

A Bács-Kiskun megyei Tanács Hollós József Kórház-Rendelőintézet Kecskemét, Bőrgyógyászata¹ (oszt. vez. főorvos: Török László dr.) és Izotópdiaosztikai Osztály² (oszt. vez. főorvos: Galuska László dr.) közleménye

Csontszcintigráfiás vizsgálatok retinoidokkal kezelt betegeken (Prospektív tanulmány)

TÖRÖK LÁSZLÓ dr.¹ GALUSKA LÁSZLÓ dr.² KÁSA MARGIT dr.¹ és
KÁDÁR LÁSZLÓ dr.¹

Összefoglalás: A retinoid kezelés esetleges csontrendszerre gyakorolt korai mellékhatását tanulmányozták csontszcintigráfia segítségével. Isotretinoin kezelésben (4 hónap 1,0 mg/kg) részesült 18 aknés beteg, etretinát (0,7—1,0 mg/kg 4 hónap) 15 psoriasisos beteg. Az isotretinoinnal kezelt csoportban 3 esetben észleltek aktivitás növekedést, míg az etretináttal kezelt csoportban a kezelésre visszavezethető eltérést nem találtak. Az isotretinoin kezelés alatt az epiphysis fugák aktivitásának csökkenését észlelték. A csontszcintigráfiát alkalmas módszernek tartják a retinoid kezelések kapcsán fellépő elváltozások korai kiszűrésére.

Kulcsszavak: — csontszcintigráfia — etretinát — isotretinoin

Az utóbbi 10 év bőrgyógyászati terápiájában az orálisan adható retinoidok (etretinát, isotretinoin) hoztak lényeges fordulatot. Jelenleg a kezelés hatásmechanizmusával és a krónikus toxicitással kapcsolatos kérdések állnak az érdeklődés középpontjában. Újabb irodalmi adatok alapján elsősorban a csontrendszerre gyakorolt mellékhatás érdemel figyelmet, amelyet hosszantartó és nagy dózisú retinoid kezelések után figyeltek meg [11, 12]. Ebben a dolgozatban csontszcintigráfiás prospektív vizsgálatainkról kívánunk beszámolni, amelyet etretináttal és isotretinoinnal kezelt betegeken végeztünk.

Beteganyag és módszer

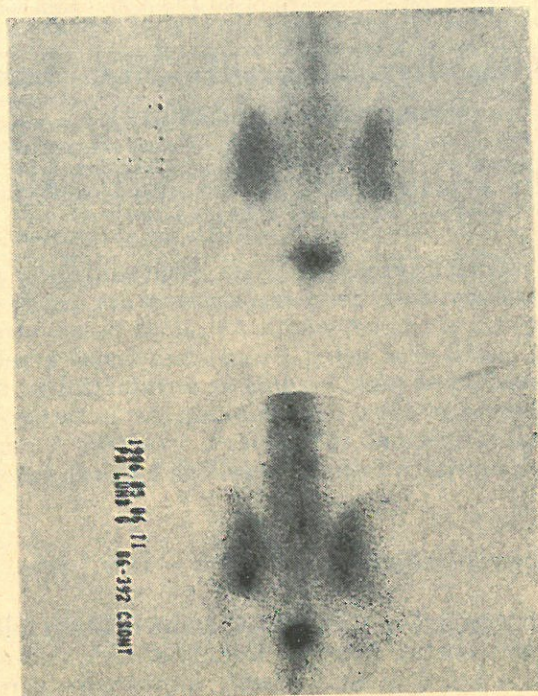
15 krónikus stacioner állapotban lévő pikkelysömörös beteget (átlagéletkoruk 33 (18—40) év, arthropathiás panaszok nélkül) részesítettünk etretinát kezelésben, akik 4 hónapon keresztül 0,7—1,0 mg/kg dózisban Tigason kezelést kaptak. 18 akne congenita férfi, átlagos életkoruk 22 (16—42) év részesült isotretinoin kezelésben 4 hónapon keresztül 1,0 mg/kg Roaccutane formájában.

A csontszcintigráfiás vizsgálatok technétium 99 m jelzett foszfonnal végeztük, amelyből 550 MBq adtunk be iv. A beadás után 3 óra múlva 300 ezer impulzus előszámlálással röntgenfilmre AP irányú térd és posterior irányú sacroiliacalis felvételt készítettünk. A szcintigráfiás vizsgálatokat szérum kalcium és foszfor meghatározással kiegészítve minden betegnél elvégeztük a kezelés előtt és után is.

