

# Subepidermal Otoimmün Büllöz Hastalıkların Tedavisi

## Treatment of Subepidermal Autoimmune Bullous Diseases

Ekin Şavk

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

### Özet

Subepidermal otoimmün büllöz hastalıkların tedavisindeki ortak hedef inflamasyonu ve patojen otoantikör oluşumunu engellemek ve/veya bu antikörlerin eliminasyonunu sağlamaktır. Bu grupta yer alan ve bül oluşumunun epidermis altında gerçekleştiği hastalıklar pemfigoid grubu dermatozlar, lineer IgA dermatozu, edinsel epidermolizis büllöza, dermatitis herpertiformis ve büllöz sistemik lupus eritematozudur. En sıklıkla kullanılan sistemik tedavi seçenekleri kortikosteroidler olup diğer alternatifler arasında dapson, çeşitli antibiyotikler ve nikotinamid, azatiyoprin, siklofosfamid, metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil, intravenöz immunoglobulinler ve plazmaferez sayılabilir. Ayrıca açılan vezikülobüllöz lezyonların enfekte olmaması ve hızlı reepitelizasyonu için yerel temizliğe dikkat edilmesi, antiseptik ve kurutucu banyolar ile yara bakımının da ihmal edilmemesi şarttır. (*Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 1: 54-8*)

**Anahtar Kelimeler:** Subepidermal büllöz hastalık, tedavi

### Summary

The common therapeutic goal for all subepidermal bullous diseases is to prevent inflammation and production of pathogenic autoantibodies and/or to facilitate the elimination of these antibodies. Diseases included in this group are the pemphigoids, linear IgA dermatosis, epidermolysis bullosa acquisita, dermatitis herpetiformis and bullous systemic erythematosis. Corticosteroids are the most commonly used systemic medication. Other alternatives include dapsone, various antibiotics and nicotinamide, azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, cycloporine, mycophenolate mofetil, IV immunoglobulins and plasmapheresis. Rapid reepithelialization and prevention of secondary infections are provided by local hygienic measures including antiseptic baths and wound care. (*Turkderm 2011; 45 Suppl 1: 54-8*)

**Key Words:** Subepidermal bullous disease, treatment

### Giriş

Klinik olarak vezikülobüllöz lezyonlarla seyreden ve patogenezin derinin çeşitli yapısal proteinlerine karşı otoantikör oluşumu ile karakterli olduğu dermatoz spektrumu otoimmün büllöz hastalıklar başlığı altında toplanır. Bu grupta yer alan ve bül oluşumunun epidermis altında gerçekleştiği hastalıklar pemfigoid grubu dermatozlar, lineer IgA dermatozu, edinsel epidermolizis büllöza, dermatitis herpertiformis ve büllöz sistemik lupus eritematozudur<sup>1</sup>. Bu yazıda ya-

karıda sayılan hastalıkların güncel tedavileri ile ilgili bilgiler sırasıyla aktarılacaktır.

Subepidermal otoimmün büllü hastalıkların tedavisindeki ortak hedef inflamasyonu ve patojen otoantikör oluşumunu engellemek ve/veya bu antikörlerin eliminasyonunu sağlamaktır. Ayrıca başta pemfigoid grubu ve edinsel epidermolizis büllöza olmak üzere bu başlık altında toplanan dermatozların tümünde açılan vezikülobüllöz lezyonların enfekte olmaması ve hızlı reepitelizasyonu için yerel temizliğe dikkat edilmesi, antiseptik ve kurutucu banyolar ile yara bakımının da ihmal edilmemesi şarttır.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ekin Şavk, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye E-posta: esavk@adu.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

## Pemfigoid Grubu

### Büllöz Pemfigoid (BP)

Pemfigoid grubunun prototipidir ve aynı zamanda tüm otoimmün büllü dermatozların pemfigus vulgaris ile birlikte en sık görülen hastalığıdır. BP olguların bir kısmında lezyonların ortaya çıktığı ilk bir yıl içerisinde ancak genellikle 5 yıl içerisinde kendiliğinden iyileşebilmektedir<sup>2</sup>. Öte yandan Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki geniş serili çalışmalarda yıllık mortalite oranı %23-28 olarak saptanmıştır<sup>3</sup>. Ancak bu yüksek ölüm hızının, en azından kısmen, hastalığın sık görüldüğü ileri yaş grubunda eşlik eden başka tıbbi sorunlara da bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Pemfigus grubundaki hastalıklara kıyasla daha ılımlı bir seyir gösteren bu hastalığın da tedavisindeki temel seçenek kortikosteroidlerdir.

