



Pemfiguslu hastalarda plazmaferez/immünadsorbsiyon sonuçları

Plasmapheresis/immunoabsorption in patients with pemphigus

Rıfkiye Küçüköğlü, Yasemin Erdem, Sevgi Beşişik*

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, *Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Şiddetli ve tedaviye dirençli pemfigus hastalığında plazmaferez ve daha gelişmiş bir yöntem olan immünadsorpsiyon hızlı remisyon sağlayan tedavi yöntemleri arasındadır. Pemfigus vulgaris (PV) ve paraneoplastik pemfiguslu (PNP) hastalarımızda plazmaferez veya immünadsorpsiyon tedavisi uygulanmış olgulardan edindiğimiz klinik deneyim ile bu tedavilerin etkinliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Büllü hastalıklar polikliniğinde 1987-2013 yılları arasında takip edilen histopatoloji ve/veya immünofloresan yöntemlerle pemfigus tanısı konulan hastalar arasından plazmaferez veya immünadsorpsiyon tedavisi uygulanan 7 hasta (5'i PV, 2'si PNP) retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan üçüne klasik plazmaferez, iki hastaya double filtrasyon plazmaferez, bir hastaya immünadsorpsiyon; bir hastaya önce klasik plazmaferez, hemodinamik parametrelerde bozukluk gelişmesi üzerine sonrasında immünadsorpsiyon tedavisi uygulanmıştı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik bulguları, antikor titreleri ile immünolojik yanıtları, tedavi dozları ve yan etkileri, takip dosyalarından edinilen bilgilere göre değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Pemfigus vulgarisli hastalardan dördünde (1., 3., 4., 5. hastalar) tam klinik yanıt, bir hastada (2. hasta) deri lezyonlarında kısmi gerileme görüldü. PNP tanısıyla izlenen iki hastada (6. ve 7. hastalar) gelişen komplikasyonlar nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan dolaşan antikor ölçümlerinde, değerlendirme yapılan hastaların tamamında tedavi sonrası antikor titresi başlangıca göre düşük saptandı. Yan etki olarak iki hastada hipoalbuminemi, iki hastada katater enfeksiyonu gelişti.

Sonuç: Plazmaferez veya immünadsorpsiyon, özellikle tedaviye dirençli pemfiguslu hastalarda hastalığın şiddetini azaltacak iyi bir ara tedavi yöntemi olarak seçilebilirse de, tedavi sonrasında alevlenme görülebileceği, bu nedenle immünsüpresifler ile birlikte kullanılmasının gerektiği ve uzun dönem için etkili olmadığı hatırlanmalıdır. (Türkderm 2015; 49: 7-12)

Anahtar Kelimeler: Pemfigus, plazmaferez, immünadsorpsiyon

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Summary

Background and Design: Plasmapheresis and immunoabsorption, which is a more advanced method, are among the treatment options that induce a rapid remission in severe and resistant pemphigus. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of plasmapheresis and immunoabsorption therapies via the clinical experience gained from our patients with pemphigus vulgaris (PV) and paraneoplastic pemphigus (PNP).

Materials and Methods: Among patients who were diagnosed with pemphigus according to the histopathology and/or immunofluorescence methods and followed-up at our bullous diseases outpatient clinic between the years 1987 and 2013, 7 patients (5 PV, 2 PNP), who were treated with plasmapheresis or immunoabsorption, were retrospectively analyzed. Among these patients, 3 were treated with classical plasmapheresis, whereas 2 with double-filtration plasmapheresis, 1 with immunoabsorption, and 1 initially with classical plasmapheresis followed by immunoabsorption due to impairment of the hemodynamic parameters. The clinical findings, antibody titers, and immunological responses before and after the therapy, the therapy dosages and adverse effects were evaluated according to the data gained from the patient files.

