

# Tanı Güçlüğü Yaratan İlaç Erüpsiyonları

## DRUG ERUPTIONS WITH DIFFICULT CLINICAL DIAGNOSIS

Gül BÜKÜLMEZ\*, Simin ADA\*\*, Özay ÖZKAYA\*\*\*,  
Sedef ŞAHİN\*\*\*\*, AyŞen KARADUMAN\*\*\*\*, Nilgün ATAKAN\*\*\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\* Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\*\* Uz.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,  
\*\*\*\* Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\*\*\*\*Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

### Özet

**Amaç:** İlaç erüpsiyonları bir çok dermatolojik hastalığı taklit edebildiği için klinikte tanınmaları bazı durumlarda sorun oluşturabilmektedir. Çalışmadaki amacımız, tanıda güçlük çekilen ve bu nedenle deri biyopsisi alınan ilaç erüpsiyonlarını klinik ve histopatolojik özellikleri ile incelemek ve neden olan en sık ilaçları belirlemektir.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Patoloji Anabilim Dalları

**Materyal ve Metod:** 1995-1999 yılları arasında klinik ve histopatolojik olarak ilaç erüpsiyonu düşünülen 33 olgu çalışmaya alındı. Bu olguların dosya kayıtları ve biyopsi preparatları tekrar incelendi.

**Bulgular:** Olguların yaş ortalaması 37.6±10.7 yaş idi. Lezyonlar, olguların %63.6'sında sadece bir vücut alanına lokalize olup, en sık sırtta yerleşmişti (13 olgu, %39.4). En sık gözlenen lezyonlar, olguların %75.8'sinde (25 olgu) saptanan hiperpigmente lezyonlardı. Histopatolojik olarak en sık saptanan bulgu, preparatların %84.8'inde bulunan pigment inkontinansıydı. Pigment inkontinansı preparatların %54.5'inde çok belirgindi.

**Sonuç:** Klinikimizde deri biyopsisi alınan ilaç erüpsiyonları en sık olarak sırtta lokalize, soliter hiperpigmente maküler lezyonlardır. Bu lezyonların histopatolojisinde inflamatuvar bulguların azaldığı ancak şiddetli pigment inkontinansının varlığı görülmektedir. Olguların öykülerinde sıklıkla kullandıkları ilaçlar asetilsalisilik asit ve parasetamol'dür.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç erüpsiyonu, Fiks ilaç erüpsiyonu, Parasetamol, Asetilsalisilik asit, Pigment inkontinansı

T Klin Dermatoloji 2000, 10:237-241

### Summary

**Background and Objective:** Drug eruptions may simulate many other skin disorders. Our purpose was to evaluate clinical and histopathological features of drug eruptions which cause difficulty in clinical interpretation.

**Place of the study:** Hacettepe University Faculty of Medicine, Departments of Dermatology and Pathology.

**Materials and Methods:** Thirty-three patients who were diagnosed as having drug eruption with their clinical and histopathological findings during 1995-1999 were enrolled in the study. Patient records and skin biopsy samples belonging to these patients were reevaluated.

**Results:** Mean age of the patients was 37.6±10.7 years. Lesions were localized to a single body area in 63.6% of the subjects. They were mostly hyperpigmented macules (75.8%, 25 patients) and localized on the back (39.4%, 13 patients). Pigmentary incontinence was the most frequent histopathological finding (%84.8). It was found to be prominent in 54.5% of the biopsies.

**Conclusion:** According to our study results, drug eruptions in which histopathological examination are needed, are mostly solitary hyperpigmented macules located on the back. Histopathologically, in these lesions inflammatory reaction is sparse but there is prominent pigmentary incontinence. Most commonly used drugs by the patients are acetylsalicylic acid and paracetamol.

