

Çocukluk Çağı Psoriasis Tedavisinde Sistemik Retinoid Tedavisi: 19 Mayıs Üniversitesi Deneyimi

Systemic Retinoid Treatment in Childhood Psoriasis: Experience of 19 Mayıs University

Müge Güler Özden, Hilal Denizli, Fatma Aydın, Nilgün Şentürk, Tayyar Cantürk, Ahmet Yaşar Turanlı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Amaç: Çocukluk çağında görülen şiddetli plak tip psoriasis, önemli bir morbiditeye sahiptir ve bu konuda çok az bilgi olmasına rağmen sistemik tedavi kullanılmasını gerektirmektedir. Bu çalışmada şiddetli psoriasis kliniği olan çocuklarda asitretin tedavisinin sonuçlarını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi'nde psoriasis vulgaris nedeniyle asitretin tedavisi alan 18 çocuk olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların tedaviye verdikleri yanıtlar, toplam tedavi süreleri ve dozları kaydedildi. Bu klinik verilerin dışında, olguların tüm takip dönemlerine ait laboratuvar tetkikleri ile birlikte uzun süre asitretin tedavisi alan 3 olguya ait "kemik survey" incelemeleri değerlendirildi.

Bulgular: İncelenen 18 olgunun psoriasis lezyonları 2'sinde (%11,1) tamamen, 10'unda(%55,5) büyük ölçüde gerilemişti. Asitretin tedavisi 2 olguda toplam 2 kür (11 ve 12 ay), 1 olguda toplam 15 ay süreyle olmak üzere 3 kür ve 1 olguda toplam 24 ay süreyle olmak üzere 5 kür olarak verilmesi gerektiği gözlemlendi. İki olgu mukokütanöz yan etkiler nedeniyle tedavinin 4. ve 5. ayında ilacı kesmişti. Olgularda bunun dışında herhangi bir yan etki saptanmadı.

Sonuç: Çocukluk çağı psoriasis olgularında asitretin tedavisi, dikkatli bir izleme verildiğinde güvenilir ve etkili bir tedavi seçeneğidir. (*Türkderm 2010; 44: 79-82*)

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, psoriasis, retinoid, asitretin, tedavi

Summary

Background and Design: Severe psoriasis in childhood has a significant morbidity and can warrant the use of systemic agents, although there are very little information in this group. We aimed to show the results of acitretin treatment in children with severe psoriasis, in this study.

Material and Method: We have retrospectively reviewed the notes of all 18 children treated with acitretin at Ondokuz Mayıs University Hospital. Patients' responses to treatment, total treatment durations and acitretine dosage were recorded. Additionally, the laboratory results during the whole follow-up period and bone surveys for 3 patients who received long term treatment were evaluated.

Results: Of the 18 patients reviewed, 2 (%11.1) responded with clearance of psoriasis, 10 (%55.5) responded well with small residual plaques. Two patients needed two courses of acitretine (11 and 12 months), 1 patient needed three courses for 15 months and 1 needed 5 courses for 24 months. Two patients stopped treatment due to mucocutaneous side effects at 4th and 5th months. There were no other adverse events.

Conclusion: We propose that when carefully monitored, acitretine is a safe and efficacious treatment option for severe psoriasis in children. (*Turkderm 2010; 44: 79-82*)

Key Words: Childhood, psoriasis, retinoid, acitretin, treatment

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Müge Güler Özden, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye Tel.: +90 362 312 19 19 - 2571 E-posta: mozden@yeditepe.edu.tr
Geliş Tarihi/Received: 15.12.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.01.2010

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



Giriş

Sistemik retinoidler, psoriasis tedavisinde erişkin hastalarda uzun yıllardır başarıyla kullanılmakla birlikte, çocuk hastalarda yan etki endişesi nedeniyle oldukça sınırlı kullanım alanına sahiptir. Retinoidlere bağlı mukokütanöz yan etkiler sıklıkla geri dönüşümlü ve tedavi edilebilir olsa da sistemik yan etkiler için durum daha ciddidir. Teratojenik etkisinin yanı sıra kas-iskelet sistemi, nörolojik ve gastrointestinal sistem üzerine toksik etkileri bildirilmiştir. Psoriasis hastalarının yaklaşık olarak üçte birinde hastalığın 15 yaşından önce ortaya çıktığı düşünüldüğünde bu yaş grubunda verilecek tedavilerle ilgili çalışmaların önemi daha da artmaktadır^{1,2}.

