

Leflunomid Tedavisine Bağlı Onikomikoz Benzeri Tırnak Değişikliği

Onychomycosis-Like Nail Deformity Caused by Leflunomide Treatment: Case Report

Emine SABANCILAR,^a
Engin ŞENEL^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıklar AD,
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çorum

Geliş Tarihi/Received: 17.02.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 11.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Emine SABANCILAR
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Çorum,
TÜRKİYE/TURKEY
dreminsabancilar@hotmail.com

ÖZET Leflunomid, romatoid artrit tedavisinde kullanılan antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkili oral olarak alınan yeni bir ilaçtır. Romatoid artrit tedavisinde hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç grubunda yer almaktadır. Romatoid artrit dışında birçok otoimmün hastalıkta da kullanıldığı bildirilmektedir. İlaça bağlı yan etkiler genellikle hafif, doz bağımlı ve geri dönüşlü olup, leflunomid güvenli bir immünsüpresandır. İlaç kesmeyi gerektiren en sık yan etkiler, gastrointestinal yakınmalardır. Literatürde dermatolojik yan etkileri olgu sunumları ile sınırlıdır. Çalışmamızda, romatoid artrit nedeni ile leflunomid kullanan, tedavi sırasında el tırnaklarında proksimal subungual hiperkeratoz, onikoliz, sarı-kahverengi renk değişikliği ve periungual eritem ile kandidal onikomikoz benzeri tırnak değişikliği olan bir hastayı literatürde daha önce raporlanmadığı için sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Dermatoloji; tırnak hastalıkları; leflunomid

ABSTRACT Leflunomide is a novel, effective antiproliferative, anti-inflammatory and immunomodulatory drug orally used to treat rheumatoid arthritis. It is located in the group of disease modifying antirheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. It has been reported to be used in the other certain autoimmune diseases besides rheumatoid arthritis. Leflunomide-related side effects are usually mild, dose-dependent, reversible and therefore it is a safe immunosuppressant. The most common side effects of the drug requiring drug-stopping are gastrointestinal complaints. Dermatological side effects in the literature have been reported as case series. Herein, we would like to present our case with candidal onychomycosis-like nail changes of proximal subungual hyperkeratosis, onycholysis, yellow-brown discoloration and periungual erythema since there is no similar case in the literature.

Key Words: Dermatology; nail diseases; leflunomide

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2014;24(1):32-4

Leflunomid (LEF), sentetik isoksazol derivativesidir. İn vitro olarak dihidroorotat dehidrogenaz enzim inhibisyonu ile primidin sentezini ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'nın üretimini baskılayarak antiproliferatif, antiinflamatuvar, immünmodülatör etkili antiromatik bir ilaçtır.¹⁻³ LEF'in yan etkileri, romatoid artrit tedavisinde sık kullanılan metotreksat ve diğer hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara göre fazla değildir. En sık gözlenen yan etkileri; baş ağrısı, bulantı ve kusma, diyare, deri döküntüsü ve karaciğer enzimlerinde yükselme olarak bildirilmektedir.^{4,5} Biz çalışmamızda, romatoid artrit nedeni ile LEF kullanan 74 yaşında kadın bir hastanın el tırnaklarında gelişen onikomikoz benzeri tır-

nak değişikliğini daha önce literatürde raporlanmadığı için sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Yetmiş dört yaşındaki kadın hasta, yaklaşık iki aydır el tırnaklarındaki değişiklikler nedeni ile dermatoloji polikliniğimize başvurdu. Hastanın anamnezinde romatoid artrit nedeni ile dört aydır LEF (Arava®, 20 mg/gün) kullandığı öğrenildi. LEF tedavisi öncesinde hastanın sistemik oral kortikosteroid ve salazoprin kullanım öyküsü vardı. Diğer sistem muayeneleri normal olan hastanın dermatolojik muayenesinde sol el 4., 5. ve sağ el 1., 2. tırnaklarda proksimal subungual hiperkeratoz, onikoliz, sarı-kahverengi renk değişikliği ve ağrısız periungual eritem mevcuttu (Resim 1). Ev hanımı olan, su ve deterjan ile sık temas öyküsü olmayan hasta tırnaklarındaki bu şikâyeti nedeni ile daha öncesinde herhangi bir tedavi almamıştı. Hastanın etkilenen el tırnağından 15 numaralı bisturi ile kazınarak alınan örnek önce %20'lik potasyum hidroksit (KOH) solüsyonu ile 20 dakika bekletildikten sonra direkt ışık mikroskobunda x10 ve x40 büyütmelemlerde incelendi. Mantar hiflerinin görülmemesi nedeni ile bu işlem etkilenen diğer tırnaklardan alınan örneklerde de üç kez tekrarlandı ve KOH incelemesi negatif olarak kabul edildi. Daha sonra hastanın etkilenen dört tırnağından da fungal kültür için örnek alındı ve sabouraud dekstroza agar ekilerek 21 gün bekletildi ve fungal üreme saptanmadı. Hastanın etkilenen

