



İsotretinoin Tedavisine Bağlı Gelişen Sakroiliitte Metil İsotretinoin Dramatik Yanıt: Olgu Sunumu

Dramatic Response to Methyl Prednisolone of Sacroiliitis due to Isotretinoin Therapy: A Case Report

© Hatice Reşorlu, © Sevilay Kılıç*, © Coşkun Zateri*

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Akne vulgaris, derideki pilosebace folikülleri etkileyen bir bozukluktur. Şiddetli akne tedavisinde izotretinoinin; artrit, myalji, hiperostoz, sakroiliit gibi kas iskelet sistemi yan etkileri olabilir. Nadiren görülen sakroiliit, izotretinoinin kesilmesi ile genellikle düzelir. Bu makalede izotretinoin kullanımı sonucu bilateral ve yaygın sakroiliit gelişen 19 yaşında hasta sunulmuştur. Hastada nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar kullanılmasına rağmen gerilemeyen sakroiliit, metil prednisolon tedavisine dramatik yanıt vermiştir.

Anahtar kelimeler: Akne vulgaris, izotretinoin, metil prednisolon, sakroiliit

Abstract

Acne vulgaris is a disorder that affects the pilosebaceous follicles on the skin. Isotretinoin is used in the treatment of severe acne and it may have side effects such as arthritis, myalgia, hyperostosis, sacroiliitis in the musculoskeletal system. Rarely seen sacroiliitis is usually recovered by discontinuation of isotretinoin. In this article, it was presented that a 19-year-old patient with bilateral and widespread sacroiliitis as a result of isotretinoin use. Despite the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, sacroiliitis, which did not regress, responded dramatically to methyl prednisolone treatment.

Keywords: Acne vulgaris, isotretinoin, methyl prednisolon, sacroiliitis

Giriş

Spondilartropati (SpA) grubu hastalıklarda, aksiyel iskeletin ilk tutulum bölgesi sakroiliak eklemidir. Bu eklem enflemasyonuna sakroiliit denir. Başta romatizmal hastalıklar olmak üzere; enfeksiyöz, enflamatuar, hormonal, neoplastik ve metabolik etmenler sakroiliite neden olabilir. SpA'larda görülen sakroiliit, enflamatuar bel ağrısı ve 1 saati aşan sabah tutukluğu şeklinde ortaya çıkar. HLA-B27 ile ilişkili genetik etkenler hastalığın gelişiminde oldukça önemlidir. Bu nedenle sakroiliiti olan bir hastanın, romatizmal şikayetlerinin ayrıntılı sorgulanması ve aile öyküsünün alınması gereklidir. SpA dışındaki nedenlerle oluşan sakroiliit çok daha az görülmektedir (1).

Akne vulgaris adolesan dönemde daha sık görülen, pilosebace folliküllerin bir bozukluğudur. Patogenezinde; foliküler hiperkeratinizasyon, sebum üretimi, enflamasyon ve *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) kolonizasyonu rol oynar. Sıklıkla yüz, boyun, göğüs, üst sırt ve üst kollar gibi

hormona duyarlı yağ bezlerinin bulunduğu bölgelerde oluşur. Tipik lezyonları; açık ve kapalı komedonlar, papül, püstül, nodül ve kistik lezyonlardır.

Akne tedavisinde ilaç seçimi akne şiddetine, lezyon tipine ve hastanın toleransına bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. İsotretinoin, akne vulgarisin tedavisinde etkili bir ilaçtır. Şiddetli, rekalsitral, nodüler aknesi olan hastalar genellikle oral isotretinoin ile tedavi edilir. Ancak teratojenite, hiperlipidemi ve mukokütanöz ve oküler bozukluklara neden olabilir. Ayrıca nörolojik, hematolojik, gastrointestinal ve kas-iskelet sisteminde çoklu yan etkileri olması nedeniyle kullanımı seçilmiş hastalar ile sınırlıdır (2,3).

Literatürde, isotretinoine bağlı sakroiliit nadiren görülmektedir. Bu olguların çoğunda isotretinoin tedavisinin kesilmesi sakroiliitin gerilemesini sağlamıştır (4-7).

