

İzotretinoin Tedavisi Alan Hastada Rabdomiyoliz ve Toksik Hepatit: Olgu Sunumu

Rhabdomyolysis and Toxic Hepatitis in a Patient Receiving Isotretinoin Treatment; A Case Report

ÖZ

İzotretinoin dirençli akne vulgaris olgularında kullanılan vitamin A derivativesi bir ilaçtır. Literatürde izotretinoin kullanan hastaların %15-50'sinde artmış kreatinin kinaz(CK) düzeyi ve miyalji görülebilmektedir, ciddi kas hasarı ve rabdomiyoliz nadir görülmektedir. Olgumuz; 19 yaşında erkek, ağır bir egzersiz sonrası başlayan kas güçsüzlüğü, miyalji, idrar renginde koyulaşma ve idrarında azalma şikayetiyle acil servise başvurdu. Yaklaşık 2 aydır akne vulgaris tanısıyla izotretinoin tedavisi gören hastanın; yapılan tetkiklerinde kreatinin: 12 mg/ dl, CK: 18.500 U/L, AST: 629 U/L, ALT: 749U/L, LDH: 1588 U/L saptandı. Hastaya izotretinoin tedavisine bağlı rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği ve toksik hepatit tanısı konuldu. Üç günlük diyaliz tedavisi sonrası idrar çıkışı arttı ve diyaliz ihtiyacı kalmadı. İzotretinoin kullanan hastalarda ilaç dozu ve egzersiz rabdomiyoliz için risk faktörleridir. İzotretinoin tedavisi sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde %15-20 yükselme saptanmaktadır. Literatürde izotretinoin tedavisi sonrası gelişen rabdomiyoliz olguları bildirilmesine rağmen olgumuz; rabdomiyoliz, diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği ve toksik hepatitin birlikte görüldüğü ilk bildirilen olgudur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Rabdomiyoliz, Akut böbrek yetmezliği, Hemodiyaliz, Toksik hepatit, İzotretinoin

ABSTRACT

Isotretinoin is a vitamin A derived drug used in resistant acne vulgaris cases. Elevated creatinine kinase levels can be seen in 15-50% of patients receiving isotretinoin treatment, but severe muscle damage or rhabdomyolysis are seen quite rarely. A 19-year-old male patient presented to our hospital with complaints of muscle weakness, myalgia and darkening urine colour that had started after severe exercise. The patient had been using isotretinoin for 2 months. Laboratory tests revealed creatinine 12 mg/dl, creatinine kinase: 18500 U/l, AST: 629 U/l, ALT: 749 U/l, and LDH: 1588 U/l. The patient was diagnosed as rhabdomyolysis due to isotretinoin treatment, acute renal failure, and toxic hepatitis. Hemodialysis was performed. After 3 days of hemodialysis treatment, the urine output became normal and he had no hemodialysis need. Drug dosage and exercise are risk factors for rhabdomyolysis in patients receiving isotretinoin treatment. Liver enzymes may elevate in 15-20% of patients after isotretinoin treatment. Rhabdomyolysis after isotretinoin treatment has previously been reported in the literature whereas acute renal failure requiring hemodialysis and toxic hepatitis had not been reported yet. Our patient is the first case with acute renal failure, rhabdomyolysis and toxic hepatitis due to isotretinoin usage.

KEY WORDS: Rhabdomyolysis, Acute renal failure, Hemodialysis, Toxic hepatitis, Isotretinoin

Ayça İNCİ
Refik OLMAZ
Bayram YEŞİL
Gülhan ÖZÇELİK
Funda SARI
Metin SARIKAYA

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, Antalya, Türkiye



Geliş Tarihi : 23.02.2015

Kabul Tarihi : 23.05.2015

GİRİŞ

İzotretinoin dirençli akne vulgaris olgularında kullanılan vitamin A derivativesi bir ilaçtır. Akne tedavisi başlanırken genellikle

0,5-2 mg/kg dozunda başlanmakla birlikte verilen kümülatif dozun 120-150 mg/kg geçmemesi konusunda dikkat edilmelidir (1). İzotretinoin kullanımı sırasında rabdomiyoliz, keilitis, deri ve mukoz membranlarda

Yazışma Adresi:

