

Darier Hastalığı Olan Bir Olguda Retinoide Bağlı Hiperostozis

Retinoid Induced Hyperostosis in a Patient with Darier's Disease

Fatma Gül Barutçu, Özden Özyemişçi Taşkiran, Nesrin Demirsoy
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Darier hastalığı, nadir görülen otozomal dominant geçişli bir genodermatozudur. Tedavisinde kullanılan retinoidlerin kemikte en sık görülen yan etkisi hiperostozistir. Bu olgu sunumunda, Darier hastalığı nedeniyle 3.5 yıldır ikinci nesil bir retinoid olan asitretin kullanan 53 yaşındaki erkek hastada ilaca bağlı gelişen ağrı, güçsüzlük ve ileri derecede kısıtlılığa ve servikal myelomalaziye yol açan hiperostozisten bahsedilmektedir. Uzun süre retinoid kullanımında kas-iskelet sistemi takibinin ihmal edilmesi durumunda işlevleri ileri derecede kısıtlayan nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Dermatologlar tarafından izlenen ve retinoid kullanan hastalar, kas-iskelet sistemine ait olası yan etkiler açısından yakın takip edilmeli ve gerektiğinde fiziksel tıp ve rehabilitasyon hekimine yönlendirilmelidir. (*FTR Bil Der 2010;13:104-7*)

Anahtar kelimeler: Darier, asitretin, yan etki, hiperostozis, rehabilitasyon

ABSTRACT

Darier's disease is a rare autosomal dominantly inherited genodermatosis. Retinoids are commonly used in its treatment and the most common side effect of retinoids on bone is hyperostosis. In this case report, a 53-year-old man who was taking acitretin, a second generation retinoid, for 3.5 years due to Darier's disease complaining of pain, weakness and severe stiffness secondary to acitretin induced hyperostosis leading to myelomalacia is presented. If musculoskeletal follow up is neglected in long term retinoid use, neurological complications may develop leading to severe functional limitations. Dermatologists should closely follow up their patients using retinoids for possible musculoskeletal side effects and consult to physical medicine and rehabilitation physicians when required. (*J PMR Sci 2010;13:104-7*)

Keywords: Darier, acitretin, side effects, hyperostosis, rehabilitation

Yazışma Adresi Corresponding Author

Özden Özyemişçi Taşkiran
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 478 28 28
E-posta: ozdenozyemisci@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 18.06.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 11.10.2010

Giriş

Darier-White hastalığı, otozomal dominant geçişli, primer folliküler keratoz ile karakterize bir genodermatozudur (1). Hastalık genellikle 2. dekatta başlar, erişkin çağda başlangıç nadirdir. Toplumdaki sıklığı 1/55,000 ile 1/100,000 arasındadır.

Yüz, saçlı deri, gövde, kasık ve kıvrım bölgeleri gibi seboreik bölgelerde hiperkeratotik papüller görülmektedir. El dorsumunda verrüköz papüller, palmoplantar punktata keratoz olabilmektedir (2). Tanı klinik, aile öyküsü ve biyopsi ile konur (1). Tedavisinde güneşe maruziyetten kaçınmak ve güneş koruyucu krem kullanmak önerilmektedir (2). Medikal tedavisinde

sistemik izotretinoin veya asitretin, topikal retinoidler ile kortikosteroidler kullanılmaktadır.

Retinoik asitler; psöriazis ve diğer keratinizasyon bozukluklarında, akne, seboroik hastalıklarda, epitelyal tümörlerde ve kutanöz lenfomalar gibi bir çok dermatolojik hastalıkta tedavi amacıyla kullanılmaktadır (3). Retinoik asitler; hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında, kemik büyümesinde, immün sistem üzerinde etki göstermektedir (4). Retinoik asitlerin teratojenite, nazal mukoza, göz ve konjunktivalarda kuruluk, deri döküntüsü, trigliserit ve karaciğer enzimlerinde yükselme, kas iskelet sistemi ağrıları gibi ciddi yan etkileri olabilmektedir.

Asitretin, ikinci nesil bir retinoik asittir. Daha az lipofilik olması ve eliminasyon yarı ömrünün kısa olması diğer retinoidlere üstünlüğüdür (4). Fakat uzun dönem asitretin kullanımı ile de ilişkili kas iskelet sistemi yan etkileri bildirilmektedir (5).