Bu yazıda ise akne vulgarisli bir hastada, oral isotretinoin kullanımına bağlı gelişen yaygın ve şiddetli akut sakroiliit

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hatice Reşorlu, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Tel.: +90 286 211 87 54 **E-posta:** drresorlu@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9889-1064

Geliş Tarihi/Received: 21.03.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.09.2019

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Osteoporoz Derneği /Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

sunulmuştur. İsotretinoinin kesilmesine rağmen gerilemeyen sakroiliit, sistemik kortikosteroid tedavisine dramatik yanıt vermiştir.

Olgu Sunumu

On dokuz yaşında erkek hasta şiddetli bel ve kalça ağrısı şikayeti ile fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniğine başvurdu. Ağrısı, her iki kalçasındaydı. Yirmi gün önce araba itme sonrası ani olarak başlamıştı ve giderek şiddetlenmişti. Hasta ağrıları nedeniyle hareket edemiyor ve yürüyemiyordu. Özgeçmişinde antibiyotiklere dirençli, akne vulgaris nedeniyle isotretinoin kullandığı (1 ay günde 30 mg, son 1,5 ay günde 40 mg) öğrenildi. Halen yüz bölgesinde akneiform lezyonları mevcuttu (Şekil 1). Ailesinde ve kendisinde romatizmal hastalık öyküsünde yoktu.

Fizik muayenede ağrı nedeniyle kalça hareketleri ağrılı ve kısıtlıydı. FABER, FADIR, Mennel ve Gaenslen testleri pozitif. Modifiye schober, göğüs ekspansiyonu, servikal lateral fleksiyon ölçümleri ve nörolojik muayenesi normal bulundu. Hasta VAS skorunu 10 cm'lik skalada 10 olarak işaretledi.

Hastanın tam kan sayımı, paratiroid hormon, troid stimulan hormon, 25-hidroksi vitamin D, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, ürik asit değerleri normaldi. Romatoid faktör, HLA-B27, brusella aglutinasyonu ve hepatit markerları da normal olarak bulundu. Sedimentasyon 48 mm/sa, CRP 7,31 mg/dL tespit edildi. Posteroanterior akciğer grafisi, sakroiliak eklem grafisi ve lomber manyetik rezonans (MR) normaldi. Sakroiliak MR'de, yaygın ve şiddetli bilateral sakroiliit görüldü (Şekil 2). Hastada, tüberküloz ve maligniteyi ekarte etmek amacıyla kemik-eklem biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin sitolojik incelemesinde ve doku kültürlerinde patolojik bulguya rastlanmadı. Enflamasyon süreci ile uyumlu değişiklikler gözlemlendi. Tüm veriler eşliğinde olgu, isotretinoin kullanımına bağlı oluşan sakroiliit olarak değerlendirildi. İsotretinoin kesildi. Hastaya diklofenak sodyum 150 mg/gün başlandı. Ancak hastanın şikayetlerinde gerileme olmadı. Bunun üzerine intravenöz olarak 40 mg/gün dozda (5 gün) metil prednizolon tedavisi uygulandı. İlk doz uygulamadan sonra hastanın ağrılarında belirgin bir azalma oldu ve 4. dozdan sonra hastanın ayağa kalkıp yürümeye başladığı görüldü. Beşinci gün sonunda VAS skorunun 2'ye düştüğü