Ayça İNCİ

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Tel : +90 505 355 73 58

E-posta : aycainci2004@hotmail.com

kuruluk, sekonder cilt enfeksiyonu, epistaksis, miyalji, hiperlipidemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi çeşitli yan etkiler görülebilmektedir (1). İzotretinoin tedavisi alanlarda kreatin kinaz (CK) yüksekliği çalışmalarda %5,5 ile %37,3 arasında değişmektedir. CK yüksekliği genellikle ılımlı düzeyde ve asemptomatiktir (2,3). CK yüksekliği açısından egzersiz ve ilaç dozu bilinen risk faktörleridir (1). İzotretinoin tedavisi sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde %15-20 oranında yükselme saptanmaktadır ve çoğunlukla ilaca ara verildiğinde normal sınırlara gelmektedir (4). Literatürde izotretinoin tedavisi sonrası gelişen rabdomiyoliz olguları bildirilmesine rağmen olgumuz rabdomiyoliz, diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği ve toksik hepatitin birlikte görüldüğü ilk bildirilen olgudur.

OLGU

19 yaşında erkek hasta futbol maçından sonra başlayan kas güçsüzlüğü, miyalji, idrar renginde koyulaşma ve idrar miktarında azalma şikayetiyle acil servise başvurdu. Yaklaşık 2 aydır akne vulgaris tanısıyla 40mg/gün izotretinoin tedavisi gören hasta son bir haftadır doktoruna danışmadan ilacın dozunu artırmış(60mg/gün). Hastanın özgeçmişinde önemli bir özellik saptanmadı. Hastanın muayenesinde vital bulguları stabildi ve yüzündeki akneiform lezyonlar dışında patolojik bulgu saptanmadı. Yapılan tetkiklerinde; Hb: 13,9g/dl, WBC: 9300/mm³, Platelet: 308.000/mm³, BUN: 95 mg/dl, kreatinin: 12 mg/dl, Na: 130 mmol/L, K: 5,5mmol/L, ürik asit: 11 mg/dl, CK: 18.500 U/L, Miyoglobin>1000 ng/ml, AST: 629 U/L, ALT: 749U/L, LDH:1588 U/L, HbsAg: non-reaktif, Anti-HCV: non-reaktif, ANA: negatif, ANCA: negatif saptandı. İdrar sedimentinde bol epitel hücresi vardı, hematüri ve pyüri saptanmadı. Spot idrarda 630 mg/gün proteinüri saptandı. Tüm batin ultrasonografisinde belirgin patoloji saptanmadı. Hastaya izotretinoin tedavisine bağlı egzersizin indüklediği rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği ve toksik hepatit tanısı konuldu. İlacın kesilmesine ve intravenöz hidrasyona rağmen anürik seyreden hastaya hemodiyaliz tedavisi başlandı, 3 günlük diyaliz tedavisi sonrası idrar çıkışı arttı ve diyaliz ihtiyacı kalmadı. Bu sürede CK ve karaciğer fonksiyon testleride geriledi. Hastanın karaciğer ve kas enzimleri daha hızlı düzelmesine rağmen kreatinin değerinin tam düzelmesi yaklaşık 1 ay sürdü. Hastanın taburculuk sonrası takibi poliklinikte devam etmekte olup CK, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda seyrediyor.

TARTIŞMA

Rabdomiyoliz çizgili kaslarda nekroz sonucunda toksik intrasellüler içeriğin dolaşıma katılmasıyla ortaya çıkan klinik ve laboratuvar sendroma verilen isimdir. Tipik klinik prezentasyon olan halsizlik, miyalji ve hematüri olmadan gross pigmentüri hastaların yarısından azında saptanır (5). Rabdomiyolizde CK enziminde 5 kat veya daha fazla artış olur. Rabdomiyoliz toksinler (madde kullanımı, alkol, ilaçlar), travma, ağır egzersiz ve metabolik kas hastalıkları sonucu meydana gelir (6). Akut böbrek yetmezliği rabdomiyolizin ciddi bir komplikasyonudur

