

Amiodaroonravi harva esinev kõrvaltoime – naha hüperpigmentatsioon

Peeter Saadla¹, Ene Anijalg¹, Triin Erm², Margus Lember¹ – ¹TÜ Kliinikumi ja TÜ sisekliinik, ²TÜ Kliinikumi patoloogiateenistus

amiodaroon, hüperpigmentatsioon, ultraviolettkiirgus, nahabiopsia

Naha hüperpigmentatsioonid võivad tekkida erinevatel põhjustel, sealhulgas ka ravimite kõrvaltoimest. Üheks selliseks ravimiks, mis võib põhjustada nahapigmentatsiooni, on laialdaselt kasutatav amiodaroon. Artiklis on käsitletud pikaajase amiodarooni tarvitamisel tekkinud nahapigmentatsiooni juhtu, mille diagnoosimisel oli abiks nahabiopsia ja histoloogiline uuring erivärvingute kasutamisega.

Praktilises töös puutuvad arstid kokku erineva geneesiga hüperpigmentatsioonidega. Avaldatud kirjanduse alusel on 10–20% omandatud hüperpigmentatsioonidest põhjustatud ravimite, seetõttu peab kõigi teadmata põhjusega pigmentatsioonide korral arvestama ravimite kõrvaltoime võimalusega, seda eeskätt vanematel inimestel. Peamised naha hüperpigmentatsiooni tekitavad ravimid on mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, malaariavastased preparaadid, amiodaroon, tsütostaatikumid, tetratsükliin ning psühhotroopsed ravimid (1).

Artikli eesmärgiks on tutvustada sagedasti kasutatava ravimpreparaadi amiodarooni (Cordarone) teadaolevat, kuid harva esinevat kõrvaltoimet – nahapigmentatsiooni.

Haigusjuht

71aastane meespatsient T. R. on viibinud uuringutel TÜ Kliinikumi sisekliiniku sisehaiguste osakonnas kahel korral, 18.09.2000–27.09.2000 (haiguslugu nr 21310) ja 30.05.2002–31.05.2002 (haiguslugu nr 38497) südame isheemiatõve tõttu ning naha sinakashalli pigmentatsiooni tekkepõhuse selgitamiseks.

Anamneesist on teada, et haige põdes 1988. a südamelihase infarkti, mille järel teostati 1988. aasta oktoobris aorto-koronaarne õunteerimine ning määrati püsiraviks Cordarone'i 200 mg päevas. Ligikaudu pool aastat hiljem märkas haige esmalt nina, hiljem kogu



Foto 1. Naha sinakashall pigmentatsioon näol (esitatud patsiendi loal).

näo ulatuses, et nahk on muutunud sinakaks (vt foto 1).

Värvus intensiivistus aja jooksul ja levis kaelale ning labakätele. Päikese käes hakkas nahk kipitama. 1996. a on kardioloogid pidanud seda südamehaigusest tingitud tsüanoosiks. Esmakordsel hospitaliseerimisel sisehaiguste osakonda jäi naha sinakuse probleem lahendamata, kuid oli selge, et tegemist ei ole tsüanoosiga. Patsiendil esines vähene ekstrasüstoolia, pingutusstenokardia II funktsionaalse klassi tasemel ja I astme krooniline südamepuudulikkus (NYHA järgi). Vaatlusel oli sinakashall pigmentatsioon jälgitav valgusele eksponeeritud nahapiirkondades: näol, kaelal, pealael, labakätel ja labajalgadel, eriti

väljendunud oli leid põskedel ja ninal (vt foto 1). Anamneesi andmetel on patsient töötanud lennukitööstuses keevitajana ja palju puutunud kokku bensiiniga. Diferentsiaaldiagnostiliselt mõeldi hemokromatoosile, porfüüriale, methemoglobineemiale ning kroonilisele mürgistusele raskemetallidega. Puudusid aga nimetatud haigustele iseloomulikud kliinilised tunnused ning tehtud uuringud (ferritiin, λ-aminolevuliinhape, methemoglobiin) osutusid normaalseks.