tırnak lezyonunun birinden alınan örnek Periyodik Asid-Schiff (PAS) boyası ile histopatolojik olarak incelendi ve mantar hif ya da sporlarına rastlanılmadı. Hastadan alınan kan örneklerinin laboratuvar incelemesinde kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid hormonları, serum demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin-B12, folat, eritrosit sedimentasyon hızı normal sınırlardaydı. Hastanın bu şikâyetleri Romatoloji kliniği ile konsülte edildi ve LEF tedavisi kesildi. Topikal mupiroisin pomad (2 kez/gün) ile tedavi verildi. Hastanın üç ay sonraki takibinde kliniğinde düzelme gözlemlendi. Tırnaklardaki bu değişikliklerin LEF tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü.

TARTIŞMA

LEF, ilk olarak 1999 yılında Gıda ve İlaç Dairesi tarafından romatoid artrit tedavisi için hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) olarak onaylanan antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkili yeni bir ilaçtır.⁶⁻⁸ LEF dihidrorotat dehidrogenaz enzim inhibisyonu ile primidin sentezini ve TNF- α 'nın üretimini baskıladığı için aynı zamanda psöriyatik artrit, kutanöz psöriyazis, Felty sendromu, Sjögren sendromu, Wegener granülomatosisi ve büllöz pemfigoid gibi diğer otoimmün hastalıklarda da kullanılabilir. ^{1-3,8,9}

LEF ile ilişkili yan etkiler hafif, doz bağımlı ve geri dönüşümlü olup, genel olarak güvenli bir immünsüpresandır.^{1,2} En sık ilaç kesmeyi gerektiren yan etkileri, gastrointestinal sisteme aittir.^{6,7} Literatürde bildirilen LEF'e bağlı ilaç kesmeyi gerektiren dermatolojik yan etkiler ise nadir olmakla birlikte, geri dönüşümlü alopesi, kutanöz nekroz ve bacak ülserasyonu, vaskülit, likenoid ilaç erüpsiyonu, subakut kutanöz lupus eritematozus, eritema multiform, DRESS sendromu, toksik epidermal nekroliz ve bir olguda dissemine kutanöz ve visseral Kaposi sarkomu olarak bildirilmiştir.^{7,10-24}

İlaça bağlı tırnak değişikliklerinde genellikle tırnakların birçoğu veya tamamı etkilenir. Tırnak değişiklikleri tedavinin başlanmasından bir-üç ay



RESİM 1: Sol el 4,5 ve sağ el 1, 2. tırnaklarda onikomikoz benzeri tırnak değişiklikleri.

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

sonra ortaya çıkar ve tedavinin kesilmesinden sonra kaybolur. Kemoterapötik ajanlar, sitotoksik özellikleri nedeni ile tırnak matriksi, tırnak yatağı, periungual alanlarda ve parmak kan damarlarında ilaca bağlı gelişen değişikliklerin (Beau çizgileri, onikomadezis, frajilite, pigmentasyon, onikolizis, paronişi, subungual hemoraji ve iskemi gibi vasküler değişiklikler) en sık nedenidirler.²⁵ Burada bizim hastamızın el tırnaklarında gelişen onikomikoz benzeri değişiklikler, LEF tedavisinin başlanmasından dört

ay sonra gelişti. LEF tedavisi kesildi. Topikal mupirocin tedavisi ile üç ay sonra gerilemeye başladı.