Gereç ve Yöntem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji kliniklerine 2005-2009 yılları arasında başvuran ve psoriasis tanısı ile asitretin tedavisi verilen toplam 18 olguya ait veriler geriye dönük olarak incelendi. Akut başlangıçlı generalize püstüler psoriasisli bir hasta dışındaki tüm olgular daha önce topikal tedavi kullanmış ancak fayda görmemişti. Olguların tedaviye verdikleri yanıtlar, psoriatik lezyonların etkilediği vücut yüzey alanı göz önüne alınarak değerlendirilmişti ve "çok iyi, iyi, orta ve kötü" olarak sınıflandı. Bu tanımlamaları yaparken lezyonları tamamen silinen olgular "çok iyi" yanıt veren, minimal rezidüel lezyonları kalan olgular "iyi" yanıt veren olgular, yanıt alınamayan olgular "kötü" yanıt veren olgular, bunun dışında kalanlar ise "orta" yanıt veren olgular olarak tanımlandı. Olguların tedaviye verdikleri yanıtlara ek olarak toplam tedavi süreleri ve dozları da

kaydedildi. Bu klinik verilerin dışında, olguların tüm takip dönemlerine ait laboratuvar tetkikleri tam kan sayımı, idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, serum elektrolitleri ve lipit profilini içerecek şekilde incelendi. Ayrıca uzun süre asitretin tedavisi alan 3 olguya ulaşılarak "kemik survey" incelemeleri yapıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi amacıyla SPSS 15.0 programı kullanıldı.

Sonuçlar

Olguların 10'u kız, 8'i erkekti ve yaşları 4-16 arasında değişmekteydi (ortalama 10,2±4,1 medyan 9). Hastaların psoriasis başlangıç yaşları ortalaması 5,4±2,7 (minimum 6 ay maksimum 10 yaş, medyan 6) olarak saptanırken, sistemik tedavi başlama yaşı ortalama 8,5±3,6 (minimum 1, maksimum 16, medyan 9) idi. Sadece 4'ünde (%22,2) aile öyküsü mevcuttu. Sistemik retinoid tedavisi başlanan 18 olgunun 11'i (%61,1) şiddetli plak psoriasis, 4'ü (%22,2) generalize püstüler psoriasis, 2'si (%11,1) palmoplantar psoriasis ve 1'i (%5,6) eritrodermik psoriasis kliniğine sahipti. Tedavi öncesinde yapılan tam kan sayımı, üre, kreatinin, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri ve idrar tetkikini içeren tüm tetkikleri 2 olgu hariç tüm olgularda normaldi. Bu iki olguda demir eksikliği anemisi dışında patolojik bulgu yoktu. Hastaların klinik şiddeti, tedaviye verdikleri yanıt ve kilolarına göre hesaplanarak verilen asitretin dozu 10-35 mg/gün arasında değişmekteydi. Toplam asitretin kullanma süresi ortalama 7,3±5,6 ay (minimum 3, maksimum 24, medyan 6) olarak belirlendi. Olguların tedaviye verdikleri yanıtlar, toplam tedavi süreleri ve dozları Tablo 1'de özetlenmiştir. Tedavi alan 18 olgunun 2'si (%11,1) tedaviye çok iyi yanıt verdiği, 10 (%55,5) olgunun iyi, 3 (%16,6) olgunun orta ve 3 (%16,6) olgunun kötü

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve tedavi bilgileri

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Psoriasis tipi	Psoriasis başlangıç yaşı	Asitretin başlangıç yaşı	Doz (mg/gün)	Tedavi süresi (ay)	Tedavi yanıtı
1	K	10	p. vulgaris	3	9	20	12	orta
2	K	8	p. vulgaris	6	7	10	4	çok iyi
3	K	11	p. vulgaris	8	10	25-35	11	iyi
4	K	14	p. vulgaris	7	14	25	2	çok iyi
5	K	9	p. vulgaris	7	8	20	4	iyi
6	E	10	p. vulgaris	5	9	10-20	5	iyi
7	K	5	p. vulgaris	0,5	1	10-20	3	iyi
8	E	10	p. vulgaris	5	9	10-20	4	iyi
9	E	10	p. vulgaris	7	9	20-25	12	orta
10	E	7	p. vulgaris	7	7	10-20	3	iyi
11	E	12	p. vulgaris	10	11	20	6	kötü
12	K	4	püstüler	1	3	10	6	iyi
13	E	4	püstüler	2	4	20	15	orta
14	K	8	püstüler	7	7	10	6	iyi
15	K	10	püstüler	6	8	10-35	24	kötü
16	E	16	palmoplantar	4	16	25	3	iyi
17	K	10	palmoplantar	9	10	25	6	kötü
18	E	13	eritrodermik	3	12	30-35	6	iyi

