

## بثورات دارویی ثابت Fixed Drug Eruption: بررسی توصیفی ۱۰۰ بیمار

دکتر عباس رائی<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا تقی زاده<sup>۲</sup>

۱- استادیار، ۲- دستیار، گروه بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی ایران

**زمینه و هدف:** Fixed drug eruption (FDE) یکی از انواع بثورات دارویی است که سبب ابتلای پوست یا مخاط می‌شود و پس از مصرف مجدد دارو در همان محل (محل‌های) قبلی عود می‌کند. این مطالعه با هدف تعیین ویژگی‌های بالینی و عوامل ایجادکننده FDE صورت گرفت.

**روش اجرا:** این مطالعه توصیفی case-series روی یک صد بیمار مبتلا به FDE صورت گرفت که به درمانگاه سرپایی پوست بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تهران در عرض مدت شش سال مراجعه کرده بودند. تشخیص اولیه FDE بر اساس یافته‌های بالینی انجام می‌شد که پس از بهبود کامل ضایعه اولیه با باقی ماندن پیگمانتاسیون قهوه‌ای رنگ در پوست همراه بود. برای تایید تشخیص، از تست تشخیصی challenge test به شکل مصرف خوراکی دوز واحد از داروی مورد نظر با مقدار کم استفاده شد که با ظهور مجدد ضایعه در مکان قبلی همراه بود.

**یافته‌ها:** بیشترین موارد ناشی از حساسیت به داروهای کوتریموکسازول و کدئین بود که ۸۸٪ و ۳٪ را شامل می‌شد. شایع‌ترین محل بروز FDE در بیماران مذکر، ناحیه گلنس آلت تناسلی و در بیماران مؤنث پوست تنه و قفسه سینه بود که به ترتیب در ۵۷/۷٪ افراد مذکر و ۴۸/۳٪ افراد مؤنث مورد مطالعه دیده شد. در یک مورد از بیماران، حساسیت به چند دارو به شکل حساسیت به کوتریموکسازول، کدئین و تتراسیکلین مشاهده شد که پس از بهبود ضایعه‌های اولیه مجدداً با تجویز انفرادی هر کدام از سه دارو، ضایعه‌ها در همان محل اولیه بروز کردند. بسیاری از بیماران به طور هم زمان داروی استامینوفن هم مصرف می‌کردند ولی موردی از حساسیت به این دارو اثبات نشد. **نتیجه گیری:** کوتریموکسازول شایع‌ترین داروی عامل FDE است. **واژه‌های کلیدی:** بثورات دارویی، کوتریموکسازول، بدون پاسخ

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۴؛ دوره ۸ (۵): ۲۵۳-۲۵۷

دریافت مقاله ۱۳۸۲/۱۱/۱۹ اعلام قبولی: ۸۴/۲/۱

### مقدمه

سبب ایجاد این بیماری می‌شود اگرچه مواردی از بروز ضایعه‌های متعدد و غیروابسته به هم (independent lesions) در اثر مصرف بیش از یک دارو هم گزارش شده است (۲). پس از بروز FDE یک دوره پاسخ ندادن (refractory period) گزارش شده

Fixed drug eruption (FDE) یکی از انواع بثورات دارویی است که مشخصه آن بروز مجدد ضایعه در همان محل (محل‌های) قبلی به دنبال مصرف مجدد همان دارو است. ممکن است که محل‌های ابتلا پس از تکرار مصرف دارو افزایش یابد (۱). به طور معمول فقط یک دارو

مؤلف مسوول: دکتر عباس رائی - تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بخش پوست

پست الکترونیک: abbasrasi@yahoo.com

تشخیص FDE قطعی تلقی شد. بیماران دارای ضایعه‌های شبیه اریتم مولتی فورم، TEN، آگزمایی یا کهری از مطالعه خارج شدند. در این مطالعه challenge test با نصف قرص کوتریموکسازول کودکان (۵۰ میلی گرم سولفامتوکسازول همراه ۱۰ میلی گرم تری متوپریم)، کیسول ۲۵۰ میلی گرمی تتراسایکلین، نصف قرص کدئین (۷/۵ میلی گرم) صورت گرفت. برای درمان بیماران، پماد کلونبازول موضعی، سه بار در روز تجویز شد که در عرض ۳ تا ۱۰ روز بهبودی کامل را به دنبال داشت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS و برای بررسی ارتباط بین متغیرها از آزمون‌های Fisher's exact و chi-square استفاده شد.

