

Deri Yama Testiyle Doğrulanmış Setirizin ve Hidroksizin ile İlişkili Generalize Bullöz Fiks İlaç Erüpsiyonu

Generalized Bullous Fixed Drug Eruption Associated with Cetirizine and Hydroxyzine Demonstrated by Patch Test

Şafak Arslan, Levent Taşlı, Nida Kaçar, Şeniz Ergin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Özet

Fiks ilaç erüpsiyonu, neden olan ilaçların tekrar eden alımları sonucunda aynı bölgelerde, genellikle soliter eritematöz parlak ya da koyu kırmızı makül, ödematöz plak ya da bullöz lezyonlar ile karakterizedir. Yüzden fazla ilaç suçlanmakla birlikte özellikle tetrasiklinler, sülfonamidler, sulfonlar, penisilinler, barbitüratlar, fenolfitolein, pirazolonlar, aspirin, oral kontraseptifler ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. Alerjik rinit, ekzema, astım, ürtiker gibi pek çok hastalığın tedavisinde yaygın şekilde kullanılan setirizin, hidroksizin, loratadin, levosetirizin gibi antihistaminiklere karşı da fiks ilaç erüpsiyon gelişimi bildirilmiştir. Sorumlu ajanın ortaya çıkarılmasında deri yama testi, intradermal testler, deri prick testi ya da oral uyarı testleri kullanılabilir. Kırk üç yaşında erkek hasta alerjik rinit nedeniyle setirizin alımından yarım saat sonrasında ayak sırtlarından başlayarak tüm vücuda dağılan kaşıntılı yer yer su kabarcıkları içeren kızarıklıklar ile başvurdu. Döküntüleri başladıktan sonra hidroksizin kullanımıyla lezyonlarında artış olduğunu belirten hastanın öyküsünde 1 yıl önce de setirizin alımından sonra benzer yakınmalarının daha hafif bir şekilde olduğu öğrenildi. Deri bakısında vücutta yaygın eritemli, keskin sınırlı, yer yer bullöz makül ve plaklar gözlemlendi. Lezyonların gerilemesinden dört ay sonra sekiz farklı antihistaminikle yapılan deri yama testinde setirizin, levosetirizin ve hidroksizine karşı pozitiflik saptandı. (*Türkderm 2011; 45: 49-52*)

Anahtar Kelimeler: Fiks ilaç erüpsiyonu, setirizin, levosetirizin, hidroksizin

Summary

Fixed drug eruption (FDE) is characterized by solitary erythematous macules, edematous plaques and bullous lesions that occur at the same place with recurrent exposure to a drug. Though more than 100 drugs have been implicated in leading to FDE, this side effect is more commonly caused by tetracyclines, sulfonamides, sulfone, penicillins, pyrazolones, barbiturates, phenolphthalein, pirazones, aspirin, oral contraceptives and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. FDE occurrence has been reported in association with cetirizine, hydroxyzine, loratadine and levocetirizine, which are widely used in the treatment of allergic diseases, such as allergic rhinitis, eczema, asthma, urticaria. Patch, intradermal skin, prick tests or oral challenge test can be performed to identify the agent responsible for FDE. A 43-year-old male patient attended our outpatient clinic with itchy and erythematous rashes with sporadic blisters, starting from dorsum of his feet and spreading to other parts of his body, following oral intake of cetirizine for allergic rhinitis. He described that his eruptions exacerbated with hydroxyzine. Patient's history revealed that he had slightly suffered from the same cutaneous reactions one year ago, after oral administration of cetirizine. On physical examination, multiple, round, erythematoviolaceous, well-defined macules and plaques, with central blisters localized on the trunk, arms and legs were observed. Four months after the lesions regressed, patch test was performed to eight different antihistamines. The test was positive for cetirizine, levocetirizine and hydroxyzine. (*Turkderm 2011; 45: 49-52*)

Key Words: Fixed drug eruption, cetirizine, levocetirizine, hydroxyzine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Levent Taşlı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Dermatoloji Anabilim Dalı, Kınıklı, 20100 Denizli, Türkiye Tel: +90 258 444 07 28-2476 E-posta: mltaşli@yahoo.com
Geliş Tarihi/Received: 18.03.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.06.2010

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



Giriş

Fiks ilaç erüpsiyonu, neden olan ilaçların tekrar eden alımları sonucunda, aynı bölgelerde genellikle soliter eritematöz parlak ya da koyu kırmızı makül, ödematöz plak ya da büllöz lezyonların tekrarlaması ile karakterizedir. Her lokalizasyonda yerleşebilmekle birlikte en sık yüz, glans penis, ense ve sakral bölgede gözlenir¹. Sorumlu ilacın tekrar kullanımında lezyonlar aynı yerde tekrarlayabilir veya artabilir. Nadiren lezyonlar çok sayıda eritemli viyole yamalar ve büyük büller ile karakterize olan generalize büllöz fikse ilaç erüpsiyonuna dönüşür².