* p= psoriasis, k= kız, e= erkek

yanıt verdiği saptandı. İki olgunun (olgu 3 ve 9) takiplerinde toplam 11 ve 12 ay olmak üzere 2 kür, 1 olgunun (olgu 13) toplam 15 ay olmak üzere 3 kür ve 1 olgunun (olgu 15) toplam 24 ay olmak üzere 5 kür tedaviye ihtiyacı olduğu gözlemlendi. Toplam 24 ay süreyle asitretin kullanan bu olguda alevlenme dönemlerinde yüksek ateş ve genel durum bozukluğu gibi bulgularının da olması ve asitretin tedavisiyle, generalize püstüler lezyonları kontrol altında tutmanın mümkün olmaması nedeniyle toplam 3 kez sistemik steroid ihtiyacı olmuştu. İki olgu (olgu 6 ve 8), yanıtın iyi olmasına rağmen, tedavinin mukokütanöz yan etkileri nedeniyle tedaviyi daha fazla kullanmak istemediklerini belirterek, sırasıyla tedavinin 5. ve 4. ayında asitretin kullanmayı bırakmışlardı. Tedaviye kötü yanıt veren psoriasis vulgaris tanılı bir olguda (olgu 11) daha önce reddetmesi nedeniyle verilemeyen darband Ultraviyole (UV) B tedavisi başlandığı gözlemlendi. Yine tedaviye kötü yanıt veren palmoplantar psoriasis tanılı 10 yaşındaki bir olguda (olgu 17) ise retinoid tedavisine lokal PUVA tedavisi eklenmişti. On ve 11 yaşlarında uzun dönem asitretin kullanan (sırasıyla 24,12 ve 11 ay) üç olguya 12,16 ve 14 yaşlarında tekrar ulaşılarak kemik survey incelemeleri yapıldı. Her üç olguda da osteoporoz veya erken epifiz kapanmasına ait bulgu saptanmadı. Yine bu olgular ile beraber, olguların hiçbirinde mukokütanöz yan etkiler dışında büyüme gelişme geriliği ve patolojik kırık dahil herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

Tartışma

İkinci generasyon bir aromatik retinoid olan asitretin, generalize püstüler psoriasis, eritrodermik ve şiddetli plak tip psoriasisde etkili bir tedavi seçeneğidir^{3,4}. "FDA" (Food and Drug Administration) tarafından erişkin psoriasis tedavisinde onaylanan etretinat ve asitretin, çocuklarda da başarıyla ve güvenle kullanılmakla birlikte hala bu konudaki çalışmalar yetersizdir. Keratinizasyon defekti ile karakterize hastalıklarda uzun dönem kullanımlarının güvenli olduğuna dair bir çok yayın bulunmakla birlikte, özellikle kas-iskelet sistemi üzerindeki yan etkileri konusundaki endişeler devam etmektedir⁵. Sistemik yan etkileri azaltabilmek amacıyla asitretin dozu 0,5-1 mg/kg/günün altında tutulmalıdır¹. Generalize püstüler psoriasis çocukluk çağında nadirdir ve sıklıkla eritemli zeminde püstüller, ateş ve sistemik bulguların da eşlik ettiği ani başlangıçla karakterizedir⁶. Sheltitz ve ark. dirençli püstüler psoriasis olan iki çocuk hastada maksimum 1,5 mg/kg/gün olacak şekilde aralıklarla toplam 3,5 yıl etretinat tedavisi uygulamış ve büyüme geriliği gibi bir yan etki saptamamışlardır⁷. Rosinka ve ark. ise yaşları 6 ay ile 12 arasında değişen 10 çocukta etretinat tedavisinin sonuçlarını bildirdikleri olgu serilerinde, hastaların biri haricinde tümünde 3 hafta ile 4 ay arasında değişen sürelerde tam düzelme elde etmişlerdir. Bu seride eritrodermik psoriasis olgularında ise başarı oranı biraz daha düşük olarak (5 olgunun 2'sinde) bildirilmiştir. Hiçbir hastada mukokütanöz yan etki-

ler dışında yan etki gelişmemiştir⁸. Bizim çalışmamızda generalize püstüler psoriasis olan 4 olgunun biri hariç tümü iyi veya orta derecede yanıt vermişler ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Sadece bir hastada tedaviye yanıt kötüdür ve bu hastada ek olarak alevlenme dönemlerinde sistemik steroid kullanma ihtiyacı doğmuştur. Tüm hasta popülasyonuna bakıldığında 18 olgunun 2'si (%11,1) tedaviye çok iyi yanıt verirken, 10 (%55,5) olgu iyi, 3 (%16,6) olgu orta ve 3 (%16,6) olgu kötü yanıt vermişlerdir.

Sistemik retinoid kullanımına bağlı en sık mukokütanöz yan etkiler görülmektedir. Genellikle doz bağımlı ve geri dönüşümlü olan bu yan etkilerin başında kuruluk, keilit, kaşıntı, burun kanaması, konjunktivit ve saçlarda incelleme gelir. Bu yan etkilerle çok sık karşılaşılmasına rağmen hastaların çok az bir kısmında tedaviyi kesmeyi gerektirir⁹. Bizim olgularımızdan iki tanesi de şiddetli kuruluk ve keilitis gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi kullanmak istemediklerini belirtmişlerdir.