#### یافته‌ها

از میان ۲۵۹۷۴ بیماری که در مدت ۶ سال به صورت سرپایی به درمانگاه پوست ارجاع داده شده بودند، ۱۰۰ بیمار (۷۱ مرد و ۲۹ زن) دارای پلاک قرمز رنگ ادم‌دار که پس از بهبود، پیگمانتاسیون قهوه‌ای از آن باقی می‌ماند و در challenge test بیماری آنان مورد تأیید قرار گرفته بود به عنوان مورد قطعی FDE تلقی شدند.

میانگین سنی بیماران فوق  $31/9 \pm 14/2$  سال (حداقل ۲ و حداکثر ۶۷ سال) بود. کوتریموکسازول در ۸۸ نفر، کدئین در سه نفر، ایبوپروفن و مترونیدازول هر کدام در دو بیمار، امپرازول، گلی بنکلاماید، تتراسایکلین و کلیدینیوم سی هر کدام در یک بیمار مسوول FDE شناخته شدند. تنها بیماری که دارای حساسیت به مصرف هم زمان سه داروی کدئین، تتراسایکلین و کوتریموکسازول بود در challenge test به هر سه این داروها واکنش نشان داد. بیش تر بیماران مورد مطالعه، مصرف هم زمان استامینوفن را با داروهای بالا ذکر می‌کردند ولی در بررسی‌ها، هیچکدام از آنان به این دارو حساسیت نداشتند.

است که در این دوره مصرف مجدد دارو سبب بروز ضایعه نمی‌شود (۱). بروز مجدد ضایعه پس از مصرف دارو با فاصله سی دقیقه تا هشت ساعت روی می‌دهد و به شکل پلاک‌های گرد یا بیضی، به رنگ قرمز همراه با ادم است که به تدریج رنگ آن‌ها متمایل به بنفش و قهوه‌ای می‌شود و در مواردی هم ممکن است ضایعه تاوولی دیده شود (۱). ممکن است ضایعه FDE علاوه بر پلاک قرمز رنگ دارای ادم، به حالت شبه سرخکی (morbilliform)، کهری، آگزمایی، شبیه اریتم مولتی فورم یا شبیه به toxic epidermal necrolysis (TEN) باشد (۳،۴). ضایعه‌های FDE در پوست نواحی انتهایی اندام‌ها و ناحیه دستگاه تناسلی و اطراف مقعد شایع تر است (۱). ممکن است مخاط دهان به تنهایی یا همراه با پوست، مبتلا شود (۵). پس از بهبود ضایعه اولیه پیگمانتاسیون قهوه‌ای رنگ باقی می‌ماند که امکان دارد ماه‌ها تداوم داشته باشد (۱). مواردی از FDE بدون باقی ماندن پیگمانتاسیون، پس از مصرف داروهای *tiopental*، *hydrochloride*، *tetrahydrozoline* و *pseudoephedrine* گزارش شده است (۶).

این بررسی به منظور تعیین خصوصیات بالینی و عوامل دارویی ایجاد کننده FDE صورت گرفت.

#### روش اجرا

این مطالعه توصیفی case-series روی بیمارانی صورت پذیرفت که با تشخیص اولیه FDE به درمانگاه پوست بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تهران ارجاع داده شده بودند. آن دسته از بیمارانی که برای اولین بار دچار FDE شده بودند بعد از اخذ شرح حال و معاینه بالینی وارد مطالعه شدند. تأیید تشخیص بیماری با تجویز مجدد دوز واحد داروی مشکوک با مقدار کم صورت گرفت (challenge test) که با بروز مجدد ضایعه،

حداقل ابتدای مخاط می‌شوند. ناپروکسن عمدتاً سبب بروز ضایعه در نواحی صورت و لب‌ها می‌شود. تتراسایکلین و کوتریموکسازول عمدتاً سبب ابتدای گلانسن پنیس می‌شوند و پیرازولون موجب بروز FDE در مخاط و لب‌ها با حداقل درگیری در تنه و اندام‌ها می‌شود در حالی که دیپیرین، آسپیرین و استامینوفن عامل بروز FDE در تنه و اندام‌ها بدون ابتدای مخاط و لب‌ها هستند.