Olgu Sunumu

Elli üç yaşında erkek hasta bel, boyun ağrıları ve kollarda güçsüzlük şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Şikayetlerinin 1 yıl önce başladığını, giderek arttığını ve travma öyküsünün olmadığını ifade etti. Ağrılarının hareketle artıp, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (SOAİ) kullanımı ile azaldığını belirtti. Ağrı ve günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma derecesi görsel analog skala (0-10 cm) ile sırasıyla 3 ve 8,2 idi. Aynı şikayetlerle 6 ay önce başvurduğu beyin ve sinir cerrahisi bölümünde nörolojik defisit saptanan hastaya servikal diskopati ve spinal dar kanal tanıları ile posterior girişimle C4-5 total, C6 süperior parsiyel laminektomi uygulandığı öğrenildi. Ameliyattan sonra yaklaşık 3 ay boyunluk kullanan hasta güçsüzlük ve ağrı yakınmalarının devam ettiğini ve hareket kısıtlılığının daha da arttığını ifade etti.

Otuz yıl önce Darier hastalığı tanısı alan hasta yaklaşık 33 ay 50 mg/gün ve son 6 aydır da 35 mg/gün olmak üzere asitretin kullanıyordu. Annesinde de Darier hastalığı olduğu öğrenildi.

Muayenesinde boyun hareketleri her yöne ileri derecede kısıtlıydı. Bilateral omuz abduksiyon ve fleksiyon sonu, bilateral

dirsek ekstansiyon sonu kısıtlıydı. Bilateral el bilek hareketleri ağırlı ve ileri derecede kısıtlıydı. Bilateral kalça iç ve dış rotasyonu ileri derecede kısıtlı, fleksiyonları 100 derecede kısıtlıydı. Çene-sternum mesafesi 5 cm, tragus-duvar mesafesi 11 cm, oksiput-duvar mesafesi 7 cm, lomber schober 6 cm, göğüs ekspansiyonu 1 cm olarak ölçüldü. Nörolojik muayenesinde solda L4, L5, S1 dermatomlarında hipoestezi saptandı. Bilateral aşil refleksleri hipoaktifti. Bilateral dirsek fleksiyonu 4+, sağ diz fleksiyonu 4 ve sağ halluks dorsifleksiyonu 3 olarak değerlendirildi. Fonksiyonel muayenesinde günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmekte oldukça zorlandığı gözlemlendi. İşlevsel bağımsızlık ölçümünde (FIM) kendine bakımdan 25, (maksimum puan 42), hareketten 12 puan (maksimum puan 14) alırken diğer alt grup değerlendirmelerinden tam puan aldı. Kısa form-36 (SF-36) ölçeği ile değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılıkları, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlılıkları alt ölçekleri sırasıyla 15;0;12,5 ve 0 olarak hesaplandı.

Laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, Ca, P değerleri normal sınırlarda idi. Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT, AST, ALP değerleri normal iken GGT düzeyi (124 U/L) yüksek idi. Eritrosit sedimentasyon hızı (45 mm/saat), C-reaktif protein (9,39 mg/L) düzeyleri yüksek idi. Kolesterol (218 mg/dl), VLDL (60,6 mg/dl) ve trigliserid (303 mg/dl) düzeyi yüksek, HDL düzeyi (29 mg/dl) düşük olarak saptandı. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü (KMD) osteoporoz ile uyumluydu (L1-4 T skoru: -2,38; Femur boynu T skoru: -2,80). Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin serum seviyeleri Tablo-1'de belirtilmiştir. Servikal grafisinde daha belirgin olmak üzere tüm grafilerinde yaygın hiperostoz görünümleri dikkat çekiyordu (Resim 1). Lomber magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) L2-3 seviyesinde spinal kanalın dar olduğu gözlemlendi. Servikal MRG'de köprüleşmeye giden osteofitik dejeneratif değişiklikler, C5-6, C6-7 düzeyinde sağ foraminal protrüzyon bulunduğu ve bu seviyelerde spinal kordun anteriordan basılı



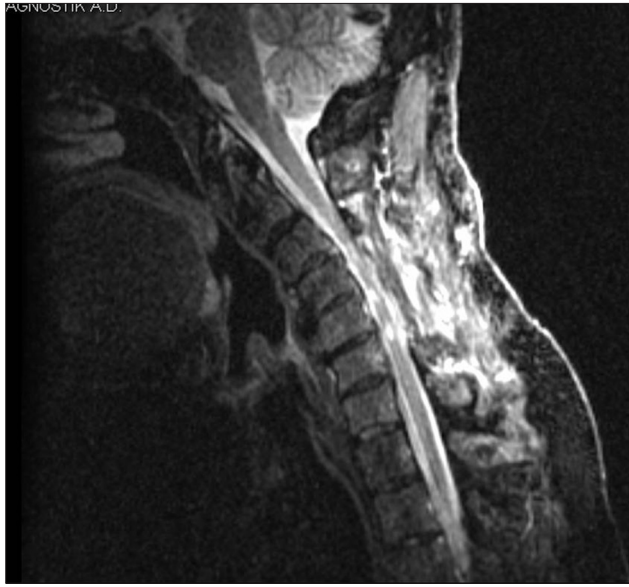
Resim 1. Servikal grafide yaygın hiperostozis görünümü