Hafif BP olgularının tedavisinde topikal kortikosteroidlerin etkili ve güvenilir bir seçenek olduğuna dair yakın tarihli ve ağırlıklı olarak Fransız çalışmacıların bildirdiği sonuçlar bulunmaktadır<sup>3,4</sup>. Günde ondan az yeni bül çıkışı ile karakterli olarak tanımlanmış "ılımlı" 77 BP olgusunun tüm vücut yüzeyine günde iki kez %0,05 klobetazol propiyonat krem (40 g) uygulanmış; etkinlik 0,5 mg/kg günlük oral prednizolon verilen 76 "ılımlı" BP hastasındaki sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Aynı çalışmada günde ondan fazla yeni bül çıkışı gösteren "şiddetli" BP olgularına (93 olgu) uygulanan topikal kortikosteroid ile 1 mg/kg gün dozdaki sistemik kortikosteroid tedavisi karşılaştırılmıştır<sup>4</sup>. Çalışmacılar, ağır olgularda topikal kortikosteroid tedavisinin sistemik kortikosteroid tedavisine kıyasla hastalığın kontrol altına alınması (%99'a karşın %91), bir yıllık yaşam şansı (%76'a karşın %58) ve istenmeyen ciddi yan etkiler (%29'a karşın %54) gibi parametreler açısından daha tercih edilebilir olduğu; hafif olgularda da her iki tedavi yönteminin aynı parametreler yönünden eşdeğer olduğu sonucuna varmışlardır. Bunu izleyen ve 312 BP olgusunu kapsayan çok merkezli bir başka çalışmada bu kez farklı topikal kortikosteroid uygulama rejimlerinin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır<sup>5</sup>. Bir yıl süreyle günde 40 g klobetazol propiyonat krem uygulanan hastalar ile aynı kremin daha az miktarda (10-30 g/gün) ve daha kısa süre boyunca (4 ay) uygulandığı hastalar karşılaştırıldığında her iki grupta da hastalığın kontrol altına alındığı (%100'e karşın %98) gözlenmiş; ayrıca bunun ortalama 8 gün gibi kısa bir sürede gerçekleşebildiği saptanmıştır. BP prognozunda en önemli belirleyiciler olan yaş ve genel durumu gösteren Karnofsky skoru göz önüne alınarak yapılan hesaplamalarda özellikle hafif ya da orta şiddetteki BP olgularında kısa süreli düşük doz topikal kortikoterapinin uzun süreli yüksek doza kıyasla ölüm ve diğer ciddi istenmeyen etkiler açısından 2 kat daha güvenilir olduğu bulunmuştur. Çalışmacılar gerekli kümülatif kortikosteroid dozunu %70 oranında azaltan kısa süreli düşük doz kortikosteroid uygulaması ile yüksek tedavi etkinliği yanında düşük tedavi maliyeti, istenmeyen etkilerde azalma ve hasta uyumunda artışın da sağlanacağını savunmuşlardır.

Günümüzde topikal kortikosteroid tedavisi özellikle BP'nin sınırlı formları için ilk seçenek olarak sunulmakta, yaşlı ve genel durumu bozuk olan hastalarda etkinliğinin yanı sıra güvenilirliği nedeniyle de tercih edilebileceği bildirilmektedir<sup>3,6</sup>.

BP tedavisinde halen en yaygın kullanılan ajanlar ise sistemik kor-

tikosteroidlerdir (prednizolon ve prednizon). Sistemik kortikosteroidlerin farklı şiddetteki olgularda farklı pozolojilerle uygulanması ile elde edilen kontrollü çalışma verileri yetersiz olmakla beraber yine de özellikle yaygın olgularda en etkili seçenek oldukları kabul edilmektedir. İngiliz Dermatoloji Derneği'nin kılavuzunda önerilen pozoloji hafif olgular için 20 mg/gün ya da 0,3 mg/kg gün, orta şiddetteki olgular için 40 mg/gün ya da 0,6 mg/kg gün ve çok şiddetli olgular için 50-70 mg/gün ya da 0,75-1,0 mg/kg gün'dür<sup>3</sup>. Daha yüksek dozlarda uygulanan kortikosteroidler ile iyileşme ve relaps hızları açısından ek yarar sağlanamadığı gösterilmiştir<sup>2,6</sup>. Başlangıç kortikosteroid dozu ile bir hafta sonunda yanıt alınamaması durumunda söz konusu dozun %50-100'ü oranında doz artımı önerilmektedir. Etkin tedavi ile 1-3 haftada yeni lezyon çıkışının durması, kaşıntı yakınmasında gerileme ve mevcut erozyonlarda reepitelizasyon beklenir<sup>2</sup>. Hastalığın kontrol altına alınmasını takiben ortalama bir ay sonra doz azaltılmasına geçilmelidir<sup>3</sup>. Kortikosteroidin kademeli olarak azaltılmasında izlenecek standart protokol bulunmamaktadır. Ancak bazı kaynaklarda 2 haftada bir %20-25'lik doz azaltılmasına gidilebileceği, günlük doz 20 mg'a varıldıktan sonra doz azaltılmasının daha da yavaş yapılması gerektiği bildirilmiştir<sup>1,2</sup>. Sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanan olgularda osteoporoz engelleyici önlemler ve ek tedavi eş zamanlı olarak başlatılmalıdır.

