors are widely used biological agents in the treatment of especially inflammatory diseases. As the use of these agents are increasing, cutaneous side effects are also reported in a growing number. The most common cutaneous adverse reactions are injection site reactions, eczematous skin lesions, psoriasiform eruptions, granulomatous reactions, skin infections, vascular lesions and skin malignancies. In several case reports, cutaneous reactions induced by etanercept have also been reported. Lichenoid drug reactions, particularly seen after infliximab use, are rarely reported after the use of etanercept. Herein, we aimed to present a case of lichenoid drug eruption seen on the trunk of a twenty-six-years-old male patient after four months of the initiation of etanercept treatment for ankylosing spondylitis

**Key Words:** Lichenoid eruptions; biological therapy

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2016;26(1):59-62

**T**ümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri; romatoid artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriyazis ve psöriyatik artrit gibi birçok inflamatuvar kronik hastalığın tedavisinde son iki dekaddır yaygın olarak kullanılan biyolojik ajanlardır. Bu ilaçlarla oluşan dermatolojik yan etkiler de giderek artan sayıda bildirilmektedir. En yaygın görülen kutanöz yan etkiler; enjeksiyon yeri reaksiyonları, ekzematöz deri lezyonları, psöriyaziform erüpsiyonlar, deri enfeksiyonları, vasküler lezyonlar ve malignitelerdir.<sup>1-3</sup> Likenoid ilaç erüpsiyonları, başta infliksimab olmak üzere TNF- $\alpha$  inhibitörlerine bağlı olarak çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

doi: 10.5336/dermato.2015-46405

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Bu çalışmada, ankilozan spondilit nedeni ile etanersept tedavisi alan 26 yaşındaki erkek olguda görülen likenoid ilaç erüpsiyonunun sunması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşında ki erkek olgu, son iki aydır gövdede giderek artan kaşıntılı döküntüleri nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenede, gövde yan ve arka yüzde daha yoğun olarak izlenen, çapları 0,2-20 mm arasında değişen, eritematöz-violese renkli, üzeri yer yer pitriazik skuamalı, keskin sınırlı papüller izlendi (Resim 1a, b). Olgunun diğer deri alanları, oral mukozaya, genital bölge ve tırnak muayenesi normal bulundu. Anamnezinden son altı aydır ankilozan spondilit nedeni ile etanersept (50 mg/hafta/subkutan) tedavisi aldığı öğrenildi. Olgunun bunun dışında başka ilaç kullanımı yoktu. Gövde yan yüzündeki lezyondan “punch” biyopsi yapıldı. Biyopsinin histopatolojik incelemesinde kompakt ortokeratoz, granüler tabakada belirginleşme, dermoepidermal bileşkede likenoid tarzda mononükleer hücre infiltrasyonu ve pigment inkontinansı izlendi (Resim 2a, b). Bu histopatolojik bulgular likenoid ilaç erüpsiyonu ile uyumlu bulundu. Bunun üzerine olguya mometazon furoat içerikli krem ile topikal tedavi başlandı. Etanersept tedavisine devam edilerek olgu izleme alındı. Bir ay sonra olgu kontrole geldiğinde lezyonların postinflamatuar hiperpigmentasyon bırakarak gerilediği gözlemlendi.