برای تأیید تشخیص FDE، روش‌های topical provocation test و oral provocation test (۹ و ۱۰) پیشنهاد شده است. در بررسی‌های متعدد مشخص شد که حساسیت topical provocation test برای تشخیص FDE کم‌تر از ۱۰۰٪ است و امکان دارد در مواردی نتایج منفی کاذب نیز دیده شود. در یک بررسی روی FDE ناشی از فلوکونازول topical provocation test نتایج مطلوب به همراه داشته است (۹). در حالی که در یک بررسی دیگر، FDE به دنبال مصرف naproxen انجام topical provocation با نتایج منفی کاذب همراه بوده است (۱۰).

oral provocation test حساس‌ترین روش توصیه شده برای تأیید تشخیص FDE است که انجام آن به دلیل احتمال بروز واکنش‌های ژنرالیزه محدود است.

در این مطالعه، تأیید تشخیص FDE با تجویز مقادیر حداقل دارو با دوز منفرد به بیماران و بروز مجدد ضایعه در محل اولیه صورت گرفت. شایان ذکر است این که موردی از افزایش تعداد ضایعه‌ها (نسبت به مصرف دارو در بار اول) دیده نشد و در تمام موارد ضایعه جدید کاملاً محدود به همان موضع اول بود که مصرف پماد موضعی کلوتنازول، سبب جلوگیری از گسترش ضایعه و بهبود کامل آن در عرض ۱۰-۳ روز شد. یک بیمار با پلاک منفرد پوستی و سابقه مصرف سه دارو (polysensitivity) بررسی و مشخص شد که با تجویز هر کدام از سه دارو به

۱ تا ۱/۵ ساعت بعد از انجام challenge test بیماران در محل ضایعه اولیه دچار خارش یا سوزش می‌شدند که به تدریج در عرض ۸ تا ۱۲ ساعت ادم و قرمزی هم در محل ضایعه اولیه ظاهر می‌شد.

پوست دستگاه تناسلی شایع‌ترین محل بروز ضایعه FDE در مردان بود به طوری که ۵۷/۷٪ ضایعه‌های مردان در این ناحیه دیده شد. در اغلب این موارد ضایعه به گلنس محدود و در موارد کمی به تنه آلت تناسلی گسترش یافته بود. در زنان، شایع‌ترین محل درگیری تنه و قفسه سینه بود (۴۸/۳٪). اختلاف بین محل درگیری در مردان و زنان به لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ).

در ۶ نفر از بیماران ضایعه FDE روی لب‌ها، به خصوص محدود به حاشیه لب بود. رابطه معنی‌داری بین نوع داروی مصرفی و محل ضایعه به دست نیامد ( $P > 0/05$ ).

## بحث

در این مطالعه شایع‌ترین داروی عامل FDE کوتریموکسازول بود. بسیاری از داروها ممکن است سبب بروز FDE شوند. در یک بررسی روی یکصد و سیزده بیمار (۷)، کوتریموکسازول بیش‌ترین شیوع را به خود اختصاص داده است (۳/۴۶٪) و پس از آن به ترتیب تتراسایکلین (۱۵/۹٪)، pyrazolones (۱۴/۲٪)، sulphadiazine (۱۲/۴٪)، dipyrine (۹/۳٪)، acetaminophen (۷/۹٪) و آسپیرین (۱/۷٪) قرار دارند. در مطالعه دیگر (۸) مصرف کوتریموکسازول عامل ۷۵٪ موارد FDE بوده و پس از آن به ترتیب naproxen (۱۲/۵٪)، dipyrine (۹/۵٪)، dimenhydrinate (۱/۵٪) و استامینوفن (۱/۵٪) قرار داشتند.

در مورد بعضی از داروها که سبب FDE می‌شوند، نمای بالینی اختصاصی توصیف شده است (۸). به عنوان نمونه سولفونامیدها سبب بروز FDE در لب‌ها، اندام‌ها و