Results: In 4 patients (1., 3., 4. and 5. patients) with pemphigus vulgaris, complete clinical response was achieved, while 1 patient (2. patient) showed partial regression in skin lesions. In two patients (6., 7. patients) with paraneoplastic pemphigus, the therapy discontinued due to complications. In all of the evaluated patients, the analysis of the antibody titers before and after the therapy revealed lower levels in

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Rıfkiye Küçüköğlü, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 467 59 77 E-posta: rsarica@istanbul.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 12.03.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.05.2014

comparison to those detected at the initiation of the therapy. In 2 patients hypoalbuminemia, and in 2 patients catheter infection were developed as the side effects of the therapy.

Conclusion: Even though plasmapheresis or immunoabsorption may be chosen as a good mid-treatment method to decrease the severity of the disease especially in resistant patients with pemphigus, it must be borne in mind that because of the exacerbations that may be seen after the treatment, these therapies should be used in combination with immunosuppressives, and are not effective in the long-term. (Türkdern 2015; 49: 7-12)

Key Words: Pemphigus, plasmapheresis, immunoabsorption

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Pemfigus grubu hastalıklar (pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF) ve paraneoplastik pemfigus (PNP)) keratinosit yüzey reseptörlerine karşı gelişen IgG yapısındaki antikörlerin sorumlu olduğu; edinsel, organa spesifik otoimmün büllü hastalıklar olup bu grupta yer alan PV ve PNP, kronik ve hayatı tehdit edebilecek derecede şiddetli seyreden hastalıklardır. Tedavide sistemik kortikosteroidler tek başına veya diğer sistemik immünsüpresifler ile birlikte kullanılır¹. Uzun dönem sistemik steroid ve immünsüpresif kullanımına bağlı yan etkiler mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir². Klasik tedavilere dirençli ve şiddetli seyreden olgular ile uzun dönem ilaç kullanımına bağlı yan etkiler, farklı tedavi seçeneklerinin arayışına neden olmuştur¹.

Plazmaferez, kandan dolaşan antikörlerin uzaklaştırılmasını hedef alan bir tedavi yöntemidir. Dermatolojide başlıca kullanım alanı otoimmün büllü hastalıklardır. Şiddetli, tedaviye dirençli olgularda ve klasik tedavilerin yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı durumlarda, tercih edilen bir seçenek olan bu tedavi, pemfigus tedavisinde etkin ve iyi tolere edilen bir yöntem olarak bildirilmiştir^{1,3-5}. Plazmaferez, plazmadan proteinlerin çıkarılması esasına dayanır, ancak bu proteinlerin çıkarılma işlemi hormonlar ve albümin de patojen otoantikörler ile birlikte vücuttan atıldığı için hastaya çıkarılan plazma kadar albümin verilir. İşlem sonrasında patojen antikör üretiminin artışı ve dokudan dolaşıma olan difüzyona bağlı olarak oluşabilecek "rebound" etkiden korunmak için yüksek doz immünsüpresif tedavi ile birlikte işlemin yapılması önerilmektedir^{1,3,6}. Klasik plazmaferez dışında son yıllarda geliştirilen immünadsorpsiyon, yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tercih edilen bir tedavi seçeneği olmuştur. İmmünadsorpsiyon, plazmafereze göre daha spesifik bir yöntem olup otoantikörlerin seçilerek plazmadan atılması esasına dayanır. Plazma kandan ayrıldıktan sonra dolaşan IgG ve immünkompleksleri adsorbe eden bir kolondan geçirilir. Bu sistemde, stafilokoksik protein A, triptofan bağlı polialkol gibi farklı adsorbe edici kolonlar bulunur^{1,3}.

Kliniğimizde klasik plazmaferez veya immünadsorpsiyon tedavisi uygulanmış PV ve PNP'li hastalarda, bu tedavilerin etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirerek, deneyimlerimizi aktarmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Büllü hastalıklar polikliniğimizde 1987-2013 yılları arasında takip edilen histopatoloji ve/veya immünfloresan yöntemlerle pemfigus tanısı konulan hastalar arasından plazmaferez veya immünadsorpsiyon tedavisi uygulanan 7 hasta (5'i PV, 2'si PNP) retrospektif olarak değerlendirildi (Tablo 1). PNP'si olan her iki hastaya tanı, Camisa&Helm⁷ kriterlerinden iki majör (polimorf deri lezyonları ile internal neoplazi) ve iki minör bulguya (akantoliz ve direkt immünfloresan bulgular) dayanılarak konuldu.