Hastalığın daha hızlı kontrol altına alınması gerektiği, kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak ciddi istenmeyen etkilerinin ortaya çıktığı durumlarda adjuvan ya da alternatif olarak kullanılmış olan tedavi seçenekleri arasında çeşitli antibiyotikler ve nikotinamid, azatiyoprin, dapson ve sülfonamidler, siklofosfamid, metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil, intravenöz immünoglobulin (iViG), klorambusil ve plazmaferez yer alır<sup>1-3,6,7</sup>. Ancak bu listede yer alan ajanların hiçbiri ile ilgili geniş serili kontrollü çalışma verisi bulunmayıp öneriler az sayılı olgu bildirimlerine ve bireysel deneyimlere dayandırılmaktadır.

Nikotinamid ile kombine edilerek verilen tetrasiklinlerin BP'deki etkinliklerinin antibiyotik özellikleri ile değil, BP hayvan modellerinde yeni bül oluşumu için gerekli oldukları gösterilmiş olan matriks metaloproteinaz enzimlerinin inhibisyonu aracılığı ile gerçekleştiği kabul edilmektedir. Tetrasiklin (2 g/gün) ve nikotinamid (1,5 g/gün) tedavisinin sistemik kortikosteroid (40-80 mg/gün) ile karşılaştırıldığı 20 hastalık randomize kontrollü çalışmada etkinlik eşdeğer bulunmuş, istenmeyen etkiler ve relaps süresi açısından ise kortikosteroidlere daha avantajlı bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır<sup>8</sup>. Ancak literatürdeki tetrasiklin ve nikotinamid verilen olguların büyük çoğunluğuna beraberinde sistemik ya da topikal kortikoterapi de uygulanmıştır<sup>3</sup>. Optimum dozlar belirlenmiş olmamakla beraber tetrasiklin 500-2000 mg/gün, doksisisiklin 200-300 mg/gün, minosiklin 100-200 mg/gün ve nikotinamid de 500 mg/gün başlanıp kademeli olarak 1500-2500 mg/güne ulaşan dozlarda kullanılmışlardır<sup>3</sup>. Bir ile üç hafta içerisinde etki göstermesi beklenen tetrasiklin ve nikotinamid kombinasyonu hafif ya da orta şiddetteki olgularda ilk basamakta denenebilecek bir alternatiftir.

Azatiyoprin kortikosteroidlerden sonra BP'de en fazla deneyimin olduğu ilaçtır. Ancak kortikosteroid ihtiyacını azaltıcı etkisi umularak adjuvan ajan olarak tedavi protokolüne eklenen azatiyoprinin ek bir yarar sağlayıp sağlamadığı konusu net değildir. Burton ve ark.'larının 3 yıl süreyle izledikleri 25 olguda

yalnızca sistemik kortikosteroid alan hastalara kıyasla kortikoterapinin azatiyoprin ile birlikte uygulandığı hastalarda hastalığın kontrol altına alınması için gereken kümülatif kortikosteroid dozunda %45'lik bir azalma elde edildiği bildirilmiştir. Ancak hasta seçimi ve izlem metodolojisi ile ilgili sorunları olan bu çalışmanın yanında Guillaume ve ark.'larının 67 olguyu karşılaştırmalı olarak izlediği bir başka çalışmanın sonucunda ise adjuvan azatiyoprin ile ek yarar sağlanmadığı savunulmuştur<sup>9</sup>.

BP tedavisinde 50-200 mg/gün dozda dapson ve 1-1,5 g/gün dozda sülfapiridin ya da süfometoksipiridazin tek başına ya da topikal kortikosteroidlere ek olarak uygulanmıştır. Alınan yanıt oranları ancak %45 ile %15 arasında saptanmış ve bu yanıtın ortaya çıkışının da kortikosteroidlere kıyasla daha yavaş olduğu gözlenmiştir. Küçük bir olgu serisinde kortikosteroid ve azatiyoprin kombinasyonu alan olgularda 3. ajan olarak eklendiğinde fayda sağladığı bildirilmiştir<sup>6</sup>.

