

# Pemfigus: Güncel Tedavi, Karşılaşılan Zorluklar ve Klinik Deneyimlerimiz

## *Pemphigus: Current Treatment, Challenges in the Treatment and Our Clinical Experience*

Dilek Seçkin, Zeynep Demirçay

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Pemfigus vulgaris nadir görülen bir hastalıktır. Sistemik kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturmasına rağmen, bu ilaçların uzun süreli ve yüksek doz kullanımları, çok sayıda ciddi yan etkiye sebep olmaktadır. Steroid gereksinimini azaltabilmek için, hastaların çoğunda steroidlerle birlikte adjuvan tedaviler de verilmektedir. Adjuvan tedaviler arasında başlıca azatiopurin, siklofosfamid, metotreksat ve siklosporin gibi immünsupresif ilaçlar, altın, dapson ve tetrasiklin gibi antiinflamatuar ilaçlar, plazmaferez, fotoferez, yüksek doz intravenöz immünglobulin ve son dönemde de rituksimab (anti CD-20 monoklonal antikor) ve TNF- $\alpha$  antagonistleri gibi immunmodulatuar ilaçlar sayılabilir. Burada, pemfigus vulgarisli toplam 36 hastanın 8 yıllık izlem sonuçları tartışılmaktadır. (*Turkderm 2008; 42 Özel Sayı 1: 8-9*)

**Anahtar Kelimeler:** Pemfigus, güncel tedavi, tedavi, klinik deneyim

### Summary

Pemphigus vulgaris is a rare disease. Systemic corticosteroids are the mainstay of therapy, however, long-term treatment with high-dose steroids may be associated with many serious side effects. Majority of patients are prescribed adjuvant treatments in order to reduce the need for steroid use. Immunosuppressive agents like azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate and cyclosporine, antiinflammatory drugs such as gold, dapson and tetracycline, plasmapheresis, photopheresis, high dose intravenous immunoglobuline and recently, immunomodulatory agents like rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) and TNF- $\alpha$  antagonists are among the adjuvant treatments. We report here the results of 8-years of follow-up in 36 patients with pemphigus vulgaris. (*Turkderm 2008; 42 Suppl 1: 8-9*)

**Key Words:** Pemphigus, current treatment, treatment, clinical experience

Pemfigus vulgaris (PV) nadir görülen bir hastalıktır. Sistemik kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturmasına rağmen, bu ilaçların uzun süreli ve yüksek doz kullanımları, çok sayıda ciddi yan etkiye sebep olmaktadır. Son yıllarda PV tedavisinde prednizon başlangıç dozu 1 mg/kg/gün olarak önerilmektedir<sup>1-4</sup>. Bu doz yeterli olmazsa, hastalık kontrol altına alınana kadar her hafta %50 oranında arttırılabilir. Yeni lezyon çıkışı durup, varolan lezyonlar epitelize olduktan sonra steroid dozu 2-4 haftada bir 10-20 mg azaltılır. Doz 40 mg/gün'e düşüldüğünde alterne gün tedavisine geçilebilir. Bu doza düşüldükten sonra 2-4 haftada bir 5-10 mg olacak şekilde doz yavaş olarak azaltılır<sup>1-4</sup>. Steroid gereksinimini azaltabilmek için, hastaların çoğunda steroidlerle birlikte adjuvan tedaviler de verilmektedir<sup>1-4</sup>. Ancak, hastalığın nadir görülmesi, şiddetinin ve tedaviye yanıtının değişken olması ve randomize, kontrollü çalışma sayısının sınırlı olması nedeniyle, bu adjuvan tedavilerin etkinliklerini değerlendirmek güçtür. Azatiopurin, siklofosfa-

mid, metotreksat ve siklosporin gibi immünsupresif ilaçlar, altın, dapson ve tetrasiklin gibi antiinflamatuar ilaçlar, plazmaferez, fotoferez, yüksek doz intravenöz immünglobulin ve son dönemde de rituksimab (anti CD-20 monoklonal antikor), TNF- $\alpha$  antagonistleri gibi immunmodulatuar tedaviler pemfigus vulgariste adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır<sup>1-8</sup>.

