



Acitretin ile Tedavi Edilen Harlequin İktiyozis

Harlequin Ichthyosis Treated with Acitretin

Mustafa Dilek¹, Sevil Bilir Göksüğü¹, Yunus Murat Akçabelen¹, Bengü Altunay Tuman², Nadir Göksüğü², Mervan Bekdaş¹, Mustafa Erkoçoğlu¹, Fatih Demircioğlu¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZ

Harlequin iktiyozis; fetal derinin aşırı kalınlaşması ile karakterize genodermatozdu. Otozomal resesif konjenital iktiyozların en şiddetli formudur. Masif, boynuzsu kabuk ve pullanmalar ile tüm vücut derisi etkilenir. Harlequin iktiyozis ölümcül seyrebilmektedir. Uygun topikal tedavi, yoğun bakım desteği ve acitretin tedavisi ile hastaların kaderi değişmektedir. Acitretin ile başarılı şekilde tedavi edilen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Harlequin iktiyozis, acitretin, retinoik asid

ABSTRACT

Harlequin ichthyosis is a genodermatosis characterized by an extreme thickening of the fetal skin. It is the most severe form of autosomal recessive congenital ichthyosis. Massive, horny shell of dense scales and contraction abnormalities of the eyes, ears and mouth are the main characteristics of the affected newborns. Harlequin ichthyosis was uniformly fatal. Intense supportive care with appropriate topical treatment and systemic retinoid therapy in the neonatal period has changed the fate of patients. Here, we represent a Harlequin ichthyosis case which was successfully treated with acitretin.

Keywords: Harlequin ichthyosis, acitretin, retinoic acid

Giriş

Harlequin iktiyozis oldukça geniş bir hastalık yelpazesi bulunan kalıtsal iktiyozislerin bir alt tipi olup; kalın ve parlak bir membran ile kaplı ve yer yer çatlakların olduğu yaygın deri tutulumu ile karakterizedir (1,2). Geçmiş yıllarda yüksek bir mortaliteye sahip iken epidermal proliferasyonun ve diferansiyasyonun modüle edilmesi, immünmodülatör ve antiinflamatuvar etki gösterdiği düşünülen acitretin tedavisi ve deri bariyerini düzeltici lokal bakım önlemleri ile sağkalım da artış sağlanmıştır (3). Bu olguda, doğumda ağır deri tutulumu olan ve oral acitretin tedavisi uygulanmış Harlequin iktiyozisli olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yirmi altı yaşında anneden, erken membran rüptürü öyküsü ile normal vajinal yoldan doğan 34 haftalık ve 2,310 gr ağırlığındaki

erkek bebeğin tüm vücudu sert ve kalın membranlar ile kaplıydı. Dermatolojik muayenesinde membranlar arasından fissürler ve sızıntı şeklinde yer yer kanamaların olduğu saptandı. Ekstremitelerde özellikle el parmaklarında belirgin kontraktürler vardı. Ektropion (göz kapaklarının dışa dönmesi) ve eklabion (dudakların dışa dönmesi) mevcuttu. Kulak kepçesi balmumu membranla kaplı ve kulak kepçesi atrofikti. Mevcut bulgularla Harlequin iktiyozis olarak değerlendirildi (Resim 1).

Hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesinde %80 nemlendirilmiş inkübatöre alındı. Hastanın göz kapakları kapanmaması nedeniyle suni göz damlası jeli ve fusidik asit içeren göz merhemi başlandı. Orogastrik sonda ile beslenmeyi tolere edemedi. Umbilikal venöz katater takılarak total parenteral nutrisyon desteği başlandı. Ayak parmakları arasından sızıntı şeklinde kanaması olan hastaya 10 cc/kg/gün taze donmuş plazma desteği başlandı. Kan kültürü alınarak ampisilinsulbaktam 100 mg/kg/gün ve amikasin 15 mg/kg/gün başlandı.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mustafa Dilek, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye
Tel.: +90 505 377 95 09 E-posta: mustafadilek@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 01.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 25.10.2015

Tüm abdomen ve transfontanel ultrasonografi değerlendirilmesi normal bulunan hastanın ekokardiyografi incelemesinde 3 mm sekundum atrial septal defekt ve 2,4 mm duktus açıklığı görüldü.

