

Doksisikline Bağlı Fototoksik Dermatit ve Fotoonikoliz Gelişen Bir Çocuk Olgu Sunumu

Doxycycline-Related Phototoxic Reactions and Photo-Onycholysis: Child Case

Hatice UCE ÖZKOL¹, Ömer ÇALKA¹, Gülay BULUT²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Bu olgu Kasım 2013, 21. Lütfü Tat Sempozyumunda poster bildiri olarak sunulmuştur.



ÖZET

Fototoksik dermatit fotosensitif ajanın sistemik alımından sonra güneş gören yerlerde gelişen reaksiyondur. Oral alınan ilaçlarla oluşan fototoksik reaksiyonlar güneş yanığına benzer. Reaksiyon ilacın kesilmesinden sonra hiperpigmentasyon bırakarak geriler. Fotoonikoliz ve psödoporfirya ilaca bağlı fototoksikite nadir görülen sonuçlardır. Fototoksik reaksiyon ve fotoonikolizden en çok sorumlu olan ilaçlar tetrasiklin grubu (özellikle doksisiklin, demeklosiklin), nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (propionik asit türevleri) ve florokinolonlardır. Doksisiklin tetrasiklin grubundan bir antibiyotik olup akne vulgaris hastalarında sıklıkla tercih edilir. Bu yazıda, brusella nedeniyle rifampisin ve doksisiklin kullanan ve fototoksik dermatit gelişen 12 yaşında bayan hasta sunulmuştur. Olgunun tüm el tırnak distallerinde kahverengi renk değişikliği mevcuttu. Dermatolojik muayenede yüz orta hatta özellikle burun üzerinde ve yanaklarda soluk eritemli sınırları düzensiz ve belirsiz bazı yerlerde yapışık kurutların olduğu yama mevcuttu. Ayrıca tüm el tırnak distallerinde kahverengi pigmentasyon mevcuttu. Hastanın yapılan biyopsisi fototoksik dermatit olarak değerlendirildi. Tırnaklardaki renk değişikliği fotoonikoliz olarak kabul edildi. Doksisikline bağlı hem fototoksik reaksiyon hem de fotoonikoliz gelişmesi nadir olduğu için olguyu sunmayı uygun bulduk.

Anahtar Sözcükler: Doksisiklin, Fotoonikoliz, Fototoksik dermatit, Fotosensitivite,

ABSTRACT

Phototoxic dermatitis is the reaction developing in the sun-exposed areas after systemic intake of a photosensitive agent. The phototoxic reactions that develop with oral drugs resemble sun-burn. The reaction regresses with hyperpigmentation after discontinuation of the drug. Photo-onycholysis and pseudoporphyria are the rare outcomes of drug-related phototoxicity. The main drugs responsible for phototoxic reactions and photo-onycholysis are tetracyclines (particularly doxycycline and demeclocycline), non-steroidal anti-inflammatory drugs (propionic acid derivatives) and fluoroquinolones. Doxycycline is a member of the tetracycline group of antibiotics that are commonly preferred for the treatment of acne vulgaris. In this paper, a 12-year-old female patient who had used rifampicin and doxycycline for brucellosis and who had developed phototoxic dermatitis is presented. There was brown discoloration in the distal part of her all hand nails. On her dermatologic examination, there was a patchy lesion which contained pale, erythematous scabs with irregular borders that were dry and adherent in some sites on her nose and cheeks. In addition, she had brown pigmentation on the distal parts of her hand nails. Biopsy was evaluated as phototoxic dermatitis. The discoloration on her nails was accepted as being photoonycholysis. We presented this case due to the rarity of doxycycline-related phototoxic reactions and photo-onycholysis.

