

Pemfigus Hastalarının Takibi: Klinik Remisyon, Tedavinin Sonlandırılması ve Klinik Deneyimimiz

The Management of Pemphigus Patients: Clinical Remission, Discontinuation of Therapy and Our Experience

Mukaddes Kavala, İlkın Zıncancı

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniđi, İstanbul, Türkiye

Özet

Pemfigus tedavisinde amaç erken tanı ve uygun ilaçlar ile uzun süreli remisyon sağlamak ve tedaviyi kesebilmektir. Tedavi etkinliğinin en iyi göstergesi mortalite ve remisyon süresidir. Pemfiguslu hastalarda görülen kısmi veya tam ve uzun süreli remisyonu değerlendiren belirli kriterlerin yokluğu tedaviyi sonlandırmaya karar vermeyi zorlaştırmaktadır. Hastalar aktif dönemde iken doz azaltmada ana parametre olarak klinik yanıt kullanılırken, klinik remisyonunda immünolojik durumu gösteren direkt immünfloresan test (DIF) kullanılır. Negatif DIF bulgusu immünolojik remisyonun göstergesi olduğundan DIF testi negatif olan hastalarda hastalar uzun süre izlenmek üzere tedavi sonlandırılabilir. Kliniğimizde takip edilen 88 pemfiguslu hasta klinik remisyon ve immünolojik aktivite açısından değerlendirildiğinde IIF'nin 34 hastada pozitif olduğu görüldü. Klinik remisyonundaki 54 hastanın 26'sında DIF negatif, 28'inde pozitif bulundu. DIF sonucu negatif olan hastaların tedavisi kesilirken, pozitif olan hastalarda tedaviye devam edildi. DIF'i negatif olan 26 hastanın 6'sında relaps görüldü. (*Turkderm 2008; 42 Özel Sayı 1: 13-4*)

Anahtar Kelimeler: Pemfigus, direkt immünfloresan, indirekt immünfloresan, klinik remisyon

Summary

The goal of therapy in pemphigus patients is to control the disease with appropriate medication and to discontinue the treatment. The best indicator of the treatment efficiency is mortality and the length of clinical remission. Because of the lack of reliable criteria to evaluate the partial or complete and sustained remission seen in pemphigus patients, it is difficult to decide the withdrawal of their drugs. When patients are in the active phase of the disease the main parameter for reducing the dose of drugs is clinical response. When the patient is in clinical remission direct immunofluorescence test (DIF), valuable in the management of the disease, is used. Since a negative DIF finding implies immunologic remission of the disease, therapy can be discontinued in patients with negative results of DIF after a long period of clinical remission. In our series, 88 patients with pemphigus were examined for clinical remission and immunological activity. The indirect immunofluorescence (IIF) was positive in 34 patients. 54 patients who were in clinical remission, 26 patients had negative and 28 patients had positive results of DIF. Patients with negative results of DIF had their medications discontinued while patients with positive results continued their therapy. During the follow up period, 6 of 26 patients with negative DIF relapsed. (*Turkderm 2008; 42 Suppl 1: 13-4*)

Key Words: Pemphigus, direct immunofluorescence, indirect immunofluorescence, clinical remission

Pemfiguslu hastalarda uzun süreli standart tedaviden sonra semptomlar remisyonla girer ve hastalar normal hayatlarına devam ederler. Remisyon tedaviyi değerlendirmede önemli bir parametredir ve hastaların büyük bir bölümünde kısmi remisyon şeklinde görülürken bir kısmında da tedaviyi kesecek şekilde tam ve uzun sürelidir. Pemfiguslu hastalarda hastalık şiddetini ve remisyonu derecelendiren belirli bir kriter yoktur. Bazı yazarlar tam remisyonu en az 6 aydır sistemik tedavi almayan lezyonsuz hastalar olarak tanımlarken¹ diğerleri en az 1 yıldır sistemik tedavi almayan lezyon-

suz hastalar olarak kabul etmiş², yine kısmi remisyon bazı yazarlarca 1 aydan fazla süredir lezyonsuz olan ve 15 mg/gün prednizon ya da 100mg/gün azotiopürin kullanan hastalar olarak kabul edilirken¹ diğerlerine günde 10 mgr'dan az prednizolondan başka hiçbir ilaç kullanmayan ve serum titrasyonu 1/40'tan az olan lezyonsuz hastalar olarak kabul edilmiştir². Yapılan bir çalışmada 154 Pemfigus vulgarisli (PV) hastanın %3'ünde tam remisyon, %9'unda kısmi remisyon³, başka bir çalışmada 115 PV'li hastanın %39.15'inde tam remisyon görülmüştür⁴. İkedo ve ark'nın² çalışmasında ise 52 PV