Sistemik steroid ve immünsüpresif kullanımına rağmen klinik remisyon sağlanamayan veya oluşan sistemik yan etkiler nedeniyle

klasik tedavilerin kontrendike olduğu bu hastalar, plazmaferez veya immünadsorpsiyon uygulaması açısından "hematoloji aferez birimi" ile konsülte edilerek tedaviye uygun olduklarına dair onay alındıktan sonra tedavilerine başlandı.

Üç hastaya klasik plazmaferez, iki hastaya çift filtrasyonlu plazmaferez, bir hastaya immünadsorpsiyon; bir hastaya önce klasik plazmaferez, hemodinamik parametrelerde bozukluk gelişmesi üzerine sonrasında immünadsorpsiyon tedavisi uygulandı. İmmünadsorpsiyon tedavisinde triptofanla bağlı polivinil alkol jel (Asahi Medikal) kolonu kullanılarak işlem yapıldı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik bulguları, antikör titreleri ile immünolojik yanıtları, tedavi dozları ve yan etkileri, takip dosyalarından edinilen bilgilere göre değerlendirmeye alındı. Klinik yanıt; kısmi düzelme, tam klinik yanıt ve yanıtız olmak üzere değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma hastalarının 1'i kadın, 6'sı erkek olup plazmaferez sırasında hastaların yaş ortalamaları 37 (24-58), ortalama hastalık süreleri 17 (2-48) ay bulundu. PNP tanısı ile takip edilen hastalarda (6. ve 7. hastalar) eşlik eden maliniteler sırasıyla, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve retroperitoneal malin fibröz histiyositomdu. Bir hasta (5. hasta) dilate kardiyomyopati, 2 hasta (4. ve 7. hasta) steroid komplikasyonu olarak gelişmiş avasküler femur nekrozu, 2 hasta (4. ve 5. hastalar) tip 2 diyabetes mellitus tanısıyla izlenmekteydi. PV'li tüm hastalarda, tedaviye rağmen hastalık dirençli ve şiddetli seyretmekte veya tedavi seçeneklerini kısıtlayan komorbiditeler mevcuttu (Tablo 1).

Birinci olgu: Otuz üç yaşında erkek hasta, 48 aydır PV tanısıyla takipliydi. Steroid dozu azaltıldığında klinik aktivasyona giren hasta bu nedenle uzun süre yüksek doz steroid tedavisi aldı. Yaygın lezyonları olan hastanın metilprednisolon 60 mg/gün, siklofosamid dozu 100 mg/gün tedavisi altında indirekt immünfloresan ile antikör ölçümü 1/400 titrasyonda pozitif bulundu. Lenfopeni gelişmesi üzerine kullandığı siklofosamid kesildi. Hastaya toplam 2 seans plazmaferez uygulandıktan sonra tam klinik yanıt alındı, steroid dozu azaltıldı. Tedavi sonrası ölçülen indirekt immünfloresan titresi 1/40'ta pozitif bulundu.

İkinci olgu: Kırk yedi yaşında erkek hasta 2 aydır PV tanısıyla takipliydi. Lezyonlarının 160 mg/gün metilprednisolon ve 2 gr/gün mikofenolat mofetil tedavisine rağmen kontrol altına alınamaması üzerine, bir hafta ara ile 3 seans klasik plazmaferez uygulandı. Plazmaferez sonrası total protein ve albümin değerlerinde düşme saptandı ve tedavi sonlandırıldı. Hastanın lezyonlarında kısmi düzelme görüldü.