Key Words: Doxycycline, Photo-onycholysis, Phototoxic dermatitis, Photosensitivity

GİRİŞ

Fototoksik etkisi olan ilaç, bitki veya gıdaların alımından sonra güneş ışığına maruz kalan kişilerde gelişen reaksiyona fototoksik reaksiyon denir. Ultraviyole ve ilaç metabolitlerinin etkileşmesi

sonucu, ortaya çıkan serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen hücre hasarının patogeneizde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Nadiren bu reaksiyonlara fotoonikoliz ve psödoporfirya eşlik edebilir (1). Fototoksik ilaç reaksiyonları şiddetli güneş yanığına benzer. Sonrasında hiperpigmentasyon bırakabilir (2). Doksisiklin

iyi bilinen bir fotosensitif ajan olup akne, brusella, sıtma ve birçok enfeksiyonda sıkça kullanılan bir antibiyotiktir. Özellikle UVB ışınlarına hassasiyeti arttırır (3). Bu yazıda brusella için rifampisin ve doksisisiklin kullanımı sonrası fototoksik reaksiyon ve fotoonkoliz gelişen olguyu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Polikliniğimize 12 yaşında kız çocuğu yüzünde kabuklu yara şikâyeti ile başvurdu. Ayrıca tüm tırnaklarında renk değişikliği gözlenmekteydi. Hastaya yaklaşık bir buçuk ay önce brusella tanısı konulmuş ve tedavisi için rifampisin ve doksisisiklin tedavisi başlanmıştı. Tedaviye başladıktan 3-4 gün sonra yüzünde kızarıklık, yanma ve şişlik olması üzerine birkaç kez aile hekimine gitmiş. Adını bilmediği çeşitli kremler verilmiş ancak fayda görmemiş. Hastanın yüzünde gelişen şikâyetler nedeniyle doksisisiklin tedavisi kesilmiş ve rifampisin tedavisine devam edilmiş. Yüzündeki kızarıklık ve yanma geçmiş ancak sonrasında leke ve kabuklanma kalmış. Hastanın yapılan sistem muayenesinde patoloji saptanmadı. Laboratuvar tetkikleri normaldi. Dermatolojik muayenede burun dorsumunda ve yanaklarda zemini hafif eritemli bazı alanlarda soluk pembe

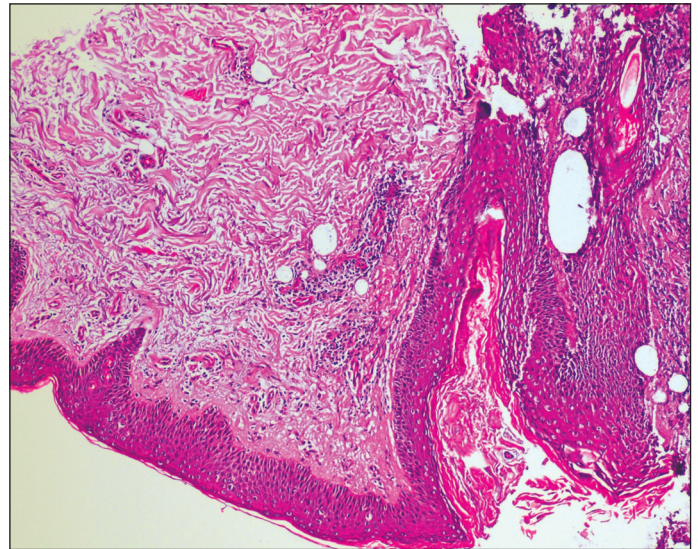


Şekil 1: Burun dorsumunda ve yanaklarda zemini hafif eritemli bazı alanlarda soluk pembe renkli, sınırları düzensiz ve belirsiz, üzerinde kahverengi krutların olduğu plak.

