

Klasik Tedavilere Dirençli Verrukaların Tedavisinde Asitretin: Bir Olgu Sunumu

ACITRETIN IN THE TREATMENT OF RECALCITRANT WARTS: A CASE REPORT

Sevgi AKARSU, Özlem ÖZBAĞÇIVAN, Melike KİBAR, Şebnem AKTAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Toplumda oldukça yaygın olarak görülen verrukalar özellikle ağrı, fonksiyonel bozukluk ve kozmetik rahatsızlık oluşturduğunda veya tedaviye direnç gösterdiğinde hem hastalar hem de hekimler açısından ciddi bir sıkıntı kaynağı oluşturabilmektedir. Literatürde bildirilmiş farklı tedavi seçeneklerine rağmen henüz optimal tedavi açısından bir görüş birliği bulunmamaktadır. Genellikle topikal tedaviler ve/veya destrüktif yöntemler kullanılmakla birlikte, bu tedavilerin insan papilloma virüsü enfeksiyonuna karşı spesifik antiviral etki göstermemesi nedeniyle her zaman başarılı sonuçlar alınmamaktadır. Burada ellerinde ve ayaklarında klasik tedavilere dirençli çok sayıda verrukası olan ve dört ay süreyle kullanılan 30 mg/gün asitretin tedavisine büyük oranda yanıt veren 63 yaşında bir kadın olgu sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Verruka; tedaviye dirençli; asitretin

SUMMARY

Warts are extremely common throughout the population and can become a serious challenge for both patients and physicians, when they cause pain, functional disability and cosmetic embarrassment or when they are recalcitrant. Despite various treatment methods reported in the literature, there is still no consensus on optimal treatment. However topical treatments and/or destructive methods are used generally, the treatment of warts is not always successful because of the lack of specific antiviral medications against human papilloma virus infection. Herein, we report a 63-year-old female of recalcitrant multiple warts on her hands and feet who respond markedly to 30 mg/day acitretin treatment used for four months.

Key words: Warts; recalcitrant; acitretin

Sevgi AKARSU
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları
AD
35340 İnciraltı, İZMİR
Tel: (232) 4123860 - 4123851
GSM: (530) 9269520
e-posta:
sevgi.akarsu@deu.edu.tr

Verrukalar, insan papilloma virüsü enfeksiyonlarının yol açtığı deri ve mukozaların benign proliferasyonlarıdır. Bu virüsler genellikle akut semptom ve bulgulara neden olmamalarına rağmen uzun süre subklinik olarak kalabilen ve yavaş büyüyen lezyonlara yol açarlar. Sağlıklı kişilerde immün sistemin verruka oluşumunu baskılamada

yetersiz kalmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir (1,2). Olguların yaklaşık %65'inde iki yıl içinde spontan gerileme gözlenmekle birlikte, %35'inin tedaviye direnç gösterdiği bildirilmiştir (3). Verrukalarda farklı tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte halen tedavide yetersizlik ve yüksek oranlarda görülen rekürrens sorunları nede-

19-23 Ekim 2010 tarihleri arasında 23. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde yazılı bildiri olarak sunulmuştur.

niyle özellikle ağrı, fonksiyonel bozukluk, kozmetik kaygılar ve malignite riski oluşturan dirençli ve yaygın verrukalarda etkin tedavi seçenekleri arayışı devam etmektedir (1,2). Burada klasik tedavilere dirençli çok sayıda verrukası olan ve asitretin tedavisine oldukça başarılı yanıt veren bir kadın olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Ellerindeki ve ayaklarındaki deri rengindeki kabarıklıklar yakınması ile polikliniğimize başvuran 63 yaşındaki kadın olgu, bu lezyonlarının yaklaşık 30 yıl önce ellerinde başladığını ve son 10 yıldır sayılarının giderek artarak ayaklarında da oluştuğunu tanımlamıştır. Olgunun özgeçmişinden bu yakınmalarına yönelik uzun süreli ve düzenli olarak kullanmış olduğu topikal salisilik asit ve 5-fluorourasil içeren ilaçlardan fayda görmediği, aralıklı seanslar şeklinde uygulanan elektrokoterizasyon ve kriyoterapi tedavilerinden kısmen fayda gördüğü ancak kısa sürede eski lezyonlarının tekrarladığı öğrenilmiştir. Özgeçmişinde başka bir özellik belirlenmeyen olgunun soygeçmişinde ve sistem sorgulamasında herhangi bir özellik saptanmamıştır.