hastasının %24.6'sında tam, %46,4'ünde kısmi remisyona bildirilmiştir. Bu çalışmalarda remisyona hastalığın gelişiminde son nokta olarak bildirildiğinden remisyona görülme sıklığı, ne kadar zamanda oluştuğu ve ne zaman sonlandığı bildirilmemiştir. Remisyona oluşum ve devam süresini saptayabilmek için hastaların uzun süreli izlenmeleri gerekir. Herbst ve ark.¹ remisyona sıklığını saptamak amacıyla ortalama 7.7 yıl gibi uzun süreli izledikleri 40 PV'li hastanın %5'inde mortalite görülürken %25'inde 2, %50'sinde 5, %75'inde 10 yıl sonra tam remisyona sağlandığını, diğer hastaların ise kısmi remisyona olduğunu bildirmişlerdir. Önceki çalışmalara göre daha yüksek bulunan tam remisyona oranı hastaların uzun süreli izlenmelerine ve remisyona zaman içinde artma olasılığına bağlanmıştır. Pemfiguslu hastaların takip ve tedavilerinde en önemli nokta en az ilaçla en kısa zamanda remisyona sağlayabilme ve devam ettirmenin nasıl yapılacağıdır.

PV, otoantikörlerinin direkt immunfloresan test (DIF) ile epidermide, indirekt immunfloresan (IIF) test ile serumda gösterilebilen otoimmün bir hastalık olduğundan, pozitif immunfloresan bulgular hastalığın immunolojik belirteçleridir ve prognostik öneme sahiptir². Serum antikor titreleri çoğu hastada hastalığın şiddeti ile orantılı bulunmuştur⁶. Ancak yeterince sensitif olmadığından hastalığın şiddetini göstermede güvenilir bir kriter değildir ve tedaviyi yönlendirmede kullanılamaz⁷. Hastalar aktif dönemde iken ilaçların dozunu azaltmada ana parametre olarak klinik yanıt kullanılırken, klinik remisyona iken doz azaltma ve tedaviyi sonlandırma kararı oldukça zordur ve genellikle ampirik olarak verilir⁸. Bu dönemde klinik kriterler kullanılamaz ve IIF inceleme de yetersizdir^{5,8}. DIF inceleme klinik remisyondaki hastalar için prognostik önem taşır ve immunolojik aktiviteyi göstererek hastaların takip ve tedavilerinin düzenlenmesinde yardımcı olur⁵. Hastalık klinik remisyonda iken DIF bulguları pozitif veya negatif olabilir. Pozitif DIF bulguları yüksek relaps potansiyeline işaret eder⁹. Yapılan bir çalışmada DIF sonuçları pozitif olan ve ilaçları kesilen klinik remisyondaki 16 hastanın 7'sinde⁵, başka bir çalışmada da 6 hastanın tümünde relaps görülmüştür⁹. DIF sonuçlarının negatif olması immunolojik remisyona göstergesidir^{5,9}. Ancak negatif DIF sonuçlu hastalarda da relaps görülür. David ve ark.⁵ negatif DIF sonuçlu 8 hastanın birinde 1 yılda relaps görüldüğünü bildirirken, Ratman ve ark.⁹ 19 hastanın 2'sinde 6 ay, 1'inde 2,5 yıl, birinde ise 4,5 yıl sonra relaps görüldüğünü bildirmiştir. Bu çalışmalarda DIF incelemenin hastalığın takip ve tedavisini düzenlemede değerli olduğu ancak relaps için belirleyici olmadığı gösterilmiş ve hastaların tedavisi kesildikten sonra en az 5 yıl süreyle izlenmeleri gerektiği bildirilmiştir. Negatif DIF sonuçlu hastalarda relaps nedenleri bilinmemektedir. Nadir bir olasılık örnekleme hataları ya da teknik hataların olabileceğidir. Bu problemler DIF tekrarlanarak azaltılabilir⁹. Ayrıca hastalarda başlangıçta oral mukoza tutulumu^{4,9} ve DIF incelemede C3 birikiminin görülmesi relaps riskini artırır^{5,9}. Negatif DIF sonuçlu çoğu hastada tedavi kesildikten sonra relaps görülmemesi, hastalık klinik remisyonda iken yapılan bu incelemenin hastalığın takip ve tedavisinde değerli bir parametre olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak relaps riski olan hastalar da dahil olmak üzere negatif DIF bulgusu olan hastalarda, hastalar uzun süre izlenmek üzere tedavi sonlandırılabilir. Ancak pozitif DIF sonuçları olan hastalarda yüksek relaps riski nedeniyle tedaviye devam edilmelidir.