**Key Words:** Drug eruption, Fixed drug eruption, Paracetamol, Acetylsalicylic acid, Pigmentary incontinence

T Klin J Dermatol 2000, 10:237-241

**Geliş Tarihi:** 30.05.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Gül BÜKÜLMEZ  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD  
06100, Sıhhiye, ANKARA

İlaç erüpsiyonları oldukça sık rastlanan dermatolojik sorunlardandır. Bu tür problemler, yatan hastaların yaklaşık %2.2'sinde görülebilmektedir (1). Derideki ilaç reaksiyonları genellikle makülopapüler veya morbiliform döküntüler Şek-

linde olmasına rağmen, çok çeşitli lezyonlara neden olmaları ve bir çok hastalığı taklit edebilmeleri açısından tanınmaları bazen problem yaratabilmektedir. Çoğunlukla laboratuvar bulguları tanıya yardımcı olmadığından, ilaç öyküsü, ilacı kullanma süresi, ilaç ile daha önce tariflenen erüpsiyonlar, erüpsiyonun tipi ve ek olarak histopatolojik bulgular tanı koymada yardımcı olmaktadır. Bu çalışmamızdaki amacımız tanı açısından sorun yaratabilen ilaç erüpsiyonlarının klinik özelliklerini ve etken olan ilaçları belirlemek ve bu lezyonlardaki histopatolojik bulguları incelemektir.

### Materyel ve Metod

1995-1999 yılları arasında polikliniğimize başvurmuş olup, dermatolojik inceleme sonucu ilaç erüpsiyonu düşünülmüş olan olgular poliklinik kayıtlarından belirlendi. Bölümümüzde öykü, fizik ve dermatolojik inceleme ile tanısı kesinleşmeyen olgulardan, histopatolojik inceleme istendiğinden, ayırıcı tanı açısından sorun yaratmış olacak olguların deri biyopsisi alınmış olan olgular olduğu varsayıldı. Bu nedenle ilaç erüpsiyonu düşünülüp, deri biyopsisi alınan olguların dosyaları incelendi. Klinik ve histopatolojik bulguları ile ilaç erüpsiyonu tanısı kesinleşen vakalar çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, semptom, Şikayet süresi, lezyonların lokalizasyonu, dermatolojik inceleme bulguları, düşünülen öntanılar ve kullanılan ilaçlar kaydedildi.

Dermatolojik incelemede belirtilen lezyonlar hiperpigmente olup olmamasına göre ayrı olarak değerlendirildi. Bu olguların deri biyopsilerinin Hematoksilen-Eozin (H+E) ile boyanmış preparatları Patoloji Anabilim Dalı arşivlerinden çıkarıldı. Bu preparatlar epidermiste hiperkeratoz, ortokeratoz, parakeratoz, düzenli-düzensiz akantoz, spongiyoz, diskeratoz, bazal tabakada vakuolar dejenerasyon varlığı, dermiste likenoid veya perivasküler infiltrasyon, bu infiltrasyon içinde eozinofil varlığı, lökositoklastik vaskülit, eritrosit ekstrasvazasyonu açısından incelendi. Pigment inkontinansının varlığı değerlendirilip, Şiddetli ve hafif olarak derecelendirildi. Diskeratotik hücreler tüm punch biyopsi alanlarında sayıldı ve toplam sayı 0-2 arasında ise az, 2 ve üzerinde diskeratotik hücre var ise belirgin diskeratoz olarak değeri-

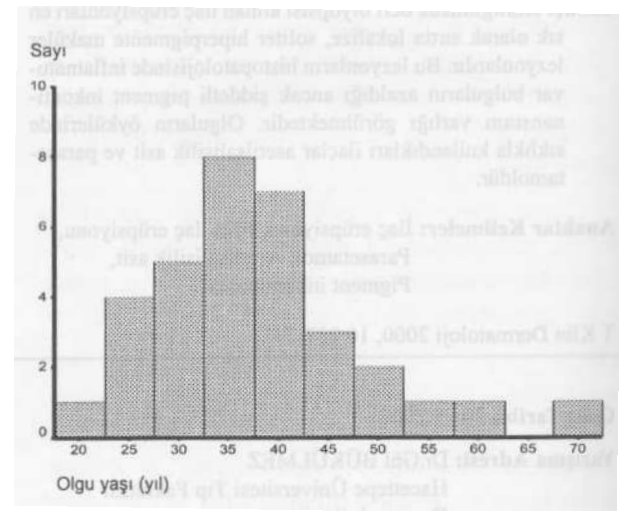
lendirildi.