Olgunun deribilimsel bakısında her iki el ve ayağın dorsal ve ventral yüzlerinde daha yoğun olmak üzere tek tük el ve ayak bileklerinde, sayıları 30-35 ve çapları 2-15 mm arasında değişen, bazıları birleşmeye eğilimli, üzerlerinde hiperkeratoz ve noktasal kanama alanları izlenen deri renginde papuler karakterli lezyonlar izlenmiştir (Resim 1A, B). Yapılan rutin laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımı, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, total protein ve albumin düzeyleri ile immunoglobulin düzeylerinde herhangi bir patoloji saptanmamış ve anti-HIV antikoru olumsuz olarak belirlenmiştir. Olgunun el sırtındaki papuler lezyondan alınan deri biyopsisinin histopatolojik incelemesi verruka vulgaris ile uyumlu bulunmuştur.

Olgumuza mevcut tedaviler ve yan etkileri hakkında bilgi verilmesine ilaveten endikasyon dışı ilaç kullanım onayı alınmasını takiben 0,5 mg/kg/gün (30 mg/gün) dozunda sistemik asitretin tedavisi başlanmış ve lezyonların boyutu, yeni lezyon çıkışı ve ilaç yan etkileri açısından aylık periyotlarla dört ay boyunca izlem yapılmıştır. Tedavinin 1. ayı sonunda çapları 2-3 mm'ye kadar olan kü-

çük lezyonlarda tamamen gerileme, 2. ayı sonunda ise mevcut lezyonların çapında ve papuler karakterinde yaklaşık %50 oranında azalma izlenen olgunun tedavisine toplam dört ay devam edilmiştir. 4. ay sonunda 5 mm'den küçük lezyonlarda tamamen gerileme, diğer lezyonların boyutunda ise ortalama %80 oranında azalma gözlenmesi alınabilecek maksimum yanıt olarak kabul edilmiş ve tedavi sonlandırılmıştır (Resim 1C, D). Olası yan etkiler açısından aylık olarak yapılan rutin laboratuvar incelemelerinde herhangi bir anormallik saptanmayan olgunun tedavi süresince ve sonrasındaki üç aylık izlem döneminde yeni lezyon çıkışı izlenmemiştir. Asitretin tedavisi ile papuler karakteri, çapı ve hiperkeratozu çok büyük oranda azalan lezyonların tedavisine kriyoterapi ile devam edilmiştir.

TARTIŞMA

Toplumda oldukça sık olarak görülen verrukalar kozmetik görünüm nedeniyle psikososyal problemlere yol açması ve bazen çoklu tedavilere dahi direnç gösterebilmesi nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen bir hastalıktır. Değişik klinik tipleri olan verrukalarda tedavi seçenekleri de oldukça çeşitlilik göstermektedir. Literatürde yer alan tedavi seçeneklerinden topikal keratolitik ajanlar, topikal 5-fluorourasil, elektrokoterizasyon ve kriyoterapi genellikle ilk tercih edilen yöntemlerdir. Tedaviye dirençli durumlarda ise intralezyonel bleomisin, imikimod ve difenilsiklopropenon gibi lokal immünoterapi, oral simetidin, retinoidler, fotodinamik tedavi ve pulse dye lazer tedavisi gibi alternatif yöntemler kullanılmaktadır. Ancak bu tedavilerin insan papilloma virüsü infeksiyonuna karşı spesifik antiviral etki göstermemesi ve seçilen tedavi yönteminden bağımsız olarak virüsün deri altında kalabilmesi nedeniyle tedaviye tam yanıt alınamaması veya yüksek oranda rekürrens görülmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Uygulanan destrüktif yöntemlerin ağrı ve sikatris oluşumuna yol açması, topikal uygulamalar ve immünoterapinin ise tekrarlayan tedavilere rağmen tam bir iyilik hali oluşturamaması nedeniyle verrukalardaki tedavi seçimi hem hasta hem hekim açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir (1-3).

İnatçı verrukalardaki alternatif seçenekler arasında yer alan retinoidler epitelial dokularda antiproliferatif,

antikeratinizan, immunomodulator ve antiinflamatuvar etkileri olan sentetik A vitamini türevleridir (4-6). Son zamanlarda bir retinoid türevi olan asitretin tedavisinin yaygın ve dirençli verrukalarda dramatik bir klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Literatürdeki bazı olgu bildirimlerinde 2-4 aylık asitretin tedavisi sonrasında verrukaların tama yakın gerilediği ve 6-12 aylık izlem sürelerinde rekürrens görülmediği, bazılarında ise tedavi ile

tama yakın gerileme olmakla beraber tedavinin kesilmesini takiben ilk ay sonunda lezyonların yeniden tekrarlandığı bildirilmiştir. Bunların arasında sadece 50 mg/gün asitretin tedavisi alan bir olguda üçüncü ayda miyalji geliştiği bildirilmiş olup, diğer olgularda klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (7-10). Klasik tedavilere dirençli olan verrukalardaki asitretin tedavisi ile alınan klinik sonuçlar Tablo I'de özetlenmiştir.