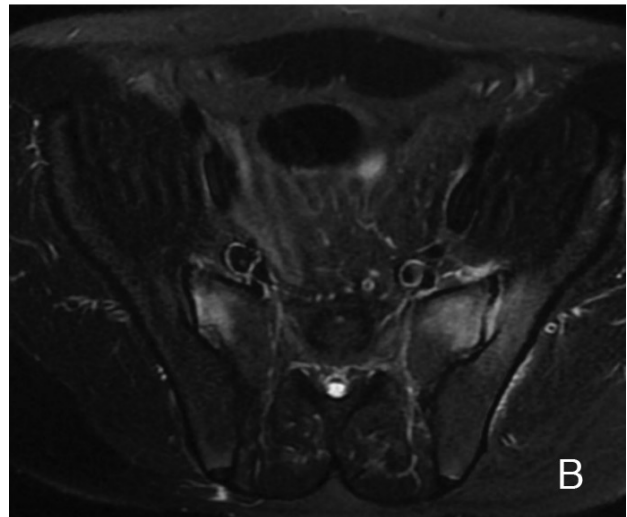
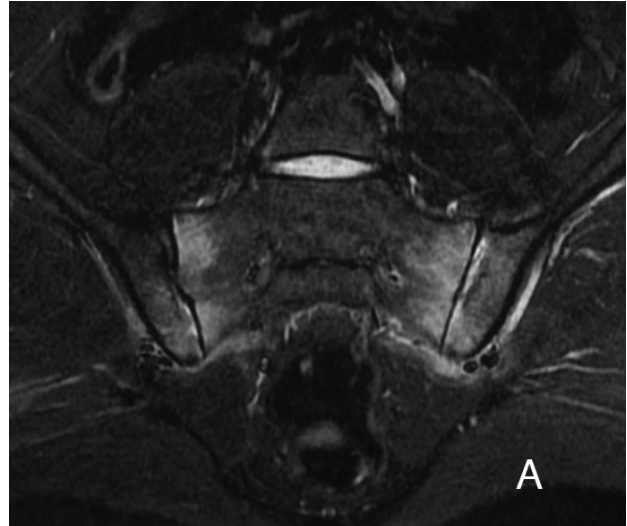


Şekil 1. Hastada görülen yaygın akneiform lezyonlar

gözlemlendi. Ardından tedaviye 150 mg/gün indometazin ile devam edildi.

Tartışma

SpA'larda ilk görülen yakınma, enflamatuvar karakterde kronik bel ağrısıdır. Ayrıca sakroiliit, periferik artrit, entezit ve daktilit gibi artiküler belirtiler ve anterior üveit, psoriasis ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi ekstraartiküler belirtiler de görülebilir (1). Bizim olgumuzda tipik kronik enflamatuvar bel ağrısı yoktu. Semptomlar tüm gün boyunca aynı şiddetteydi. Üstelik hareket etmek ağrılarının daha da artmasına neden oluyordu. Hastamızın HLA-B27 negatif olması; psoriasis, entezit, üveit, konjonktivit, üretrit ve kanlı ishalin bulunmaması bizi SpA tanısından uzaklaştırdı. Bu nedenle sakroiliit yapan diğer etkenleri araştırdık. Enfeksiyonlar sakroiliit yapan etkenler arasında bulunur. En sık brusella ve tüberküloza bağlı oluşur ve unilateral tutulumu neden olur (8,9). Diğer nadir infektif sakroiliit nedenleri stafilkokok ve *psödomonas*



Şekil 2. A) Coronal short tau inversion recovery, B) Axial yağ baskılı sekanslarda gözlenen bilateral sakroiliit

aeruginosadır (10). Olgumuzda ateş veya herhangi bir konstitüsyonel semptom olmaması, brusella aglütinasyon testlerinde ve tüberküloz için yapılan doku kültürlerinde patolojik bulguya rastlanmaması, sakroiliitin bilateral olması enfeksiyöz nedenleri ekarte etmemizi sağladı. Hastamızda metabolik, endokrin veya malign bozukluğu gösteren bulguların da olmaması nedeniyle isotretinoin kullanımına sekonder sakroiliit düşündük.

İsotretinoin tedavisi, akne vulgaris için etkili bir tedavidir. Akne vulgarisde tedavi edici etkisi; sebum üretimi azaltması, *C. acnes* büyümesini inhibe etmesi ve komedon oluşumunu önlemesi yoluyla oluşur. Ancak, multipl yan etkilere sahip olması kullanımını sınırlandırır. Oral isotretinoin tedavisinin, sadece diğer topikal ve oral tedavilere cevap vermeyen şiddetli, dirençli, nodüler akne vulgarisli hastalarda kullanılması önerilmektedir (11).

