



Deri Yama Testi ile Doğrulanmış Tenoksikamın Neden Olduğu Fiks İlaç Erüpsiyonu

Tenoxicam-Induced Fixed Drug Eruption Confirmed by Skin Patch Test

İnsu YILMAZ¹, Nuri TUTAR², Sevim YENİGÜN², Zuhâl ÖZER ŞİMŞEK², İnci GÜLMEZ²

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Department of Chest Diseases, Division of Immunology and Allergy, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Department of Chest Diseases, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

ÖZ

Oksikamlar ile fiks ilaç erüpsiyonu (FİE) oldukça nadirdir. Tenoksikam ile FİE ise birkaç olgu raporu şeklinde bildirilmiştir. FİE gelişen rezidüel lezyon üzerine, şüpheli ya da sorumlu ilaç ile deri yama testi uygulanması, sonuçları değişken olmakla birlikte FİE tanısı için son dönemlerde oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır. Altmış üç yaşındaki kadın olgumuzda, ranitidin ve tenoksikam kullanımından 3-4 saat sonra ellerinde ve dirseklerinde 3-5 cm çapında, kaşıntılı ve eritemli lezyonlar gelişmiş. Birkaç gün sonra aynı bölgeler vezikülobüllöz lezyonlar halini alarak, iki hafta sonra hiperpigmente alan bırakarak iyileşmiştir. Hastamızda deri yama ve provokasyon testleri sonrası tenoksikam ile FİE tanısı konfirme edilmiştir. Biz burada, tenoksikam ile nadir görülen büllöz FİE olgusunu ve bu olgularda deri yama testlerinin tanıya katkısını göstermeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Tenoksikam, fiks ilaç erüpsiyonu, deri yama testi

Geliş Tarihi: 18/07/2016 • **Kabul Tarihi:** 21/09/2016

ABSTRACT

Fixed drug eruption (FDE) with oxycams is very rare. FDE due to tenoxicam has been reported in several case reports. Skin patch test with the suspected or responsible drug is applied on sites of previous lesions developing with FDE. Recently, the test has been used quite often for diagnosis of FDE although results are variable. Our case was a 63-year-old woman who had developed itching and erythematous lesions 3-5 cm in size localized on her hands and elbows 3-4 hours after the intake of tenoxicam and ranitidine. The lesion became vesiculobullous a few days later. After two weeks, it resolved with hyperpigmentation. The diagnosis of tenoxicam-induced FDE was confirmed after applying patch and provocation tests. Here we described a case of bullous fixed drug eruption due to tenoxicam and we demonstrated the contribution of skin patch tests to the FDE diagnosis.

Key words: Tenoxicam, fixed drug eruption, skin patch test

Received: 18/07/2016 • **Accepted:** 21/09/2016

GİRİŞ

Fiks ilaç erüpsiyonunda tipik cilt bulguları, sorumlu ilacın her alınışından sonra aynı bölgede makül, papül, vezikül ya da büllöz değişimlerin görülmesi şeklindedir. FİE, genellikle yuvarlak ya da oval, sınırları belirgin, aniden ortaya çıkan ve birkaç gün içerisinde hiperpigmente alan

bırakarak iyileşen lezyonlarla karakterizedir (1,2). Hastalar tarafından etkilenen bölgede sıklıkla yanma ve kaşıntı ifade edilir. Müköz membran tutulumu ise çok nadir görülür (2,3).

Fiks ilaç erüpsiyonları çeşitli ilaçlarla ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında sıklıkla, asetilsalisilik asit, allopu-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

İnsu YILMAZ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
e-posta: insu2004@yahoo.com

rinol, antibiyotikler, antikonvülzanlar, ko-trimaksazol, flukonazol, dipiron, parasetamol, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, oral kontraseptifler, kininler ve sedatifler yer almaktadır (1,2). Tenoksikam ile FİE ise oldukça nadir rapor edilmiştir (3-5). Bu tip geç hipersensitivite reaksiyonu gösteren ilaç allerjisi olgularında deri yama testleri tam anlamıyla standardize olmamakla birlikte FİE tanısının doğrulanmasında oldukça yararlıdır.