Üçüncü olgu: Elli sekiz yaşında erkek hasta 18 aydır PV tanısıyla takipliydi. Yüz altmış mg/gün metilprednisolon ve 2 gr/gün mikofenolat mofetil tedavisine rağmen lezyonlarında gerileme görülmemesi ve indirekt immünfloresanda antikör titresinin 1/600'de pozitif saptanması üzerine hastaya plazmaferez yapılması planlandı. Toplam 8 seans haftada 1-2 kez plazmaferez uygulandı. Tedavi sonrası lezyonlarında tam klinik yanıt

alındı, kontrol indirekt immünfloresan tetkikinde dolaşan antikorlar 1/200 titrasyonda pozitif bulundu.

Dördüncü olgu: Yirmi dört yaşında erkek hasta 36 aydır PV tanısıyla takip edilmekteydi. Kullanılan yüksek doz steroid tedavisine bağlı olarak avasküler femur başı nekrozu gelişen hastanın lezyonları yaklaşık bir yıldır kullanılan yüksek doz steroidler, immünsüpresifler ve IVIG tedavisine rağmen kontrol altına alınamadı. Bunun üzerine metilprednisolon 48 mg/gün ve azatioprin 150 mg/gün tedavisi altında hastaya toplam 7 seans double filtrasyon plazmaferez uygulandı. Birinci seans plazmaferez sonrası katater enfeksiyonu gelişmesi üzerine tedaviye ara verildi. Enfeksiyonun medikal tedavisinin sonrasında 3 seans ardarda, 3 seans gün aşırı olmak üzere toplam 7 seans tedavi uygulandı. Tedavi sonrası tüm lezyonları gerileyen hastanın, tedavi öncesi ölçülen anti-Dsg3 düzeyi 169 U/ml'den tedavi sonrası 117 U/ml'ye geriledi. Steroid dozu 40 mg/güne azaltıldı, tedaviye metotreksat 15 mg/hafta eklendi. Birinci yıl takibinde lezyonsuz olarak izlendi.

Beşinci olgu: Otuz dört yaşında kadın hasta, 3 aydır PV tanısıyla takipliydi. Eşlik eden dilate kardiyomiopati nedeniyle sistemik steroid kontrendike olan hastaya; azatioprin 100 mg/gün başlandı ve 7 seans double filtrasyon plazmaferez tedavisi uygulandı. Yedinci seanstan sonra hastada katater enfeksiyonu gelişti, enfeksiyon medikal tedavi ile geriledi. Plazmaferez tedavisi sonrası tüm lezyonlar geriledi, tedavi öncesi ölçülen anti-Dsg3 düzeyi 148 U/ml'den tedavi sonrası 123 U/ml'ye düştü. Tedaviye 15 mg/hafta metotreksat eklendi.

Altıncı olgu: Otuz dört yaşında erkek hasta, 4 aydır PNP tanısı ile izlenmekteydi. Eşlik eden küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı mevcut olan hastanın 140 mg/gün steroid kullanımına rağmen lezyonları kontrol altına alınamadı. Hastaya 3 seans gün aşırı immünadsorpsiyon tedavisi uygulandı. Kataterde tıkanma olması nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Lezyonlarda gerileme görülmemesi üzerine tedaviye mikofenolat mofetil ve IVIG eklendi.

Yedinci olgu: Otuz iki yaşında erkek hasta, 9 aydır PNP tanısı ile izlenmekteydi. Eşlik eden retroperitoneal malin fibröz histiyositom tanısı mevcut olan hastanın lezyonlarında 64 mg/gün metilprednisolon ve 2 gr/gün mikofenolat mofetil kullanımına rağmen gerileme

olmadı; bilateral femurda avasküler nekroz alanları tespit edilmesi üzerine steroid dozu yükseltilemedi. Bir seans klasik plazmaferez yapıldı, hemodinamik parametrelerin olumsuz etkilenmesi nedeni ile immünadsorpsiyon tedavisine geçildi. Üç seans immünadsorpsiyon uygulandı, hipoalbuminemi, hipokalsemi ve hipotansiyon gelişmesi üzerine tedavi sonlandırıldı. Lezyonlarında düzelme görülmeyen hastanın metilprednisolon dozu 80 mg/güne, mikofenolat mofetil dozu 3 gr/güne arttırıldı ve IVIG tedavisi başlandı.