İsotretinoin ile tedavide, başlangıçta ilaca bağlı alevlenmeleri azaltmak için tedavinin ilk ayı boyunca düşük doz (0,5 mg/kg/gün) kullanılır ve daha sonra doz 1 mg/kg/gün'e çıkarılır. Dört ile altı ay boyunca verilerek, toplam 120 ila 150 mg/kg kümülatif isotretinoin tedavi dozuna ulaşılır. İso-tretinoin tedavisinde dozun artırılmasıyla, yan etkilerin de arttığı görülür (12).

İsotretinoinin tedavisinde; akne fulminans, allerjik deri reaksiyonları, alopesi, keilitis, diaphoresis, egzama, eruptive ksanthoma, fasiyal eritem, saç hastalıkları, hirsutizm, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, tırnak hastalıkları, paronişi, pruritus, piyojenik granuloma, deri atrofisi, fotosensitivite, kseroderma gibi multipl dermatolojik yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle tedavi altındaki hastalar sıkı takiplerle değerlendirilmelidir. (2,3). Bizim hastamızda dermatolojik olarak keilitis, kserozis ve fasiyal eritem gibi hafif yan etkiler görülmüştür.

İsotretinoinin tedavisi esnasında kas-iskelet sistemine ait yan etkilerde görülmektedir. Bunlardan en sık görüleni %1-10 oranla sırt ağrısıdır. Sıklığı tam olarak bilinmeyen, diğer yan etkiler ise; artrit, artralji, sakroiliit myalji, ligament ve tendonların kalsifikasyonları, epifizlerin erken kapanması, hiperostoz, osteoporoz, kemik mineral dansitesinin azalması, spontan fraktürler, hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve kreatinin fosfokinaz seviyelerinde artıştır (2,3). Bizim hastamızda bilateral şiddetli sakroiliit tespit edildi.

İsotretinoine bağlı gelişen sakroiliit, unilateral veya bilateral olabilir, nadir görülür. Literatürdeki bilgiler olgu sunumları ile sınırlıdır (13,14). Hastalarda isotretinoin kullanımı ile yeni başlayan şiddetli ağrı olması ve bu ağrının isotretinoin tedavisinin kesilmesi ile kaybolması, diğer etiyolojik nedenler ekarte edildiğinde tanıya yol gösterici olabilir. Sakroiliit gelişiminde altta yatan mekanizma halen net olarak açıklanamamaktadır. HLA-B27 pozitif olan ve isotretinoin kullanan hastalarda sakroiliit daha fazla görülmektedir (7,13). 2015 yılında yapılan bir çalışmada, isotretinoinin kullanan olguların %23,1'inde spondilartropati geliştiği bildirilmektedir (14). Bizim hastamızın, ne kendisinde ne de ailesinde SpA saptanmadı. HLA-B27 antijeni negatifti.

Etyopatogeneizde öne sürülen hipotezler retinoidlerin: 1) Deterjan benzeri etki ile lipozomal membran yapısının değişmesi ve sinovyal hücrelerde dejenerasyona yatkınlığı artırması, 2) Sitokin dengesini etkileyerek immün disfonksiyona neden olması, 3) Matrix metalloproteinaz-2 artışı sonucunda, eklem bazal membranında kollajeni dejeneretmesi, 4) Hücre aracılı otoimmüniteyi tetiklemesi, 5) Travmanın tetiklediği hasara karşı vücudu açık hale getirmesidir (15). İso-tretinoinin deri frajilitesine neden olduğu gibi, eklemlerde de benzer şekilde frajilite oluşturması travmaya yatkınlığa yol açabilmektedir. Bizim hastamızda sakroiliit tablosunun hastanın araba itmesi sonucu gelişmesi ve giderek şiddetlenmesi bu hipotezi destekler niteliktedir.