Metotreksatin 5-25 mg/haftalık dozlarda kullanıldığı 62 BP olgusu yayınlanmıştır<sup>10</sup>. Monoterapi olarak uygulanan 45 olgunun 42'sinde klinik düzelme elde edilmiş; kortikosteroidler ile birlikte verilen 17 olgunun tümünde de iyileşmede hızlanma sağlandığı rapor edilmiştir. Bir çalışmada günlük kortikosteroid dozunda elde edilen azalma ortalama 27,5 mg olarak hesaplanmıştır. En sık gözlenen yan etkiler anemi ve enfeksiyonlar olmuştur.

BP tedavisinde kullanılmış olan diğer immünoşüpresif ajanlarla ilgili veriler daha da kısıtlıdır. Siklofosfamidin 100 mg/gün dozda kortikosteroid tedavisine ek yarar sağlamadığı 10 hastada gösterilmiştir. Siklosporinin > 6 mg/kg gün gibi yüksek dozda bile kortikosteroidlere ek etkinliğinin olup olmadığı net olarak anlaşılabilmiş değildir<sup>3</sup>. Almanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada mikofenolat mofetil + sistemik kortikosteroid kombinasyonu ile elde edilen ortalama iyileşme süreleri ve toplam kortikosteroid dozları, azatiyoprin + kortikosteroid kombinasyonu ile eş değerde bulunmuş; hepatik toksisite açısından ise mikofenolat mofetilin azatiyoprine göre daha avantajlı olduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>. Klorambusil 0,1-0,15 mg/kg gün dozda sistemik kortikosteroidler ile kombine edildiğinde kortikosteroid + azatiyoprin kombinasyonuna kıyasla toplam tedavi süresi ve kortikosteroid dozunda azalma elde edilmiştir. Ancak bu ajanın ciddi yan etkileri nedeni ile diğer adjuvanlara yanıt alınmayan olgular için kullanılması önerilmiştir<sup>3</sup>. Plazmaferez uygulaması yapılan olgularda elde edilen sonuçlar farklı uygulama protokolleri ve eşlik eden farklı sistemik tedavilerin de katkısı ile çok çeşitlidir. Dolayısıyla da günümüzde bu yöntemin kullanımı ancak dirençli ya da kortikosteroidlere bağlı ciddi yan etkilerin gözlenmiş olduğu BP olguları ile sınırlıdır<sup>3</sup>.

Konvansiyonel immünoşüpresif tedaviye yanıtı az olan olgularda kullanılmış olan İVİG ile ilgili deneyim henüz literatürde 17 olgu ile sınırlıdır<sup>12</sup>. Bu hastaların çoğunda 3 ay gibi bir sürede çeşitli uygulama protokolleri ile her siklusta verilen 2 g/kg doza iyi yanıt alınmıştır. Ayrıca İVİG'in bu olguların 3 yılı aşan izlem sürelerinde, eşlik eden konvansiyonel immünoşüpresif tedavinin kesilmesine olanak verdiği ve uzun süreli remisyonun sağlanmasına yardımcı olduğu da bildirilmiştir.

Özellikle dirençli pemfigus olgularının tedavisinde yeni denen bir ajan olan CD20 + B lenfositlerine karşı geliştirilmiş monoklonal hümanize antikor rituksimab ile de henüz çok kısıtlı BP deneyimi vardır. BP yanında hematolojik malignite ve kor-

tikosteroid dirençli graft versus host hastalığı da olan bir olguya kortikosteroid, mikofenolat mofetil ve daklizumab tedavisine ek olarak haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozda intravenöz rituksimab verilmiş; hasta remisyon elde edildikten bir yıl sonra sepsis ile kaybedilmiştir<sup>13</sup>. Beş olguluk bir seride rituksimab verilen 3 olguda tam, 1 olguda kısmi remisyon elde edilirken 1 olgu kaybedilmiştir<sup>14</sup>.

Gelecekte patogenetik basamakların daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konulması ile BP tedavisinde net olarak nedene odaklanan tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır<sup>15</sup>. Eşlik eden nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların olması, spiranolakton gibi bazı ilaçların kullanılıyor olması ve hastanın yatalak olması gibi BP açısından kötü prognostik belirteçler de akılda tutularak seçilecek tedavi rejiminin yalnızca lezyon iyileşmesine yönelik olmayıp yaşlı bireylerin genel sağlık durumunu daha da kötüleştirecek bir tehdit oluşturmamasına da dikkat edilmesi gereklidir<sup>16,17</sup>.