Tablo 1: Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin hastadaki değerleri ve normal değer aralıkları

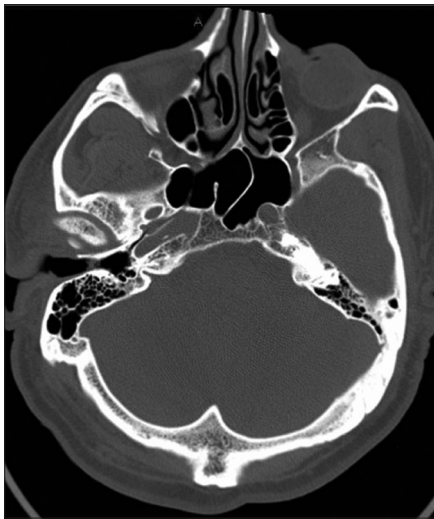
| Parametreler | Değerleri | Normal değer aralıkları |
|---|-----------|-------------------------|
| Parathormon (PTH) pg/mL | 46 | 15-68,3 |
| Osteokalsin (ng/mL) | 5 | 5-25 |
| Kalsitonin (pg/mL) | 33,2 | 0,4-18,9 |
| 25 OH D (ng/ml) | 6,6 | 10-50 |
| Kollajen Tip 1 N Terminal (NTX) (nM/mMCR) | 125,7 | 3-63 |
| C-Terminal Tip 1 kollajen (ng/ml) | 88,5 | 69-163 |
| Kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyi (Mg/L) | 28,4 | 8-16,6 |

olup myelomalazi alanı geliştiği izlendi (Resim 2). Bilgisayarlı tomografide oksiputta dış tabulada yaygın kalınlaşmaya ait görünüm izlendi (Resim 3).

Tedavide ağırlı eklemlere ılık uygulama, TENS, kesikli ultrason, germe ve güçlendirme egzersizleri uygulandı. Tiyokolşikosid 8 mg/gün, kalsitriol 0,5 µg/gün ve antilipidemik tedavi başlandı. Dermatoloji bölümünün önerisiyle asitretin tedavisinin kesilmesi ve bu sırada hastalığı kontrol altına almak amacıyla fluokortolon 60 mg/gün başlanması planlandı. Fluokortolon dozu yavaş yavaş azaltılarak 20 mg/gün'e düşüldü. İki aylık tedavi sonunda hastanın bulgularında belirgin bir değişiklik olmadı, ancak subjektif yakınmalarında belirgin azalma oldu. FIM kendine bakım puanı 25'den 29'a yükselirken diğer puanlarında değişiklik olmadı.



Resim 2. C4,C5,C6 düzeylerinde spinal kordda gliozis, myelomalazi alanları gösteren T2-ağırlıklı sagittal servikal MRG kesiti



Resim 3. Oksiputta dış tabulada yaygın kalınlaşmayı gösteren bilgisayarlı tomografi aksiyel kesiti

Tartışma

Birçok dermatolojik hastalıkta sık olarak kullanılan retinoidler kas iskelet sisteminde istenmeyen etkilere yol açabilmektedir. Retinoidlerle tedavi edilen hastaların %25'inde yaygın artralji ve miyalji meydana gelmektedir (6). Ligaman ve tendon yapışma yerlerinde kalsifikasyon, kortikal hiperostozis, periost kalınlaşması, erken epifiz kapanması ve osteoporoz görülebilmektedir (7-10). Kemikte en sık görülen retinoid yan etkisi difüz idyopatik iskelet hiperostozis (DISH) benzeri hiperostozistir. DISH, spinal bölgede belirgin olan osteofit, kemik köprü formasyonu ve anterior spinal ligaman boyunca akan kalsifikasyon görünümü ile karakterize bir bozukluktur (11,12). Retrospektif çalışmalarda, retinoid kullanımı ile kemik deposizyonunda artış (hiperostozis) arasında olası ilişki bildirilirken (6), prospektif çalışmalarda retinoidlerin etkilerinin hiperostotik değişiklik oluşturmaktan çok, önceden var olan iskelet ve omurga deposizyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. Yeni gelişen kemik anormallikleri %1'den daha az hastada görülmüştür (14). İskelet sistemine ait bu bulgular, genellikle yakınmaya neden olmamakla birlikte (15) ağrı ve katılık, eklem sertliği gibi semptomlara da yol açabilmektedir (16). Retinoidlerin hem osteoblast hem de osteoklastlara etki ettiği bilinmektedir ancak etki mekanizmaları ve klinik sonuçları tam olarak bilinmemektedir (17).

