

Pemfigus: Klinik Deneyimlerimiz ve Dirençli Olgularda Tedavi Seçenekleri

Pemphigus: Our Clinical Experiences and Treatment Alternatives in the Resistant Cases

Soner Uzun

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Pemfigus deri ve müköz membranların yaşamı tehdit edici bir otoimmün büllöz hastalığıdır. Ülkemizde bu grup hastalıkların en sık görülenidir. Bölgemizde pemfiguslu olgular arasında en sık gözlenen varyant ise pemfigus vulgaristir. Pemfigus vulgaris tüm pemfigusluların yaklaşık %80'nini oluşturmaktadır ve pemfigus foliaceustan 10 kat daha fazla gözlenmektedir. Pemfigus tedavisi tıbbın mucizelerinden birisi olarak kabul edilir. Nerdeyse daima fatal olan bir hastalık, uzun remisyonlar veya "kür" sağlanabilen bir hastalık haline dönüşmüştür. Ancak eskiden hastalığın kendisi mortalite nedeniyle günümüzde azalmış olmakla beraber, mortalitenin tamamı tedavi yan etkilerine bağlı gelişmektedir. Pemfigus tedavisinde ne zaman hangi ilacın kullanılacağı istenen etkiye göre değişiklik gösterir. Hastalığı hızla kontrol altına almak için genellikle başta steroidler olmak üzere IVlg, plazmaferez veya pulse steroidler tercih edilir. Geç dönem etki ve steroid ihtiyacını azaltmak için ise başta immünoşüpresif ajanlar olmak üzere (azatiopürin, metotreksat, siklofosfamid, siklosporin ve mikofenolat) altın, dapson, antibiyotikler veya rituksimab kullanılır. (*Turkderm 2008; 42 Özel Sayı 1: 10-2*)

Anahtar Kelimeler: Pemfigus, klinik deneyimler, tedavi seçenekleri

Summary

Pemphigus is an autoimmune blistering disease affecting skin and mucous membranes which threatens the life. In our country it is the most common disease in this group. In our region, among the pemphigus cases, the most common variant is pemphigus vulgaris. Pemphigus vulgaris consists of the 80% of pemphigus cases and it occurs 10 times more than pemphigus foliaceus. Treatment of pemphigus is accepted as a miracle in clinical medicine. The disease, which had an almost always fatal outcome, had been turned to the disease which long-term remissions or "cure" can be achievable. However, in the past the cause of the death was the disease itself, nowadays, with decreasing frequency, all of the mortalities is due to the treatment side effects. In treatment of pemphigus which drug to use and when to use it has varieties according to the intended effect. Corticosteroids are the main treatment; besides IVlg, plasmapheresis or pulse steroid prefers to control the disease rapidly. Mainly immunosuppressive agents (azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, cyclosporine, and mycophenolate) besides gold, dapson, antibiotics or rituximab are using for late-term effect and to reduce the corticosteroid requirement. (*Turkderm 2008; 42 Suppl 1: 10-2*)

Key Words: Pemphigus, clinical experiences, treatment alternatives

Deri ve müköz membranların yaşamı tehdit edici bir otoimmün büllöz hastalığı olan pemfigus ülkemizde bu grup hastalıkların en sık görülenidir. Akdeniz bölgesini kapsayan ve Çukurova ve Akdeniz Üniversitelerinin Dermatoloji Anabilim Dallarını tarafından 148 pemfigus olgusunun epidemiyolojik, klinik, tanı ve tedavi özelliklerinin analiz edildiği çalışmada pemfigusun sıklığı bir yaşlılık hastalığı olan büllöz pemfigoidden beş kat daha fazla saptanmıştır¹.

Pemfigus olgularımız arasında en sık gözlenen varyant ise pemfigus vulgaristir (PV). PV tüm pemfigusluların

yaklaşık %80'nini oluşturmaktadır ve pemfigus foliaceustan (PF) 10 kat daha fazla gözlenmektedir. Pemfigusun dünyadaki yıllık insidansı bölgeden bölgeye farklılık göstermekte ve milyonda 0,76-9,3 arasında değişmektedir. Ülkemizde geneli kapsayan bir veri olmamakla birlikte Akdeniz bölgesindeki insidans milyonda 2,4 olarak saptanmıştır¹. Bu oran 20 yaş üzeri popülasyonda milyonda 4'e kadar çıkmaktadır. Pemfigus bizim bölgemizde kadınlarda biraz daha sık gözlenmektedir (E/K:1/1.4). PV'li hastalarımızın yaş ortalaması 43, pemfigus foliaceuslu hastalarımızın ise 52'dir. Kadın hastalarımız erkeklerle



