

Lameller İktiyoz: Olgu Sunumu

Lamellar Ichtyosis: Case Report

**Kamer Gündüz,
Tuba Çelebi Kayhan,
Gülsüm Gençođlan, Işıl İnanır,
Peyker Temiz***

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı, Manisa

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Manisa, Türkiye

ÖZET

Giriş: İktiyoziform dermatozlar deri yüzeyinde aşırı skuam birikimiyle karakterize bir grup kalıtsal hastalıktır. Lameller iktiyoz otozomal resesif olarak aktarılan bir iktiyoz türüdür. Doğumla birlikte başlayan hastalık zamanla klinik olarak daha belirgin hale gelir ve tüm deri yüzeyini kaplayan gri-kahverengi skuamlar gözlenir. Ektropiyon, palmoplantar hiperkeratoz, skatrisyel alopesi ve hipohidroz diğer eşlik eden bulgulardır. Topikal olarak nemlendiriciler, salisilik veya glikolik asit içeren keratolitikler kullanılır. Sistemik asitretin kullanımı ile semptomlar büyük ölçüde düzeltilebilir.

Olgu Sunumu: Lameller iktiyoz tanılı 5 yaşında kız olgu sunulmaktadır. Kollodyon membran içinde doğan hastada derideki skuamların yanı sıra ektropiyon, kulaklarda ve tırnaklarda deformiteler mevcuttu. Günde 10 mg asitretin ile oldukça iyi klinik düzelmeye elde edildi.

Tartışma: Lameller iktiyoz şiddetli bir iktiyoz formudur, topikal kullanılan ilaçlar yetersiz kalabilir. Sistemik asitretin tedavisi semptomları büyük ölçüde düzeltilebilir ancak uzun dönem kullanımda gelişebilecek yan etkiler kullanımı kısıtlamaktadır. (*Güncel Pediatri 2009; 7: 154-7*)

Anahtar kelimeler: Deri, genetik, lameller iktiyoz, asitretin

SUMMARY

Introduction: Ichthyosiform dermatoses are a group of hereditary disorders characterized by excessive scaling on the skin. Lamellar ichthyosis is an autosomal recessive disorder. The clinical findings are seen at birth and become widespread and prominent in time; gray-brown scales are seen all over the body. Emollients and keratolytics containing salicylic acid or glycolic acid are used topically. Symptoms are improved significantly by acitretin usage.

Case Report: Here we present a 5-year-old girl with lamellar ichthyosis. She was born in a collodion membrane. Besides the skin scales, ectropion and deformities of the nails and ears were observed. Significant clinical improvement was seen with acitretin (10 mg/day) therapy.

Conclusion: Lamellar ichthyosis is a severe form of ichthyosiform dermatoses and topical agents may be insufficient. Systemic acitretin treatment improves the symptoms significantly but long term side effects limit its usage. (*Journal of Current Pediatrics 2009; 7: 154-7*)

Key words: Skin, genetic, lamellar ichthyosis, acitretin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Kamer Gündüz
Uncubozköy Mah. 5501 Sok. No: 29/5
Manisa, Türkiye
Tel.: +90 236 234 10 12
Faks: +90 236 237 02 13
E-posta: kamergunduz@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 22.05.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2009

Not: 22. Ulusal Dermatoloji Kongresinde (14-18 Ekim 2008, Konya) poster olarak sunulmuştur.

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Giriş

Lameller iktiyoz otozomal resesif olarak aktarılan, nadir görülen bir genodermatozdur (1,2). Genetik çalışmalarda, %50-60 sıklıkla 14q11.2 kromozomunda yerleşik transglutaminaz 1 (TGM1) genindeki mutasyonlar saptanmıştır. TGM1 mutasyonu sonucu epidermal bariyer fonksiyonu bozulur, hücrelerin epidermisten transit geçiş oranının artması ile proliferatif hiperkeratoz gelişir (3).

