

Amiodaron Tedavisine İkincil Kütanöz Hiperpigmentasyon

Cutaneous Hyperpigmentation Secondary to Amiodarone Treatment

Ela Ülkü KUTUCULAROĞLU¹,
Mustafa Gürkan KUTUCULAROĞLU², Murat ALPER³

ÖZET

Amiodaron, yaygın olarak kullanılan antiaritmik bir ilaçtır. Amiodaronun fotosensitivite, kütanöz hiperpigmentasyon, alopesi, ürtiker, Stevens-Johnson sendromu gibi pek çok kütanöz yan etkisi bulunmaktadır. Amiodarona bağlı fotosensitivite sık görülürken, bu yan etkilerden biri olan kütanöz hiperpigmentasyon nadir görülmektedir. Bu çalışmada, 3 yıldır tıbbi kontrol olmaksızın yüksek doz amiodaron tedavisi alan bir hastada gelişen kütanöz hiperpigmentasyon bildirilmiştir. Yapılan kan tetkiklerinde patolojik bir bulgu saptanmaz iken, alınan deri biyopsisinin histopatolojik değerlendirilmesinde dermiste sarı-kahverengi pigment granülleri izlenmiştir. Perl's ve Masson-Fontana boyaları kullanılarak melanin ve hemosiderin pigmentleri dışlanmıştır. İlaç kesildikten 3 ay sonra derideki renk değişikliklerinde azalma saptanmış olup, hastanın izlemi halen devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Amiodaron, hiperpigmentasyon

SUMMARY

Amiodarone is a widely used antiarrhythmic drug. Amiodarone has a number of cutaneous side effects such as photosensitivity, cutaneous hyperpigmentation, alopecia, urticaria, Stevens-Johnson's syndrome. Cutaneous hyperpigmentation, one of these side effects, is rarely seen, whereas amiodarone-induced photosensitivity is commonly observed. This article reports cutaneous hyperpigmentation developing in a patient treated with high-dose amiodarone for a period of 3 years with no any medical supervisions. No pathological finding has been determined in the blood tests conducted and yellowish-brown pigment granules have been observed in the dermis with regard to histopathological examination of skin biopsy performed. Melanin and hemosiderin pigments were excluded by employing Perl's and Masson Fontana stains. After 3 months from the interruption of drug, a decrease has been found in the skin discolorations and the patient follow-up is still going on.

Key Words: Amiodarone, hyperpigmentation

¹Uzm. Dr,
T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara
Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,
ANKARA

²Uzm. Dr,
Girne Asker Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
GİRNE, K.K.T.C.

³Doç. Dr,
T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim
ve Araştırma Hastanesi,
Patoloji Kliniği, ANKARA

İletişim Adresi:

Uzm. Dr. Ela Ülkü Kutucularoğlu
Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği,
Halil Sezai Erkut caddesi, Etlik,
Keçiören, 06010, ANKARA
Tel: 0 312 323 41 70
Mail: elatopcuoglu@yahoo.com

GİRİŞ

Amiodaron, yaygın olarak kullanılan bir antiaritmik olup, günümüzde paroksizmal supraventriküler taşikardi, ventriküler aritmi, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter gibi aritmilerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak pulmoner, kardiyak, hepatik, nörolojik ve gastrointestinal yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Yine tiroid disfonksiyonu, epididimit, korneal opasiteler ve deri yan etkileri de bilinmektedir (1,2).

Amiodaronun deri üzerinde fotosensitivite, kütanöz hiperpigmentasyon, alopesi, ürtiker, Stevens-Johnson sendromu gibi pek çok yan etkisi bulunmaktadır. Amiodarona bağlı fotosensitivite hastaların %50'sinden fazlasında görülürken, kütanöz hiperpigmentasyon ise yaklaşık %10'unda oluşmaktadır (3).

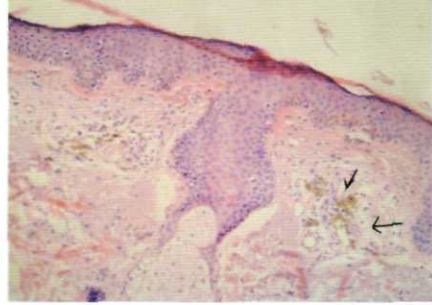
OLGU SUNUMU

Elli sekiz yaşındaki erkek hasta polikliniğimize yüzünde renk değişikliği nedeni ile başvurdu. Hastaya 3 yıl önce mitral kapak tamiri ameliyatı yapıldığı öğrenildi. Hastanın 3 yıldır 400 mg/gün amiodaron, 25 mg/gün spironolakton, 5 mg/gün nebivolol ve 0.25 mg/gün digoksin kullandığı ve tedavisinin düzenlenmesi için ameliyat sonrası kontrollere gelmediği tespit edildi. Yapılan dermatolojik muayenede tüm yüzde, özellikle burun üzeri ve malar bölgelerde mavi-gri renk değişikliği saptandı. Hastanın malar bölgesinde deri katlantı yerlerinde hiperpigmentasyon bulunmamaktaydı (Resim 1). Yapılan tetkiklerinde patolojik bir bulgu saptanmaz iken, hiperpigmente bölgeden alınan deri biyopsisinin histopatolojik değerlendirilmesinde epidermis normal olarak izlenirken, dermiste sarı-kahverengi pigment granülleri görülmüştür (Resim 2). Perl's ve Masson-Fontana boyaları kullanılarak melanin ve hemosiderin pigmentleri dışlanmıştır. İlaç kesildikten 3 ay sonra derideki renk değişikliklerinde azalma saptanmıştır.

Resim 1: Yüzde hiperpigmentasyon (mavi-gri renk değişikliği); tipik olarak deri katlantı yerleri korunmuştur.