### Skatrisyel Pemfigoid (SP)

Mukozal pemfigoid olarak ta bilinen SP'de tedavi BP'den farklı olarak tutulumun ağırlıklı olduğu bölgeye göre farklılık gösterir. Oküler, genital, nazofarengeal, laringeal ya da özofagiye tutulum gösteren ve yüksek riskli olarak kategorize edilen olgularda her türlü tedaviye direnç olasılığı yüksektir<sup>18,19</sup>. Lezyonların oral mukoza ve deride sınırlı kaldığı düşük riskli grupta ise hastalık topikal kortikosteroidler ya da kalsinörin inhibitörleri ile kontrol altına alınabilir. Beraberinde ağız bakımı yapılması şarttır. Düşük riskli olgularda sistemik tedavi seçeneklerinin başında kortikosteroidler (0,5-1 mg/kg gün) ve dapson (1-1,5 mg/kg gün) gelir<sup>2,12</sup>. Nikotinamid ile kombine edilen tetrasiklinler ve azatiyoprin de bu hastalar için geçerli alternatifler olabilecekleri bildirilmiştir<sup>2,19</sup>. Körlük ve ciddi striktür nedeni olabilecek düzeyde skatris oluşumuyla seyreden yüksek riskli olgularda ise tedavi daha agresif olmalıdır<sup>20</sup>. Bu olgularda kortikosteroidlerin hem daha yüksek (1-2 mg/kg gün) dozda hem de siklofosfamid (1-2 mg/kg gün) ile kombinasyon şeklinde verilmesi önerilmektedir<sup>2,12</sup>. Uygulama 2-4 haftada tekrarlanan deksametazon + siklofosfamid puls tedavisi şeklinde de olabilir. Siklofosfamid toler edemeyen hastalarda daha az etkili ancak daha güvenilir azatiyoprin denenebilir<sup>19</sup>. Kortikosteroid tedavisine dirençli olgularda mikofenolat mofetil, İVİG ve rituksimab ile ümit verici sonuçlar bildirilmiştir ancak henüz randomize kontrollü çalışma verisi yoktur. Oküler tutulum tedavisinde forniks rekonstrüksiyonu, korneaya epitelyal hücre kültüründen yama uygulaması gibi çeşitli cerrahi girişimlerin de yeri olacağından bu hastaların izleminde mutlaka oftalmologlar ile işbirliği gereklidir<sup>20</sup>.

### Pemfigoid Gestasyones (PG)

Doğum sonrasında hastalığın rezolüsyonu beklendiğinden tedavi temelde gebenin çok şiddetli olabilen pruritus nedeni ile azalan konforunu geriye getirmek amacını taşır. Neden olduğu anksiyete dışında anne ya da bebek için yaşamsal risk taşımayan PG'nin birinci basamak tedavisini potent topikal kortikosteroidler ile klemastin gibi antihistaminikler oluşturur. Şiddetli olgularda 20-40 mg/gün ya da 0,25 mg/kg gün

gibi düşük doz sistemik kortikosteroid gerekebilir<sup>2,21</sup>. Deksa-metazon ve betametazonun fetus üzerinde olumsuz etkileri olabileceğinden prednizolon tercih edilmelidir. Oral korti-kosteroid tedavisine yanıtın çok hızlı olması beklenir ve bir-kaç gün içerisinde yeni lezyon çıkışı engellendikten sonra 1-2 hafta içerisinde dozun kademeli olarak azaltılmaya başlan-ması önerilir<sup>21</sup>.