Biz bu olguyu, tenoksikam ile FİE'nin nadir görülmesi nedeniyle ve aynı anda çoklu ilaç alıp FİE gelişen olgularda ayırıcı tanıda deri yama testlerinin etkinliğini göstermek amacıyla sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Altmış üç yaşında kadın hastaya üç ay önce ön kol fraktür cerrahisi sonrası tenoksikam (Oksamen-L® 20mg flakon, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş.) ve ranitidin (Ulcran® 50 mg flakon, Abfar İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.) tedavileri intravenöz (IV) olarak verilmiş. İlaçların ilk dozundan 3-4 saat sonra hastanın el bilekleri iç yüzünde, el dorsal yüzünde ve her iki dirsek ekstensör yüzlerinde 3-5 cm çapında, kaşıntılı ve eritemli lezyonlar gelişmiş. Bir gün sonra aynı bölgeler sulantılı ve vezikübüllöz lezyonlar halini alarak bir hafta sonra hiperpigmente alan bırakarak iyileşmiş. Bu öykü nedeni ile kliniğimize başvuran hastanın daha önceden bilinen bir ilaç hipersensitivite öyküsü mevcut değildi. İki ilacı birlikte kullanım öyküsü olması nedeniyle, öncelikle ranitidin ve tenoksikam ile deri yama testleri yapıldı.

Hasta onamı alındıktan sonra, her iki ilacın eczanede hazırlanmış olan %10'luk vazelin konsantrasyonları Finn Chamber® içine konularak, kutanöz ilaç reaksiyonlarında deri yama testi uygulama rehberlerine uygun olarak rezidüel hiperpigmente alanlara uygulandı (6). İkinci ve üçüncü gün test sonuçları değerlendirildi. Tenoksikam ile yapılan deri yama testinin 48. saatinde lezyon bölgesinde eritemli büllöz lezyon saptandı ve test sonucu +3 pozitif olarak yorumlandı (Şekil 1). Ranitidin deri yama testi ise negatifti. Yama testleri sonucuna göre ranitidin negatifliği ve tenoksikam pozitifliği dikkate alınarak, ranitidin IV ile provokasyon testi yapıldı. Ranitidin flakonun 3 saat ara ile 1/4 ve 3/4'lük dozları uygulandı. Test günü ve ertesi gün reaksiyon gözlenmeyen olguda ranitidin provokasyon test sonucu negatif kabul edildi. Bu nedenle FİE'den sorumlu ajanının tenoksikam olduğu doğrulanmış oldu. Oksikamlar arasındaki olası çapraz reaksiyon nedeni ile alternatif amaçlı ağrı kesici bulmak için nimesulid ile oral

provokasyon testi yapıldı. Nimesulid tabletin 3 saat ara ile 1/4 ve 3/4'lük dozlarını tolere eden hastada, provokasyon testinden bir gün sonra da herhangi bir reaksiyon gözlenmedi. Hasta ilaç kartı çıkartılarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Kutanöz ilaç reaksiyonlarının en sık görülen formları ürtiker, anjiyoödem, eritema multiforme, ekzantem ve fiks ilaç erüpsiyonlarıdır. FİE ise ilk kez 1894 yılında Brocq tarafından tanımlanmıştır (7,8). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda FİE immünopatogenezinde intraepidermal efektör hafıza CD8 T lenfositlerin lezyon gelişen bölgede yüksek oranda buldukları gösterilmiştir (9,10). Ayrıca, bu hücrelerin deri yama ya da provokasyon sonrası IFN- γ ve TNF- α üretimini arttırdıkları ve böylece epidermal hasara yol açarak lezyonun reaktivasyonuna neden oldukları saptanmıştır. Diğer yandan da anlamlı miktarda IL-10 üretiminine neden olan regülatör CD4 T lenfositlerinin aktif lezyonun olduğu bölgeye FİE rezolüsyonu için migrege oldukları gösterilmiştir (9,11).

Tenoksikam sıklıkla romatolojik hastalıklarda, artritlerde, vertebranın dejeneratif hastalıklarında ve ortopedik cerrahilerde kullanılan güçlü anti-inflamatuar etkileri olan analjeziklerdir ve çoğu hasta tarafından (%93) oldukça iyi tolere edilirler. En sık görülen istenmeyen ilaç etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir (%5.2), cilt üzerine olan etkileri (%0.6) ise oldukça nadirdir (12). Tenoksikam ile gelişen fiks ilaç erüpsiyonları da literatürde az sayıda olgu sunumları şeklinde rapor edilmiştir.



Şekil 1.
Tenoksikam ile deri yama testi.

