

OLGU BİLDİRİLERİ

Etretinate ile Tedavi Edilen Bir Epidermolitik Hiperkeratoz Olgusu

A CASE OF EPIDERMOLYTIC HYPERKERATOSIS TREATED WITH ETRETINATE

Uz.Dr.Oktay TAŞKAPAN

GATA Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

ÖZET

Çocuklarda oral retinoid kullanımı oldukça tartışmalı bir konudur. Bu yazıda etretinate tedavisine yanıt veren iki yaşındaki bir epidermolitik hiperkeratozlu hasta sunulmuş ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epidermolitik hiperkeratoz, Etretinate

T Klin Dermatoloji 1994, 4:97-100

SUMMARY

Use of oral retinoids in children is a highly controversial topic. In this article, a two-year old patient with epidermolitic hyperkeratosis responsive to etretinate therapy was presented and the related literature was reviewed.

Key Words: Epidermolitic hyperkeratosis, Etretinate

Turk J Dermatol 1994, 4:97-100

Epidermolitik hiperkeratoz (EH); doğumda ya da doğumdan hemen sonra gelişen büllelerle ortaya çıkan, oldukça ender görülen (yaklaşık 1/300000), otozomal dominant geçişli, hiperkeratotik, yer yer verrüköz görünümlü koyu renkli ve kötü kokulu plaklarla karakterize ağır bir iktiyoziform dermatozdur (1-3). infant ve çocukluk döneminde lezyonlar daha az eritemli ancak, daha keratotik yapıdadır. Sporadik olarak bülleler gelişir ve genellikle sekonder enfeksiyonlar tabloya eklenir. Hiperkeratotik lezyon plakları arasında tutulmamış bölgelerin bulunması tanısasal değer taşır (2-6).

Histopatolojik olarak hiperkeratoz, geniş keratohiyalln granülleri ve malpighi tabakasında vakuolizasyon ile kendini gösteren hastalık; görünümüyle, oluşturduğu komplikasyonlarıyla bireyin tüm etkinliklerini, organik ve psikolojik durumunu olumsuz yönde etkiler. Yaş ilerledikçe şiddeti biraz azalabilir. Amniyosentez ile prenatal tanı olasıdır (2,3).

Bu yazıda etretinate ile tedavi edilen EH'li iki yaşındaki bir kız çocuğu sunulmaktadır.

Geliş Tarihi: 09.08.1994

Kabul Tarihi: 20.07.1994

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Oktay TAŞKAPAN

GATA Allerjik Hastalıklar BD,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı
Etlik-ANKARA

OLGU

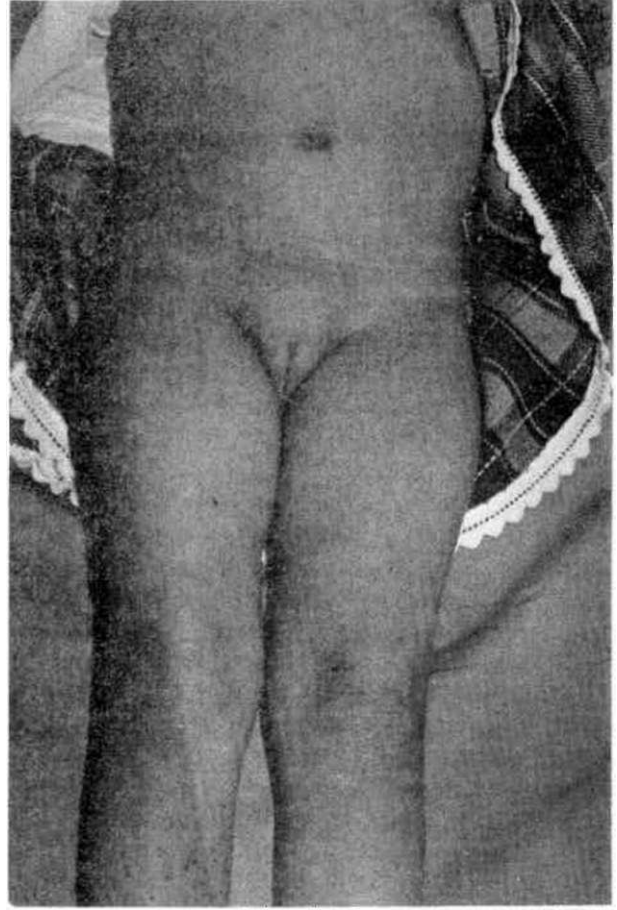
Dermatoloji polikliniğine getirilen iki yaşındaki bir kız çocuğunun (H.U) yapılan muayenesinde; boyun kol, fleksural bölgeler, göbek çevresi, sırt, uyluk, diz çevreleri ve ayaklarda oldukça yaygın, kahverengi-siyah görünümlü, sert, hiperkeratotik verrüköz skuam plakları saptandı (Şekil 1 ve 2). Tutulmayan bölgelerde İse derinin ileri derecede kuru olduğu, hafif deskuamasyon gösterdiği belirlendi. Sistemik muayenede patoloji saptanmadı. Aynı hastalıktan ailede başka kimsede bulunmadığı, hastalığın doğuştan beri var olduğu, başvurdukları hekimlerin önerdiği pomad ve karışımlardan hastanın yarar görmediği öğrenildi. Hastalık nedeniyle çocuğun bazı hareketleri yaparken, oyun oynarken güçlük çektiği gözlemlendi.