Plazmaferez öncesi dilate kardiyomiopati hasta dışındaki tüm hastalar sistemik steroid tedavisi (48-160 mg/gün arasında) kullanmaktaydı. Ek olarak 3 hasta 2 gr/gün mikofenolat mofetil, 2 hasta azatioprin ve 1 hasta siklofosfamid kullanıyordu.

Tedavi sonrası birinci haftada tüm hastaların klinik bulguları ve kullanmakta oldukları tedaviler değerlendirildi. Hastalardan 4'ünde (1., 3., 4., 5. hastalar) tam klinik yanıt, 1 hastada (2. hasta) deri lezyonlarında kısmi düzelme görüldü, steroid dozları azaltıldı. Plazmaferezin "rebound" etkisinden koruma amacıyla, 2 hastaya (4. ve 5. hastalar) 15 mg/hafta metotreksat eklendi; 1 hastanın mikofenolat mofetil dozu 2 gr/gün'den 3 gr/gün'e çıkarıldı (Tablo 2).

PNP tanısıyla izlenen 2 hastada (6. ve 7. hastalar) gelişen komplikasyonlar nedeniyle tedavi sonlandırıldı, klinik seyrin ağırlaşması üzerine kullandıkları immünsüpresiflerin dozu arttırıldı ve tedaviye IVIG eklendi. Ancak başka şehirlerde yaşayan bu hastaların, tedavi sonrası sırasıyla 6. ay ve 1. yıllarında malinite metastazlarına bağlı olarak kaybedildiği öğrenildi.

Tedavi sonrası 3. ayda tüm hastaların steroid dozu başlangıca göre düşük olarak tespit edildi. Birinci yılda PNP tanılı 2 hasta dışında tüm hastaların takibi devam etti. Tedavinin 1. yılında 2. hasta dışında tüm hastalar lezyonsuz olarak izlendi.

Tedavi yanıtının takibinde klinik bulgular ile birlikte immünolojik yanıt da değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan dolaşan antikor ölçümlerinde, laboratuvar da kitlerin bulunma durumuna göre 2 hastada (4. ve 5. hasta) ELİSA ile anti-desmoglein 3, üç hastada (1., 3. ve 7. hasta) indirekt immünfloresan yöntem ile dolaşan antikor titrasyonu ölçüldü; değerlendirme yapılan hastaların tamamında tedavi sonrası antikor titresi başlangıca göre düşük saptandı. Altıncı hastada tedavi öncesi ve

Tablo 1. Plazmaferez/immünadsorpsiyon uygulanan hastaların özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tanı ve yılı	Hastalık süresi	Eşlik eden hastalık	Uygulanan tedavi	Yan etki
1	33	E	PV 1992	48 ay	Yok	2 seans plazmaferez	Yok
2	47	E	PV 2006	2 ay	Yok	3 seans plazmaferez	Hipoalbuminemi
3	58	E	PV 2001	18 ay	Tip 2 diyabetes mellitus	8 seans plazmaferez	Yok
4	24	E	PV 2007	36 ay	Avasküler femur nekrozu	7 seans double filtrasyon plazmaferez	Katater enfeksiyonu
5	34	K	PV 2010	3 ay	Dilate kardiyomiopati	7 seans double filtrasyon plazmaferez	Katater enfeksiyonu
6	34	E	PNP 2007	4 ay	Küçük hücre dışı akciğer CA Tip 2 diyabetes mellitus	3 seans İA	Katater tıkanması
7	32	E	PNP 2006	9 ay	Retroperitoneal malin fibröz histiyositom Avasküler femur nekrozu	1 seans plazmaferez 3 seans İA	Hipoalbuminemi Hipotansiyon Hipokalsemi