Fiks ilaç erüpsiyonu, sorumlu ilacın her alınışından sonra aynı bölgelerde ortaya çıkan tekrarlayıcı lezyonlarla karakterize özgün bir ilaç reaksiyonudur. Tanısı iyi bir anamnez ve klinik özellikler temelinde konulur.

Deri yama, provokasyon testleri ve biyopsi ile de konfirme edilir. Olgumuzda da, önceki reaksiyondan kalan hiperpigmente alanlara FİE'den sorumlu olabilecek şüpheli ilaçlarla deri yama testleri uygulandı. Tenoksikam ile deri yama testi pozitifliğinin saptanması, ranitidin deri yama ve provokasyon testlerinin negatif olması, tenoksikam ile oral ya da IV provokasyon testi yapılmasını gerektirmeden FİE'den sorumlu ilacın tespit edilmesini sağladı.

Kütanöz ilaç reaksiyonlarında deri prik, intradermal testin erken ve geç okunması ya da yama testleri gibi deri testlerini yararı, ilaç erüpsiyonunun ve test edilecek olan ilacın özelliklerine göre değişiklikler gösterebilir (13,14). Yama testleri geç tip hipersensitivite reaksiyonu gösteren kütanöz ilaç reaksiyonlarının bazı paternlerinde tanıyı doğrulamada oldukça yardımcıdır. Pozitif yama testi sıklıkla makülopapüler ekzantem, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis ve FİE'de daha sık saptanmaktadır. Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizde ise daha az sıklıkta pozitiflik saptanmaktadır (15). İlaçlara bağlı gelişen FİE'lerde, deri yama testi pozitifliği saptanabilme potansiyeli nedeniyle, bu testler ayırıcı tanıda öncelikle tercih edilen tanı yöntemi olmalıdır.

Sonuç olarak, tenoksikam ile FİE nadirde olsa görülebilmektedir. Olgumuzda olduğu gibi birden fazla ilaç alımı ile ortaya çıkan FİE reaksiyonlarında, suçlu ilacı bulma adına yapılan deri yama testleri, ayırıcı tanıda kullanılabilecek güvenli bir tanı yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Rasi A, Khatami A. Unilateral non-pigmenting fixed drug eruption associated with cotrimoxazole. *Dermatol Online J* 2006;12:12.
2. Tavallae M, Rad MM. Fixed drug eruption resulting from fluconazole use: A case report. *J Med Case Rep* 2009;3:7368.
3. Montoro J, Díaz M, Genís C, Lozano A, Bertomeu F. Non-pigmenting cutaneous-mucosal fixed drug eruption due to piroxicam. *Allergol Immunopathol* 2003;31:53-5.
4. Ordoqui E, De Barrio M, Rodríguez VM, Herrero T, Gil PJ, Baeza ML. Cross-sensitivity among oxycams in piroxicam caused fixed drug eruption: Two case reports. *Allergy* 1995;50:741-4.
5. Ozkaya-Bayazit E. Independent lesions of fixed drug eruption caused by trimethoprim-sulfamethoxazole and tenoxicam in the same patient: A rare case of polysensitivity. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S102-4.
6. Barbaud A, Gonc,alo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
7. Jelvehgari M, Azimi H, Montazam H. Prevalence of cutaneous drug eruption in hospitalized patients: A report from Sina Hospital of Tabriz. *Iran J Dermatol* 2009;12:16-9.
8. Brocq L. Eruption érythématopigmentée fixe due à l'antipyrine. *Ann Dermat Syph* 1894;5:308-13.
9. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Teraki Y, Hayakawa J, Hayakawa K, Nuriya H, et al. Direct evidence for interferon-gamma production by effector-memory-type intraepidermal T cells residing at an effector site of immunopathology in fixed drug eruption. *Am J Pathol* 2002;161:1337-47.
10. Shiohara T, Mizukawa Y, Teraki Y. Pathophysiology of fixed drug eruption: The role of skin-resident T-cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:317-23.
11. Teraki Y, Shiohara T. IFN-gamma-producing effector CD8+ T cells and IL-10-producing CD4+ T cells in fixed drug eruption. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:609-15.
12. Ewald R, Roos U. Therapeutic experiences with tenoxicam. Results of an observational study of 18,976 patients. *Fortschr Med* 1990;108:682-6.
13. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
14. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209:209-16.
15. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234-6.