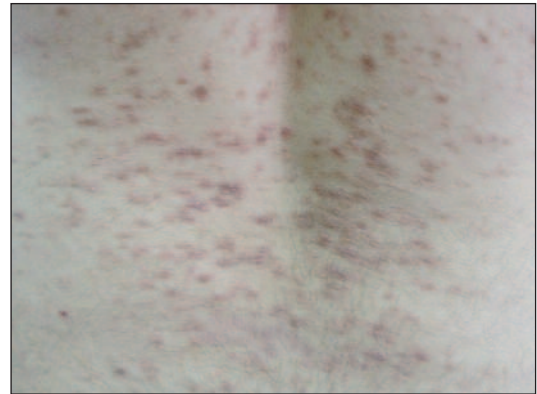
## TARTIŞMA

TNF- $\alpha$  inhibitörleri, özellikle kronik inflamatuvar hastalıklarda semptomları kontrol altına alan etkili ilaçlardır. İnfliksımab ve etanersept ilk kez 1998 yılında romatoid artrit ve Crohn hastalığı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Yanı sıra giderek artan sayıda yeni biyolojik ajanlar da bunlara eklenmiştir. Bu ilaçların kullanımlarının artmasıyla birlikte başta infliksımab olmak üzere, bu ajanlara bağlı çeşitli dermatolojik yan etkiler de bildirilmiştir. Bunlar içerisinde etanersept ile oluşan kutanöz yan etkiler; enjeksiyon yeri reaksiyonları, ekzematöz deri lezyonları, lupus eritematozus, eritema multi-



**RESİM 1a:** Gövde yan yüzde eritemli-violese renkli papüller.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

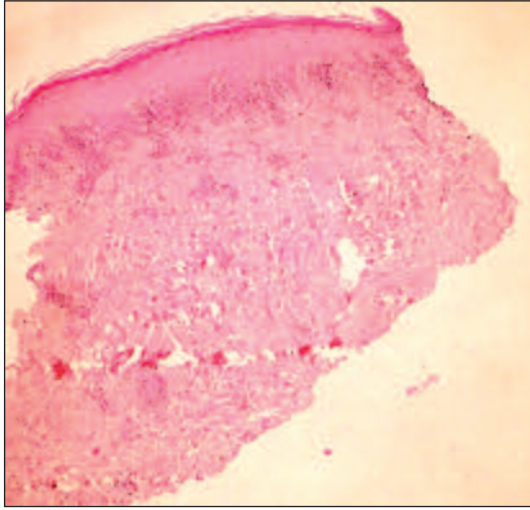


**RESİM 1b:** Gövde arka yüzde eritemli-violese renkli papüller.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

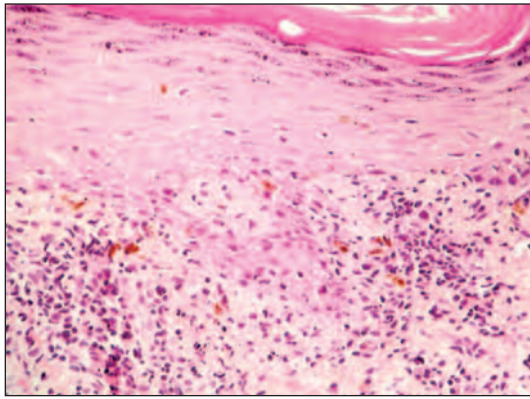
forme, deri enfeksiyonları, vasküler lezyonlar, deri kanserleri ve likenoid erüpsiyonlar olarak sayılabılır.<sup>2-5</sup>

Likenoit erüpsiyonlar, aslında çok sayıda ilaca bağlı olarak görülebilmektedir. Özellikle altın tuzları,  $\beta$  blokerler, antimalaryaller, tiyazid diüretikler, furosemid, spirinolakton ve penisilamin en sık neden olan ilaçların başında gelmektedir. Genellikle likenoid erüpsiyonlar; sorumlu ilacın başlamasından birkaç hafta veya ay arasında değişen latent bir periyottan sonra, lokalize veya jeneralize, yer yer üzerinde deskuamasyon bulunduran, ekzematöz-violese renkli papül veya plaklar şeklinde



**RESİM 2a:** Kompakt ortokeratoz, granüler tabakada belirginleşme, dermoepidermal bileşkede likenoid tarzda mononükleer hücre infiltrasyonu ve pigment inkontinansı (HE,x40).

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)



**RESİM 2b:** Kompakt ortokeratoz, granüler tabakada belirginleşme, dermoepidermal bileşkede likenoid tarzda mononükleer hücre infiltrasyonu ve pigment inkontinansı (HE,x400).

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

izlenmekle birlikte, klinik görüntülerine göre üç gruba ayrılabilir:<sup>3,6</sup>

- 1) Liken planusa benzer klinik görünüm,
- 2) Nonspesifik maküler veya papüler morfoloji,
- 3) Psöriyazise benzer klinik görünüm.