Asitretin kullanımına bağlı olarak gelişen kas iskelet sistemine ait yan etkiler A hipervitaminozunda görülen bulgulara oldukça benzerlik göstermektedir. Uzun kemiklerin yeniden yapılandırılması, tendon ve ligamenlerde kalsifikasyon, kortikal hiperostozis, periostal kalınlaşma, epifizlerde erken kapanma ve osteoporoz en önemli yan etkiler olarak sayılabilir¹⁰. Epifizlerin erken kapanmasına bağlı büyüme geriliği, sistemik retinoid kullanan çocuklarda nadiren bildirilmiştir. Prendiville ve ark. etretinat kullanan 2 çocuk hastada distal tibia epifizlerinde erken kapanma tespit etmişlerdir. Ancak bu çocuklardan biri lamellar iktiyoz hastasıdır ve 6 yıldan uzun süreli etretinat kullanma öyküsü mevcuttur. Etretinat kullanımına bağlı olarak bildirilen bir diğer yan etki de minör travma ile gelişen kırıklardır. Tamayo ve ark. 2 mg/kg/gün dozunda etretinat kullanan 7 çocuk hastadan birinde travmatik kırık bildirmişlerdir. Bu çocukta etretinat tedavisi kesilmemiş ve kırıklar beklenen sürede iyileşmişlerdir^{11,12}.

İlginç olarak son yıllarda literatürde birçok yazar, bu olgu bildirimlerinin tersine kronik retinoid kullanan hastalarında herhangi bir kemik toksisitesi veya büyüme geriliği saptamadıklarını bildirmişlerdir. Keratinizasyon defekti nedeniyle 5 yıldan uzun süreyle retinoid kullanımı sonrasında epifizlerin erken kapanmasına rastlanmıyorsa da psoriatik hastaların hiçbirinde bugüne kadar böyle bir yan etki bildirilmemiştir^{3,11}. Bu yayınlarda iktiyoz nedeniyle 5 yıla kadar uzun süre retinoid kullanımında bile güvenli olduğu düşüncesinde olan yazarlar da vardır^{13,14}. Bizim çalışmamızda da hastaların hiçbirinde büyüme geriliği veya patolojik kırık gibi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Bu noktada en önemli tartışma konusu retinoid kullanan çocuk hastaların takibindeki yaklaşımdır. Son yıllarda 6 aydan uzun süreyle retinoid kullanan hastaların yılda bir kez kemik surveylerinin yapılması önerilmektedir.

Tüm bu çalışmalar sonucunda genel görüş, iskelet toksisitesini önlemede en akılcı yaklaşımın ihtiyaç olduğunda bu ilaçların kullanılması ancak yüksek dozlardan ve uzun süreli kullanımlardan kaçınılması şeklindedir.

Kaynaklar

1. Brechter AR, Orlow SJ: Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:171-82.
2. Rogers M: Childhood psoriasis. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:303-8.
3. Kopp T, Karlhofer F, Szepefalusi Z et al: Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol* 2004;151:912-6.
4. Ergin S, Evans SE, Şahin S, Özkaya Ö: Acitretin is a safe treatment option for infantile pustular psoriasis. *J Derm Treatment* 2008;19:341-3.
5. Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ et al: An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol* 1996;134:1023-9.
6. Ruiz-maldonado R, Tamayo L: Retinoids in disorders of keratinization: their use in children. *Dermatologica* 1987;123:230-3.
7. Shelnitz LS, Esterly NB: Etretinate therapy for generalized pustular psoriasis of children. *Arch Dermatol* 1987;175:125-32.
8. Rosinka D, Wolska H, Jablonska S, Konca I: Etretinate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol* 1988;5:266-72.
9. McElwee NE, Schumacher MC, Johnson SC et al: An observational study of isotretinoin recipients treated for acne in a health maintenance organization. *Arch Dermatol* 1991;127:341-6.
10. DiGiovanna JJ: Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:176-82.
11. Prendiville J, Bingham EA, Burrows D: Premature epiphyseal closure- a complication of etretinate therapy in children. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1259-62.
12. Tamayo L, Ruiz-Maldonado R: Oral retinoid (Ro 10-9359) in children with lamellar ichthyosis, epidermolytic hyperkeratosis and symmetrical progressive erythrokeratoderma. *Dermatologica*. 1980;161:305-14.
13. Paige DG, Judge MR, Shaw DG, Atherton DJ, Harper JJ: Bone changes and their significance in children with ichthyosis on long-term etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1992;127:387-91. 75.
14. Glover MT, Peters AM, Atherton DJ: Surveillance for skeletal toxicity of children treated with etretinate. *Br J Dermatol* 1987; 116:609-14.