İA: immünadsorpsiyon, PV: pemfigus vulgaris, PNP: paraneoplastik pemfigus, E: erkek, K: kadın

sonrası, 2. hastada ise tedavi sonrası tetkikler, laboratuvar teknik koşulları nedeniyle yapılamadı. Birinci yıl sonunda değerlendirmede 4 hastada (1., 3., 4., 5. hasta) antikor titresi başlangıca göre düşük tespit edildi (Tablo 3). Yan etki olarak klasik plazmaferez yapılan hastalardan birinde (2. hasta) hipoalbüminemi ve PNP tanısıyla önce klasik plazmaferez sonra immünadsorbsiyon yapılan hastada (7. hasta) hipoalbüminemi, hipotansiyon ve hipokalsemi gelişti; tedaviler sonlandırıldı. Double filtrasyon plazmaferez uygulanan 2 hastada (4. ve 5. hastalar) katater enfeksiyonu gelişti, medikal tedavi uygulandı; immünadsorbsiyon uygulanan PNP tanılı 1 hastada (6. hasta) katater tıkanması oluştu ve tedavi sonlandırıldı. Hastalarda fatal sepsis veya alerjik reaksiyona rastlanmadı.

Tartışma

Bu çalışmada, konvansiyonel tedavilere dirençli ya da bu tedavilerin kontrendike olduğu 7 pemfiguslu hastada plazmaferez/

immünadsorbsiyon tedavisi uygulanmış ve hastaların 4'ünde hızlı bir remisyon sağlamıştır.

Plazmaferez ve immünadsorbsiyon, Goodpasture sendromu, myastenia gravis ve romatoid artrit gibi antikor aracılı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Plazmaferez pemfigus vulgariste ilk kez 1978 yılında, immünadsorbsiyon ise PNP 1998 yılında kullanılmıştır⁸; PF, büllöz pemfigoid⁹, pemfigoid gestasyon^{10,11}, anti p-200 pemfigoidi¹² ve akiz epidermolizis bülloza¹³ tedavisinde de kullanıldığına ilişkin yayınlar mevcuttur.

Literatürde PV'de plazmaferez kullanımına dair mevcut olan tek kontrollü çalışma Guillaume ve ark.¹⁴ tarafından 34 PV-PF hasta üzerine yapılmış düşük doz prednol tedavisi ile plazmaferez kombine edilen hastalar tek başına steroid kullanan hastalar ile karşılaştırılmış, iki grup arasında tedavi yanıtı, total steroid dozu açısından farklılık görülmemiş, plazmaferez yapılan grupta 4 hastada sepsis gelişmiştir. Turner ve ark.¹⁵ şiddetli ve tedaviye dirençli seyreden 7 PV tanılı

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antikor izlemleri

	Hasta 1		Hasta 2		Hasta 3		Hasta 4		Hasta 5		Hasta 6		Hasta 7	
	Anti-Dsg3	IIF	Anti-Dsg3	IIF	Anti-Dsg3	IIF	Anti-Dsg3	IIF	Anti-Dsg3	IIF	Anti-Dsg3	IIF	Anti-Dsg3	IIF
Tedavi öncesi	-*	1/400	-	-	-	1/600	169 (<7)**	1/100	148 (<7)	-	-	-	-	1/300
Tedavi sonrası	-	1/40	-	-	-	1/100	115 (<7)	-	123 (<7)	-	-	-	-	1/40
3 ay sonra	-	1/40	-	1/600	-	1/40	104 (<7)	1/10	-	-	148 (<7)	-	-	1/40
1 yıl sonra	-	1/10	-	1/10	-	1/100	7,5 (<1)	1/10	1,6 (<1)**	1/10	ex	ex	ex	ex
Son vizit	-	1/10	0,1 (<1)	1/10	136 (<7)	1/200	8,4 (<1)	1/100	-	1/100				
	20. yıl takip		6. yıl takip		10. yıl takip		5. yıl takip		2. yıl takip					

*Kitlerin bulunma durumuna göre bazı hastalarda yapılamamıştır. **Anti-Dsg3 normal değer; kullanılan kite göre değişmektedir.

