

Topikal İmikumod Tedavisinde Dramatik Yanıt Veren Kandiloma Aküminata: İki Çocuk Olgu Sunumu

Dramatic Response of the Topical Imiquimod Treatment in Genital Warts: Two Children Cases

A. Almila Tuncel, Zülal Erbağcı

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

İmikumod eksternal anogenital verrülerin topikal tedavisinde etkinliği bildirilmiş ve kullanımı onaylanmış immün modülatör bir ajandır. Ancak küçük çocuklarda kullanımıyla ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu bildiri iki küçük çocuk hastada topikal imiquimod uygulamasına kısa sürede dramatik yanıt alınan kondiloma aküminata olguları sunulmaktadır. (*Turkderm 2006; 40: 142-4*)

Anahtar Kelimeler: Kondiloma aküminata, imiquimod, infant

Summary

Imiquimod is an immunomodulating agent that is reported to be effective and is approved for the topical treatment of external anogenital warts. However there are few studies on its usage in children. We report herein two children of condyloma acuminata cases that have responded dramatically to topically applied imiquimod. (*Turkderm 2006; 40: 142-4*)

Key Words: Genital warts, imiquimod, infantile case

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların en sık görülenlerinden biri olan kondiloma aküminata, human papilloma virusun (HPV) yol açtığı anogenital bölgede lokalize, verrüköz papül ve plaklarla karakterize, tedaviye oldukça dirençli ve sık rekürrensler gösteren bir durumdur^{1,2}. Çeşitli yollarla bulaşabilen hastalık son zamanlarda çocuklarda da giderek artan sıklıkta görülmektedir. İnfantlar ve küçük çocuklardaki kondiloma aküminatanın tedavisinde ağırlı ve hasta uyumunu gerektiren destrüktif tedavi yöntemlerinin uygulanması sıklıkla sorun teşkil etmektedir³.

İmikumod erişkinlerde eksternal anogenital verrülerin topikal tedavisinde etkinliği bildirilmiş ve kullanımı onaylanmış imidazokinolin grubundan immünmodülatör bir ajandır⁴. Doğal ve kazanılmış hücrel immüniteyi uyararak antiviral ve antitümoral etkinlik gösteren imikumodun benin ve malign diğer birçok dermatolojik hastalıkta da başarılı olduğunu bildiren raporlar mevcuttur⁵⁻⁷. Küçük çocuklardaki perianal ve ekstrasjenital verrülerin tedavisinde imikumod kullanımının etkinliği ve güvenilirliği henüz tam olarak bilinmemekte olup konuyla ilgili bilgiler

az sayıdaki olgu raporları ile sınırlıdır⁸⁻¹². Bu bildiri 1,5 ve 2 yaşındaki iki çocuk hastada gūnaşırı kullanılan topikal imikumod uygulamasına kısa sürede dramatik yanıt alınan kondiloma aküminata olguları sunulmaktadır.

Olgu Sunumları

Olgu 1: Birbuçuk yaşındaki kız çocuğu polikliniğimize anogenital bölgede 1 aydır mevcut olan kaşıntılı kabarıklıklar nedeniyle getirildi. Özgeçmişinde bir özellik bulunmayan hastaya daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamıştı. Ailede anogenital verrü mevcudiyeti ve annede hamilelikte genital verrü öyküsü yoktu, ancak annenin elinde çok sayıda verrü gözlemlendi. Hastanın dermatolojik muayenesinde pubiste ve perianal bölgede kümeler oluşturmuş, labia major ve perinede ise az sayıda kahverengi-deri renginde verrüler görüldü (Şekil 1a). Cinsel istismarı gösteren bir bulguya rastlanmadı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Yapılan rutin laboratuvar test sonuçları normal sınırlar içinde bulundu.



Haftada 3 kez geceleri topikal olarak uygulanan imikimod tedavisiyle lezyonlarda 1. haftanın sonunda %80, izleyen haftada 5 kez uygulamayla %100 iyileşme gözlemlendi (Şekil 1b). Minimal inflamatuvar reaksiyon dışında ilaç kullanımıyla ilgili herhangi bir lokal veya sistemik yan etki görülmedi. Altı ay boyunca yapılan takiplerde rekürrens saptanmadı.

Olgu 2: İki yaşındaki erkek çocuğu polikliniğimize perianal bölgede 6 aydır mevcut olan kaşıntılı kabartılar nedeniyle getirildi. Öz ve soygeçmişinde özellik yoktu. Annede hamilelikte ve aile bireylerinde herhangi bir tipte verruka öyküsü/mevcudiyeti yoktu. Dermatolojik muayenede perianal bölgede çok sayıda deri renginde papül ve plaklar görüldü (Şekil 2a). Cinsel istismara yönelik anal fissür, sfinkter gevşekliği gibi herhangi bir bulgu saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde tam kan, rutin biyokimya ve seroloji değerleri normal sınırlar içinde bulundu. Haftada 3 kez geceleri topikal imiquimod uygulamasıyla 1. hafta sonunda lezyonlarda %50, 3. hafta sonunda %90 iyileşme saptandı (Şekil 2b). Halen günasırı imikimod tedavisine devam edilen hastada hafif inflamatuvar yanıt dışında önemli bir yan etki gözlemlenmedi.

