

Manuscript Type: Case Report

DOI: 10.5152/kd.2018.58

Tenofovir Disoproksil Fumarata Bağlı Olası Nadir Bir Yan Etki: Yüksük Tırnak

A Possible Rare Side Effect Due to Tenofovir Disoproxil Fumarate: Nail Pitting

Nuran Sarı

Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Klinięi, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Sarı N. [A possible rare side effect due to tenofovir disoproxil fumarate: nail pitting]. *Klimik Derg.* 2018; DOI: 10.5152/kd.2018.58. Turkish.

İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı 2018 (22-25 Mart 2018, Ankara)'nde bildirilmiştir.

Presented at World of Infection Workshop 2018 (22-25 March 2018, Ankara).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Nuran Sarı, Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Klinięi, Ankara, Türkiye

E-posta/E-mail: nuran_sari2003@yahoo.com

(Geliş / Received: 7 Haziran / June 2018; Kabul / Accepted: 5 Eylül / September 2018)

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Sarı N. [A possible rare side effect due to tenofovir disoproxil fumarate: nail pitting]. *Klimik Derg.* 2018; DOI: 10.5152/kd.2018.58.

© Copyright 2018 by Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Available on-line at www.klimikdersisi.org

Özet

Hepatit B infeksiyonu dünya genelinde morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir halk sağlığı problemidir. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), 2001 yılında insan immün yetmezlik virusu (HIV), 2008 yılında kronik hepatit B infeksiyonunda kullanılmak üzere bir nükleotid analogu olarak onaylanmış tenofovirin ön ilacıdır. Son yıllarda kronik hepatit B tedavisinde yaygın kullanılan genetik bariyeri yüksek, güvenilir, potent bir antiviral ilaçtır. Bulantı, kusma, hipofosfatemi, kreatinin artışı, laktik asidoz, dermatit gibi yan etkiler görülebilmektedir. Literatürde TDF kullanımına bağlı yüksük tırnak yan etkisine rastlanmamıştır. TDF tedavisi, yan etki nedeniyle nadiren değiştirilmektedir. Bu makalede TDF kullanımına bağlı bulantı ve yüksük tırnak nedeniyle altıncı ayda tedavisi değiştirilen bir kronik hepatit B olgusu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Tenofovir, yan etkiler, yüksük tırnak.

Abstract

Hepatitis B infection is a public health problem that causes significant morbidity and mortality worldwide. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is a prodrug of tenofovir that has been approved as a nucleotide analogue for use in HIV infection in 2001 and in chronic hepatitis B infection in 2008. In recent years, it has been widely used for chronic hepatitis B treatment and is a safe and potent antiviral drug that has high genetic barrier. The side effects can include nausea, vomiting, hypophosphatemia, increase in creatinine, lactic acidosis dermatitis. Nail pitting as a side effect due to the use of TDF has not been found in the literature. The TDF therapy is rarely changed due to side effects. A case of chronic hepatitis B is presented in this article in which treatment was changed due to nail pitting and nausea in the sixth month of TDF treatment.

Key Words: Tenofovir, adverse effects, nail pitting.

Giriş

Dünyada iki milyar kişinin hepatit B virusu (HBV) ile karşılaşmış olduğu ve 400 milyon civarı kronik HBV hastası olduğu bildirilmektedir (1-2). Hepatit B tedavi edilmeyen olgularda kronikleşme, siroz ve kanser gelişimi gibi ciddi durumlara yol açabilmektedir (1-3). Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) hepatit B ve HIV tedavisinde kullanılan nükleotid adenin analogudur. HBV, DNA polimeraz aktivitesini inhibe ederek viral genom replikasyonunu engellemektedir (2). TDF güncel rehberlerde kronik hepatit B tedavisinde ilk seçenek oral antiviral olarak yer almaktadır (3,4). Genetik bariyeri yüksek, potent ve güvenilir bir ilaçtır. Uzun süreli kullanımlarda bulantı, kusma, kreatinin artışı, laktik asidoz gibi yan etkilere neden olabilmektedir (2,4-6). Dermatolojik olarak kaşıntı, döküntü, vaskülit gibi yan etki bildirimleri de bulunmaktadır (7-9). Yüksek tırnak sıklıkla psöriazis, egzama, liken planus, alopesia areata, sarkoidoz, dermatomyozit gibi dermatolojik ve otoimmün hastalıklarda görülebilmektedir (10-12). Bu sunumda TDF tedavisinin ikinci ayında yüksek tırnak gelişen ve yüksek tırnak açısından başka bir risk faktörü saptanamayan bir kronik hepatit B olgusu paylaşılmıştır.