Özellikle erüpsiyon gövde ve ekstremitelerde simetrik olarak yer almakta olup, foto-dağılım paterni sıklıkla görülmektedir. Mukoza ve tırnak tutulumu aşikâr değildir. Çoğunlukla postinflamatuar hiperpigmentasyon bırakarak iyileşme ve alopesi görülmektedir.<sup>6</sup>

Likenoit erüpsiyonlar klinik olarak çeşitli hastalıklarla karışabilmektedir. Özellikle idiyopatik liken planus, pitriyazis rosea, pitriyazis rosea benzeri ilaç reaksiyonu, guttat psöriyazis ve sekonder sifiliz bunlar arasında sayılabilir.

İdiyopatik liken planus; etiolojisi tam olarak bilinmeyen, sıklıkla yaşları 30-60 yıl arasındaki erişkinlerde görülen kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Özellikle el bileği, ön kol fleksör yüzü, bacakların ön yüzü, boyun ve sakral bölgeyi tutma eğilimindedir. Tipik lezyonlar küçük, poligonal şekilli, mor renkli, düz papüller şeklindedir. Papüllerin üzerinde “Wickham çizgileri” olarak adlandırılan ince beyaz ağsı çizgilenmeler izlenmektedir. Kaşıntı belirgindir. Çok sayıda varyantı olan bu hastalıkta mukoza, saçlı deri ve tırnak tutulumu gözlenebilmektedir.<sup>6</sup>

Pitriyazis rosea, etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte viral enfeksiyonların sorumlu tutulduğu, en sık 10-35 yaşları arasında görülen, kendi kendini sınırlayan bir deri erüpsiyonudur. “Madalyon plak” veya “herald patch” olarak adlandırılan, genellikle gövde ve üst ekstremitelerde yerleşen, 2-4 cm arasında değişen öncü bir lezyondan sonra gövde ve proksimal ekstremitelerde simetrik olarak ortaya çıkan döküntülerle karakterizedir. Lezyonlar genellikle oval şekilli olup uzun çapları deri çizgilerine paraleldir. Döküntüler deri renginde, pembe veya somon renkte olup üzerinde yakalık tarzı skuam bulundurmaktadır, Pitriyazis roseanın bu tipik klinik görüntüsü dışında, bazen diğer dermatozlarla karışabilecek atipik şekilleri de olabilmektedir. Ürtikeryal, veziküler, püstüler, purpurik ve eritema multiforme benzeri varyantları için daha dikkatli bir muayene gerekmektedir. Hastalık genellikle altı-sekiz hafta sonra kendiliğinden gerilemektedir.<sup>7</sup>

Pitriyazis rosea benzeri ilaç reaksiyonu, genellikle ilaç alınından birkaç hafta sonra ortaya çıkan, gövde ve proksimal ekstremitelerde belirgin döküntülerle karakterizedir. Lezyonlar tipik pitriyazis rosea’ya benzemekle birlikte daha az sayıda, daha büyük, daha kırmızı-mor renkli inflamatuvar özelliktedir. Madalyon plak bulunmaz. Antihistaminiklere yanıtız belirgin bir kaşıntı izlenmekte-

dir. Sorumlu ilaç kesilmedikçe spontan iyileşme görülmez.<sup>8</sup>

Guttat psoriyazis; özellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde belirgin, 0,5-1,5 cm çaplı, keskin sınırlı, eritemli, üzeri beyaz renkte kalın skuam içeren papüllerle karakterizedir. Sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde görülmektedir. Genellikle streptokokal boğaz enfeksiyonu ile birlikte veya sonrasında izlenmektedir.<sup>9</sup>

Sekonder sifilizde; genellikle gövdede yerleşen, üzeri skuamli, likenoid görünümlü papüller izlenebilmektedir. Bu devirde sifilitik roseoller, kondilomata gibi diğer deri bulguları ile birlikte avuç içi, ayak tabanı, oral mukoza tutulumu saptanabilmektedir. Ayrıca lenfadenopati, nefrit, hepatit gibi sistemik belirtiler de eşlik edebilmektedir.<sup>10</sup>

Likenoid erüpsiyonların yukarıda sayılan bu hastalıklardan ayırt edilebilmesi için ayrıntılı bir anamnez alınmalı, dikkatli dermatolojik ve fizik muayene yapılmalı, gerekli laboratuvar testleri ve histopatolojik inceleme için biyopsi uygulanmalıdır.