re göre yaklaşık 5 yaş daha genç hastalığa yakalanmaktadır. PV hastalarımızın %82'inde hastalık ağızda kronik ülser şeklinde başlamış ve ortalama 4 ay sonra deriye yayılmıştır. Hastalarımızın %2'den fazlasında hastalık deri ve oral mukozanın birlikte tutulması ile başlamıştır. Hastalığın tüm seyri sırasında oral mukozaya tutulum sıklığı %95'e kadar çıkmıştır. Yine PV'li hastalarımızın %7'inde hastalık yalnızca oral mukozaya sınırlı kalmış ve deskuamatif jinvivostomatit tablosu şeklinde seyretmiştir. PV'li hastalarımızın %5'inde, PF, pemfigus eritematozus ve pemfigus herpetiformisli hastalarımızın ise tamamında hastalık deriden başlayıp deriye sınırlı kalmıştır. Oral mukozaya dışında nazal mukozaya (%4), larinks (%3), konjunktiva (%1.5) ve özefagus tutulan diğer mukozaya alanlarıydı. Bir hastamızda ise hastalık 14 yıl boyunca sadece subglottik laringeal bölgeye sınırlı kaldı.

Pemfigusa eşlik eden hastalıklar ağırlıklı olarak hipotroidi, hipertroidi gibi troide ait otoimmün hastalıklardır. Bir PF'li hastamızda püstüler psoriasis, iki paraneoplastik olgumuzda sırası ile bronşiyal karsinom ve retroperitoneal yerleşimli lenfoma saptandı. Paraneoplastik pemfiguslu hastamızın birinde bronşiyolitisi obliterans tablosu gelişti.

PV'li hastalarımız ortalama 100 mg/gün, PF'li hastalarımız ise 30 mg/gün prednizolon ve 1-3 mg/kg/gün dozunda ise azatiopürin tedavisi aldılar. Kilo alımı ve Cushing sendromu benzeri değişiklikler hemen tüm hastalarımızda gözlenen en sık yan etkiler olmuştur. Oral kandidiyaz (%75), osteoporoz (%13), iyatrojenik diabetes mellitus (%12), hipertansiyon (%10) ve katarakt (%9) diğer gözlenen tedavi yan etkileri olmuştur. Hastaların %9'unda serum transaminaz seviyelerindeki yükselmeler nedeniyle azatiopürin kesildi. Septisemi (4 hastada), miyokard infarktüsü ve aseptik kemik nekrozu hastalığın seyri sırasında gözlenen ciddi komplikasyonlardı.

Ortalama 3 yıllık takipler sonucunda hastalarımızın %40'ında ortalama 9 ayda tam klinik remisyona geçti ve bu hastalar tedavisiz olarak nüksler açısından takibe alındılar. Hastalarımızın %5'i septisemi, miyokard infarktüsü ve bir hastamız ise bilinmeyen bir nedenle kaybedildi. Ortalama ölüm yaşı 50 idi ve bu hastalar hastalığın başlangıcından itibaren tedaviye dirençli progresif bir seyir gösterdiler ve başlangıçtan sonra ortalama 1.2 yılda kaybedildiler.

Bizim bölgemiz, özellikle doğusu, farklı etnik gruplardan meydana gelmiş heterojen bir popülasyona sahiptir. Bu nedenle pemfigus açısından HLA analizlerinin de yer alacağı daha ileri epidemiyolojik araştırmalara ihtiyaç görülmektedir.

Dirençli Pemfigus Olgularında Tedavi Seçenekleri

Pemfigus tedavisi tıbbın mucizelerinden birisi olarak kabul edilir. Nerdeyse daima fatal olan bir hastalık, uzun remisyona veya "kür" sağlanabilen bir hastalık haline dönüşmüştür. Mortalite %5-8 oranına çekilmiştir. Ancak eskiden hastalığın kendisi mortalite nedeniyle günümüzde azalmış olmakla beraber, mortalitenin tamamı tedavi yan etkilerine bağlı gelişmektedir. Yani eskiden pemfigusun öldürdüğü hastaları günümüzde uyguladığımız tedaviler öldürmektedir. Ölüm gelişmesi bile ciddi morbiditeler örneğin osteoporoz, infeksiyonlar, katarakt, diabetes mellitus, hipertansiyon, gastrointestinal perforasyon, aseptik kemik nekrozu vs. hastaların yaşamlarını etkilemektedir. En önemli ölüm nedeni immünoşüpresyona bağlı gelişen ve genellikle bronkopnomoniye izleyen sepsistir. Sonuç olarak pemfigus hala en ciddi deri hastalıkları arasında yer almaktadır.