İzotretinoin ile yapılan bir çalışmada, altı ay sonunda kemik yapım ve yıkım belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmamıştır (18). Buna karşın izotretinoin kullanan bir olguda ilacın kesilmesinden sonra KMY ölçümü Z değerlerinde ve kemik yapım-yıkım belirteçlerinde azalma saptanmış ve sklerotik değişikliklerin geri dönüşümlü olabileceği ileri sürülmüştür (17). Bizim olgumuzda da kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde artış saptandı. Uzun dönem asitretin kullanımı planlanan hastaların takiplerinde de bu biyokimyasal belirteçlerden yararlanılabilir.

Uzun süre retinoid kullanımı sonrası ağrı ve hareket kısıtlılığının yanı sıra işlevsel kayba yol açan nörolojik komplikasyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır. Olgumuzda da özellikle servikal bölgede yoğun olmak üzere yaygın hiperostozis saptanmış; eklemlerdeki kısıtlılıklar ve ağrı, uzun süreli immobilizasyona neden olmuştur. Servikal myelomalazi sonucu kuvvet kaybının da tabloya eklenmesiyle hasta işlevsel olarak günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede kısıtlanmıştır.

Retinoid tedavisinin izleminde karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profili takibi yanında hasta, hiperostozis açısından da değerlendirilmelidir. Takipler sırasında kas iskelet sistemine ilişkin yakınmaların olup olmadığı sorgulanmalı ve ayrıntılı kas iskelet ve nörolojik muayeneleri de mutlaka yapılmalıdır. Tedavi başında ve belirli aralıklarla direk grafi ile takip edilmelidir. Yıllık radyografi önerilmemekle birlikte yakınma olduğunda ve yüksek doz uzun süreli asitretin kullanımı durumunda yıllık takip

önerilebilmektedir (12,14). Bu şekilde işlevsel kayıplara yol açabilecek ciddi nörolojik komplikasyonlardan önce retinoid tedavisi yeniden gözden geçirilmelidir.

Kaynaklar

1. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. Genodermatoses. In: Sterry W, Paus R, Burgdorf W (eds). Thieme Clinical Companions: Dermatology (6th ed). Thieme, Germany, 2006. pp. 332-71.
2. Milstone L, Rizzo W, Richard G. Disorders of Cornification. In: Spitz JL (ed). Genodermatoses (A Clinical Guide to Genetic Skin Disorders) (2nd ed). Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2005. pp. 2-48.
3. Geilen CC, Almond-Roesler B, Orfanos CE. Therapeutic uses of retinoids in skin diseases. In: Livrea MA (ed). Vitamin A and Retinoids: An update of Biological Aspects and Clinical Applications. Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland, 2000. pp. 251-9.
4. Ebadi M. Desk reference of Clinical Pharmacology (2nd Edition). Taylor & Francis Group, USA, 2008. pp. 365.
5. Richard A, Barbara L. Introduction to dermatological treatment. In: Ashton R, Leppard B (eds). Differential diagnosis in Dermatology (3rd edition). Radcliffe Publishing Ltd. Oxon, United Kingdom, 2005. pp. 21-54.
6. Gollnick HP. Oral Retinoids...efficacy and toxicity in psoriasis. Br J Dermatol 1996;135:6-17.
7. Johansson S, Lind PM, Hakansson H, Oxlund H, Orberg J, Melhus H. Subclinical hypervitaminosis A causes fragile bones in rats. Bone 2002;31;287-94.
8. Silverman AK, Ellis CN, Voorhees JJ. Hypervitaminosis A syndrome: a paradigm of retinoid side effects. J Am Acad Dermatol 1987;16:1027-39.
9. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, et. al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. Ann Intern Med 1998;129:770-8.
10. White SI, MacKie RM. Bone with changes associated with oral retinoid therapy. Pharmacol Ther 1989;40:137-44.
11. Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. J Am Acad Dermatol 2003;49:171-82.
12. DiGiovanna JJ. Isotretinoin effects on bone. J Am Acad Dermatol 2001;45:176-82.
13. Gollnick HP. Oral Retinoids—efficacy and toxicity in psoriasis. Br J Dermatol 1996;135:6-17.
14. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects. J Am Acad Dermatol September 1999;41:7-12.
15. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: Methotrexate, retinoids, and cyclosporine. Clin Dermatol. 2008;26:438-47.
16. Mork NJ, Austad J, Kolbenstvedt. Bamboo Spine Mimicking Bekhterev's Disease Caused by Long-term Acitretin Treatment. Acta Derm Venereol 2006;86:452-3.
17. Atalay A, Altaykan A, Ergin G, Gökçe-Kutsal Y. Reversible sclerotic changes of lumbar spine and femur due to long-term oral isotretinoin therapy. Rheumatol Int 2004;24:297-300.
18. Tekin NS, Ozdolap S, Sarikaya S, Keskin SI. Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course of isotretinoin for nodulocystic acne. Int J of Dermatol 2008;47:622-5.