### Bulgular

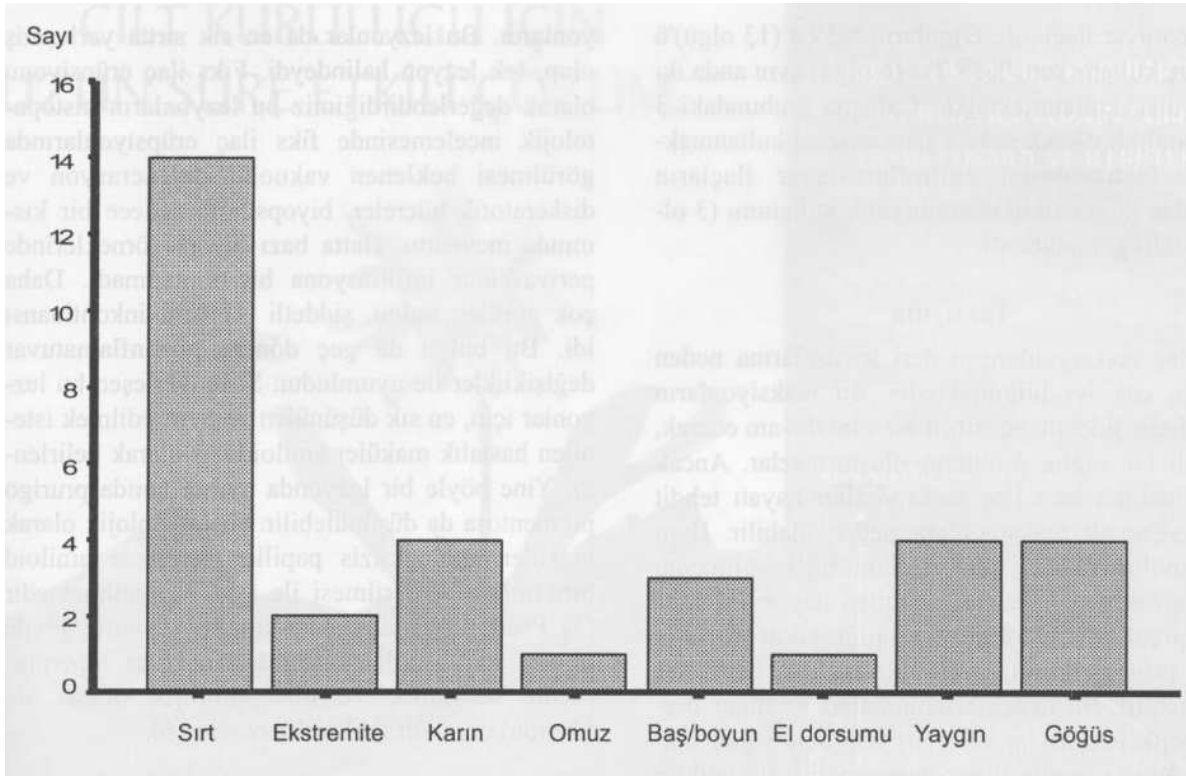
Çalışmaya 33 olguya ait bulgular dahil edildi. Bu olguların 11'i erkek, 22'si kadındı. Olguların yaşları 21-69 yaş arasında değişmekte olup (Şekil 1.), ortalaması ( $\pm$ standard sapma)  $37.6 \pm 10.7$  idi. Olguların hastaneye başvurmadan önceki Şikayet süreleri 3 gün ile 30 ay arasında değişip, ortalaması  $3.6 \pm 7.2$  ay idi. Olguların %15.2'sinde (5 olgu) bu Şikayetlere kaşıntı eşlik etmekteydi. Lezyonlar, olguların %63.6'sında sadece bir vücut alanına lokalize olurken, %12.1 (4 olgu)'inde vücutta yaygın lezyonlar mevcuttu. Lezyonlar en sık sırtta yerleşmişti. (13 olgu, %39.4) (Şekil 2). En sık gözlenen lezyonlar, olguların %75.8'sinde (25 olgu) saptanan hiperpigmente lezyonlardı.