Sülfonamidler, tetrasiklinler, penisilinler, barbitüratlar, pirazolonlar, aspirin, oral kontraseptifler ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar başta olmak üzere 100'den fazla ilaçla ilişkili fikse ilaç erüpsiyonu bildirilmiştir³.

Bu olgu sunumunda, alerjik rinit tanısı ile takip edilen bir hastada deri yama testi ile doğrulanmış piperazin grubu antihistaminiklere karşı fikse ilaç erüpsiyonu sunulmaktadır.

Olgu

Kırk üç yaşında erkek hasta alerjik rinit nedeniyle setirizin alımından yarım saat sonrasında ayak sırtlarından başlayarak tüm vücuda dağılan kaşıntılı yer yer su kabarcıkları içeren kızarıklıklar ile polikliniğimize başvurdu. Döküntüleri başladıktan sonra hidroksizin kullanımıyla lezyonlarında artış olduğunu belirten hastanın bu dönemde antihistaminik dışında farklı ilaç kullanımı yoktu. Öyküsünde 1 yıl önce de setirizin alımından sonra benzer yakınmalarının daha hafif bir şekilde olduğu ve koyu renkli leke bırakarak kendiliğinden iyileştiği öğrenildi. Deri bakışında; bukkal mukozada 5 mm çapında erode alan, alt ekstremitelerde, sırt, gövde ön yüz, abdomen, üst ekstremitelerde, gluteal bölge, penis ve skrotumda çapı 1 ile 3 cm arasında değişen boyutlarda bazı alanlarda birleşme eğiliminde eritemli-viyole renkli keskin düzensiz sınırlı basmakla solmayan maküller ve yamalar vardı. Her iki alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere vücut genelinde yaygın keskin sınırlı, birleşme eğiliminde eritemli-viyole renkli bazı alanlarda büllöz makül ve plaklar gözlemlendi (Resim 1, 2). Ayırıcı tanı için yapılan histopatolojik incelemede, interface dermatit ile uyumlu papiller dermisde perivasküler mononükleer yangı hücresi infiltrasyonu, epidermisin bazal tabakasında yer yer vakuoler dejenerasyon tespit edildi. Hastanın şikayetlerinin ilaç alımından çok kısa bir süre sonra çıkması, özellikle oral mukoza, skrotum ve ekstremitelerde tutulumunun olması, lezyonların viyolemsi rengi ve çok sayıda büllöz lezyon içermesi, lezyonların postinflatuvar hiperpigmentasyon ile iyileşmesi nedeniyle hasta klinik olarak generalize büllöz fikse ilaç erüpsiyonu tanısı aldı.

Lezyonların gerilemesinden dört ay sonra sekiz farklı antihistaminik ile iki kez deri yama testi yapıldı. Toz haline getirilen ilaçlar %0,9'luk NaCl ile %10-20 oranında sulandırılarak sırtta eski lezyonlardan kalan hiperpigmente alana ve sağlam deriye uygulandı. Test sonucunda setirizin, levosetirizin ve hidroksizine karşı pozitiflik saptandı (Resim 3, 4).

Tartışma

Antihistaminiklerin topikal kullanımı kontakt ve fotokontakt dermatite neden olabilmektedir. Ancak sistemik kullanımları sonucu deri reaksiyonlarının gelişmesi son derece nadir gözlenir⁴. Alerjik rinit, ekzema, astım, ürtiker gibi pek çok hastalığın