### Lineer IgA Dermatozu (LAD)

Çocukluk çağıının en sık saptanan ve bu nedenle çocukluk ça-ğının kronik büllöz hastalığı olarak ta isimlendirilen dermatoz-un doğal seyirinde sıklıkla 5 yıl içerisinde rezölüsyon gözlen-mekle birlikte ergen hatta erişkin yaşa ulaşan olgular da ola-bilmektedir<sup>22</sup>. Lezyon sayısı ile hastalığın kronikleşme riski ara-sında ilişki bulunmamaktadır. İyi prognoza rağmen çoğu çocuk hastaya sistemik tedavi uygulanmaktadır. İlk tercih edilen ajan dapson olup 0,5 mg/kg gün doz ile başlanan tedavi alınan te-rapötik yanıtı göre ve kademeli olarak 1-1,5 mg/kg gün doza arttırılır. Refrakter olgularda 2 mg/kg gün doza kadar çıkılabil-eceği bildirilmiştir<sup>2,7</sup>. Dapson tedavisi öncesinde glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olmadığından emin olunmalı, tedavi süresince tüm olgular anemi, methemoglobinemi, hepatotok-sisite ve nadir de olsa agranülositoz riski açısından aylık kontrollerle izlenmelidir<sup>2,7,22</sup>. Dapsonun 0,25-3 g/gün dozda sülfapi-ridin gibi diğer bazı sülfonamidlerle kombine olarak uygulan-dığında yan etki profilinde değişiklik olmaksızın etkinlikte art-ış sağlanabileceği de bildirilmiştir<sup>7</sup>. Tipik olgularda sistemik te-daviye hızlı yanıt alınması beklenir. Lezyonların yaygın olduğu bazı olgularda dapsonun etkinliği belirene kadar 1 mg/kg gün gibi düşük doz sistemik kortikosteroid 1-3 hafta verilip kade-meli olarak 3-6 haftada kesilebilir. Çok sınırlı olgularda topikal kortikosteroidler ile de kontrol sağlanabilmektedir<sup>22</sup>. Ayrıca henüz kontrollü çalışma verileri olmasa da takrolimus ve oral makrolidlerin de LAD tedavisinde etkili olduğunu bildiren ya-zarlar vardır<sup>23</sup>.

### Edinsel Epidermolizis Büllöza (EEB)

Tedaviye özellikle dirençli bir dermatozdur. Sistemik kortikos-teroidlerin çeşitli immünoşüpresif ajanlarla kombine kullanı-mında bile yanıt arzulanan ölçüde olamamakta, uzun süreli sistemik tedavinin ise hasta yaşam kalitesini ve süresini ciddi olarak olumsuz etkileyen yan etkileri ortaya çıkmaktadır<sup>2,24</sup>. Bi-rinci basamak tedavi seçeneği hafif olgularda 0,5-1 mg/kg gün, daha şiddetli olgularda ise 1-1,5 mg/kg gün dozda sistemik kortikosteroidlerdir<sup>24</sup>. Gerek duyulduğunda kullanılacak adju-van ajanların başında ise yan etkileri yönünden güvenilir bir ilaç olan kolşisin yer alır. Hafif olgularda kortikosteroid ile 0,5-1 mg/gün kolşisinin kombine edilmesi önerilirken daha şiddet-li olgularda kolşisin dozu 1-2 mg/gün olarak belirlenmiştir. Dermal nötrofilik infiltrat gözlenen bazı EEB olgularında kor-tikosteroidler ile dapson da (100-300 mg/gün) kombine edil-miştir. Dirençli olgularda tedavi rejimine eklenebilecek diğer seçenekler siklosporin (3-6 mg/kg gün), plazmaferez, İVİG ve ri-tuksimabdır<sup>2,12,24</sup>. İVİG (2 g/kg/gün) ile tedaviye dirençli 10 EEB hastasının çoğunda iyileşme gözlenmiş; ayda bir yapılan uygu-

lamanın yeni lezyon gelişimi duruncaya kadar devamının ge-rekliliği vurgulanmıştır. Yaşamı tehdit edici şiddetteki bir EEB olgusunda tedaviye rituksimabın eklenmesi ile dramatik yarar elde edildiği bildirilmiş; konvansiyonel tedaviye yanıtız kalan bazı EEB olgularında da adjuvan rituksimabın fayda sağladığı gözlenmiştir<sup>24</sup>.