Harlequin iktiyozis açısından ailesinin de onayı alınarak 1 mg/kg dozunda oral acitretin başlandı. Deri bakımı için topikal tedavide D vitamini analogu olan kalsipotriol ve vazelin başlandı. Plak şeklindeki sert lezyonlar için topikal retinoik asit, %10 topikal üre ve %5 salisilik asit dönüşümlü uygulandı. Enfeksiyon şüphesi olan alanlar için mupirosin ve fusidik asit dönüşümlü uygulandı.

Akut faz reaktanlarında 48. saatinde yükselme gözlemlendi. Hasta geç neonatal sepsis olarak değerlendirildi ve Türk Neonatoloji Derneği'nin kılavuzu doğrultusunda ve kan kültürü alınarak 120 mg/kg/gün meropenem ve günde tek doz i.v./i.m. kullanımı gibi avantajları nedeniyle 8 mg/kg/gün teikoplanin olarak antibiyotik değişikliği yapıldı. Nötropeni olan hastaya G-CSF 10 mcg/kg/doz intravenöz infüzyon 3 gün süreyle ve trombositopeni için intravenöz immünglobulin 1 gr/kg/gün 2 gün uygulandı. Kan kültüründe *Enterobacter cloacea* üreyen hastaya duyarlı olan siprofloksasin 10 mg/kg/gün başlandı. Parmak aralarından sızıntı şeklinde kanama olan hastaya anemi nedeniyle eritrosit transfüzyonu yapıldı.

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yeterli klinik yanıt alınamaması nedeniyle postnatal 14. gününde tedaviye flukonazol 6 mg/kg/gün eklendi. Altı gün pentoksifilin 30 mg/kg/gün verildi. Kontrol kan kültüründe *Candida albicans* üredi. Flukonazol kesilerek lipozomal amfoterisin B başlandı. Ancak tedavinin 25. gününde hastada hipopotasemi gelişmesi ve potasyum replasmanına rağmen hipopotaseminin devam etmesi nedeniyle amfoterisin B tedavisine devam edilemedi ve yüksek doz 12 mg/kg/gün flukonazol olarak tedaviye devam edildi. Kontrol kan kültüründe tekrar koagulaz negatif Stafilokok üremesi olması nedeniyle antibiyoterapi teikoplanin 8 mg/kg/gün, sefepim mg/kg/gün ve flukonazol 12 mg/kg/gün şeklinde devam etti. Umbilikal kataterde sızdırma gözlemlendi ve katater çıkarıldı. Periferik yerleşimli santral venöz katater takıldı.

Hastanın cildindeki balmumu membranlar postnatal 2. haftasında gövdesinden ve karnından dökülmeye başladı (Resim 2a). Son olarak kafasından postnatal yaklaşık 6. haftasında tamamen döküldü. Önce fissürler kapandı ve balmumu membran



Resim 1. Doğumda deride sert plaklar, fissürler, gözlerde belirgin ektropiyon

tabakaları küçülerek adacıklar oluşturmaya başladı (Resim 2b). Bu adacıklar üzerine topikal retinoik asit ve topikal üre ve salisilik asit tedavisi uygulamaya devam edildi. Kalsipotriol tedavisi balmumu membran döküldükten sonra kesildi. Vazeline devam edildi. Hastanın dış kulak yolundaki balmumu membranlar için kulak yoluna gliserin damla kullanıldı kollodion membran eriyerek kulak yolu girişi açıldı.

Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği olan hastanın oral retinoik asit tedavisi 0,5 mg/kg/gün olacak şekilde azaltıldı. Kilo alımın iyi olmaması nedeniyle yüksek protein ve enerji içeren mama takviyesi yapıldı. Sert membranlar döküldükten sonra eritrodermik görünüm kısa bir süre devam etti sonrasında eritrodermi kayboldu ve cildi yer yer deskuame alanların olduğu hiperkeratotik bir hal aldı (Resim 2c). Deri bütünlüğünün sağlanması ile genel durumu düzeldi ve akut fazları hızla negatifleşti. Hastanın antibiyotik tedavileri kesildi, kontrol kültürlerinde üremesi olmadı ve akut faz reaktanları negatif seyretti.