Lezyonlardan alınan deri punch biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi sonucunda belirlenen bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. En sık saptanan bulgu, preparatların %84.8 (28 preparat)'inde bulunan pigment inkontinansıydı. Pigment inkontinansısı preparatların %54.5'inde (18 preparat), özellikle perivasküler alanlarda çok belirgindi.

Hiperpigmente lezyon gözlenen 25 olgunun 16'sı kadın (%64.0) olup, lezyonlar olguların %68'inde (17 olgu) tek bir bölgeye lokalize idi. En sık yerleşim alanı da yine sırt bölgesi (%44.0, 11 olgu) idi. Diğer sık yerleşim görülen bölgeler ise göğüs (%16.0, 4 olgu) ve karın (%12.0, 3 olgu) olarak belirlendi. Dermatolojik incelemede bu



Şekil 1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı.



Şekil 2. Lezyonların vücut bölgelerine göre dağılımları.

Tablo 1. Lezyonlardan alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirilmesi

Histopatolojik Bulgular			
Epidermis	%	Dermis	%
Düzenli akantoz	12.1	Likenoid	6.1
Düzensiz akantoz	39.4	Perivasküler infiltrasyon	66.7
Parakeratoz (fokal)	15.2	Eozinofil	27.3
Ortokeratoz	84.8	Lökositoklastik vaskülit	0
Spongioz	21.2	Eritrosit ekstremitasyonu	12.1
Diskeratoz 0-1 hücre	87.9	Pigment inkontinansı Hafif	30.3
2 ve üzeri hücre	12.1	Şiddetli	54.5
Püstül	12.1		
Vakuolapati	15.2		

hiperpigmente lezyonlar olguların %32 (8 olgu)'sinde maküler, %12 (3 olgu)'sinde retiküler, %12 (3 olgu)'sinde ise retiküler ve punktat hiperpigmente lezyonlar Şeklindeydi. Bu lezyonların ayırıcı tanısında en sık düşünülen hastalık maküler amiloidozis idi. Histopatolojik bulguları arasında biyopsilerin %60 (15 olgu)'unda pigment inkontinansı Şiddetli, %36 (9 olgu)'sında daha hafif iken,

1 preparatta pigment inkontinansına rastlanmadı. Eozinofillerin yer aldığı infiltrasyon olguların %24 (6 olgu)'ünde gözlenirken, pigment inkontinansını açıklayabilecek vakuolar dejenerasyon olguların %20'sinde (5 olgu), belirgin diskleratoz ise %8'inde (2 olgu) mevcuttu. Hiperpigmente olmayan lezyonlar da yine en sık olarak sırt bölgesinde yer almışlardı.

Olguların öykülerinde, en sık kullandıkları ilaçlar %54.5'lik (18 olgu) oranla nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlardı. Olguların %39.4 (13 olgu)'ü tek ilaç kullanırken, %18.2'si (6 olgu) aynı anda iki farklı ilaç kullanmaktaydı. Çalışma grubundaki 3 olgu aralıklı olarak sadece parasetamol kullanmaktaydı. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların ardından ikinci sıklıkta antibiyotik kullanımı (3 olgu, %9.0) gelmekteydi.

### Tartışma

İlaç reaksiyonlarının deri lezyonlarına neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Bu reaksiyonların çoğu hafif şiddette ve sınırlı bir süre devam ederek, önemli bir sağlık problemi oluşturmazlar. Ancak daha nadiren bazı ilaç reaksiyonları hayatı tehdit eden sistemik reaksiyonlara neden olabilir. Hem immünolojik hem de immünolojik olmayan mekanizmalardan kaynaklanabilen ilaç erüpsiyonları birçok dermatolojik hastalığı taklit edebilir veya primer hastalığının bulgusu ile benzerlik gösterebilir. Bu nedenle tanınmaları ve diğer dermatolojik hastalıklardan ayırt edilmeleri güç olabilir. Ayırıcı tanıda diğer dermatolojik hastalıklar düşünülen olgularda, histopatolojik inceleme başvuru yöntemlerinden biridir. Çalışmamızda da aynı şekilde, ayırıcı tanı gücünü nedeniyle histopatolojik incelemeye gerek duyulan ilaç erüpsiyonlarının özelliklerini inceledik.