LEF kullanımına bağlı gelişen tırnak distrofisi şimdiye kadar literatürde bildirilmediği için bu olguyu raporlamayı uygun bulduk. Romatizmal şikâyetleri olan hastalarda gelişen onikomikoz benzeri tırnak değişikliğinde fungal izolasyon tespit edilmediğinde ve diğer laboratuvar bulguları normal bulunduğu LEF kullanımı sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Sanders S, Harisdangkul V. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Am J Med Sci* 2002;323(4):190-3.
- Wozel G, Pfeiffer C. [Leflunomide--a new drug for pharmacological immunomodulation]. *Hautarzt* 2002;53(5):309-15.
- Sehgal VN, Verma P. Leflunomide: dermatologic perspective. *J Dermatolog Treat* 2013;24(2):89-95.
- Hirohata S. [Efficacy of leflunomide]. *Nihon Rinsho* 2002;60(12):2357-63.
- Kellner H, Bornholdt K, Hein G. Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis--results of a prospective non-interventional study. *Clin Rheumatol* 2010;29(8):913-20.
- Bodur H. [Methotrexate and leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis]. *Turkish Journal of Rheumatology* 2006;21(2):60-6.
- Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(4):447-59.
- Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology* 2000;47(2-3):273-89.
- Boyd AS. Leflunomide in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):673-9.
- Knab J, Goos M, Dissemond J. Successful treatment of a leg ulcer occurring in a rheumatoid arthritis patient under leflunomide therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(2):243-6.
- Gros C, Delesalle F, Gautier S, Delaporte E. [Leflunomide-induced skin necrosis]. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135(3):205-8.
- McCoy CM. Leflunomide-associated skin ulceration. *Ann Pharmacother* 2002;36(6):1009-11.
- Holm EA, Balslev E, Jemec GB. Vasculitis occurring during leflunomide therapy. *Dermatology* 2001;203(3):258-9.
- Macdonald J, Zhong T, Lazarescu A, Gan BS, Harth M. Vasculitis associated with the use of leflunomide. *J Rheumatol* 2004;31(10):2076-8.
- Canonne-Courivaud D, Carpentier O, Dejobert Y, Hachulla E, Delaporte E. [Lichenoid drug reaction to leflunomide]. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(4):435-7.
- Elias AR, Tam CC, David-Bajar KM. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with leflunomide. *Cutis* 2005;76(3):189-92.
- Kerr OA, Murray CS, Tidman MJ. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with leflunomide. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(3):319-20.
- Gensburger D, Kawashima M, Marotte H, Kanitakis J, Miossec P. Lupus erythematosus with leflunomide: induction or reactivation? *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):153-5.
- Fischer TW, Bauer HI, Graefe T, Barta U, Einsner P. Erythema multiforme-like drug eruption with oral involvement after intake of leflunomide. *Dermatology* 2003;207(4):386-9.
- Marzano AV, Ramoni S, Del Papa N, Barbaresi M, Alessi E. Leflunomide-induced subacute cutaneous lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions. *Lupus* 2008;17(4):329-31.
- Pinto B, Dhir V, Krishnan S, Nada R. Leflunomide-induced DRESS syndrome with renal involvement and vasculitis. *Clin Rheumatol* 2013;32(5):689-93.
- Hassikou H, El Haouri M, Tabache F, Baaj M, Safi S, Hadri L. Leflunomide-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75(5):597-9.
- Jian X, Guo G, Ruan Y, Lin D, Li X. Severe cutaneous adverse drug reaction to leflunomide: a report of two cases. *Cutan Ocul Toxicol* 2008;27(1):5-9.
- Lee SY, Jo YM, Chung WT, Kim SH, Kim SY, Roh MS, et al. Disseminated cutaneous and visceral Kaposi sarcoma in a woman with rheumatoid arthritis receiving leflunomide. *Rheumatol Int* 2012;32(4):1065-8.
- Piraccini BM, Iorizzo M, Antonucci A, Tosti A. Drug-induced nail abnormalities. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(1):57-65.