Olgu

Kronik hepatit B tanısıyla takip edilen 65 yaşında kadın hastanın serolojik tetkiklerinde; HBsAg pozitif, anti-HBe pozitif, HBeAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, delta antikoru negatif, anti-HBs negatifti. Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, α -fetoprotein, kanama parametreleri normal sınırlarda, serum HBV-DNA değeri 1.8×10^5 kopya/ml saptandı. Karaciğer ultrasonografisinde grade 1-2 hepatosteatoz mevcuttu. Yapılan karaciğer iğne aspirasyon biyopsisinde histolojik aktivite indeksinin 7, fibroblastik evrenin 2 olduğu görüldü. Hastaya TDF tedavisi başlandı. Tedavinin birinci ayında HBV-DNA negatifleşti. Üçüncü ay kontrolü sırasında hasta sağ el iki, üç ve beşinci parmak tırnaklarında bir aydır nokta tarzında çukurlaşmalar olduğundan şikayet etti (Resim 1).



Resim 1. TDF tedavisinin 3. ayında sağ el 2, 4, 5. parmakta yüksük tırnak.

Anamnezde kronik bir hastalık, ilaç kullanımı ve farklı bir travmaya maruz kalma öyküsü olmayan hastanın serum kalsiyum, demir, çinko, albümin, protein, vitamin D değerleri normal sınırlarda saptandı. Dermatoloji konsültasyonunda hastanın deterjan temasından kaçınması, protein ve kalsiyumdan zengin beslenmesi, nemlendirici kullanması, lezyonların kullanmakta olduğu ilaca bağlı olabileceği göz önünde bulundurularak, tedavinin mümkünse değiştirilmesi önerildi. Türkiye farmakovijilans merkezine, yan etki bildirimi yapıldı. Tedavi değişikliği açısından hastayla görüşüldü ancak tedaviye yanıt alınmış olması ve ciddi rahatsızlık vermemesi nedeniyle tedavi değiştirilmedi. Farklı bir TDF ticari preparatına geçilerek üç aylık aralarla kontrole çağrıldı. Altıncı ay kontrolünde lezyonlarda değişiklik olmaması, şişkinlik ve bulantı şikayetlerinin eklenmesi üzerine hastanın isteğiyle TDF tedavisi kesilerek entekavir 0.5 mg/gün tedavisine geçildi. Entekavir tedavisinin üçüncü ayında beşinci parmak tırnağındaki noktasal çukurlaşmalarda belirgin, iki ve üçüncü parmak tırnaklarındakilerde kısmi düzelme görüldü (Resim 2). Hastanın izlemine devam edilmektedir.



Resim 2. Entekavir tedavisinin 3. ayında tırnakların görünümü.

İrdeleme

Tenofovir disoproksil fumarat kronik hepatit B tedavisinde 10 yıldır kullanılmaktadır. Tedavinin en büyük avantajı son yıllarda kullanım sıklığının artmış olmasına rağmen henüz ilaç direncinin tanımlanmamış olmasıdır. Gebelik kategorisi B olup, güncel rehberlerde yüksek viremili gebelerde anneden bebeğe geçişi önlemek için son trimesterde kullanılması önerilmektedir (3,15). HBeAg-pozitif, viral yükü yüksek 45 gebenin değerlendirildiği retrospektif bir incelemede, anneden bebeğe geçişi önlemede etkili bulunmuş ve bebek izlemlerinde anlamlı bir yan etkiye rastlanmamıştır (16). Kalp, karaciğer, böbrek nakli yapılan hastalarda da tenofovir tedavisi etkili ve güvenli bulunmuştur (17).