İlaç erüpsiyonları her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada 8 ile 73 yaş arasındaki ilaç reaksiyonu tanısı alan olgular incelendiğinde ortama yaş 34 olarak bulunmuştur (2). Kaşıntı olguların %59.5'inde görülürken, %62.2'sinde birden fazla bölge etkilenmiştir. En sık görülen erüpsiyon fiks ilaç erüpsiyonu olarak saptanmış ve sülfonamidler en sık erüpsiyon etkeni olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada fiks ilaç erüpsiyonunun daha sık görülmesi, daha önce bildirilen morbiliform döküntülerin daha çok görüldüğü yönündeki bilgilere aykırıdır (3).

Fiks ilaç erüpsiyonlarının hep aynı bölgede tekrarlaması, bir veya daha fazla sayıdaki eritemli plakların daha sonra hiperpigmentasyon bırakarak iyileşmesine neden olur. Olayın her tekrarlaması ile pigmentasyon giderek koyulaşır. Fiks ilaç erüpsiyonlarının özellikle siyah ırkda ve koyu renkli bireylerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (4).

Çalışmamızda ayırıcı tanı açısından en sık deri biyopsisi yapılan lezyonlar hiperpigmente lezyonlardı. Bu lezyonlar da en sık sırtta yerleşmiş olup, tek lezyon halindeydi. Fiks ilaç erüpsiyonu olarak değerlendirdiğimiz bu lezyonların histopatolojik incelemesinde fiks ilaç erüpsiyonlarında görülmesi beklenen vakuolar dejenerasyon ve diskeratotik hücreler, biyopsilerin sadece bir kısmında mevcuttu. Hatta bazı biyopsi örneklerinde perivasküler infiltrasyona hiç saptanmadı. Daha çok görülen bulgu, şiddetli pigment inkontinansı idi. Bu bulgu da geç dönem postinflamatuvar değişiklikler ile uyumludur. Sırtta yerleşen bu lezyonlar için, en sık düşünülen ve ayırt edilmek istenilen hastalık maküler amiloidozis olarak belirlendi. Yine böyle bir lezyonda ayırıcı tanıda prurigo pigmentosa da düşünülebilir. Histopatolojik olarak maküler amiloidozis papiller dermiste amiloid birikiminin gösterilmesi ile ayırt edilebilmektedir (5). Prurigo pigmentosa da klinikte kaşıntılı, gövde ön ve arka yüzde yerleşmiş, retiküler hiperpigmente lezyonlar ve histopatolojik olarak da likenoid dermatit ile karakterizedir (6).

Sırtta sık yerleşim, fiks ilaç erüpsiyonlarında şimdiye kadar bildirilmiş bir bulgu değildir. İlaçların kendilerinin de pigmentasyona neden olabileceği bilinmektedir. Ancak bu şekilde pigmentasyona neden olduğu bildirilen ilaçlar bizim olgularımız tarafından kullanılmamıştır (3). Chan ve arkadaşlarının Singapur'da yaptıkları bir çalışmada fiks ilaç erüpsiyonu tanısı alan 62 olgunun %63'ünde erüpsiyona neden olan ilaç tetrasiklin olarak belirlenmiştir. Olguların %94'ünde lezyon sayısı 5 ile 10 arasında olup, en çok dudak ve genital bölge lezyonlardan etkilenmiştir (7). Bizim olgularımızda ise nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı ön planda olup, lezyonlar en sık yerleşim bölgesi sırt olmak üzere daha çok tek bir vücut bölgesinde yerleşmişlerdi. Daha önce Libya'da yapılan bir çalışmada asetilsalisilik asitin bu ülkede çok sık olarak fiks ilaç erüpsiyonuna neden olduğunu belirtilmiştir (8). Bizim olgularımızda da en sık kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar asetilsalisilik asit ve parasetamol idi.