renkli, sınırları düzensiz ve belirsiz, üzerinde kahverengi krutların olduğu plak mevcuttu. Ayrıca tüm el tırnaklarının distalinde kahverengi renk değişikliğinin olduğu onikoliz tablosu mevcuttu. Ayak tırnaklarında onikoliz yoktu. Diskoid lupus eritematosuzu ekarte etmek amacıyla yapılan biyopsi hematoksilen eozin ve immünfloresan teknikle incelendi. Yapılan histopatolojik incelemede keratinosit sitoplazmasında yer yer soluklaşma, bazılarında sitoplazmik vakuolizasyon; dermiste hafif ödem ve damar endotelinde belirginleşme saptandı. Direk immün floresan ile incelemede immün birikim görülmedi. Klinikopatolojik korelasyon sonucunda fototoksik dermatit tanısı konuldu. Rifampisine devam eden hastanın lezyonlarında alevlenme olmadığı için reaksiyondan sorumlu ilaç doksisisiklin olarak kabul edildi.



Şekil 2: Tüm el tırnak distallerinde siyah renkte diskolorasyon.



Şekil 3: Keratinosit sitoplazmasında yer yer soluklaşma (eozinofilik görünüm), sitoplazmik vakuolizasyon, dermiste hafif ödem ve damar endotelinde belirginleşme. (HEx100).

TARTIŞMA

Oral alınan birçok ilaç fototoksik reaksiyona (FR) yol açabilir. İlaça bağlı FR fototallerjik reaksiyondan daha fazla görülür. En sık FR yapan ilaçlar tetrasiklinler ve kinolon grubu ilaçlardır. Tetrasiklin grubu ilaçlardan en fotosensitif olanlar doksisisiklin ve demeklosiklidir (2). Yapılan bir çalışmada akne için doksisisiklin tedavisi alan hastalarda %35.8 oranında FR geliştiği saptanmıştır. FR gelişen hastaların çoğunluğunu günlük 150 mg ve üzerinde doksisisiklin kullanan hastalar oluşturmaktadır. Dolayısıyla gelişen reaksiyonun doz bağımlı olduğu belirtilmiştir (4). Hastamıza günlük 100 mg doksisisiklin verilmiş ve tedavinin üçüncü gününde yüzünde yanma ve kızamık başlanmış. İlaç kesilmiş ancak reaksiyon şiddetini birkaç gün daha devam ettirmiş. Hastanın yaşı küçük ve vücut ağırlığı az olduğu için 100 mg fototoksik doz olarak kabul edildi.

Tırnakların FR de neden etkilendiği tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu konuda bazı teoriler öne sürülmüştür. Tırnağın konveks yapısının güneş ışınlarını daha fazla penetre ettiği ileri sürülmüştür. Ayrıca melanin tırnak yatağında az bulunduğu için güneş ışınları tırnakları daha fazla etkilemektedir. Kullanılan güneş kremlerinin tırnaklarda koruyucu etkisinin az olması diğer bir tetikleyici faktördür (5). Olgumuzun tüm el tırnaklarında koyu kahverengi-siyah renkte onikoliz tablosu mevcuttu.

Doksisisiklin tetrasiklin familyasının yarı sentetik bir izomeridir. Hücre içine penetrasyonu çok iyi olup birçok bakteri üzerinde bakteriyostatik özelliği olan bir antibiyotiktir. Ayrıca bu ilacın antiinflamatuvar özelliği olduğundan akne hastalarında tedavi etkinliğini artırır. İlaç safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılır (6). Doksisisikline bağlı FR açık tene (Fitzpatrick cilt tipi I ve II) sahip kişilerde koyu tenlilere göre daha fazla görülür (7). Hastamızın cilt tipi Fitzpatrick tip II idi. Doksisisiklinin FR ye nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemekte ancak serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, mitokondri hasarı ve hücre membranında hasar gelişmesi suçlanmıştır.