Günümüz pemfigus tedavisinde temel amaç artık çoğu hastada başarılabilir gibi uzun süreli hatta tedavisiz sürdürülebilir remisyona sağlamaktır. Elbette buna ulaşırken bir diğer amaç da

tedavi yan etkilerini en aza indirmektir. Pemfigusta tedavi stratejileri geliştirirken aşağıdaki rehber özellikler dikkate alınmalıdır²:

- Hastalığın şiddeti ve seyri hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir.
 - Tedaviye yanıt da değişiklikler gösterir.
 - Bu nedenle tedavi hastaya özgü olarak kişiselleştirilmeli ancak yaklaşım standart olmalıdır.
 - Steroidin etkinliği kanıtlanmış bir seçenek olduğu hep akılda tutulmalıdır.
 - Diğer tedavi yöntemleri ve ilaçlar konusunda klinik çalışmaların az ve etkinliklerinin belirsiz olduğu unutulmamalıdır. Pemfigus tedavisinin ana safhaları şunlardır:
 - **Kontrol (Baskılama):** Hedef yeni lezyon çıkışını ve hastalığın progresyonunu durdurmaktır. Tedavinin yoğunluğu bu amaca ulaşana kadar artırılır.
 - **Pekiştirme:** Bunun için lezyonların çoğu (yaklaşık %80'i) iyileşene kadar hastalığı kontrol altına alan tedavi şekli ve seviyesi sürdürülür.
 - **İdame:** Tedavinin yoğunluğu tedrici olarak yeni lezyon çıkışını önleyecek en düşük seviyeye indirilir.
- Pemfigus tedavisindeki güncel seçenekler aşağıda verilmiştir:

Steroidler IVIg (intravenöz immunoglobulin) plazmaferez azatiopürin siklofosfamid metotreksat dapson	rituksimab siklosporin mikofenolat takrolimus altın tetrasiklin niasinamid
---	--

Pemfigus tedavisinde ne zaman hangi ilacın kullanılacağı istenen etkiye göre değişiklik gösterir. Hastalığı hızla kontrol altına almak için genellikle başta steroidler olmak üzere IVIg, plazmaferez veya pulse steroidler tercih edilir. Geç dönem etki ve steroid ihtiyacını azaltmak için ise başta immünoşüpresif ajanlar olmak üzere (azatiopürin, metotreksat, siklofosfamid, siklosporin ve mikofenolat) altın, dapson, antibiyotikler veya rituksimab kullanılır².

Kontrol (Baskılama) Tedavisi

Şiddeti hafif veya yavaş progresyon gösteren hastalarda;

- İntralezyonel triamisinolon asetonid (20 mg/ml)
- Klobetazol propionat gibi potent topikal steroidler
- Düşük doz alterne gün kullanımlı sistemik steroidler (prednizolon 40 mg/gün aşırı)

Dirençli veya yaygın lezyonları olan veya hızlı progresyon gösteren hastalarda;

- Yüksek doz steroidler (prednizolon 1-1.5 mg/kg/gün)
- Yeni lezyon çıkışı durana kadar doz agresif olarak artırılabilir (haftada bir %50'i oranında)
- Yanıt yavaş veya yok ise tedaviyi bir iki hafta içerisinde 1.5-2.0 mg/kg/gün dozuna çevrilir.
- Yüksek doz steroid tedavisine de yanıt yoksa:
 - IVIg
 - Plazmaferez
 - Pulse steroid
 - Anti-CD20_rituksimab (deneysel)

Pulse steroid tedavisinin tanısı yeni konmuş pemfigus olgularında pulse olmayan steroid tedavisine göre bir üstünlüğü gösterilememiş olmakla beraber daha az yan etkiye sahiptir. İnatçı

pemfigusda pulse steroid tedavisinin etkinliği münferit olgular-
da bildirilmiştir. Ancak gerçek etkinliğin değerlendirilebilmesi
için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır³.

Pekiştirme Tedavisi: Yeni lezyon çıkışının olmadığı eski lezyonla-
rın da iyileşmeye başladığı dönemde uygulanır. Buna göre lez-
yonların çoğu (en az %80'i) iyileşene kadar bu durumu sağlamış
olan tedavi ajanına veya yöneme aynen devam edilir.

İdame Tedavisi: İlaç dozu tedrici olarak (2-3 haftada bir %50
oranında) azaltılır. Ancak serum intersellüler aralık antikor düze-
yi yükselirse azaltma daha yavaş yapılır. Eğer haftada 1-3 adet
yeni lezyon çıkışı şeklinde nüks gözlenirse doz yeni bül çıkışı du-
rana kadar sabit tutulur ve nüksi lezyonlara IL steroid uygulanır.
Çok sayıda (haftada 3 adetten fazla) bül çıkışı söz konusu ise ste-

roid dozunun %50 oranında arttırılıp kontrol fazında olduğu gi-
bi devam edilir. Doz düşümünde tekrarlayan alevlenmeler olur-
sa adjuvan bir ajan eklenir. İyileşmeyen kronik lezyonlarda IL ste-
roid veya potent topikal steroidler kullanılır.

Kaynaklar

1. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, Alpsoy E. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-8.
2. Bystryń JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005;366:61-73.
3. Dick SE, Werth VP. Pemphigus: a treatment update. *Autoimmunity* 2006;39:591-9.