tedavisinde yaygın şekilde kullanılan setirizin, hidroksizin, loratadin, levosetirizin gibi antihistaminiklere karşı fikse ilaç erüpsiyonu gelişimi bildirilmiştir^{1,3-17}. Sorumlu ajanın ortaya çıkarılmasında deri yama testi, intradermal testler, deri prick testi ya da oral uyarı testleri kullanılabilir¹⁸. Oral uyarı testi fikse ilaç erüpsiyonu tanısında altın standart olmasına rağmen ilk basamakta daha güvenli olan yama testi tercih edilmektedir. Çeşitli çalışmalar oral uyarı testleri ile yama testi arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermiştir^{19,20}. Fikse ilaç erüpsiyonlarının da içine alan kutanöz advers deri reaksiyonlarında deri yama testi ile %43'lere varan pozitif yanıt alınabilmektedir¹⁸. Fikse ilaç erüpsiyonunda deri yama testiyle eski lezyon üzerinde aktivasyon gözlenmesinde bellek spesifik T hücrelerinin rol oynadığı ileri sürülmektedir³. Yama testi özellikle çocuklarda ve yaygın büllöz fikse ilaç erüpsiyonlarının tanısında ilk basamakta uygulanmaktadır²⁰. Testin uygulanma şekli ile ilgili kesin bir standart bulunmamakta ve kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Şüpheli ilaçların su veya vazelin içinde %1-10 konsantrasyonda eski lezyonlardan kalan hiperpigmente alanlara uygulanması ve eğer negatif sonuç alınırsa dimetil sülfoksit ve etanol gibi alternatif taşıyıcılarla ve daha yüksek konsantrasyonlarda testin tekrarlanması önerilmektedir. Pozitif sonuç sıklıkla eski lezyon alanlarında oluşmakla birlikte nadiren sağlıklı deri alanlarında da gelişebilmektedir^{20,21}.



Resim 1. Yaygın, bazı alanlarda büller içeren eritemli plaklar



Resim 2. Ayak sırtında büllöz plak



Resim 3. Fiks ilaç erüpsiyonundan kalan pigmente makül üzerinde deri yama testi pozitifliği



Resim 4. Lezyonsuz alanda yapılan ikinci deri yama testinde 3 ve 8'de + (eritem, infiltrasyon), 4'te ise şüpheli +/- (hafif eritem)

Tablo 1. Literatürde setirizine bağlı geliştiği bildirilen kutanöz ilaç erüpsiyonları³⁻¹⁷

Yazar	Sorumlu ilaç	Klinik belirti	Oral provaskasyon (+)	Yama testi (+)
Stingeni ⁵ (1997)	Setirizin	Makülopapüler ve ürtikeryel erüpsiyon	Setirizine	Setirizin Etilendiamin* Dietilendiamin*
Karamfilov ⁶ (1999)	Setirizin	Ürtiker	Setirizin	-
Kranke ⁷ (2000)	Setirizin	Multifokal büllöz fiks ilaç erüpsiyonu	Yapılmamış	Setirizin
Calista ⁸ (2001)	Setirizin	Ürtiker	Setirizin	Yapılmamış
Assouère ⁹ (2002)	Setirizin, Hidroksizin	Fiks ilaç erüpsiyonu	Yapılmamış	Dimetilsülfoksit
Inamadar ¹⁰ (2002)	Setirizin	Fiks ilaç erüpsiyonu	Setirizin	Yapılmamış
Schroter ¹¹ (2002)	Setirizin	Ürtiker	Setirizin	-
Tela ¹² (2002)	Setirizin	Ürtiker	Setirizin Hidroksizin	Yapılmamış
Lew ³ (2004)	Setirizin, Hidroksizin	Generalize ekzematöz erüpsiyon, Ürtiker	Setirizine Hidroksizin	
Mahajan ¹³ (2005)	Setirizin Levosetirizin	Fiks ilaç erüpsiyonu	Yapılmamış	Yapılmamış
Cusano ¹⁴ (2006)	Setirizin, Levosetirizin	Generalize ekzematöz erüpsiyon	Yapılmamış	Etilendiamin*
Chang ¹⁵ (2007)	Setirizin	Ürtiker	Setirizin Hidroksizin	Yapılmamış
Cravo ⁴ (2007)	Setirizin	Fiks ilaç erüpsiyonu	Yapılmamış	Setirizine Hidroksizin Levosetirizin
Afanzo ¹⁶ (2009)	Setirizin	Anafilaksi	Yapılmamış	Yapılmamış
Inomata ¹⁷ (2009)	Setirizin Hidroksizin Feksofenadin Bepotastin Loratadin Ebastin Olopatazin	Ürtiker, Anafilaksi	Feksofenadin Bepotastin Loratadin	