Herbst ve arkadaşları PV hastalarındaki remisyon tiplerini tanımlamışlardır<sup>9</sup>. Bu sınıflamaya göre tam remisyon, sistemik tedaviler kesildikten sonra hastanın 1 aydan uzun süreli lezyonsuz olması, kısmi remisyon ise maksimum 15 mg/gün prednizon, 100 mg/gün azatiopurin veya siklofosfamid tedavisi ile 1 aydan uzun süreli lezyonsuz olması olarak tanımlanmıştır. Belirtilen bu tedavi ile hastalığın kontrol altında olması ise hafif hastalık olarak kabul edilmiştir. PV tedavisini irdelerken kendi hasta grubumuzun tedavi sonuçlarına da yer vermek istedik. Bu sonuçları sunarken Herbst ve arkadaşlarının sınıflamasını kullanmayı uygun gördük. Bu-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Dilek Seçkin, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. Tel.: 0216 428 45 97 E-posta: seckin\_dilek@yahoo.com



rada PV'li toplam 36 hastanın 8 yıllık izlem sonuçları tartışılmıştır. Hastaların 16'sı kadın, 20'si erkektir. Ortalama yaşları 52'dir (16-90). Tam remisyona 12 hastada elde edilmiştir. Ortalama remisyona girme süresi 14 (2-60) ay olarak bulunmuştur. On hastada kısmi remisyona olmuş, 8 hasta ise hafif hastalık ile seyretmiştir. İki hasta tedavilere yanıt vermemiş, 4 hasta sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Bu hastalardan 9'u sadece sistemik steroid ile tedavi edilmiştir. Bu hastalarda adjuvan tedavi eklenmesinin nedenleri 5 hastanın yaşlı olması (65 yaş üstü), 3 hastada hafif hastalık olması, 1 hastanın hepatit B taşıyıcısı olmasıdır. Sadece steroid tedavisi alan 2 hastada tam remisyona, 4 hastada kısmi remisyona elde edilmiştir. Bir hasta hafif hastalıkla izlenmekte olup, 2 hasta sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Remisyona girme süresi 14.4 (3-60) ay olarak bulunmuştur.

Azatiopurin, pürin sentez inhibisyonu yapan immünsupresif bir ajandır. Pemfigusun adjuvan tedavisinde en sık tercih edilen bu ilacın günümüzde daha yüksek dozda (3-4 mg/kg/gün) kullanımı önerilmektedir. Bu dozda antikor yanıtını daha iyi baskılamaktadır.<sup>1-4,10</sup> Azatiopurin, tiopurinmetil transferaz (TPMT) enzimi ile yıkılmaktadır. Normal popülasyonun % 0,3'ünde bu enzimi kodlayan gende mutasyon saptanmıştır. Bu hastalarda ilaç yıkılamadığı için, ilacın kemik iliğinde toksik etkileri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, enzim eksikliği olan hastalarda azatiopurinin kullanılmaması önerilmektedir. Toplumun yaklaşık % 90'ında ise TPMT aktivitesi yüksektir ve azatiopurin yüksek dozda verilebilir.<sup>10</sup> Hasta grubumuzda toplam 12 hasta sistemik steroid ve azatiopurin ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan 5'inde tam remisyona, 4 hastada kısmi remisyona elde edilmiştir. Bir hastada karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle tedavi kesilmiş, iki hasta sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Ortalama remisyona girme süresi 13 (2-60) ay olarak bulunmuştur.

Mikofenolat mofetil, pürin sentez inhibisyonu yapan yeni bir immünsupresif ajandır.<sup>1-4</sup>. B ve T lenfosit proliferasyonunu ve antikor yanıtını baskılayarak etkisini gösterir. Pemfigusta, 35-45 mg/kg/gün (2X1000-1500 mg) dozunda kullanılmaktadır. Etkisi 2-3 ayda başlar. Mikofenolat mofetilin ciddi hepatotoksik ve nefrotoksik etkisi yoktur. Bu nedenle, azatiopurini yan etkileri nedeniyle tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir. En sık yan etkisi, gastrointestinal irritasyondur. Kemik iliği baskılanması ve enfeksiyon riskinde artış diğer yan etkileridir.<sup>1-4</sup>. Bu ilaç azatiopurine göre daha pahalıdır. Mimouni ve arkadaşları toplam 42 pemfigus hastasını mikofenolat mofetil ile tedavi etmişler ve PV'li hastaların %71'inde, pemfigus folyaseuslu hastaların %45'inde tam remisyona elde etmişlerdir.<sup>11</sup>. Kırk pemfigus hastasını içeren farklı bir çalışmada mikofenolat mofetil ile azatiopurin adjuvan tedavi olarak karşılaştırılmıştır.<sup>12</sup> Mikofenolat mofetil grubunda tam remisyona oranı % 95, azatiopurin grubunda ise % 72 olarak bulunmuştur. Her iki grubun remisyona girme süreleri karşılaştırıldığında mikofenolat mofetil grubunda 91±113 gün, azatiopurin grubunda 74±127 gün olarak bulunmuştur. Bizim grubumuzda 7 hastada mikofenolat mofetil kullanılmıştır. Üç hastada tam remisyona, 3 hastada kısmi remisyona elde edilmiş, 1 hastada yanıt alınamamıştır. Remisyona girme süresi 5 (4-6) ay olarak bulunmuştur.