FR' nin ayırıcı tanısında güneş yanıkları, kontakt dermatit, kimyasal ve fiziksel yanıklar, polimorf ışık erüpsiyonu düşünülmelidir. Ayrıca eski lezyonlar bazen diskoid lupus eritematosusla karışabilmektedir. Bu hastalıklardan ayırmak için hikâye önemlidir. Deri biyopsisi ayırıcı tanıda en önemli tanı yöntemidir. Histopatolojide nekrotik keratinositler, ödem, seyrek lenfositik infiltrasyon ve vazodilatasyon gözlenir (1). Olgumuzun histopatolojik incelemesi reaksiyonun şiddetli ve aktif olduğu dönemde yapılmadığı için nekrotik keratinositlere rastlanmadı. Ancak klinik korelasyon ve hikâye ile birlikte fototoksik reaksiyonun geç dönemiyle uyumlu olduğu belirtildi.

Fotoallerjik reaksiyon (FAR) ile FR arasında klinik olarak çeşitli farklılıklar vardır. FR 'nin klinik görüntüsü güneş yanığına benzer şekilde eritem, ödem, vezikül ve bül şeklindedir. Ancak FAR da eritemli, kaşıntılı papül ve plaklar vardır. FR de direkt doku hasarı varken FAR da tip 4 gecikmiş hipersensitif patofizyolojide suçlanmaktadır. Histopatolojide FR de epidermal nekroz, eozinofilik keratinositlerle birlikte dermal ödem ve nötrofilik bir infiltrasyon vardır. FAR da ise spongiotik dermatit tablosu vardır. FR de ajana ilk maruz kalmadan sonra reaksiyon gelişirken FAR da 24-48 saat sonra reaksiyon gelişir (8). Olgumuzun klinik tablosunda fotoonikoliz, şiddetli ödem, kızamık ve ağrı olduğu için FR olarak değerlendirdik. Histopatolojik bulguların desteğiyle olgumuza doksisisikline bağlı FR tanısı koyduk.

FR de ilacın kesilmesi ve güneşe maruz kalma süresinin kısaltılması tedavide önemlidir. Şiddetli reaksiyonlarda bazen oral kortikosteroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar tercih edilebilir. Topikal olarak epitelizan ajanlarla beraber düşük ve orta potent kortikosteroidler kullanılabilir (9).

Doksisisiklin dermatoloji polikliniklerinde sıklıkla tercih edilen bir antibiyotiktir. Özellikle 150 mg ve üzerindeki dozlarda fototoksik etkisi başladığı için tedaviyi planlarken dikkatli olmak gerekir. Doksisisikline bağlı hem FR hem de fotoonikoliz gelişmesi nadir görülen bir klinik tablo olduğu için olguyu sunduk.

KAYNAKLAR

1. French LE, Prins C. Phototoxicity. Callen PJ, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, Schwarz T, Stingle G, Stone MS (eds). *Dermatology*. 2 nd ed. Spain: Mosby Elsevier, 2008:306-7.
2. Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:431-43.
3. Rabar D, Combemale P, Peyron F. Doxycycline-induced photoonycholysis. *J Travel Med* 2004;11:386-7.
4. Layton AM, Cunliffe WJ. Phototoxic eruptions due to doxycycline—a dose related phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:425-42.
5. Yong CK, Prendiville J, Peacock DL, Wong LT, Davidson AG. An unusual presentation of doxycycline-induced photosensitivity. *Pediatrics* 2000;106:13.
6. Bonnetblanc JM. Doxycycline. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:874-82.
7. Smith EL, al Raddadi A, al Ghamdi F, Kutbi S. Tetracycline phototoxicity. *Br J Dermatol* 1995;132:316-7.
8. Kutlubay Z, Sevim A, Engin B, Tüzün Y. Photodermatoses, including phototoxic and photoallergic reactions (internal and external). *Clin Dermatol* 2014;32:73-9.
9. Ozkol HU, Calka O, Karadag A, Akdeniz N, Bilgili S, Behcet L. Nine case series with phototoxic dermatitis related to *Chenopodium album*. *Hum Exp Toxicol* 2012;31:964-8.