Resim 2: Hiperpigmente bölgelerden alınan bir deri biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi; epidermis normal olup, dermiste sarı-kahverengi pigment granülleri (oklar) izlenilmektedir (H&E x200).



TARTIŞMA

Amiodaron, 1964 yılından beri antiaritmik ve koroner vazodilatör olarak kullanılan benzofuran türevi bir ilaçtır. Deride renk değişikliği, fotosensitivite, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, tiroid bezi fonksiyonlarında bozulma, korneal opasite, pulmoner fibrozis, kemik iliği süpresyonu ve ilaç etkileşimleri gibi pek çok yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkilerin çoğu doza bağımlıdır, ancak idiyopatik reaksiyonlar da bildirilmiştir (1,2,5).

Amiodaronun alopesi, ürtiker, Stevens-Johnson sendromu, fotosensitivite, mavi-gri renk değişikliği gibi dermatolojik yan etkileri bulunmaktadır (2,6,7). Fotosensitivite, amiodaron kullanan hastaların %30-57'sinde görülürken, kütanöz hiperpigmentasyon %1-10'unda ortaya çıkmaktadır (8-10).

Kütanöz hiperpigmentasyon; amiodaron kullanım süresine, dozuna ve ilacın metabolizmasına bağlıdır (11,12). Bizim hastamız kontrollere gitmediği için 3 yıl boyunca yüksek doz amiodaron (400 mg/gün) kullanmıştır. Mavi-gri renk değişikliği dermiste lipofuksin birikimine bağlı olarak gelişmektedir ve erkek cinsiyette daha fazla görülme eğiliminde olup, hastaların %1-3'ünde görülmektedir (13). Hiperpigmentasyonun patogenezinde fototoksitenin indüklediği ilaca bağlı lizozomal hasarın olduğu tahmin edilmekte olup, bu durum ışığa maruz kalan bölgelerdeki tutulumu açıklığa kavuşturmaktadır (11). Fototoksitenin klinik önemi deri katlantı yerlerinin korunduğu gün ışığına yüksek maruziyet olan yerlerdeki (malar bölgeler, burun gibi) hiperpigmentasyonun yoğun oluşu ile ortaya çıkmaktadır.

Cutaneous Hyperpigmentation Secondary to Amiodarone Treatment

Amiodaron indüklü hiperpigmentasyonda, hem sarımsı-kahverengi taneciklerin bulunduğu çok sayıda hücre tipleri hem de lenfositik dermatit birarada bulunmaktadır (14,15). Olgumuzun histopatolojik incelemesinde epidermis normaldi, ancak dermiste dağınık olarak bulunan hemosiderin ve melanin açısından negatif sarımsı-kahverengi pigment granülleri içeren makrofaj kümeleri gösterildi.

Klinik tablonun geri dönüşü için ilacın kesilmesinden sonra 12 ay geçmesi gerektiği bilinmektedir. Kütanöz fotosensitivite ve mavi-gri renk

değişikliğinin geç kaybolması, amiodaronun yağ ile ilişkili dokularda yüksek tutulumu nedeni ile vücuttan gecikmiş atılımına bağlanılmaktadır (3). Bizim hastamızda ise amiodaronun kesilmesinden 3 ay sonra lezyonlarda azalma görülmüş olup, hastanın takibi devam etmektedir.

Amiodaron yan etkileri sık ortaya çıkmasına rağmen, çoğu tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddette değildir. Tedavi başlanan hastaların yan etkiler açısından uyarılması ve yakından izlenmesinin gerekli olduğu bu olgu sunumuyla bir kez daha vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kang HM, Kang YS, Kim SH, Seong JK, Kang DY, Lee HY, Lee BS. Amiodarone-induced hepatitis and polyneuropathy. *Korean J Intern Med* 2007; 22: 225-229.
2. Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 138-145.
3. Blackshear JL, Randle HW. Reversibility of blue-gray cutaneous discoloration from amiodarone. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 721-726.
4. Yones SS, O'Donoghue NB, Palmer RA, Menage' Hdu P, Hawk JL. Persistent severe amiodarone-induced photosensitivity. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 500-502.
5. Burns KE, Piliotis E, Garcia BM, Ferguson KA. Amiodarone pulmonary, neuromuscular and ophthalmological toxicity. *Can Respir J* 2000; 7: 193-197.
6. Khanderia U, Jaffe CA, Theisen V. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clin Pharm* 1993; 2: 774-779.
7. Trif MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91: 507-511.
8. Haris L, McKenna WJ, Rowland E, et al. Side effects of long term amiodarone therapy. *Circulation* 1983; 67: 45-51.
9. Haris L, McKenna WJ, Rowland E, Krikler DM. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983; 106: 916-921.
10. Reingardene DI, Zhilene VI. Dermatological adverse reactions of amiodarone. *Kardiologia* 2005; 45: 27-30.
11. Alinovi A, Reverberi C, Melissari M, Gabrielli M. Cutaneous hyperpigmentation induced by amiodarone hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 563-566.
12. Kounis NG, Frangides C, Papadaki PJ, Zavras GM, Goudevos J. Dose-dependent appearance and disappearance of amiodarone-induced skin pigmentation. *Clin Cardiol* 1996; 19: 592-594.
13. Enseleit F, Wyss CA, Duru F, Noll G, Ruschitzka F. Images in cardiovascular medicine. The blue man: amiodarone-induced skin discoloration. *Circulation* 2006; 113: 63.
14. Fitzpatrick JE. New histopathologic findings in drug eruptions. *Dermatol Clin* 1992; 10: 19-36.
15. Başar I, Aydemir EH. Cutaneous adverse effects of cardiovascular drugs. *Cerrahpaşa J Med* 1999; 30: 286-297.