Metotreksatin düşük dozlarında (psoriasisde kullanılan dozda) pemfigusta etkili olduğu bildirilmiştir. Yan etkileri azaltabilmek için, metotreksatin, prednizolon dozu 60 mg/gün'e düşüldükten sonra tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Smith ve arkadaşları 9 dirençli PV hastasından 6'sında (% 67) metotreksat etkili bulunmuştur.<sup>13</sup>. Onüç PV hastamızda metotreksat adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. Bu hastalardan 5'inde tam remisyona, 3'ünde kısmi remisyona elde edilmiştir. İki hasta hafif hastalıkla seyredirken, 2 hastada yanıt elde edilememiştir. Bir hastada yanıt nedeniyle ilaç bırakılmıştır. Ortalama remisyona girme süresi 4.8 (2-6) ay olarak bulunmuştur.

Intravenöz yüksek doz immünglobulin, standart tedaviye yanıt

vermeyen, standart tedavinin kontrendike olduğu veya ciddi yan etkiler ortaya çıkan hastalarda denenebilecek yeni bir tedavi yöntemidir. Hasta serumundaki antikor düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Bu tedavi, böbrek yetmezliği ve tromboembolik hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. 0.25-0.4 mg/kg/gün dozunda 5 gün boyunca verilir ve 3-6 haftada bir tekrarlanır. Etkisinin hızlı başlaması ve güvenli olması, yüksek doz intravenöz immünglobulinin en önemli avantajlarıdır. Ancak çok pahalı olması, bu tedavinin kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca, erken kesildiğinde hastalıkta aktivasyon olabileceği için, tam remisyona girme süresi uzun süre devam etmek gerekmektedir. İmmünaferez, immünablatif yüksek doz siklofosfamid, leflunomid, rituksimab ve TNF- $\alpha$  antagonistleri, pemfigusta gelecekte uygulanabilecek yeni tedavilerdir. Az sayıda hasta üzerinde denenmiş bu tedavilerin etkinliklerinin, daha çok sayıda hasta üzerinde gösterilmesi gerekmektedir.<sup>1-4</sup>.

Pemfigusta hangi hastalarda adjuvan tedavi gerektiği konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Hastalık şiddetli ve ilerleyici ise, hastalığı kontrol altına almak için prednizolon dozu 100 mg/gün'ün üzerine çıkmak gerekiyorsa, steroid dozu düşürülen aktivasyonu oluyorsa, hastada steroid tedavisini engelleyen başka bir hastalık varsa (diyabet, hipertansiyon, ...) ve tedavi ile ilgili ciddi yan etkiler ortaya çıkmışsa, hastalara adjuvan tedavi önerilmektedir.<sup>1</sup>. Pemfigusta çok sayıda adjuvan tedavi seçeneği vardır. Hangi adjuvanın seçileceğini, hastanın yaşı, klinik bulguları ve doktorun deneyimi belirleyecektir. Azatiopurin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, metotreksat gibi immünsupresif ilaçların ve antiinflamatuar ilaçların etkisi yavaş başlamaktadır. Eğer hastalık şiddetli ve ilerleyici ise, intravenöz pulse steroid ve/veya yüksek doz siklofosfamid, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin gibi etkisi hızlı başlayan bir tedavi yöntemi tercih edilebilir.<sup>1</sup>.

## Kaynaklar

1. Bystryn JC, Steiman NM. The adjuvant therapy of pemphigus: Arch Dermatol 1996;132:203-12.
2. Toth GG, Jonkman MF: Therapy of pemphigus. Clin Dermatol 2001;19:761-7.
3. Mimouni D, Anhalt GJ: Pemphigus. Dermatol Ther 2002;15:362-8.
4. Yeh SW, Sami N, Ahmed RA: Treatment of pemphigus vulgaris: Current and emerging treatment options. Am J Clin Dermatol 2005;6:327-42.
5. Arin MJ, Engert A, Krieg T, Hunzelmann N: Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. Br J Dermatol 2005;153:620-5.
6. Dupuy A, Viguier M, Bedane C, Cordoliani F, Blaise S, Aucouturier F, Bonnetblanc JM, Morel P, Dubertret L, Bachelez H: Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). Arch Dermatol 2004;140:91-6.
7. El Tal AK, Posner MR, Spigelman Z, Ahmed AR: Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2006;55:449-59.
8. Pardo J, Mercader P, Mahiques L, Sanchez-Carazo JL, Oliver V, Fortea JM: Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2005;153:222-3.
9. Herbst A, Bystryn JC: Patterns of remission in pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000;42:422-7.
10. el-Azhary RA: Azathioprine: current status and future considerations. Int J Dermatol 2003;42:335-41.
11. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Noursari HC: Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. Arch Dermatol 2003;139:739-42.
12. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, Zillikens D, Rzany B, Hunzelmann N, Meurer M, Gollnick H, Ruzicka T, Pillekamp H, Junghans V, Luger TA: A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. Arch Dermatol 2006;142:1447-54.
13. Smith TJ, Bystryn JC: Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1999;135:1275-6.