Fiks ilaç erüpsiyonlarının patogenezi açıklanamamıştır. Ailesel vakalar bildirilmiş olup, bazı ilaçların etken olduğu olgularda da HLA-22 varlığı saptanmıştır. Bu nedenle genetik özelliklerin bu

erüpsiyonun gelişiminde önemli olabileceği düşünülmektedir (9).

Olgularımızda, diğer sık biyopsi alınan lezyonlar püstüler tipteki ilaç reaksiyonlarıdır. Otuzüç olgu içinde 4 olgu bu tanıyı almıştır. Püstüler ilaç erüpsiyonlarına sık rastlanmadığı bilirse de, özellikle jeneralize ve akut gelişen püstüler erüpsiyonların ayırıcı tanısında ilaç reaksiyonlarını düşünmek gerekmektedir. Özellikle olgularımızın birinde terbinafin etken olarak saptanmıştır. Terbinafin ve itraconazol (10,11) kullanımı ile ortaya çıkan benzer lezyonların daha önceden de tarif edilmiş olması, sık önerdiğimiz antifungal ilaçlar ile gelişebilecek reaksiyonlar arasında püstüler lezyonların düşünülmesinin yararlı olacağını telkin etmektedir.

Çalışmamızın bulgularına dayanarak, kendi popülasyonumuzda ilaçlara bağlı gelişen, sırta tek lezyon olarak lokalize olan, hiperpigmente lezyonların sık olarak görüldüğü ve bu tür bir lezyonun, maküler amiloidozisden ayırıcı tanısını yapabilmek amacı ile deri biyopsisinden yararlanıldığını söyleyebiliriz. Bu lezyonların histopatolojisinde inflamatuvar değişikliklerden daha çok, şiddetli pigment inkontinansı görülmektedir. Olguların öykülerinde de en sık kullanılan ilaçlar, ara sıra alınan asetilsalisilik asit ve parasetamoldür. Cilt tipinin daha çok II ve üzeri olduğu ülkemizde, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların sırta fiks ilaç erüpsiyonuna neden olması, ırkımızın genetik özellikleri ile ilgili olabilir. Bu konuya açıklık getirecek

olgu sayısının çok olduğu araştırmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Djien V, Bocquet H, Dupuy A, Revuz J, Roujeau JC. Symptomatology and markers of the severity of erythematous drug eruptions. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:247-50.
2. Arora PN, Aggarwal SK, Ramakrishnan KR, Chattopadhyay SP. Drug eruptions (a series of 148 cases). *Indian J Dermatol* 1989; 34:75-80.
3. Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. *Dermatol Clin* 1999; 17:537-60.
4. Kanwar AJ, Bharija SC, Singh M, Belhaj MS. Ninety-eight fixed drug eruptions with provocation tests. *Dermatologica* 1988; 177:274-9.
5. Maize J, Metcalf J. Metabolic diseases of the skin. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, eds. *Lever's histopathology of the skin*, 8th ed. Lippincott-Raven Publishers, 1997: 369-402.
6. Doğan G, Özcan A, Şenol M, Aydın A, Şaşmaz S, Karıncaoğlu Y. Prurigo pigmentosa. *T Klin Dermatol* 1999; 9:232-4.
7. Chan HL, Wong SN, Tham SN. Fixed drug eruptions--a Singapore study. *Ann Acad Med Singapore* 1988; 17:514-7.
8. Kanwar AJ, Bharija SC, Belhaj MS. Fixed drug eruptions in children: a series of 23 cases with provocative tests. *Dermatologica* 1986; 172:315-8.
9. Pellicano R, Lomuto M, Ciavarella G, Di Giorgio G, Gasparini P. Fixed drug eruptions with feprazone are linked to HLA-B22. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:782-4.
10. Kempinaire A, De Raeve L, Merckx M, De Coninck A, Bauwens M, Roseeuw D. Terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis confirmed by a positive patch-test result. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:653-5.
11. Park YM, Kim JW, Kim CW. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:794-6.