Tartışma

HPV 120'den fazla tipi belirlenmiş, alt genital bölge skuamöz epiteli için enfeksiyöz 30'dan fazla tipi bulunan bulaşıcı bir hastalık etkenidir. Özellikle HPV tip 6 ve 11 başta olmak üzere 42, 44 ve 55 kondiloma akuminataya neden olurlar. Bunlardan tip 6 ve 11 invaziv anogenital kanser için düşük risk taşıırken, tip 16 ve 18 ile enfeksiyonlarda risk yüksektir^{13,14}. Küçük çocuklarda hastalığın bulaşması çeşitli yollardan olabilmektedir. Doğum sırasında anneden vertikal yolla bebeğe enfeksiyonun bulaşması

birinci yoldur. Bir diğer geçiş yolu cinsel istismara bağlı veneryal yoldur. Dış genital verrukalı çocukların yaklaşık yarısında cinsel istismar öyküsü vardır. Eldeki ya da vücudun diğer bölümlerindeki verrukaların otoinokülasyonu, bacaklardan yakın temas sonucu bulaşma ve kontamine yüzey ya da objelerden bulaşma ise cinsel olmayan yolla bulaşmaya örnektir^{3,13-15}.

HPV enfeksiyonları latent, subklinik veya klinik olarak 3'e ayrılır. Latent enfeksiyonda sitolojik olarak anormallik ve klinik belirtiler olmayıp ancak moleküler biyolojik tekniklerle gösterilebilir. Subklinik enfeksiyon kolposkop ya da mikroskop aracılığı ile patolojinin gösterildiği, muayenede normal olan enfeksiyondur. Klinik enfeksiyon ise gözle görülür lezyonların varlığı ile karakterizedir^{2,11,12}. İmmunosüprese hastalarda persistan klinik enfeksiyonun sıklığının fazla olması hastalığın immünite ile ilişkisinin önemini göstermektedir⁹. HPV'ye karşı doğal immünite genellikle zayıftır çünkü HPV non-litiktir ve çok az antijen serbestleşmesi olmakta ve hiç lokal sitokin salınımı olmamaktadır. Enfeksiyondan kurtulmak için sitotoksik T hücrelerinin ve güçlü bir Th1 yanıtının uyarılması gereklidir. Yapılan çalışmalarda imikimodun Th1 yanıtını sağlayan sitokinlerin salınımını uyardığı gösterilmiştir^{8,16}. Bunun yanısıra imikimod hücresel proliferasyonu sağlayan proteinlerin gen transkripsiyonunu, viral DNA'yı ve uygulandığı bölgede HPV yükünü azaltır¹⁷.

Lezyonlar kendiliğinden gerileyip iyileşebileceği gibi, bazen kaşıntı, yanma, konstipasyon, sekonder enfeksiyon oluştuğundan ve onkojenik potansiyel açısından tedaviye gereksinim vardır³. Kondiloma akuminata tedavisi sitodestruktif yöntemler ve immunoterapi olmak üzere 2 kısımda incelenebilir. Sitodestruktif yöntemler arasında cerrahi eksizyon, kriyoterapi, elektrokoterizasyon, bikloroasetik asit ve trikloroasetik asit, podofilin ve lazer tedavisi yer alır. Bu tedavilerle genellikle ağrı ve rekürrens oranı yüksektir. Tedavi özellikle küçük çocuklarda sorun oluşturmaktadır. Kriyoterapi, cerrahi eksizyon, elektrokoterizasyon ve lazer gibi agresif (girişimsel) tedaviler enfekte hücrelerin fiziksel destrüksiyonuna yol açıklarından çoğu kez ağrılıdır ve genel anesteziye ihtiyaç duyulabilmektedir. Bunun yanısıra bu tedavilerde kliniğe gitmek zorunluluğu vardır ve nüks oranı siktir.