Tüm hasta gruplarında güvenli, potent, yüksek genetik bariyerli bir ilaç olmasına rağmen yan etki nedeniyle tedavi kesilmesi veya değiştirilmesi gerekebilmektedir. Yan etkileri diğer oral antiviral ajanlarla karşılaştırıldığında daha azdır (5). En önemli yan etki nefrotoksisitedir. Kronik hastalıklar ve HIV eşlik eden durumlarda nefrotoksisite sıklığı artmaktadır. Mitokondriyal toksisite, proksimal tubuler hasar ve apoptozun nefrotoksisitede etken olabileceği bildirilmektedir. Kronik hastalıklar ve HIV enfeksiyonunun eşlik ettiği

durumlarda nefrotoksisite daha sık görülmektedir. Doz azaltılması veya ilacın kesilmesi durumunda nefrotoksisite geri dönüşümlüdür (18).

Diğer yan etkiler arasında meteorizm, dispepsi, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı, baş dönmesi, nötropeni, alerjik reaksiyonlar, hipofosfatemi, laktik asidoz yer almaktadır (3,13). Tenofovir tedavisi başlanan ve bir yıl süreyle üç aylık periyodlarla izlenen 411 naif kronik hepatit B olgusundan sadece üçünde gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedavinin kesildiği, bunun dışında ciddi bir yan etki saptanmadığı bildirilmiştir (2). TDF tedavisi alan 440 olguluk bir serideyse olguların %6'sında yan etki gözlenmiş olup %1'indeyse depresyon, kilo kaybı, görsel bozukluklar, kas ağrıları gibi yan etkiler nedeniyle tedavi değişimi yapılmıştır (14).

Literatürde alerji, kaşıntı ve döküntü gibi yan etkiler nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı bildirilen olgular mevcuttur (9,19,20). Osteomalazi yapma etkisiyse, HIV hastalarında daha sık görülmektedir, HBV de bildirilmiş patolojik kırık birlikteliği bildirilmemiştir (21).

Literatür taramalarında TDF kullanımına bağlı yan etkiler arasında tırnak bulgularına rastlanmamıştır. Tırnak plağında terzi yüksüğü şeklinde çukurluklar görülmesi yüksük tırnak, ("pitting", çukurlu tırnak) olarak tanımlanmaktadır. Tırnak plağı yüzeyinde punktat depresyonlar oluşur. Proksimal tırnak kıvrımından dışarıya doğru hareket eden tırnak plağının yüzeyinde zayıf yapışma gösteren parakeratozik adacıkların deskuamasyonu sonucu oluşurlar. Lezyon sayısı bir tek tırnak üzerindeki birkaç çukurdan, bütün tırnaklardaki yaygın çukurlaşmaya kadar değişebilir. Çukurcuklar genellikle çok küçük olup, yaklaşık olarak toplu iğne başı büyüklüğündedir. Değişik boy, derinlik ve biçimde olan bu çukurcuklar özellikle tırnak psoriyazisinin en sık rastlanan şeklidir. Proksimal tırnak matriks keratinizasyonunu etkileyen hastalıklarda ve %5 oranında da normal kişilerde görülebilmektedir. Lokal, tek olanların önemi yoktur. Fakat beş tırnaktan daha fazla ya da bütün tırnakların tutulumunda

etyoloji araştırılmalıdır. Hastamızda üç tırnakta bulgular mevcuttu. En sık görüldüğü hastalıklar; psöriyazis, alopesi areata, egzama, dishidro, parakeratoz püstüloza, pitriaz rozea, lichen planus, sarkoidoz ve travmalardır. Psöriazise bağlı olgularda tedavide intralezyoner steroid, salisilik asit, D vitamini, retinoidli uygulamaların yanı sıra florourasil, siklosporin gibi ajanlar kullanılabilir. Ağır olgularda cerrahi denenmiştir. Travmadan kaçınılması, tırnakların kısa tutulması, eldiven kullanılması da tedavi önerileri arasındadır (11,12,22).