ve prognozu kötüleştiren faktörlerden biridir (7). İzotretinoin tedavisi alanlarda CK yüksekliği birçok olguda bildirilmiştir. CK yüksekliği genellikle ılımlı ve asemptomatiktir (2). CK düzeyi fiziksel aktiviteden etkilenir, bu nedenle CK düzeyini değerlendirirken fiziksel aktivitenin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Atletizmle uğraşanlarda sedanter yaşayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (8). Genel popülasyonda izotretinoin kullanan hastalarda CK yüksekliği %5,5 oranında saptanırken (2), izotretinoin kullanan askerlerde CK yüksekliği %37,3 oranında saptanmıştır (3). Olgumuzda futbol maçı sonrası gelişen CK yüksekliği vardı. İzotretinoin tedavisi başlamadan önce CK düzeyi bakılmalıdır, CK düzeyi başlangıçta yüksek saptanırsa ilacın başlanması önerilmemektedir. Tedavi sırasında CK yükselirse ilacın dozu azaltılmalı veya CK düzeyi düşene kadar ara verilmelidir (9).

Literatürde isotretinoin tedavisine bağlı rabdomiyoliz gelişen olgular vardır. Birçok olguda ortak özellik rabdomiyolizin egzersiz sonrası gelişmesidir, bizim olgumuzda da futbol maçı sonrası gelişmiştir. İlacın kesilmesiyle hastalarda kas enzimleri normale dönmüş ancak bir olguda ventriküler fibrilasyon gelişmiş, mortal seyretmiştir. Bu olguların çoğunda böbrek yetmezliği gelişmemiştir (10-12). Olgumuzda ilaç kesildikten sonra enzimler kısa sürede geriledi ancak hastanın kreatinin yüksekliği için 3 kez diyaliz ihtiyacı oldu ve kreatinin'in tam düzelmesi yaklaşık 1 ay sürdü.

İzotretinoin tedavisiyle hastaların %15-20 sinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanır. İlaça ara verildiğinde çoğunlukla normal sınırlara gelir (13). Tedaviye başladıktan sonra 2 ay içinde karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda seyrederse, 2.aydan sonra genellikle normal sınırlarda kalır (14). Hastamızda rabdomiyolizle birlikte karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptanmıştı ve ilacın kesilmesiyle beraber karaciğer fonksiyon testlerinde hızla düzelme olduğu görüldü.

İzotretinoin dirençli akne olgularında çok sık kullanılan masum olduğu düşünülen bir ilaçtır. Ancak bazı hastalarda ciddi hatta mortal seyreden yan etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle ilacın takibinde özellikle karaciğer fonksiyon testleri, CK ve kreatinin takibinin iyi yapılması gereklidir. Ayrıca ilacı kullanan hastaların ağır egzersizden kaçınılması önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Brelsford M, Beute TC: Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206
2. Kaymac Y: Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int J Dermatol* 2008;47:398-401
3. Landau M, Mesterman R, Ophir J, Mevorah B, Alcalay J, Harel A, Nevo Y: Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2001;81:350-352

4. McLane J: Analysis of common side effects of isotretinoin. *Am Acad Dermatol* 2001;45:188-194
5. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD: The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment. *Eur J Intern Med* 2008;19:568-574
6. Melli G, Chaudhry V, Cornblath D: Rhabdomyolysis: An evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:377-385
7. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD: Rhabdomyolysis: A review. *Muscle Nerve* 2002;25:332-347
8. Mougios V: Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. *Br J Sports Med* 2007;41:674-678
9. Chroni E, Monastirli A: Tsambaos: Neuromuscular adverse effects associated with systemic retinoid dermatotherapy: Monitoring and treatment algorithm for clinicians. *Drug Saf* 2010;33:25-34
10. Hartung B, Merk HF, Huckenbeck W, Daldrup T, Neuen-Jacob E, Ritz-Timme S: Severe generalised rhabdomyolysis with fatal outcome associated with isotretinoin. *Int J Legal Med* 2012;126:953-956
11. Guttman-Yassky E, Hayek T, Muchnik L, Bergman R: Acute rhabdomyolysis and myoglobinuria associated with isotretinoin treatment. *Int J Derm* 2003;42:499-500
12. Gomez-Bernal S, Rodriguez-Pazos L, Rodriguez-Granados MT, Toribio J: Rhabdomyolysis during isotretinoin therapy. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:390-391
13. McLane J: Analysis of common side effects of isotretinoin. *Am Acad Dermatol* 2001;45:S188-S194
14. Altman RS, Altman LJ, Altman JS: A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 2002;204:232-235