İmikimod bir çok enfeksiyöz ve neoplastik dermatolojik hastalıkta etkinliği gösterilmiş, antiviral ve antitümoral özellikleri olan bir ajandır. İnterferonalfa, interlökin-1, 6, 8, 10, 12, tümör nekrosis faktör-alfa, makrofaj kemotaktik proteini, makrofaj inflamatuvar proteinleri 1-alfa ve 1-beta gibi sitokinlerin



Şekil 1. Olgu 1(a) Tedaviden önce (b) Tedaviden sonra

salınımını indükleyerek, Langerhans ve diğer dendritik hücreleri aktive ederek, interferon-gamma gibi T helper-1 sitokinlerini uyarak ve interlökin-4 ve 5'i de içeren T helper-2 sitokinlerinin üretimini inhibe ederek doğal ve kazanılmış immüneyi aktive eder¹⁶⁻¹⁹. Bunun yanı sıra antianjiyogenik aktivitesi de antiproliferatif etkilerine ve klinik etkinliğine yardımcıdır⁹. İmiquimodla kondiloma aküminata tedavisinde rekürrensini diğer tedavilere göre daha az olduğu bildirilmiştir^{1,2}. Ayrıca subklinik enfeksiyonların tedavisi immün sistemin aktivasyonu ile mümkün olabilmektedir. Çocuklarda imikimodun kullanım endikasyonları henüz tespit edilmemiş olmakla birlikte özellikle tedaviye dirençli verruca vulgaris, verruca genitalis ve molluskum contagiosum gibi hastalıklarda başarılı olduğuna dair yayınlar mevcuttur^{3,6,8-10}.

Schaen ve ark.¹¹, kondiloma aküminatalı 6 aylık bir çocukta 3 hafta süreyle topikal %5 imikimod kullanımı ile lezyonların tamamen iyileştiğini bildirmişlerdir. Ayrıca 19 aylık bir kız çocuğundaki kondiloma aküminata topikal %5 imikimod ile 8 haftada başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir⁹. Moresi ve ark.¹² kontrolsüz, retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada podofilok 0%5 jel ve %5 imikimod kremi her ikisini de çocuklardaki kondiloma tedavisinde etkili bulmuşlardır. Grussendorf-Conen ve ark.¹⁰ iki yıldan fazla mevcut ve tedaviye dirençli verruca vulgaris olan 9-18 yaş arası 18 çocukta, günde iki kez ortalama 5.8 aylık topikal imikimod tedavisi sonrası %88.9 total iyileşme saptamışlardır.

Sonuç olarak imikimod evde kullanım kolaylığı, ağrısız olması, rekürrensini az olması ve hızlı yanıt alınması nedeniyle çocuk kondiloma aküminatasında etkili ve agresif tedavilere tercih edilebilecek bir ilaçtır. Bununla birlikte çocuklardaki uzun dönem etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilebilmesi için daha çok gözlem ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Severson J, Evans TY, Lee P, et al: Human papillomavirus infections: Epidemiology, pathogenesis, and therapy. *J Cutan Med Surg* 2001;5:43-60.
2. Gunter J: Genital and perianal warts: New treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:53-511.
3. Moscicki A: Genital human papillomavirus infections in children and adolescents. *Curr Probl Dermatol* 2000;12:134-40.
4. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al: Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;134:25-30.
5. Berman B, Poochareon VN, Villa AM: Novel dermatologic uses of the immune response modifier imiquimod 5% cream. *Skin Therapy Lett* 2002;7:1-6.
6. Hengge UR, Esser S, et al: Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000; 143:1026-31.
7. Onsun N, Ufack H, Kural Y, Topcu E, Somay A: Efficacy of imiquimod in solitary plaques of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(Suppl 2):S22 (Abstract).
8. Gruber PC, Wilkinson J: Successful treatment of perianal warts in a child with 5% imiquimod cream. *J Dermatolog Treat* 2001;12:215-7.
9. Majewski S, Pniewski T, Malejczyk M et al: Imiquimod is highly effective for extensive, hyperproliferative condyloma in children. *Pediatr Dermatol* 2003;20: 440-2.
10. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, Jacobs S: Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002;19:263-6.
11. Schaen L, Mercurio MG: Treatment of human papilloma virus in a 6-month-old infant with imiquimod 5% cream. *Pediatr Dermatol* 2001;18:450-2.
12. Moresi JM, Herbert CR, Cohen BA: Treatment of Anogenital Warts in Children with Topical 0.05% Podofilox Gel and 5% Imiquimod Cream. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 448-50; discussion 452.
13. Lowy DR, Androphy EJ: Warts. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baski. New York, McGraw-Hill, 2003;2119-31.
14. Tyring SK: Human papilloma virus infections: Epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:518-26.
15. Hornor G: Ano-genital warts in children: sexual abuse or not? *J Pediatr Health Care* 2004;18:165-70.
16. Hurwitz DJ, Pincus L et al: Imiquimod a topically applied link between innate and acquired immunity. *Arch Dermatol* 2003;139:1349-50.
17. Tyring S, Conant M, Marini M: Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2002;41:810-6.
18. Sauder DN: Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol* 2003;149 (Suppl. 66): 5-8.
19. Perry CM, Lamp HM: Topical imiquimod: a review of its use in genital warts. *Drugs* 1999;58:375-90.



Şekil 2. Olgu 2(a) Tedaviden önce (b) Tedaviden sonra