Beslenmesi olan, emmesi ve aktivitesi düzelen hasta 0,5 mg/kg/gün acitretin tedavi 7. haftasında taburcu edildi. Hastanın 5 aylık iken bir kez daha idrar yolu enfeksiyonu ve hipernatremik dehidrasyon tanısı ile 2. kez yatışı oldu. Hasta çocuk sağlığı ve hastalıkları ile göz hastalıkları, kulak burun boğaz ve dermatoloji anabilim dalları tarafından takip edilmektedir.

Tartışma

"Ichth" Latince balık anlamına gelmektedir. İktiyozis balık pulu benzeri skuamlarla kaplı deri lezyonlarıyla seyreden bir grup kornifikasyon bozukluğunu ifade eder. Harlequin iktiyozis hastalığında deri sert zırh gibi saran plaklar ve derin çatlaklarla kaplıdır. Gözlerde ektropiyon, eklabiyum, kulaklar ve burunda basıklık mevcuttur. Saçlar ve tırnaklar henüz gelişmemiştir. El ve ayaklarda yapışıklıklar ve parmak uçlarında nekrozlar izlenebilmektedir. Eklemlerde derinin sert yapısı nedeniyle hareket kısıtlılığı izlenebilmektedir (4).

ABCA12 proteini deriye hücre dışı lameller granüllerde depolanan lipit glucosyl-ceramides fonksiyonunda ve taşınmasında rol almaktadır. Otozomal resesif kalıtımla aktarılan



Resim 2. Deride geniş plaklar halinde soyulma ve klinik iyileşme

ABCA12 geninde mutasyonlar sonucu kornifiye olan lipid lameller membran şekillenmesinde defekt meydana gelmektedir. Böylece deri geçirgenliği bozulmaktadır (5). Deri fonksiyonel bariyer görevini yerine getiremediği ve bütünlüğünü sağlayamadığı için bakteriyel enfeksiyonlar, ısı kaybı ve dehidratasyon gelişmesi ile bebeğin genel durumu bozulabilmektedir. Geçmiş yıllarda hipernatremik dehidratasyon sonucu eksitus olan iki kardeş kollodion bebek bildirilmiştir (6). Herlequin iktiyozis olgularında hipotiroidi, polidaktili, böbrek anomalileri, malign keratom, polidaktili, timikatrofi, tiroidaplazisi gibi anomalilerin nadir de olsa görülebileceği belirtilmiştir (7). Olgumuzda ek bir anomali saptanmamıştır.

Acitretin tedavisi öncesi mortalite %76 iken, tedavi ile %83 oranında sağkalım sağlanmıştır (8). Ülkemizden de sepsis nedeniyle yenidoğan döneminde eksitus olan olgular bildirilmiştir (4,9). Yine ülkemizden 1 mg/kg/gün dozunda acitretin tedavisi başlanan, on ikinci gününde deri bulgularında belirgin düzelleme saptanarak gün aşırı 1 mg/kg olarak tedaviye devam edilen ve sepsis tedavisinin ardından postnatal ikinci haftasında taburcu edilen bir lameller iktiyozis olgusu da bildirilmiştir (10). Bizim olgumuzda da tekrarlayan dirençli enfeksiyonlar gelişmiş, uygun antibiyotik ve antifungal tedaviler uygulanmış, yoğun destek tedavileri ve acitretin ile sağ kalım sağlanmıştır.

Sentetik bir vitamin A türevidir olan 13-cisretinoik asitin retinoik asitin doğal formu olan all-transretinoikasite göre daha etkili olduğu ve yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (11). Acitretin farmakolojik aktif bir metabolit olan etretinateinin sentetik bir türevidir. Yaygın olarak psoriasisde kullanılan ilaç, ilk olarak 1986'da kullanılmaya başlanmıştır. Acitretin lamellar iktiyozis, X'e bağlı iktiyozis, büllöz ve nonbüllöz iktiyoziform eritroderma ve Sjögren-Larsson sendromu gibi kornifikasyon bozukluklarında, pediyatrik ve yetişkin popülasyonda kendisine geniş bir kullanım alanı bulmuştur (12,13). Epidermal proliferasyonun ve diferansiyasyonun modüle edilmesi ve immünmodülatör ve antiinflamatuvar etki gösterdiği düşünülmektedir (13). Sistemik retinoik asitlerin uzun süre kullanımı ile kemiklerde toksik etkiler görülebilir, osteofit ve ligamentlerde kalsifikasyon gelişebilmektedir (10). Gen tedavileri geliştirilmesi için yapılan çalışmalar bulunmasına rağmen acitretin klinik olarak bilinen en önemli tedavi seçeneğidir (14).