*Etilendiamin ve dietilendiamin (piperazin halkası) setirizinin temel yapı taşlarıdır

Literatürde yer alan setirizinle ilişkili kutanöz ilaç erüpsiyonları Tablo 1 de özetlemiştir³⁻¹⁷. Yakın zamanda Cravo ve ark. setirizin tb kullanımı sonrası gövde, önkol ve el dorsalinde keskin sınırlı, eritemli viyolese renkli, ortası büllöz plakları olan ve fiks ilaç erüpsiyonu tanısı alan bir olgunun patch testinde setirizin, levosetirizin ve hidroksizine karşı pozitiflik bildirmiştir³.

Olgumuzda da deri yama testinde benzer kimyasal yapıya sahip piperazin derivativesi olan setirizin, levosetirizin ve hidroksizine karşı pozitiflik saptadık. Hastanın lezyonlarının yaygın olması ve şiddetli seyretmesi nedeniyle riskli olabileceği düşünülerek oral provakasyon testi uygulanmadı.

Bu olgu birçok immünolojik hastalıkta yaygın olarak kullandığımız antihistaminiklerin gözümüzden kaçabilen beklenmedik yan etkileri olabileceğini hatırlatması açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Pionetti CH, Kien MC, Alonso A. Fixed drug eruption due to loratadine. *Allergol Immunopathol* 2003;31:291-3
- Ada S, Yılmaz S: Ciprofloxacin-induced generalized bullous fixed drug eruption. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:511-2.
- Cravo M, Gonçalves M, Figueiredo A: Fixed drug eruption to cetirizine with positive lesional patch tests to the three piperazine derivatives. *Int J Dermatol* 2007;46:760-2
- Lew BL, Haw CR, Lee MH: Cutaneous drug eruption from cetirizine and hydroxyzine. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:6:953-6.
- Stingeni L, Caraffini S, Agostinelli D, Ricci F, Lisi P: Maculopapular and urticarial eruption from cetirizine. *Contact Dermatitis* 1997;37:249-50.
- Karamfilov T, Wilmer A, Hipler UC, Wollina U: Cetirizine-induced urticarial reaction. *Br J Dermatol* 1999;140:979-80.
- Kranke B, Kern T: Multilocalized fixed drug eruption to the antihistamine cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:988.
- Calista D, Schianchi S, Morri M. Urticaria induced by cetirizine. *Br J Dermatol* 2001;144:96.
- Assouère MN, Mazereeuw-Hautier J, Bonafé JL: Cutaneous drug eruption with two antihistaminic drugs of a same chemical family: cetirizine and hydroxyzine. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1295-8.
- Inamadar AC, Palit A, Athanikar SB, Sampagavi VV, Deshmukh NS: Multiple fixed drug eruptions due to cetirizine. *Br J Dermatol* 2002;147:1025-6.
- Schroter S, Damveld B, Marsch WC: Urticarial intolerance reaction to cetirizine. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:185-7.
- Tella R, Gaig P, Bartra J, Garcia-Ortega P: Urticaria to cetirizine. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:136-7.
- Mahajan VK, Sharma NL, Sharma VC: Fixed drug eruption: a novel side-effect of levocetirizine. *Int J Dermatol* 2005;44:796-8
- Cusano F, Ferrara G, Crisman G, Sarracco G, Zalaudek I, Argenziano G: Clinicopathologic features of systemic contact dermatitis from ethylenediamine in cetirizine and levocetirizine. *Dermatology* 2006;213:353-5.
- Chang YS, Kwon HS, Cho SH, Kim YY, Min KU: A case of urticaria induced by both hydroxyzine and cetirizine but not by levocetirizine. *Allergy* 2007;62:819-21.
- Afonso N, Shetgaonkar P, Dang A, Rataboli PV: Cetirizine-induced anaphylaxis: a rare adverse drug reaction. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:577-8.
- Inomata N, Tatewaki S, Ikezawa Z: Multiple H1-antihistamine-induced urticaria. *J Dermatol* 2009;36:224-7.
- Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, et al.: The use of testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58
- Ozkaya-Bayazit E: Topical provocation in fixed drug eruption due to metamizol and naproxen. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:419-22.
- Ozkaya E: Fixed drug eruption: state of the art. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:181-8.
- Shiohara T: Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:316-21.