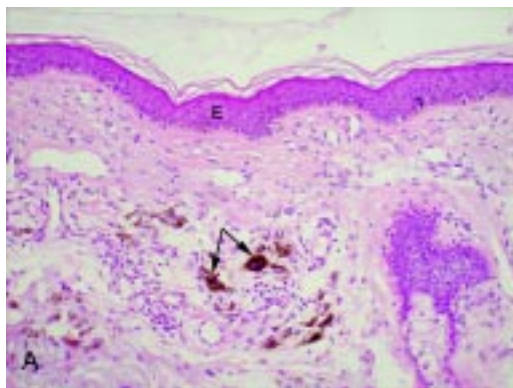
Teist korda hospitaliseeriti patsient eesmärgiga teha nahabiopsia ja tõestada, et tegemist on pikaajalisest amiodaroonravist tingitud naha hüperpigmentatsiooniga. Võrreldes eelmise korraga ei esinenud naha leiu ja kardiaalse seisundi osas olulist muutust. Kuna amiodarooni üheks sagedasemaks kõrvaltoimeks on kilpnäärme kahjustus, tehti ka kilpnäärme sonograafia ja hormonaalsed uuringud, mis olid normaalsed. Nahabiopsiaat histoloogiliseks uuringuks võeti parema kõrva tagant.

Histoloogiline uuring

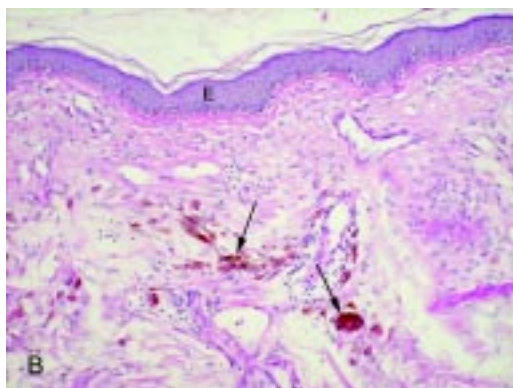
Uuritavas koelõigus oli epidermis iseärasusteta. Superfitsiaalses dermas esines arvukalt erineva läbimõõduga veresooni, mille ümber oli peamiselt lümfotsütaarne põletikuline infiltraat koos kollakaspruuni granulaarset pigmenti sisaldavate makrofaagidega (vt mikrofoto A). Pigmentmakrofaagid asetsesid hajusalt ning liitununa, kohati esines rakuväliselt pigmenti.

Pigmenti erivärvingud

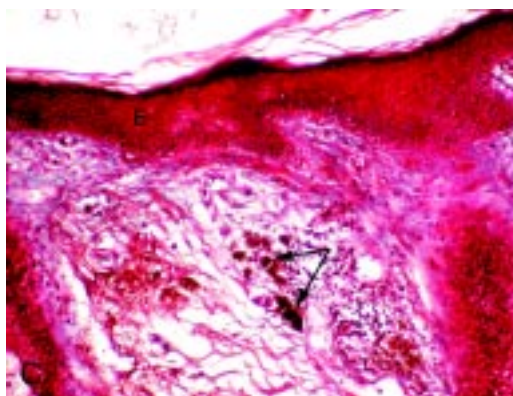
Amiodaroonravist tingitud pigmentatsiooni puhul esineb pindmises nahas peamiselt histiotsüütides ning ka rakuväliselt kollakaspruun pigment, mis erivärvingutel annab kirjanduse andmetel positiivse tulemuse Massoni-Fontana värvingul (värvib melaniini, argentaafiini, kromafiini ning osa lipofustiine mustaks), värvingul Sudaani mustaga (värvib lipofustiini mustaks) ja PAS-reaktiiviga (värvib lipofustiini punaseks) ning negatiivse tulemuse Berliini sinisega (värvib rauda sisaldava pigmenti siniseks). Uuringul värvus pigment positiivselt, reageerides lipofustiiniga, ning negatiivselt, reageerides rauda



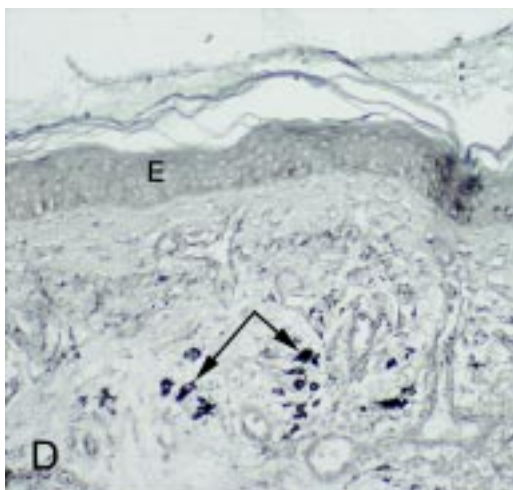
Mikrofoto A. Naha histoloogiline uuring. Värving hematoksüliini-eosiiniga (suurendus 200 korda). Selgitus tekstis.