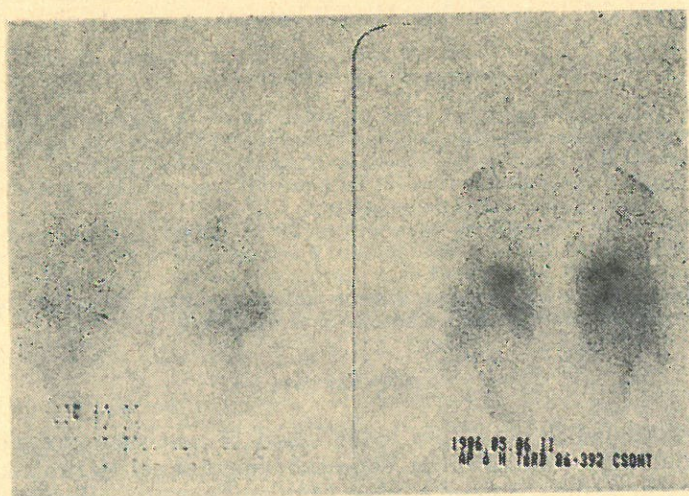
Eredmények

A 18 isotretinoinnal kezelt aknés beteg közül 15 esetben nem észleltünk elváltozást a kiindulási felvételekhez képest. 3 betegünkön láttunk különböző fokú aktivitás emelkedést. Az első esetben a térdízületek medialis condylusainak megfelelően, valamint a bal sacroiliacalis ízületben kifejezett, a második eset-

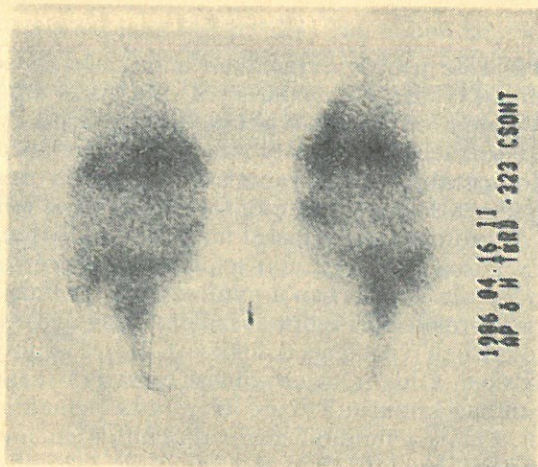
ben a bal patella és az ízületi rés vetületében láttunk ksfokú aktivitás egyenet-
lenséget, míg a harmadik esetben a bal térd medialis részében észleltünk
körülírt aktivitás emelkedést (1, 2. ábra).



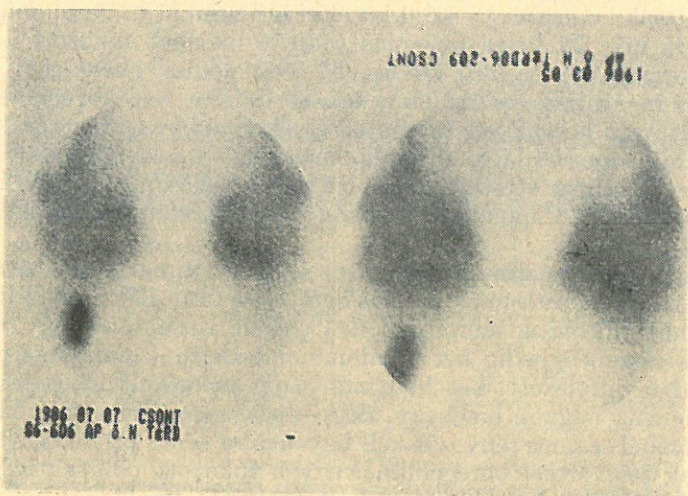
1/a ábra. Lumbosacralis PA felvétel. Isotretinoin kezelés után a bal a. sacroiliaca distalis
részében körülírt aktivitás emelkedés



1/b. ábra. A femur medialis condylusainak vetületében több közepes aktivitású góc



2. ábra. A bal térd medialis részében körülírt aktivitás emelkedés



3. ábra. A bal femur distalis részében fokozott radionuklid felvétel, amelynek az intenzitása a kezelés után kissé fokozódott

A 15 etretináttal kezelt pikkelysömörös beteg közül 12 esetben sem a kezelés előtti, sem pedig a kezelés utáni felvételen nem észleltünk eltérést. 3 esetben észleltünk fokozott radiofarmakon felvételt. Két esetben a femur distalis végére kiterjedő és kisebb formában már a kiindulási felvételeken is meglévő aktivitás emelkedést láttunk (3. ábra). A harmadik esetben a jobb patella vetületében jelentkezett kóros dúsulás, de itt is a kezelés előtt a tibiák proximális részében kisfokú aktivitás egyenetlenség volt megfigyelhető.