### Dermatitis Herpetiformis (DH)

Tedavinin ilk basamağı glutensiz diyet olmalıdır<sup>7</sup>. Ancak hem çölyak hastalığı hem de DH'de gluten duyarlılığı olmakla bera-ber enteropatiye kıyasla dermatozda glutensiz diyet ile iyileş-menin çok daha yavaş olacağı hatırdta tutulmalıdır. Glutensiz di-yet ile ortalama 2 yıl gibi bir sürede kaybolan deri lezyonları di-yete glutenin eklenmesini izleyen 3 ayda tekrar belirebilmekte-dir<sup>25</sup>. Gluten içeren gıdaların başında buğday, arpa ve çavdar gi-bi tahıllarla hazırlanan gıdalar gelmektedir. Ayrıca biranın arpa maltı (çimlendirildikten sonra kurutulmuş tahıl), dondurma ve ke-tçap gibi bazı ürünlerin de koruyucu ya da kıvam verici mad-de olarak gluten içerdiği hastalara hatırlatılmalıdır. Gluten içere-meyen tahıl ve nişasta kaynakları olan patates, pirinç, nohut ve mısırın tüketilmesi ise serbesttir. Yulafın içeriğinde gluten bu-lunmamakla beraber, içeriğindeki avenin isimli proteinin glute-ne yapısal benzerlik göstermesine bağlı olarak yulaf içeren gı-daların gluten ile çapraz reaksiyona neden olabileceği savından hareketle bazı diyetisyenler glutensiz diyetle yulafın da yasak-lanmasını önermektedir<sup>26</sup>. Glutensiz diyet ile 25 yıl boyunca izle-nen 133 DH olgusunda hastalığı kontrol altında tutmak için ge-rekli ilaç dozunda azalmanın hatta ilaçsız remisyonun sağlandığı, ayrıca eşlik eden enteropatinin de düzelmesi nedeniyle emi-lim bozukluğu ile ilişkili olan demir ve vitamin eksikliklerinin ge-rilediği ve hastaların genel durumlarında da iyilik halinin göz-lendiği bildirilmiştir<sup>27</sup>. Ancak tüm bu yararlı etkilerine karşın DH olgularında glutensiz diyet uygulanmasının çok da kolay olma-dığı hatırlanmalıdır. Hastalar tükettikleri gıdaların içeriklerini öğrenmeli, zaman zaman diyetisyen görüşü almalı ve eğer var ise motivasyonlarını arttırmaya yönelik destek gruplarından yararlanmalıdırlar<sup>25</sup>. Gluten duyarlılığına karşı henüz geliştirilmekte olan özgül bazı tedavi alternatifleri arasında immünojenik gluten epitoplardan arındırılmış unlar, intestinal proteazlara dirençli peptidin yıkımını sağlayacak ekzojen endopeptidazlar, bazı epitelyal reseptörlerin blokajı ile intestinal emilimin azaltılması, doku transglutaminaz inhibitörleri, glutenin dokuya su-numunu engelleyici HLA-DQ2 antagonistleri ve proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu sayılabilir<sup>28</sup>.

DH'nin tıbbi tedavisinin temel direği dapsondur. Hatta bu has-talıkta dapsona alınan yanıt o kadar hızlı ve dramatik ki ke-sin tanı almamış bazı olgularda tedaviden tanıya varmak amaçlı olarak ta kullanılabilir. Yeni lezyon çıkışını ve yan-ma/pruritus yakınmasını ortadan kaldırmak için önerilen doz 1 mg/kg gündür<sup>25</sup>. En sıklıkla saptanan istenmeyen etki olan he-moliz bazen 2 hafta gibi kısa bir sürede ortaya çıkabileceğinden dapson tedavisi başlanan hastaların yakın laboratuvar iz-lemi şarttır. Ağır bir hemolitik anemiden kaçınmak için tedavi öncesi glikoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim seviyesi mutlaka bakılmalıdır. Methemoglobinemi ve hemolitik anemi gibi da-ha sık gözlenen ve doza bağlı ortaya çıkan yan etkiler dışında

dapson kullanımı sonrasında nadiren bazı idyosinkrazik etkiler de olabilmektedir. Bunlardan en önemlisi diffüz eritem ya da ürtikeryal bir erüpsiyona eşlik eden yüksek ateş, lenfadenomegali ve çeşitli iç organ tutulumlarıyla karakterize bir klinik tablo olan dapson hipersensitivitesi sendromudur. Bu yan etki dapson başlanan DH'li olguların %5 kadarında tedavinin 2 ile 6. haftaları arasında gelişebilmektedir.

Dapsonun yetersiz kaldığı ya da istenmeyen etkileri nedeni ile kullanılmadığı durumlarda sülfasalazin (1-2 g/gün) ya da sülfametoksipiridazin (0,25-1,5 g/gün) denenebilir. Bu ilaçların da aşırı duyarlılık reaksiyonu, hemoliz, proteinüri ve kristalüriye neden olabileceği akılda tutularak aylık hemogram ve ürogram izlemleri yapılmalıdır. DH'de sistemik kortikosteroidlere yanıt zayıftır ve pruritus ancak klobetazol propiyonat gibi süper potent topikal kortikosteroidlerle baskılanabilmektedir. Antihistaminik seçiminde 3. nesil olarak da isimlendirilen ve eozinofiller üzerinde baskılayıcı etkinlikleri olduğu savunulan yeni antihistaminiklerin tercih edilebileceği de bildirilmiştir<sup>23,25</sup>.