Lameller iktiyozlu bebekler çoğunlukla kollodyon membran içinde doğar, bu membran 2-3 hafta içinde deskuamasyonla ayrılır. Zamanla tüm vücudu kaplayan

5-15 mm boyutunda, gri-kahverengi dörtgen şeklinde, kenarlarından serbest ortadan yapışık skuamlarla karakterizedir. Avuç içleri ve ayak tabanlarında hiperkeratoz ve fissürler gözlenir. Saçlı deride kalın stratum korneum saç çıkışını engelleyerek özellikle kenar kısımlarda skatrisyel alopesiye neden olabilir. Hemen her zaman ektropiyon bulunur ve önemli bir tanısal belirtidir. Hiperkeratozun ter bezi fonksiyonlarını etkilemesine bağlı olarak hipohidroz ve sıcak intoleransı görülebilir. Histopatolojik incelemelerde hafif ve orta derecede akantoz ile birlikte ortokeratotik hiperkeratoz saptanır. Tedavide topikal olarak üre, salisilik asit, alfa hidroksi asit, propilen glikol, laktik asit

içeren krem ve losyonlar, topikal retinoidler, kalsipotriyol, N-asetilsistein kullanılabilir. Sistemik retinoik asit tedavisi semptomları büyük ölçüde düzeltilir ancak uzun dönem kullanımı sonucu gelişebilecek yan etkiler idame tedavisinde kullanımını kısıtlamaktadır (1-2,4).

Olgu Sunumu

Polikliniğimize getirilen 5 yaşındaki kız hastanın, tüm vücudunu kaplayan bir zarla doğduğu, zar döküldükten sonra tüm vücutta kuruluk ve kabuklanma başladığı ve gittikçe arttığı öğrenildi. Hasta düzenli bir tedavi almamıştı. Ailede ve diğer kardeşlerinde benzer yakınması olan kimse yoktu. Anne ve baba arasında 2. derece akraba evliliği mevcuttu. Hastanın dermatolojik muayenesinde saçlı deride ve tüm gövdede yaygın lameller tarzda yapışık kahverengi skuamalar, avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz ve derin fissürler, el ve ayak tırnaklarında distrofi, gözlerde ektropiyon ve kulaklarda deformeite mevcuttu (Resim 1, 2a, 2b). Histopatolojik incelemede yüzeyde hiperkeratoz, folikül ostiumlarında keratin tıkaçlar, epidermiste granüler tabakada incelme ve akantoz izlendi. Hasta klinik ve histopatolojik bulgular ile lameller iktiyoz olarak değerlendirildi. Genel sistem muayenesi, büyüme ve gelişmesi olağandı. Rutin hematolojik ve biyokimyasal testleri, akciğer grafisi, batin USG normaldi. Eşlik edebilecek nörolojik patoloji yönünden istenilen pediatrik nöroloji konsültasyonunda hasta kranial MR ile değerlendirildi ve patoloji saptanmadı.

Ektropiyon için göz hastalıkları ve plastik cerrahi ve rekonstrüksiyon (PCR) bölümlerinden konsültasyon istenildi. Göz hastalıkları tarafından kuruluk için tedavi önerildi. PCR tarafından hastaya operasyon planlandı. Topikal olarak alfa hidroksi asitler içeren nemlendirici, saçlı deriye keratolitik etkili şampuanlar ve asitretin 10 mg/gün dozunda uygulandı. Altı aydır bu tedavileri alıp polikliniğimizde takip edilen hastada tedavinin ilk aylarında belirgin klinik düzelme kaydedildi (Resim 3,4). PCR tarafından ektropiyon için tedavinin 4. ayında operasyon yapıldı.

Tartışma

İktiyozlu hastalarda kozmetik problemlere ek olarak pruritus, hiperkeratoz ve fissürler sonucu ağrı, eklemlerde hareket kısıtlılığı, özellikle parmak uçlarında his kaybı, hipohidroz ve sıcak intoleransı, deride irritasyon ve enfeksiyonlarda artma gözlenebilir. Tedavide ana hedef, skuamaların ortadan kalkması ve çok fazla irritasyona sebep olmadan derideki kuruluğu azaltmak olmalıdır. Lameller iktiyoz üre, salisilik asit, alfa-hidroksi asitler, propilen glikol,