Deri biyopsisinde; hiperkeratoz, geniş keratohiyalln granülleri, stratum spinosum ve granulozum tabakalarında vakuolizasyon ile üst derimde inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı.

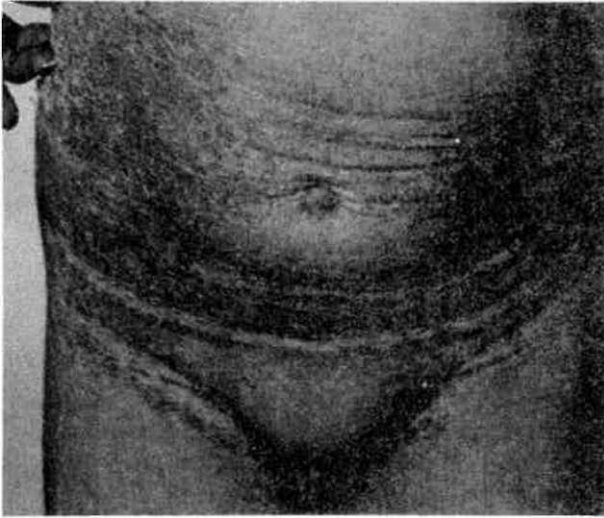
Bu bulgularla hastaya "epidermolitik hiperkeratoz" (EH) tanısı konularak etretinate tedavisi planlandı. Öncelikle hastanın annesi ve babası ile görüşülerek hastalık ve tedavinin niteliği üzerine bilgiler verildi. Bu tedavi ile hastalığın tümüyle ortadan kalkmayacağı, ancak belirli bir süre rahatlık sağlanabileceği, hekim kontrolü altında kullanıldığı sürece ilacın sağlığı tehdit edici hiçbir riskinin bulunmadığı önemle vurgulandı. Ortaya çıkabilecek yan etkiler genel biçimde anlatılarak, bunların ha-

fif ve geçici olacağı söylendi. Tedavi sürerken hekime danışılmadan herhangi bir ilaç kullanılmaması gerektiği, ancak saf vazelin sürülebileceği belirtildi. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, tam idrar, sedimentasyon, şişemi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, trigliserid ve kolesterol düzey ölçümleri yapıldı. Epifizleri içerecek biçimde uzun kemik grafileri çekildi.

Bu işlemlerden sonra 1 mg/kg/gün dozunda (hasta 10 kg olduğundan, 10 mg'lık kapsüllerden her sabah bir tane olmak üzere sütle birlikte verilerek) etretinate (Tigason; Bocho) tedavisine başlandı. Hasta her hafta görülerek değerlendirildi. 10 gün arayla biyokimyasal testler yineleni, ilaca başladıktan bir hafta sonra skuamlar dökülmeye başladı. Özellikle büyük eklemler çevresinde ve gövdede yoğunluk gösteren, hastanın hareketlerini kısıtlayan verrüköz skuamların ortadan kalktığı gözlemlendi (Şekil 3). Üçüncü hafta sonunda



Şekil 3. Olgunun 21 günlük etretinate tedavisi sonrası görünümü.



Şekil 1. Hastanın gövdesindeki yaygın verrüköz skuamların görünümüdür.