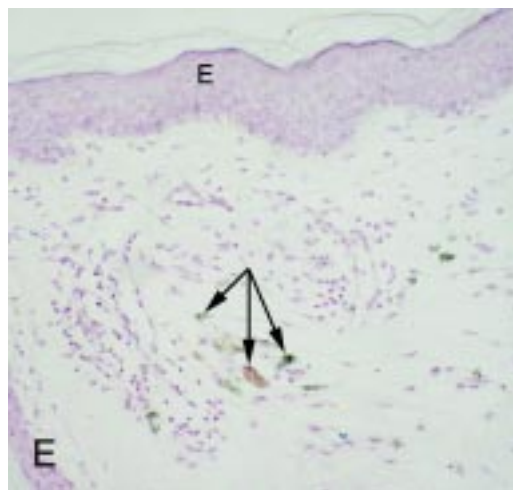
Mikrofoto B. PAS-värving: pigment värvub pruunikaspunaseks, positiivne reaktsioon (suurendus 200 korda).



Mikrofoto C. Massoni-Fontana värving: pigment värvub pruunikasmustaks, positiivne reaktsioon (suurendus 200 korda).



Mikrofoto D. Värving Sudaani mustaga: pigment värvub mustaks, positiivne reaktsioon (suurendus 200 korda).



Mikrofoto E. Reaktsioon rauale Berliini sinisega: pigment värvub ebaühtlaselt, kohati sinakasrohelist, negatiivne reaktsioon (suurendus 200 korda).

sisaldava pigmendiga, mis kinnitas arvamust, et tegemist on amiodaroonist tingitud pigmentatsiooniga (vt mikrofoto B–E).

Edasises ravis asendati amiodaroon 200 mg/päevas BetalocZoc'iga 50 mg/päevas, päikese käes viibides soovitati kasutada laia äärega kübarat, kanda õhukesi kindaid ja pikkade varrukate ning säärtega rõivaid, kasutada päikesekaitsekreeme (kreem Sonarfaktoriga 25) ja ordineeriti Pyridoxini 200 mg päevas.

3 kuud hiljem silmaga märgatavat muutust naha värvuses ei ole tekkinud.

Amiodarooni lühiseloomustus

Amiodaroon-hüdrokloriid on joodi sisaldav antiarütmiline preparaat (III klass, Vaughani-Williamsi klassifikatsioon), mida kasutatakse peamiselt tahhüarütmiate raviks. Ravimil on mitmeid kõrvaltoimeid, mille hulka kuuluvad fotosensibilisatsioon ning naha sinakashalli pigmentatsiooni teke päikesevalgusele eksponeeritud kehaosadel. Teiste kõrvaltoimetena on tuntud kilpnäärme patoloogia (hüpo- ja hüpertüreoos), transaminaaside aktiivsuse tõus, treemor, unetus, kopsufibroos (2); nahal võivad kõrvaltoimed avalduda eksanteemi, sügeluse, urtikaaria, nodoosse

erüteemi, purpura, vaskuliidi, hüpertrihhoosi, alopeetsia, pseudoporfüüriana. Amiodaroon võib olla psoriaasi ning erütematoosse luupuse vallandaja (3). Lisaks nahamuutustele tekivad kõigil amiodarooni tarvitavatel täiskasvanutel asümptomaatilised sarvkesta kollakaspruunid mikrodeposiidid, mis oma olemuselt on lipiidseid kompleksid ning pärast ravi lõpetamist kaovad täielikult (2).

Kuigi fotosensibilisatsiooni esineb enam kui 50%-l patsientidest, on naha pigmentatsioon harva esinev kõrvaltoime, mis tekib vähem kui 10%-l haigetest. Fotosensibilisatsiooni teke sõltub amiodarooni kogudoosist: minimaalne kumulatiivne annus peab olema vähemalt 40 g. Fotosensibilisatsiooni võib oodata 4 kuud pärast ravimi pidevat kasutamist; selle vähenemist või kadumist aga 4–12 kuud pärast ravimi tarvitamise lõpetamist. Hüperpigmentatsiooni ilmumist on enamasti märgatud alles pärast 20kuulist pidevat amiodaroonravi, kus ravimi kogudoos on 160 mg või rohkem (4).