A szérum kalcium és foszfor értékek az etritinát csoportban kisfokban emelkedtek, amelyek közül a kalcium emelkedés szignifikáns volt, jóllehet ez biológiai szempontból nem volt jelentősnek tekinthető. Az isotretinoinnal kezelt betegek csoportjában a fenti értékek gyakorlatilag változatlanok maradtak.

A csontszcintigráfia az utóbbi évtizedben a nukleáris medicina egyik leggyakrabban alkalmazott vizsgáló módszerévé vált. Az eljárás — nagy feloldású gamma-kamera-computer technikával kiegészítve olyan kvalitatív és kvantitatív kép analízist tesz lehetővé, amely már igen korán lehetőséget ad a csontokban végbemenő metabolikus folyamatok tanulmányozására. A módszer nagyfokú érzékenysége alapján olyan csontelváltozások is felismerhetők, amelyek a hagyományos radiológiai eljárással még nem mutathatók ki. Előnye továbbá az is, hogy a kóros csontfolyamat lefolyását is egyértelműen dokumentálja. A csontszcintigráfia elsősorban a gyulladásos, traumás, degeneratív, tumoros és az anyagcsere eredetű csont és ízületi betegségek diagnosztikájában alkalmazható. A csontban végbemenő fokozott átépítési folyamatot mutatja ki, amelynek hátterében a fokozott osteoblast és/vagy osteoklast tevékenység áll. Csontszcintigramban kimutatott osteotrop radiofarmakon dúsulás a lokális csontkeringéssel, a matrix mineralizációval és általában a csont és porc újraképződéssel áll korrelációban [10].

Nagy dózisu és hosszú időtartamú retinoid kezelés után fellépő csontrendszeri mellékhatást először Pittsley és Yoder írta le 1983-ban. Később ezeket a megfigyeléseket mások is megerősítették [3, 4, 8]. Az etretinát kezelésben ritkábban és általában csak hosszabb (> 4 év) kezelési idő után [1, 2, 5, 6], míg az isotretinoin kezelés már 32 hetes adagolás után is okozhat fokozott ossifikációt. A retinoid kezelés kapcsán a következő radiológiai eltéréseket írták le: Az epiphysis fugák korai záródása, a hosszú csövescsontok végeinek fokozott transzparenciája, a hosszú csövescsontok elvékonyodása, a vertebralis ligamentumok, valamint más szalagok és inak elmeszesedése, osteoporosis és kortikális hyperostosis [9]. Míg az etretinát inkább a perifériás csontokon és a szalagokon, addig az isotretinoin a spinalis csontokon és szalagokon hozhat létre fokozott kalcifikációt [12].

A csontszcintigráfias vizsgálatokkal az isotretinoinnal kezelt aknésokon 18 beteg közül 3 esetben tudtunk a kezelés befejezése után fokozott radiofarmakon felvételt kimutatni. Az a. sacroiliaca és a patella vetületében egy, a térdízületek mediális részében pedig két alkalommal észleltünk aktivitás emelkedést. Ez egy esetben kifejezett, két betegnél pedig mérsékelt intenzitású volt. A csontszcintigráfia nagyon érzékeny, de kevésbé specifikus vizsgálat. A látott kép értékelésénél számos tényezőt kell figyelembe venni pl. fokozott megterhelés, sérülések stb. Mivel betegeinknél egyéb fokozott csontaktivitásra utaló tényezőt kimutatni nem tudtunk, a fenti aktivitás emelkedéseket az isotretinoin kezelésrel hoztuk összefüggésbe.

Az etretináttal kezelt psoriasisos csoportban nem észleltünk a kezelésre visszavezethető kóros radiofarmakon dúsulást. 3 betegünkön már a kezelés előtt is láttunk változó intenzitású és a kezelés után más csontokra kiterjedő aktivitás fokozódást. A psoriasisos betegeknél csontszcintigráfiával nagy százalékban lehetett klinikai és radiológiai tünetekkel nem járó kóros dúsulást kimutatni. Ezeket a radiofarmakon dúsulásokat a pikkelysömör extracutan ossealis manifesztációjának fogják fel és a fokozott kollagéneképződésre vezethetik vissza a fokozott epidermopoesis analógiájára [7].

Vizsgálataink alapján úgy gondoljuk, hogy a retinoidok közül elsősorban isotretinoin adásánál lehet számolni viszonylag már korán a csont metabolikus aktivitásának növekedésével. Ennek jeleit a rendkívül szenzitív vizsgálattal néhány esetben már 4 hónapos kezelési idő után is regisztrálni lehet. Az ilyen időtartamú etretinát kezelésnél csontelváltozást kimutatni nem tudtunk. A

szeintigráfias vizsgálatok jelentőségét továbbá abban látjuk, hogy a csontscan elkészítésével ki lehet jelölni azokat a területeket, amelyekről a röntgenvizsgálatok elkészíthetők. Isotretinoin kezelés kapcsán megfigyeléseink alapján a fél évnél hosszabb kezelés esetén már ajánlatos a csont scan felvétele, míg a kezelés csontrendszeri rizikóját egyéb módon nem tudjuk előre megjósolni.