Klinik Deneyimimiz

Pemfiguslu hastaların takip ve remisyona değerlendirmek amacıyla büllü hastalıklar polikliniğimize başvuran 138 pemfi-

guslu hastanın dosyaları incelendiğinde hastaların 118'inin P. vulgaris, 6'sının P. foliaceus, 1'inin P. herpetiformis, 5'inin P. seboreikus, 2'sinin P. vegetans, 2'sinin paraneoplastik pemfigus, 1'inin P. vulgaris+vaskülit, 3'ünün P. eritematosus olduğu ve 38 hastanın tanısı konup tedavisi düzenlendikten sonra takibe gelmediği görüldü. 12 hastada mortalite saptandı. Düzenli takip edilen 88 hastanın remisyona durumu, klinik yanıt ve immünfloresan incelemeler ile değerlendirildi. Hastalar remisyonda, kısmi remisyonda ve aktif olarak 3 gruba ayrıldı. DIF incelemesi negatif olan ve sistemik tedavi almamayan lezyonsuz hastalar remisyonda; DIF incelemesi pozitif olan, günde 5-15 mg prednison ve ya 100 mg azotiyopürin kullanan ve en az 1 aydır lezyonu olmayan hastalar kısmi remisyonda; lezyonu olan veya IIF incelemesi pozitif bulunan hastalar aktif olarak kabul edildi.

Remisyona süresi 1-6 ay olanlar kısa remisyona, 6 aydan uzun olanlar uzun remisyona olarak değerlendirildi. Standart tedavi alan hastaların lezyonları klinik olarak düzeldiğinde IIF inceleme yapıldı. Hastaların 34'ünde (%38.63) IIF test pozitif bulundu ve hastalar aktif olarak değerlendirilerek tedavilerine devam edildi. IIF testi negatif bulunan hastalara DIF testi uygulandı. Hastaların 26'sında (%29.54) DIF testi negatif bulundu. Bu hastalar remisyonda kabul edildi ve tedavileri kesildi. DIF testi pozitif bulunan 28 hasta (%31.81) kısmi remisyona idi ve almakta oldukları tedavilerine devam edildi. Bu hastaların remisyona girme süreleri 8 ay ile 10 yıl arasında değişiyordu ve ortalama 64.38 ay idi. Remisyona devam etme süresi ise 2 ay ile 6.5 yıl arasında olup ortalama 17.42 ay olarak bulundu. Hastaların remisyona sürelerine bakıldığında 10 hastada (%11.36) remisyona süresi kısa, 16 hastada (%18.18) 6 aydan uzun olduğu görüldü. Remisyona giren ve ilacı kesilen 6 hastanın 1'inde 4 ay, 1'inde 6 ay, 3'ünde 7 ay, 1'inde 23 ay sonra relaps görüldü. Bu hastaların 3'ünün kısmi remisyonda, 3'ünün ise aktif dönemde olduğu gözlemlendi ve tedavilerine devam edildi. Hastalarda %12 olarak bulunan mortalitenin ilk 1 yılda %5 olduğu görüldü. Sonuçlarımız pemfigusun uzun süreli remisyona girdiğini ve pemfigus hastalarında tedavinin sonlandırılabilirliğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Herbst A, Bystryn J: Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:422-7.
2. Ikeda S, Komiya E, Ogawa H: The prognosis of pemphigus patients will be significantly improved in the future. *Arch Dermatol Res* 2003 ;259:69-70.
3. Ljuboekic S, Lipozencic J, Brenner S et al: Pemphigus vulgaris: A review of treatment over a 19-year-period. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:599-603.
4. Seidenbaum M, David M, Sandbank M: The course and prognosis of pemphigus: A review of 115 patients. *Int J Dermatol* 1988;27: 580-4.
5. David M, Weiseman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A, et al: The usefulness of immunofluorescent tests in pemphigus patients in clinical remission. *Br J Dermatol* 1989; 120:391-5.
6. Weiseman V, Feuerman EJ, Joshua H, et al: The correlation between the antibody titre in sera of patients with pemphigus vulgaris and their clinical state. *J Invest Dermatol* 1978;71:107-9.
7. Creswell SN, Black MM, Bhogal B, et al: Correlation of circulating intercellular antibody titres in pemphigus with disease activity. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:477-83.
8. Bystryn JC, Steinmann NM: The adjuvant therapy of pemphigus: An update. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203-12.
9. Ratnam K.V, MRCP(UK), Pang BK, MBSS Singapore: Pemphigus in remission: Value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:547-50.