پوشش در قرض ضدبارداری خوراکی سبب بروز FDE شد که با مصرف مجدد دارو EDE به شکل دوره‌ای هر سه ماه یک بار بروز می‌کرد. در بررسی حاضر موردی از دوره‌ی بدون پاسخ دیده نشد و در تمام موارد تجویز مجدد دارو پس از بهبود ضایعه اولیه (که با باقی ماندن پیگمانتاسیون قهوه‌ای همراه بود) سبب بروز FDE شد. در این بررسی مشخص شد که مصرف مجدد دارو به شکل دوز واحد و با حداقل مقدار در همان محل اولیه سبب عود FDE می‌شود و عامل بروز ضایعه در سایر نواحی و افزایش تعداد آن‌ها نخواهد شد و عود ضایعه هم به خوبی با درمان موضعی قابل کنترل است. این نتیجه‌گیری در پاره‌ای از موارد کاربرد دارد. به عنوان نمونه بروز FDE در بیماری که چند دارو را به طور هم زمان مصرف می‌کند سبب اشکال در تشخیص داروی مسوول می‌شود. در این گونه موارد می‌توان تمام داروهای بیمار را به طور موقت قطع و با مصرف هر کدام از داروها به شکل دوز واحد و در حداقل مقدار، داروی مورد نظر را یافت و بیمار را فقط از مصرف آن دارو منع کرد. در این مطالعه در تمام بیماران، پس از بهبود ضایعه FDE، پیگمانتاسیون قهوه‌ای در موضع برای ماه‌ها تداوم داشت که این یافته تأکید مجددی بر ارزش پیگمانتاسیون برای تأیید تشخیص بالینی FDE است.

تنهایی، عود ضایعه کاملاً محدود به همان موضع اولیه بود. polysensitive FDE نادر است و به شکل بروز مجدد FDE پس از مصرف داروهایی است که از نظر شیمیایی با هم شباهت ندارند (۱۱). در موارد polysensitivity (پس از مصرف داروی آلترناتیو) ممکن است ضایعه مجدد در همان موضع اولیه (lesion dependent) یا در محل جدید (independent lesion) ایجاد شود. بروز independent lesion هم‌زمان با مصرف داروی آلترناتیو، دخالت یک مکانیسم site specific-antigen specific در بروز FDE را مطرح می‌کند (۱۱). در بررسی حاضر یک مورد poly sensitive FDE از نوع dependent lesion دیده شد که عود ضایعه با مصرف داروی آلترناتیو محدود به محل اولیه بود. در بررسی‌های قبلی شیوع FDE به دنبال مصرف استامینوفن ۷/۹٪ و ۱/۵٪ (۷۸) بوده است. در مطالعه حاضر روی بیماران ایرانی (به دلیل سهولت دسترسی به استامینوفن) موارد زیادی از مصرف هم زمان این دارو با سایر داروها دیده شد ولی موردی از FDE به دلیل مصرف استامینوفن به اثبات نرسید. در بررسی‌های قبلی (۱) مواردی از دوره‌ی پاسخ ندادن (refractory period) گزارش شده است که در این زمان تجویز مجدد دارو سبب بروز FDE نمی‌شود. در یک گزارش جدید (۱۲) مصرف نوعی رنگ سبز به عنوان

## References

- 1-Breathnach SM. Drug reactions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). Rook's textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science Publication; 2004: 73.28-73.30.
- 2-Kivity S. Fixed drug eruption to multiple drugs: Clinical and laboratory investigation. Int J Dermatol 1991; 30: 149-51.
- 3-Sowden JM, Smith AG. Multifocal fixed drug eruption mimicking erythema multiform. Clin Exp Dermatol 1990; 15: 387-88.
- 4-Baird BJ, De Villez RL. Widespread bullous fixed drug eruption mimicking toxic epidermal necrolysis. Int J Dermatol 1988; 27: 170-74.
- 5-Jain VK, Dixit VB, Archana. Fixed drug eruption of the oral mucous membrane. Ann Dent 1991; 50: 9-11.

- 6-Alanko K, Kanerval L, Mohell-Talolahti B, et al. Nonpigmented fixed drug eruption from pseudoephedrine. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 647-48.
- 7-Thankappan TP, Zachariah J. Drug-specific clinical pattern in fixed drug eruptions. *Int J Dermatol* 1991; 30: 867-70.
- 8-Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Drug related clinical pattern in fixed drug eruption. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 288-91.
- 9-Hekkila H, timonen K, Stubb S. Fixed drug eruption due to fluconazole. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 883-84.
- 10- Ozkaya-Bayazit E. Topical provocation in fixed drug eruption due to metimazole and naproxen. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 419-22.
- 11-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: 102-04.
- 12-Ritter SE, Meffert J. A refractory fixed drug reaction to a dye used in an oral contraceptive. *Cutis* 2004; 74: 243-44.