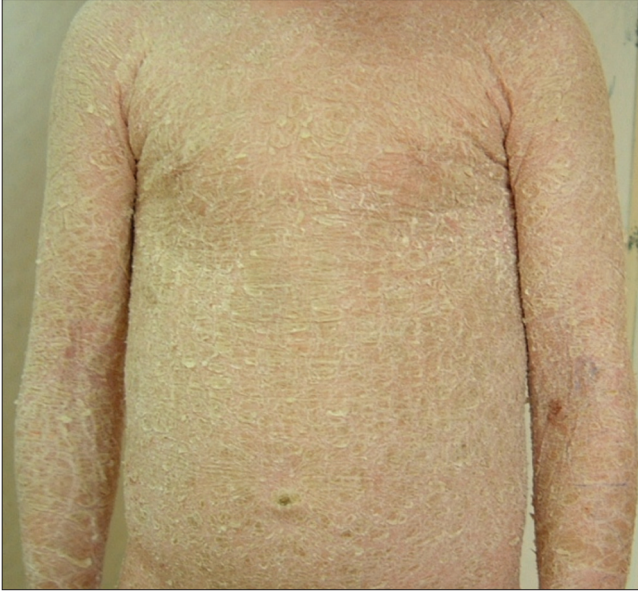
laktik asit ve diğer nemlendiricilere kısmen yanıt verir (5). Topikal olarak tazaroten, N-asetilsistein, liarazole ve kalsipotriol denenmiş ve çeşitli derecelerde başarı oranları elde edilmiştir (6-9). Epidermal bariyerin bozuk olmasından dolayı emilim artacağından topikal kullanımda özellikle çocuklarda dikkat edilmelidir. Sistemik olarak etkili olabilecek ajanlar retinoidler ve retinoik asit metabolizmasını bloke edici ajanlardır. Retinoidlerin keratolitik etkileri skuamaların atılmasını sağlar, hücre farklılaşmasını düzenleyerek fazla hiperkeratozu önler ve bu sayede normal kalınlık ve fonksiyona sahip boynuzsu tabaka oluşmasına yardımcı olur. İsoetretinoin ve aromatik retinoik asitler (etretinat, asitretin) her tip iktiyozda başarıyla kullanılmaktadır (10,11). Palmaplantar hiperkeratozun belirgin olduğu hastalarda aromatik retinoidler daha etkili olmaktadır. Asitretin 0,5-1 mg/kg/gün dozunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik görünüm tedavinin ilk haftalarında düzelmeye başlar, tedavi kesildiğinde semptomlar tekrarlar. Uzun süreli kullanım gerektiğinden dozu olabildiğince düşük tutmak gerekmektedir. Retinoik asitlerin blefarit ve konjonktivit gibi yan etkileri olmasına rağmen ektropiyonlu hastalarda oldukça iyi tolere edilmekte, ayrıca ektropiyon gelişimini de yavaşlatabilmektedir (4). Retinoik asit metabolizmasını bloke eden ajanlar dokularda endojen all-trans-retinoik asit seviyesini artırarak etki gösterir. Liarazolün 12 hafta süreyle günlük 300 mg kullanımı ile yan etki gözlenmeksizin klinik düzelme kaydedilmiştir (12). Verfaille ve ark., iktiyoz tanılı 32 hastada 150 mg dozda liarazol veya 25 mg dozda asitretin ile 12 haftalık tedavi sonuçları karşılaştırmış, tedavi etkinliğini istatistiksel olarak eşit bulunmuştur. Retinoik asite bağlı sistemik yan etkiler liarazol kullanan grupta daha az gözlenmiştir (13).

Retinoid tedavisi ile termoregülasyon da düzeltilebilmektedir. Haenssle ve ark., 42 yaşındaki lameller iktiyoz tanılı bir erkek hastada, oral asitretin tedavisi ile deri lezyonlarındaki düzelmelerin yanı sıra ter bezi fonksiyonlarının da normale döndüğünü bildirmiştir (14).

Retinoid kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler mukoza ve deride görülen yan etkilerdir. Bunun yanı sıra diffüz idyopatik hiperosteozis, kas ağrıları, çocuklarda erken epifiz kapanması, baş ağrıları, depresyon, hepatotoksisite, kan lipid seviyelerinde artış gibi yan etkiler görülebilir. Sistemik retinoid kullanımı teratojen olduğundan gebelikte kullanımı kontrendikedir (15). Keratinizasyon bozukluğu nedeniyle etretinat ve asitretin alan 23 hastanın 25 yıllık geriyeye dönük incelemesinde toplam 23,7 yıla kadar retinoik asit kullanıldığı gözlenmiş, hastaların kan lipidlerinde artma, karaciğer enzimlerinde artma, 1 hastada diffüz idyopatik hiperosteozis, 1 bayan hastada 2 erken spontan abortus haricinde yan etki gözlenmemiştir (16).