### Bullöz Sistemik Lupus Eritematozus (BSLE)

SLE'deki bül oluşumu sıklıkla hastalığın diğer organlardaki bir atağına, özellikle de renal tutulumla eşlik eder. Her ne kadar EEB ile aynı antijene (kollajen VII) karşı gelişen otoantikörlerle karakterli olsa da BSLE'de tedaviye yanıt çok daha hızlı ve belirgindir. İlk tercih edilen dapson olup 25-50 mg/gün gibi düşük dozlarla bile dramatik yanıt alınması beklenir. Yeni lezyon çıkışının 1-2 günde durduğu, açılmış lezyonlarında aynı hızla epitelize oldukları gözlenebilir. Bazı olgularda daha yüksek dozda dapsona gereksinim duyulurken tedavinin bir yıla kadar idame ettirilmesi de gerekebilir. Sistemik kortikosteroidlerin kullanımı genellikle SLE'nin diğer organ tutulumlarını kontrol altına almak içindir. Ancak dapsona yanıtın yetersiz kaldığı durumlarda da tek başına ya da dapson ile kombine olarak uygulanabilirler. Toksik epidermal nekrolizi andıracak şiddetteki BSLE olgularında İVİG ve yüksek doz kortikosteroidler, eritema multiformeyi andıran sınırlı formlarda ise antimalaryaller kullanılabilir<sup>7</sup>.

### Kaynaklar

- Zillikens D: Autoimmune bullous diseases. Braun Falco's Dermatology. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. İtalya, Springer 2009; 641-68.
- Kasperkiewicz M, Schmidt E: Current treatment of autoimmune blistering diseases. Curr Drug Discov Technol 2009;6:270-80.
- Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP; British Association of Dermatologists: Guidelines for the management of bullous pemphigoid. Br J Dermatol 2002;147:214-21.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Dellaport E, et al; Bullous Diseases French Study Group: A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. N Engl J Med 2002;346:321-7.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al.: A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. J Invest Dermatol 2009;129:1681-7.
- Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP: Interventions for bullous pemphigoid (review). The Cochrane Collaboration 2010;10:1-61.
- Patricio P, Ferreira C, Gomes MM, Filipe P: Autoimmune bullous dermatoses: a review. Ann NY Acad Sci 2009;1173:203-10.
- Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D: Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1994;130:753-8.
- Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al.: Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1993;129:49-53.
- Gürçan HM, Ahmed AR: Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. Br J Dermatol 2009;161:723-31.
- Beisert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al.: A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol 2007;143:1536-42.
- Ahmed AR: Use of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune blistering diseases. Int Immunopharmacol 2006;6:557-78.
- Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Bröcker EB, Goebeler M: Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. Clin Exp Dermatol 2006;31:503-8.
- Lourari S, Herve C, Doffoel-Hantz V, Meyer N, Bulai-Livideanu C, Viraben R, et al.: Bullous and mucous membrane pemphigoid show a mixed response to rituximab: experience in seven patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010 [Elektronik baskı]
- Ujiie H, Shibaki A, Nishie W, Shimizu H: What's new in bullous pemphigoid? J Dermatol 2010;37:194-204.
- Bernard P, Reguiai Z, Tancrede-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al.: Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. Arch Dermatol 2009;145:537-42.
- Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al; French Study Group for Bullous: Risk Factors for Bullous Pemphigoid in the Elderly: A Prospective Case-Control Study. J Invest Dermatol 2011;131:637-43.
- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al.: The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. Arch Dermatol 2002;138:370-9.
- Sacher C, Hunzelmann N: Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid): current and emerging therapeutic approaches. Am J Clin Dermatol 2005;6:93-103.
- Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS: Mucous membrane pemphigoid: an update. Curr Opin Ophthalmol 2005;16:303-7.
- Semkova K, Black M: Pemphigoid gestationis: Current insights into pathogenesis and treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;145:138-44.
- Lara-Corrales I, Pope E: Autoimmune blistering diseases in children. Semin Cutan Med Surg 2010;29:85-91.
- Fabbri P, Antiga E, Caproni M: Practical advances in diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis and IgA linear dermatosis. 19. Avrupa Dermatoveneroloji Kongresi, Göteborg 2010.
- Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, et al.: Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? J Dermatol 2010;37:220-30.
- Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P; Italian Group for Cutaneous Immunopathology: Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:633-8.
- Wikipedia [http://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-free\\_diet](http://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-free_diet)
- Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L: 25 years experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1994;131:541-5.
- Schuppan D, Junker Y, Barisani D: Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. Gastroenterology 2009;137:1912-33.