Bizim olgumuzda kan kültürlerinde çeşitli mikroorganizma üremeleri olmuş, sepsis nedeniyle kültür sonuçları göz önünde bulundurularak uzun süre antibiyotik ve antifungal tedavi almış, yoğun destek tedavileri sonucunda taburcu edilmiştir. Olgumuzun postnatal 5. ayında deri bulguları büyük ölçüde düzelmiş, yer yer kabuklanmaları hafif karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik dışında belirgin bir biyokimyasal anomalisi olmadığı görülmüştür. Hastamız 5 aylık takibinde iki kez çocuk sağlığı ve hastalıkları servisinde hipernatremik dehidratasyon ve idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırılarak takip edilmiştir.

Sonuç

Lameller iktiyozis ölümcül komplikasyonlarla seyredabilen aile ve hekim için dramatik bir tablodur. Multidisipliner yaklaşım ile yürütülen başarılı bir yenidoğan yoğun bakım süreci ve retinoik asit tedavisiyle hastaların uzun dönem sağ kalımlarının mümkün olabileceği akıldaki tutulmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, Konsept: Mustafa Dilek, Dizayn: Mustafa Dilek, Veri Toplama veya İşleme: Yunus Murat Akçabelen, Bengü Altunay Tuman, Analiz veya Yorumlama: Mustafa Dilek, Nadir Göksüğü, Sevil Göksüğü, Literatür Arama: Mustafa Dilek, Fatih Demircioğlu, Mustafa Erkoçoğlu, Mervan Bekdaş, Yazan: Mustafa Dilek, Sevil Göksüğü, Mustafa Erkoçoğlu, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Craiglow BG. Ichthyosis in the newborn. *Semin Perinatol* 2013; 37: 26-31.
2. Karaduman A. Inherited keratinization disorders. *Turkderm* 2011; 45: 73-80.
3. Hernández-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A, Garcia-Doval I. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 544-9.
4. Tekin M, Konca Ç, Kahramaner Z, Erdemir A. Harlequin iktiyozis: Aynı ailede üçüncü olgu. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 269-71.
5. Scott CA, Rajpopat S, Di WL. Harlequin ichthyosis: ABCA12 mutations underlie defective lipid transport, reduced protease regulation and skin-barrier dysfunction. *Cell Tissue Res* 2013; 351: 281-8.
6. Soyuer U, Kurtoğlu S, Aktaş E, Hasanoğlu E. Hypernatremia in two collodion babies. *Turk J Pediatr* 1989; 31: 173-5.
7. Kurtoğlu S, Caksen H, Erdoğan R, Kisaarslan AF. Collodion baby concomitant with congenital hypothyroidism: a patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 569-73.
8. Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, et al. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. *Arch Dermatol* 2011; 147: 681-6.
9. Ovalı F, Gürsoy T, Yıldırım A, Memişoğlu A. Yenidoğan döneminde tanı konulan iktiyozis vakalarının değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2009; 40: 89-92.
10. Özdemir ÖMA, Alkılıç L, Yıldırım NK, ve ark. Lameller iktiyozisli bir yenidoğanda oral retinoik tedavisi. *Van Tıp Dergisi* 2013; 20: 173-5.
11. Peck GL, Yoder FW. Treatment of lamellar ichthyosis and other keratinising dermatoses with an oral synthetic retinoik. *Lancet* 1976; 2: 1172-4.
12. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 759-71.
13. Ortiz NE, Nijhawan RI, Weinberg JM. Acitretin. *Dermatol Ther* 2013; 26: 390-9.
14. Abdul-Wahab A, Qasim W, Mcgrath JA. Gene therapies for inherited skin disorders. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33: 83-90.