Resim 1. Saçlı deride ve yüzde yapışık, kalın skuamalar, ektriyon ve kulaklarda deformasyon



Resim 2a. Gövde ve üst ekstremitelere skuamalar



Resim 2b. Alt ekstremitelere lameller skuamalar

Çocuklarda asitretin kullanımı osteoporoz, periosteal kopma, uzun kemiklerde incelme ve epifizlerin erken kapanması gibi iskelet anomalilerine sebep olabilir. İskelet problemleri ortaya çıkan hastaların bazal radyolojik incelemeleri ve kemik ölçümlerinin yapılması gerekmektedir. Buradaki en önemli etki olan epifizlerin erken kapanması ve büyümede gecikme olasılığı bir çalışmada rapor edilmesine rağmen uzun süreli retinoik asit alan 61 çocukta doz 1 mg/kg'dan fazla yükseltilmediğinde 9-28 aylık takipte belirgin iskelet hasarı gözlenmediği bildirilmiştir. Asitretin çocuklarda faydalı bir tedavi ajanıdır ve diğer retinoik asitlere kıyasla yan etki açısından daha güvenlidir (17).



Resim 3. Asitretin ile tedavinin 6. ayında skuamalarda belirgin azalma. Sağ göz ektriyon açısından opere edildi



Resim 4. Tedavinin 6. ayında gövde ve üst ekstremitelere skuamalarda belirgin azalma

Kaynaklar

1. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrews' Diseases of the Skin*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. p. 682-732.
2. İkizoğlu G. Genodermatozlar. In: *Dermatoloji*. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). 3. baskı İstanbul: Nobel Tıp; 2008. p. 1609-736.
3. Richard G. Molecular genetics of the ichthyoses. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 15;131:32-44.
4. Vahlquist A, Ganemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis. An overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:4-14.
5. Göçmen I, Mete Z, Çolak S. Lameller iktiyoz, olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1993; 3:28-31.
6. Hofmann B, Stege H, Ruzicka T, Lehmann P. Effect of topical tazarotene in the treatment of congenital ichthyoses. *Br J Dermatol* 1999; 141:642-6.
7. Kundu RV, Garg A, Worobec SM. Lamellar ichthyosis treated with tazarotene 0,1% gel. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (5 Suppl): S94-5.
8. Lucker GP, van de Kerkhof PC, van Dijk MR, Steijlen PM. Effect of topical calcipotriol on congenital ichthyoses. *Br J Dermatol* 1994; 131:546-50.
9. Redondo P, Bauzá A. Topical N-acetylcysteine for lamellar ichthyosis. *Lancet* 1999; 354:1880.
10. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:81-95.
11. Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10:351-64.
12. Verfaillie CJ, Borgers M, Steensel MA. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs): a new paradigm in the treatment of hyperkeratotic disorders. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6:355-64.
13. Verfaillie CJ, Vanhautte FP, Vardon CB, Steensel MA, Steijlen PM. Oral liarozole vs. acitretin in the treatment of ichthyosis: a phase II/III multicentre, double-blind, randomized, active-controlled study. *Br J Dermatol* 2007; 156:965-73.
14. Haenssle HA, Finkenrath A, Hausser I, Oji V, Traupe H, Hennies HC, et al. Effective treatment of severe thermodyregulation by oral retinoids in a patient with recessive congenital lamellar ichthyosis. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33:578-81.
15. Özkan AS, Alper S. Sistemik tedavi. *Dermatoloji'de*. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp; 2008. p. 2147-258.
16. Katugampola RP, Finlay AY. Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J Dermatol* 2006; 154:267-76.
17. Zhang X, He Y, Zhou H, Luo Q, Li C. Severe ichthyosis-related disorders in children: Response to acitretin. *J Dermatol Treatment* 2007; 18:118-22.