Hüperpigmentatsiooni diferentsiaaldiagnostikas tuleb lisaks eespool nimetatud haigustele arvestada veel argüüriaga (5), kroonilise arseeni mürgistusega (6), pellagraga (7) ning muude tsüanoosi põhjustavate haigustega (kopsuhaigused, südamehaigused jt).

Patogenees

Pigmentatsiooni teket seostatakse amiodarooni ja/või tema metaboliitide aeglase elimineerimisega organismist ning tema omadusega akumulieruda peaaegu kõigis kudedes, eriti aga rasvkoos. Arvatakse, et amiodaroonil ja/või tema metaboliidil on otsene toime naharaku lüsoosoomidesse ning lisandunud UV-kiirguse toimel tekib lüsoosoomi kahjustus, põhjustades sellega lipiidkomplekside akumulatsiooni – see seletab pigmentatsiooni tekke just valgusele eksponeeritud aladel (8, 9). On näidatud, et pigmentatsiooni põhjuseks on pärisnaha retikulaarkihi makrofaagide tsütoplasmas, kollageenkiudude ning perivaskulaarsete silelihasrakkude vahel paiknevad kollakaspruunid pigmentgraanulid, mis histokeemiliste uuringute alusel on pigem lipofustsiinpigment kui melaniin (10, 11). Graanulite uurimisel on leitud suur joodisisaldus, mistõttu neid seostatakse amiodarooni ja/või tema metaboliitidega (12).

Ravi

Tavaliselt toimub ravimi ärajätmisel iseeneslik pigmentatsiooni taandarenemine, milleks võib kuluda aastaid. Seetõttu on esmatähtis kaaluda amiodaroonravi vahetamist mõne muu antiarütmilise preparaadi vastu.

Kõikidel amiodarooniga ravitavatel patsientidel tuleks kasutada UVA ja UVB filtriga kiirguskaitsevahendeid, et takistada amiodarooni ainevahetuse vaheproduktidest tingitud komplekside teket.

Ehkki spetsiifiline ravi puudub, soovitatakse kasutada lokaalselt hüdrokiniini 2% geeli või kreemi, mis oma toimemehhanismilt on melaniini produktsiooni inhibiitor, kuid mida kasutatakse pleegitava vahendina ka teiste pigmentatsioonide korral (13). Kuna päikesevalguse või ultraviolettkiirguse toimel tekib heledamaks muutunud nahapiirkondade repigmentatsioon, siis on ravi ajal vajalik siingi kasutada suure kaitsefaktoriga päikesekaitsekreeme.

Pigmentatsioonide eemaldamiseks on kasutatud kõrgenergeetilist rubiinlaserit (ingl *Q-switched ruby laser*), mis tekitab väga lühiajalisi intensiivse punase valguse impulsse (694,3 nanomeetrit). Selle toimel tekib

marrasnahas ja pärisnahas paiknevate pigmentgraanuleid sisaldavate rakkude selektiivne kahjustus, mille järel toimub pigmentatsioonide resorbeerumine (14).

Kaufmanni jt teooria järgi pärsib amiodaroon püridoksiinivastase efekti tõttu melaniini moodustumist nahas, põhjustades sellega ülitundlikkuse ultraviolettkiirguse suhtes (15). Seetõttu on fotosensibiliteedi profülaktikaks amiodaroonravi korral soovitatud suukaudset püridoksiini ehk B₆-vitamiini manustamist 40–300 mg päevas (6, 15).