Şekil 2. Dizlerdeki verrüköz skuamların görünümü.

ise hasta hemen tümüyle düzeldi ve tedavi kesildi, ilaç kullanımı süresince; hafif kaşıntı, susama duyumunda artış ve cheilitis dışında yan etki saptanmadı. Hafif ve iolere edilebilir düzeyde olan bu yan etkiler ilacın kesilmesini izleyerek hızla geriledi. Tedavi sırasında ortaya çıkabileceği bildirilen "bül oluşumu" gibi ağır yan etkiler gözlemlenmedi. Tedavi sonrası bir kez daha yaptırılan rutin biyokimyasal analizlerde anlamlı bir değişim belirlenmedi. Epifiz grafilerinde ise, tedavi öncesinde çekilenlere oranla farklılık saptanmadı. Tedavi kesildikten sonra remisyon süresini belirleyebilmek amacıyla hasta her hafta görüldü. 20 gün sonra lezyonların yavaş yavaş yeniden, çıkmaya başladığı, ama ilaç bırakıldıktan 10 hafta sonra bile klinik tablonun eskiye oranla hala hafif düzeyde olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

EH iktiyoiform dermatozların en ağır formlarından birisidir. Eskiden "büllöz konjenital iktiyoiform eritrodermi" olarak bilinen bu hastalığın tedavisi oldukça zordur.

Diğer iktiyoiform dermatozlarda olduğu gibi, EH da da altta yatan fizyopatolojik mekanizmalar tam ola-

rak bilinmemektedir. Transepidermal su kaybı ve stratum korneumun su bağlama kapasitesindeki azalma ileri boyutlardadır. Stratum germinativum hücrelerinde hiperplazi, epidermal hücrelerde üretim artışı, epidermal geçiş zamanında kısalma ve epidermal geçiş oranında artma saptanmıştır (2,7).

EH'li hastalar çocukluk döneminden başlayarak pekçok organik ve psikolojik sorunla karşı karşıya kalmaktadırlar. Lezyonlar genelde yaygın ve hiperkeratotik bir yapı gösterdiğinden, topikal preparatların tedavideki etkinliği oldukça sınırlıdır. Üstelik topikal uygulanan Haçların şiddetli irritasyona neden olduğu da bir gerçektir. Sonuçta, oral retinoid uygulamasının EH'li olguların tedavisi için tek alternatif olduğu ileri sürülebilir. İkinci kuşak bir oral retinoid olan etretinate (retinol asit ester'in trimetil metoksi fenil analogu) 1980'H yılların başından beri bütün dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilacın çocuklarda kesinlikle kullanılmaması gerektiği yolundaki görüşlerin geçerliliği yoktur. EH ya da lamellar İktiyozis tanısı konulmuş ağır İktiyoziform dermatozlu çocuklar, sıkı bir monitörizasyon ve iyi bir hasta-hekim ilişkisi kurularak etretinate tedavisine alınabilir.

Topikal tedavilere yanıt vermeyen, yaygın EH'li 5 çocuğa 0.5-2 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda ve 1-72 ay arasında değişen sürelerde etretinate tedavisi uygulayan Ramon-Ruiz Maldonado ve arkadaşları, başarı oranının %70-80 düzeylerinde olduğunu belirtmektedirler. 1 mg/kg/gün'ü aşan dozlar da sık olarak ortaya çıkan deri frajilitesi, deskuamasyon ve bül oluşumu gibi yan etkiler bu oranın daha yüksek olmasını engellemiştir. Yapılan çalışmada komplet remisyon sürelerinin 4-6 hafta olduğu bildirilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan biyokimyasal ve radyolojik incelemelerde tedavinin kesilmesini gerektirecek patolojik bir bulgu saptanmamış, olguların hiçbirinde büyüme-gelişme geriliği oluşmamıştır. Yine de araştırmacılar tedavi süresince her yıl uzun kemik graflerinin çekilmesi gerektiğini belirtmektedirler (6).

EH'li 5 çocuğu sırasıyla 52, 42 ve 21 aylık sürelerle etretinate tedavisine alan El-Ramly ve arkadaşları çok düşük düzeyde yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. Bunun nedeni, 0.4 mg/kg/gün dozunda başlayıp, 0.7 mg/kg/gün dozuna çıktığı anda gelişen bül oluşumları ve 2 olguda saç dökülmesinin başlaması nedeniyle dozun yükseltilememesi olarak yorumlanmıştır. Bir önceki çalışmada olduğu gibi hafif mukütan yan etkiler dışında herhangi bir reaksiyon gözlenmemiştir (8).