Sunulan olguda TDF tedavisinin ikinci ayında ikinci ayda tırnak bulgularının gelişmesi, etyoloji araştırıldığında eşlik eden komorbidite, travma, elektrolit bozukluğu, dermatolojik veya romatizmal bir hastalık gibi başka sebep bulunamaması nedeniyle tenofovir etken olarak düşünülmüştür. Tenofovir tedavisi kesilip entekavir tedavisine geçilmesinden 3 ay sonra 5. parmak tırnağında belirgin, 2. ve 4. parmak tırnağında kısmi düzelme olduğu görülmüştür. Bu nedenle tırnak bulgularının tenofovire ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Literatürde tenofovire bağlı yüksek tırnak yan etkisini bildiren bir yayına rastlanmamıştır. Her ne kadar hayatı tehdit eden bir bulgu olmasa da tenofovir kullanan hastalarda yüksek tırnak görüldüğünde bu ilişki akılda bulundurulmalı, gereğinde hastayla birlikte karar verilerek tedavi değiştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Tosun S. Dünyada ve Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi. *In: Güner R, Tabak F, eds. Viral Hepatit 2018*. 1 baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2018: 13-32.
2. Ahn SS, Chon YE, Kim BK, *et al*. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in Korea: data from the clinical practice setting in a single-center cohort. *Clin Mol Hepatol*. 2014; 20(3): 261-6.

3. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2): 370-98.
4. Akhan S, Ayniođlu A, Cađatay A, *et al.* Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneđi Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klimik Derg.* 2014; 27(1): 2-18.
5. Kayaaslan B, Güner R. Adverse effect of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol.* 2017; 9(5): 227-41.
6. Marcellin P, Zoulim F, Hézode C, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year, prospective, real-world study in France. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(10): 3072-83.
7. Jain P. A case of cutaneous reaction with tenofovir disoproxil fumarate. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(3): 254-5.
8. Lockhart SM, Rathbun RC, Stephens JR, *et al.* Cutaneous reactions with tenofovir disoproxil fumarate: a report of nine cases. *AIDS.* 2007; 21(10): 1370-3.
9. Aşcı Z, Tünay H, Demirtürk N. Tenofovir disoproksil fumarata bağlı nadir bir yan etki: kaşıntı. *Klimik Derg.* 2015; 28(3): 126-8.
10. Singh SK. Finger nail pitting in psoriasis and its relation with different variables. *Indian J Dermatol.* 2013; 58(4): 310-2.
11. Butani VR. 10-year history of pitted nails. *Am Fam Physician.* 2015; 92(7): 627-8.
12. Kulluk P, Utaş S. Psoriatik tırnak tanı ve tedavisi. *Türk Dermatoloji Dergisi.* 2009; 3: 83-8.
13. Öncül O. Kronik hepatit tedavisinde yan etki yönetimi. *In: Güner R, Tabak F, eds. Viral Hepatit 2018.* 1 baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2018: 231-251.

14. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7169–80.
15. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, *et al*. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016; 10(1): 1-98.
16. Celen MK, Mert D, Ay M, *et al*. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(48): 9377-82
17. Daudé M, Rostaing L, Sauné K. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 91(8): 916-20.
18. Abraham P, Ramamoorthy H, Isaac B. Depletion of the cellular antioxidant system contributes to tenofovir disoproxil fumarate-induced mitochondrial damage and increased oxido-nitrosative stress in the kidney. *J Biomed Sci*. 2013; 19: 20-61.
19. Jain P. A case of cutaneous reaction with tenofovir disoproxil fumarate. *J Clin Exp Hepatol*. 2013; 3(3): 254-5.
20. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, *et al*. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis*. 2015; 211(3): 374-82.
21. Gómez Martínez MV, Gallardo FG, Pirogova T, García-Samaniego J. Bone scintigraphy and secondary osteomalacia due to nephrotoxicity in a chronic hepatitis B patient treated with tenofovir. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014; 33(2): 103-5.
22. Palmou N, Marzo-Ortega H, Ash Z, *et al*. Linear pitting and splinter haemorrhages are more commonly seen in the nails of patients with established psoriasis in comparison to psoriatic arthritis. *Dermatology*. 2011; 223(4): 370-3.