Kokkuvõte

Laialdaselt kasutatav antiarütmiline ravim amiodaroon võib põhjustada fotosensibilisatsiooni ja päikesele eksponeeritud nahapiirkondades sinakashalli pigmentatsiooni teket. Histokeemilistel uuringutel on leitud, et pigmentatsiooni põhjuseks on pärisnahas paiknevad pigmentgraanulid, mis meenutavad lipofustsiini. Andes positiivse värvumise Massoni-Fontana järgi, on see tundlik meetod, mille abil saab eristada amiodaroonraviga seotud hüperpigmentatsiooni teistest pigmentatsioonidest. Kuna graanulid sisaldavad rohkelt joodi, mis kuulub ka amiodarooni koostisesse, siis on peetud amiodarooni ja/või tema metaboliite hüperpigmentatsiooni põhjustajaks. Soodustavalt toimib selles protsessis UVA- ja UVB-kiirgus. Tavaliselt taandareneb pigmentatsioon spontaanselt ravimi ärajätmisel kuude kuni aastate jooksul. Profülaktiliselt tuleb vältida UV-kiirgust, kattes end riietega, lisaks on soovitatav kasutada suure UVA- ja UVB-kaitsefaktoriga päikesekaitsevahendeid. Raviks on kasutatud nahka pleegitavaid kreeme ning rubiinlaserit. Pigmentatsiooni tekkimisel tuleb ravimi manustamine katkestada ning valida muu antiarütmiline preparaat. Nahakahjustuse ennetamiseks on kasutatud paralleelselt amiodaroonraviga B₆-vitamiini 40–300 mg päevas.

Kirjandus

1. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:253–62.
2. Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Krikler DM. Side-effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983;106:916–23.
3. Wohlrab J, Fischer M, Stoldt G, Marsch WC. 52-jähriger Patient mit Dyschromie der Haut. *Der Internist* 2001;42:1256–60.
4. Rappersberger K, Honigsmann H, Ortel B, Tanew A, Konrad K, Wolff K. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol* 1989;93:201–9.
5. Bouts BA. Images in clinical medicine. Argyria. *N Engl J Med* 1999;340:1554.
6. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2001. p.2593–4.
7. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2001. p.322.
8. Alinovi A, Reverberi C, Melissari M, Gabrielli M. Cutaneous hyperpigmentation induced by amiodarone hydrochloride. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:563–6.
9. Trimble JW, Mendelson DS, Fetter BF, Ingman P, Gallagher JJ, Shelburne JD. Cutaneous pigmentation secondary to amiodarone therapy. *Arch Dermatol* 1983;119:914–8.
10. Brazzelli V, Borroni G, Dal Tio R, Riva R, Bollati A, Rabbiosi G. Amiodarone-induced pigmentation. A histological, ultrastructural study and review of the literature. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 1990;125:521–6.
11. Sivaram CA, Beckman KJ. Images in clinical medicine. Amiodarone-induced skin discoloration. *N Engl J Med* 1997;337:1813.
12. Blackshear JL, Randle HW. Reversibility of blue-gray cutaneous discoloration from amiodarone. *Mayo Clin Proc* 1991;66:721–6.
13. Matsubayashi T, Sakaeda T, Kita T. Pharmaceutical and clinical assessment of hydroquinone ointment prepared by extemporaneous nonsterile compounding. *Biol Pharm Bull* 2002;25:92–6.
14. Kelly CR, Douglas AW. Amiodarone-induced Blue-Gray Syndrome. *Ann Pharmacother* 2000;34:1075.
15. Kaufmann G. Pyridoxine against amiodarone-induced photosensitivity. *Lancet* 1984;1:51–2.
16. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. Amiodarone pigmentation. In: Lever's histopathology of the skin. 8th ed. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers; 1997. p.295.

Summary

A rare side effect of Amiodarone – hyperpigmentation of skin

Drug-induced pigmentation accounts for 10 to 20 % of all cases of acquired hyperpigmentation and this hypothesis must be systematically raised in unexplained pigmented lesions.

Amiodarone (Cordarone) is a drug with an iodinated compound used widely in treatment of cardiac arrhythmias. Amiodarone has several side-effects including development of slate-grey discolouration of the sun-exposed skin. In the pathophysiology of this discolouration an important role is played by dermal macrophages phagocytosing the highly lipid soluble amiodarone or its metabolite molecules.

In the current paper a case report is presented of a patient with hyperpigmentation since 1988 when he started to use Cordarone because of cardiac arrhythmias after myocardial infarction. All other causes

of hyperpigmentation were ruled out. The skin biopsy was taken and it showed greyish-brown granules in the cytoplasm of the macrophages in the reticular dermis, which is characteristic of pigmentation due to amiodarone.

Treatment options include decreasing the amiodarone dosage or discontinuing the drug, which will result in resolution of the pigmentation over time. During treatment with amiodarone it is necessary to use sun protective ointments with UVA and UVB filters to avoid development of pigmentation. Reports of other treatment options have suggested use of the Q-switched ruby laser and, topically, hydroquinone 2% ointment which is a local bleaching compound.

peeter.saadla@kliinikum.ee