Resim. Palmar ve plantar alanlardaki verrukaların tedavi öncesi (A ve B) ve dört aylık asitretin tedavisinden sonraki görünümü (C ve D)

Tablo. Klasik tedavilere dirençli verrukalardaki asitretin tedavisi ile alınan klinik sonuçları gösteren olgu sunumları

Literatür	Olgu sayısı	Asitretin dozu ve tedavi süresi	Tedaviye yanıt	Tedavi sonrası izlem
Harman ve ark	2	1.olgu-50 mg/gün (3 ay) 2.olgu-50 mg/gün (3 ay)+30 mg/gün (1 ay)	Tama yakın gerileme Tamamen gerileme	3 hafta-rekürrens var 4 hafta-rekürrens var
Choi ve ark	1	1 mg/kg/gün (2 ay)	Tama yakın gerileme	1 ay-rekürrens var
Krupa Shankar ve ark	1	0.5 mg/kg/gün (3 ay)	Tama yakın gerileme	6 ay-rekürrens yok.
Kılıç ve ark	1	0.5 mg/kg/gün (4 ay)	2. ayda tamamen gerileme	1 yıl-rekürrens yok
Bizim olgumuz	1	0.5 mg/kg/gün (4 ay)	Tama yakın gerileme	3 ay-rekürrens yok

Asitretinin antiproliferatif etkiyle keratinosit diferansiyasyonunu ve dolayısıyla viral replikasyonu engellediği düşünülmektedir (8,9). Bu antiproliferatif etkiyi ise epitelyal hücre büyümesini inhibe eden epidermal büyüme faktörü reseptörlerini ve transforme edici büyüme faktörü beta'yı artırarak gösterdikleri ileri sürülmüştür (1,10). Ayrıca infekte olmuş epitelyal hücrelerdeki retinoid konsantrasyonu ile HPV DNA konsantrasyonu arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir (11). Bununla birlikte antineoplastik özellikleri nedeniyle normal epitelyal diferansiyasyonun oluşumuna ve devam ettirilmesine olanak sağladığı, immunomodulator ve antiinflamatuvar etkileriyle de inflamatuvar lezyonların gerilemesine yardımcı olduğu bildirilmiştir (4).

Olgumuzda daha önce uygulanan çeşitli topikal ve destrüktif tedavilere rağmen kısmen iyileşme sağlanmış ve kısa sürede eski lezyonların tekrarladığı belirlenmiştir. Ayrıca uygulanan tedavilerin uygulama zorluğu, hem tedavinin hem lezyonların ağrı oluşturması, yürümekte zorlanma ve kozmetik görünüm bozukluğu yüzünden olgunun yaşam kalitesi etkilenmiştir. Bu nedenlerle olgumuza 0,5 mg/kg/gün dozunda oral asitretin ile tedaviye başlanmış ve ikinci aydan itibaren büyük oranda yanıt alınmıştır. Tedavi boyunca deride kuruluk dışında herhangi bir yan etkiyle karşılaşılmaştır. Tedavinin etkisinin hızlı başlaması, ağrısız olması ve kullanımının kolay olması nedeniyle hastanın tedaviye uyumu son derece iyi olmuştur.

Sonuç olarak, asitretin tedavisinin klasik tedavilere dirençli çok sayıda viral verrukası bulunan olgularda alternatif bir seçenek olarak ya da olası yan etkileri ve tedavinin kesilmesini takiben oluşabilecek rekürrenslere en aza indirmek açısından diğer alternatif yöntemlerle kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak güvenilir ve etkin

bir şekilde kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001;144:4-11.
2. Fox PA, Tung MY. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:365-381.
3. Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts. A two-year study. *Arch Dermatol* 1963;87:306-310.
4. DiGiovanna JJ. Systemic retinoid therapy. *Dermatol Clin* 2001;19:161-167.
5. Gelmetti C, Cerri D, Schiuma AA, Menni S. Treatment of extensive warts with etretinate; a clinical trial in 20 children. *Pediatr Dermatol* 1987;4:254-258.
6. Katz RA. Isotretinoin treatment of recalcitrant warts in an immunosuppressed man. *Arch Dermatol* 1986;122:19-20.
7. Harman M, Aytakin S, Akdeniz S, İnalöz HS, Civaş E. Effect of acitretin on recalcitrant warts. *T Klin J Dermatol* 1998;8:113-115.
8. Choi YL, Lee KJ, Kim WS, et al. Treatment of extensive and recalcitrant viral warts with acitretin. *Int J Dermatol* 2006;45:480-482.
9. Krupa Shankar DS, Shilpakar R. Acitretin in the management of recalcitrant warts. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:393-395.
10. Kılıç A, Gönül M, Gül Ü, Soylu S. A case of widespread and recalcitrant verruca vulgaris treated successfully with oral acitretin. *T Klin J Dermatol* 2009;19:122-124.
11. Reppucci AD, DiLorenzo TP, Abramson AL, Steinberg BM. In vitro modulation of human laryngeal papilloma cell differentiation by retinoic acid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;105:528-532.