IRODALOM: 1. Bennet, P., Wignero, AM., Kaplan, G.: Press Med 14, 596 (1985). — 2. Burge, S., Ryan, T.: Lancet 2, 397 (1985). — 3. DuGiovanna, JJ., Peck, GL.: Pediatric Dermatol 1, 77 (1983). — 4. Ellis, CN., Pennes, DR., Martel, W., Voorhees, JJ.: Acta Derm Venereol 85, 83 (1985). — 5. Frenk, E.: Dermatologica 182, 91 (1981). — 6. Gerber, LH., Helfgott, RK., Gross, EG., Hicks, JR. et al.: J Am Acad Dermatol 10, 817 (1984). — 7. Hahn, K., Thiers, G., Eissner, D.: Dermatologie und Nuklearmedizin (Holzmann, H., Altmeyer, P., Hör, G., Hahn, K. eds). Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag 1985. 26. — 8. McGuire, J., Milstone, L., Lawson, J.: Retinoids: New Trends in Research and Therapy (Saurat, JH. ed.) Basel, München, Karger 1985. 419. — 9. Pittsley, RA., Yoder, FW.: N Engl J. Med 308, 1012 (1983). — 10. Schümichen, C.: Dermatologie und Nuklearmedizin (Holzmann, H., Altmeyer, P., Hör, G., Hahn, K. eds.) Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag 1985. 15. — 11. Tsambaos, D., Hilt, K., Goos, M.: Akt. Dermatol 11, 85 (1985). 12. Török, L., Budai, S., Kása, M. et al: Brit J Dermatol. 118, 134 (1988)

Érkezett: 1987. VI. 5.

Közlésre elfogadva: 1987. VI. 22

Л. Тёрёк, Л. Галуска, М. Каша, Л. Кадар: Исследования костной скинтиграфией у больных леченных ретиноидами (проспективное исследование)

Авторы изучали возможный ранний побонный эффект лечения ретиноидом на костную систему, при помощи костной скинтиграфии. Лечение изотретиноидом были подвергнуты 18 больных страдающих угрями (4 месяца, 1,0 мг на кг), этрелтинатом (0,7—1,0 мг на кг, 4 месяца) 15 больных страдающих псориазом. В группе леченных изотретиноидом в 3 случаях наблюдали повышение активности, а в группе деценной этрелтинатом не нашли аномалию которую можно было бы приписывать лечению. Во время лечения изотретиноидом наблюдали уменьшение активности эпифизальных фуг. Костную скинтиграфию считают методом пригодным для раннего выявления костных изменений возникающих в связи с лечением ретиноидами.

Török, L., Galuska, L., Kása, M. and Kádár, L.: Investigations by bone scintigraphy of patient treated with retinoids (a prospective study)

The possible early side effects of the retinoid therapy on skeletal system was studied by bone scintigraphy. 18 acne patients received isotretinoin (for 4 months, 1 mg/kg), 15 psoriatic patients received etretinate (for 4 months, 0,7—1,0 mg/kg). Increased activity was observed in 3 members of the isotretinoin group while no alterations attributable to etretinate treatment were found. Epiphysis fugue activity was found to be decreased during isotretinoin therapy. The authors consider bone scintigraphy suitable of the early detection of retinoid therapy-related bone alterations.

Török, L., Galuska, L., Kása, M., und Kádár, L.: Knochenszintigrafische Untersuchungen bei Patienten mit Retinoid-Therapie (prospektive Studie)

Mit Hilfe der Knochenszintigrafie wurden eventuelle frühe Nebenwirkungen einer Retinoid-Behandlung auf das knöcherne Skelett untersucht. Bei 18 Aknepatienten wurde eine Isotretinoin-Therapie (4 Monate; 1 mg/kg) durchgeführt. Mit Etretnat erfolgte die Behandlung von 15 Psoriatikern (0,7—1 mg/kg; 4 Monate). In der Isotretinoin-Gruppe konnte in 3 Fällen eine Aktivitätssteigerung beobachtet werden, während bei den Etretnat-Patienten keine Abweichungen nachweisbar waren. Während der Isotretinoin-Therapie trat eine Verminderung der Aktivität der Epiphysenfugen auf. Die Knochenszintigrafie wird als geeignete Methodik eingeschätzt, Knochenveränderungen im Zusammenhang mit einer Retinoid-Therapie frühzeitig zu erfassen.