TNF- $\alpha$  inhibitörlerine bağlı olarak ortaya çıkan likenoid erüpsiyonlar; özellikle psöriyazis, psöriyatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi hastalıkların tedavisi için verilen infliksimab, etanersept ve adalimumab kullanımı sırasında bildirilmiştir.<sup>1-5</sup>

TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile tedaviye başlanması ve likenoid erüpsiyonların görülmesi arasındaki süre, genellikle üç hafta ile 16 ay arasında değişmekle birlikte, en sık tedaviye başlandıktan sonraki ilk iki ayda izlenmektedir.<sup>3</sup> Hastaların çoğunluğunda tedavinin kesilmesini gerektirmeden erüpsiyon iyileşmiştir.<sup>2</sup> Bizim hastamızda da etanersept ile tedaviye başlandıktan dört ay sonra gövde yan ve arka yüzde likenoid erüpsiyon izlenmiş ve etanersept kullanımı kesilmeden topikal tedavi ile iyileşme sağlanmıştır.

TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile oluşan likenoid erüpsiyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak, antijenik bir stimülasyondan ziyade TNF- $\alpha$  inhibisyonu ile oluşan immünolojik bir etki olduğu düşünülmektedir. Bu hipoteze göre TNF- $\alpha$ 'nın inhibisyonu, interferon- $\alpha$  gibi bazı prekürsör sitokinlerin artmasına, bu da T-hücre ve miyeloid dendritik hücrelerin aktivasyonuna yol açmakta ve sonrasında inflamatuvar bir yanıtın oluşmasını indüklemektedir.<sup>1,3,4</sup>

Sonuç olarak, etanersept gibi TNF- $\alpha$  inhibisyonu ile etki eden biyolojik ajanların kullanımının artmasıyla, bu ajanlara bağlı kutanöz yan etkiler de giderek artan sayıda bildirilmektedir. Ancak bildirilen bu yan etkilerin patogenezinin aydınlatılabilmesi için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(3):486-504.
2. Bremmer M, Deng A, Gaspari AA. A mechanism-based classification of dermatologic reactions to biologic agents used in the treatment of cutaneous disease: Part 1. *Dermatitis* 2009;20(4):182-92.
3. Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, Masterpol KS, Scheinman PL, Stadecker MJ, et al. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1):104-11.
4. Barrientos N, García-Sánchez S, Domínguez JD. Letter: Lichenoid eruption induced by etanercept. *Dermatol Online J* 2012;18(7):15.
5. Garcovich S, Burlando M, Rongioletti F, Garcovich A, Parodi A, Amerio P. Cutaneous drug eruption with an interface dermatitis pattern due to anti-tumour necrosis factor-alpha agents: a relevant class-effect. *Acta Derm Venereol* 2010;90(3):311-2.
6. Pittelkow MR, Daoud M. Lichen planus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, Gilchrist AB, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. United States of America: McGrawHill; 2008. p.244-55.
7. Blauvelt A. Pityriasis rosea. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, Gilchrist AB, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. United States of America: McGrawHill; 2008. p.362-6.
8. Panda M, Patro N, Jena M, Dash M, Mishra S. Pityriasis rosea like drug rash-a need to identify the disease in childhood. *J Clin Diagn Res* 2014;8(8):YD01-2.
9. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, Gilchrist AB, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. United States of America: McGrawHill; 2008. p.169-93.
10. Sanchez MR. Syphilis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, Gilchrist AB, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. United States of America: McGrawHill; 2008. p.1955-77.