Kas-iskelet sistemi yakınmaları genellikle hafif ile orta derecede seyrederek ancak bazen tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Tedavisi sonlandırılan hastalarda ise semptomların birkaç hafta-birkaç ay içinde kaybolduğu bildirilmektedir. Bazen de hastamızda olduğu gibi, tedavi kesilse bile şikayetler devam edebilir. Bu olgularda non-steroid anti-enflamatuvar (NSAİD) grubu ilaçlar tedavide yeterliken (4,7) nadiren beraberinde sistemik glükokortikosteroidlerin kullanımı gerekebilir (6,16). Bizim hastamızda isotretinoin tedavisinin kesilmesi ve NSAİD ilaçların verilmesi ile hastanın şikayetlerinde gerileme olmamıştır. Daha sonra uygulanan sistemik steroid tedavisinin ilk dozu sonrasında hastanın şikayetlerinin gerilediği gözlenmiştir.

Sonuç olarak; akne tedavisi için isotretinoin başlanan hastalar, kas iskelet sistemi yan etkileri açısından bilgilendirilmelidir. Sakroiliit geliştiğinde erken tanı ve isotretinoinin kesilmesi fayda sağlayabilir. Semptomları devam eden olgularda, uygun doz ve süre glükokortikosteroid tedavisinin uygulanmasıyla akut sakroiliit sınırlanabilir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.R., Konsept: H.R., Dizayn: C.Z., Veri Toplama veya İşleme: H.R., Analiz veya Yorumlama: S.K., Literatür Arama: S.K., Yazan: H.R.

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. Solmaz D, Akar S, Soysal O, Akkoc Y, Can G, Gerdan V, et al. Performance of different criteria sets for inflammatory back pain in patients with axial spondyloarthritis with and without radiographic sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2014;33:1475-9.
2. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018;178:76-85.

3. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206.
4. Levinson M, Gibson A, Stephenson G. Sacroiliitis secondary to isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2012;53:298-300.
5. Rozin AP, Kagna O, Shiller Y. Sacroiliitis and severe disability due to isotretinoin therapy. *Rheumatol Int* 2010;30:985-6.
6. Barbareschi M, Paresce E, Chiaratti A, Ferla Lodigiani A, Clerici G, Greppi F. Unilateral sacroiliitis associated with systemic isotretinoin treatment. *Int J Dermatol* 2010;49:331-3.
7. Eksioğlu E, Oztekin F, Unlu E, Cakci A, Keyik B, Karadavut IK. Sacroiliitis and polyneuropathy during isotretinoin treatment. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:122-4.
8. Priest JR, Low D, Wang C, Bush T. Brucellosis and Sacroiliitis: A common presentation of an uncommon pathogen. *J Am Board Fam Med* 2008;21:158-61.
9. Papagelopoulos PJ, Papadopoulos EC, Mayrogenis AF, Themistocleous GS, Korres DS, Soucacos PN. Tuberculous sacroiliitis. A case report and review of literature. *Eur Spine J* 2005;14:683-8.
10. Hermet M, Emeline M, Flipo RM, Dubost JJ, Allanore Y, Ziza JM, et al. Infectious sacroiliitis: a retrospective multicentre study of 39 adults. *BMC Infect Dis* 2012;12:305.
11. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993;186:123.
12. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:644.
13. Geller AS, Alagia RF. Sacroiliitis after use of oral isotretinoin-association with acne fulminans or adverse effect? *An Bras Dermatol* 2013;88(6 Suppl 1):193-6.
14. Alkan S, Kayiran N, Zengin O, Kalem A, Kimyon G, Kilinc EO, et al. Isotretinoin-induced Spondyloarthritis-related Symptoms: A Prospective Study. *J Rheumatol* 2015;42:2106-9.
15. Baykal Selçuk L, Aksu Arica D, Baykal Şahin H, Yaylı S, Bahadır S. The prevalence of sacroiliitis in patients with acne vulgaris using isotretinoin. *Cutan Ocul Toxicol* 2017;36:176-9.
16. Yılmaz B, Coşan F, Cefle A. Bilateral acute sacroiliitis due to isotretinoin therapy: a case report. *Int J Rheum Dis* 2013;16:604-5.