Heiko Traupe ve arkadaşları çocuklarda vücut yüzeyi/kilo oranının yetişkinlerden daha yüksek olması nedeniyle pediatrik hasta grubunda etretinate dozunun daha yüksek olması gerektiğini ancak, 0.5-1 mg/kg/gün dozuyla başlamanın ve gerekirse yavaş yavaş arttırmanın akılcı olacağını belirtmektedirler (9).

Bilindiği gibi etretinate kullanımı sırasında kas-iskelet sisteminde ortaya çıkabilen; prematür epifiz kapanması, hiperostozis, osteoporoz, uzun kemiklerde demineralizasyon ligament kalsifikasyonları, spinal kord kompresyonu gibi yan etkiler büyük önem taşımaktadır. Yine de, bu patolojilerin olguların büyük çoğunluğunda yüksek doz ve uzun süre etretinate kullanımı ile olduğu unutulmamalıdır (10).

EH erişkinlerde de önemli sorunlar oluşturmaktadır. Findlay, EH'li 3 olguda etretinate tedavisi uygulanmış ve %60-70 oranında düzelleme sağladığını bildirmiştir (11).

Nychay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çok ağır bir EH olgusu (32 yaşında) 0.6 mg/kg/gün dozunda etretinate ve destekleyici topikal tedavi ajanları kullanılarak tedavi edilmiştir. Araştırmacılar 3. hafta sonunda iyi düzeyde klinik iyileşme sağladıklarını belirtmektedirler (5).

1990 yılında izlediğimiz 20 yaşındaki bir diğer EH olgusunda 1 mg/kg/gün dozunda etretinate kullanarak, 5 hafta içinde verrüköz skuamaların dökülerek hastalığın düzeldiğini gözlemledik. İlacın kesilmesini gerektirecek önemli bir yan etki ya da kas-iskelet sistemine ilişkin toksisite saptamadık (12).

Bu yazıda sunduğumuz olguda kısa süreli etretinate tedavisinden hastanın Heri derecede yarar görmesi ve yaşı oldukça küçük olmasına karşın, ilacın kesilmesini gerektirecek herhangi bir yan etki gelişmemesi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrew's diseases of the skin, clinical dermatology, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 655-62.
2. Baden HP. Ichthyosiform dermatoses. In: Fitzpatrick TB, Eisen A2, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology In general medicine, 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1987: 506-17.
3. Tüzün Y, Aydemir EH, Soyuer Ü. Genodermatozlar. Tüzün Y, Kotogyan A, Saylan T, ed. Dermatoloji, Lbaski. İstanbul, 1985:615-8.
4. Ebling FJG, Marks R, Rook A. Disorders of keratinization. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. Textbook of dermatology, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986:1393-427.
5. Nychay SG, Khorenian SO, Schwartz RA, Janniger CK, Lambert WC, Kihiczak G. Epidermolytic hyperkeratosis treated with etretinate. Cutis 1991; 47(4):277-80.
6. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L. Retinoids in keratinizing diseases and acne. Pediatr Clin North Am 1983; 30(4):721-34.

7. Dover R, Burge S, Raffe I, Ryan T J, Congenital non-bullous ichthyosiform erythroderma; cell kinetics before and after treatment with etretinate. Clin Exp Dermatol 1986; 11(5):431-5.
8. Ef-Ramly M, Zachariae H. Long-term oral treatment of two pronounced ichthyotic conditions; lamellar ichthyosis and apidermolytic hyperkeratosis with the aromatic retinoid, Tigason (Ro-10 9359). Acta Derm Venereol 1983; 63(5):452-6.
9. Traupe H, Happle R. Etretinate therapy in children with severe keratinization defects. Eur J Pediatr 1985; 143(3):166-9.
10. Melnik B, Glück S, Jungblut RM, Goerz G. Retrospective radiographic study of skeletal changes after long term etretinate therapy. Br J Dermatol 1987; 116:207-12.
11. Flindlay GH. Intractable skin disorders treated with the aromatic retinoid etretinate (Tigason). Two and a half year's experience in the transvaal. S Afr Med J 1983; 64(2):54-6.
12. Taşkapan O, Şutman K, Aras N, Gür RR. İktiyoziform dermatozların tedavisinde etretinate'ın değeri. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 1993; 27:171-7.