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası medikal tedavileri

	Hasta 1		Hasta 2		Hasta 3		Hasta 4		Hasta 5		Hasta 6		Hasta 7	
	KS*	IS**	KS*	IS**	KS*	IS**	KS*	IS**	KS*	IS**	KS*	IS**	KS*	IS**
Tedavi öncesi	60	CYP 100 mg	160	MMF 2 gr	160	MMF 2 gr	48	AZA 150 mg	kontrendike	AZA 100 mg	140	-	64	MMF 2 g
Tedavi sonrası	40	-	120	MMF 3 gr	40	MMF 2 gr	40	AZA 150 mg+MTX 15 mg/h	kontrendike	AZA 150 mg+MTX 15 mg/h	140	MMF 3 g+IVIG	80	MMF 2 g+IVIG
3 ay sonra	16	-	80	MMF 3 gr	28	MMF 2 gr	28	AZA 150 mg+MTX 15 mg/h	kontrendike	AZA 100 mg+MTX 7,5 mg/h	100	MMF 2 g	48	MMF 3 g
1 yıl sonra	20	-	12	MMF 2 gr	40	MMF 2 gr	16	AZA 100 mg+MTX 10 mg/h	kontrendike	AZA 50 mg+MTX 7,5 mg/h	ex	ex	ex	ex
Son vizit	12	-	8	AZA 100 mg	32	-	10	AZA 100 mg+MTX 7,5 mg/h	kontrendike	MTX 7,5 mg/h				
	20. yıl takip		6. yıl takip		10. yıl takip		5. yıl takip		2. yıl takip					

CYP: siklofosamid, AZA: azatioprin, MTX: metotreksat, MMF: mikofenolat mofetil, *Metilprednizolon (mg/gün), **immünsüpresif ilaç (g/gün)

hastayı dahil ettikleri çalışmada; 5 seans klasik plazmaferez ile birlikte sistemik steroid kullanmışlar; 5 hastada tam remisyon, 2 hastada parsiyel remisyon gözlemlenmişlerdir; plazmaferez ve immünsüpresif ilaç kombinasyonunun şiddetli ve tedaviye dirençli hastalarda etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Bizim klasik plazmaferez uygulanan olgularımızda 2 hastada tam remisyon, 1 hastada lezyonlarda kısmi düzelmeye görüldü, çift filtrasyonlu plazmaferez uygulanan 2 hastada ise tam remisyon görüldü.

İmmünadsorbsiyon klasik plazmafereze göre; immünglobulinleri seçerek dolaşımdan çıkarması, tedavi sırasında taze donmuş plazma veya albümin gerektirmemesi; enfeksiyon, alerjik reaksiyon gibi yan etkilerinin daha düşük olması gibi avantajları^{3,4} ile son yıllarda plazmaferez tedavisinin yerini almıştır. İmmünadsorbsiyon tedavisinde farklı bağlayıcı madde (ligand) içeren adsorpsiyon kolonları ile farklı tedavi protokolleri bildirilmiştir. Shimanovich ve ark.¹⁶ 9 PV'li hastaya immünadsorpsiyon (ligand: streptokokal protein A) ile birlikte 2 mg/kg prednizolon ve azatioprin veya mikofenolat mofetil kullanmışlar; tüm hastalarda 4 haftada klinik remisyon bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada yine Shimanovich ve ark.¹⁷ 5 PV 2 PF tanılı toplam 7 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında; 1., 2., 3. günlerde ardarda, 4 seans haftada 1, sonrasında sıklık azaltılarak immünadsorpsiyon (ligand: streptokokal protein A) uygulamış; beraberinde ilk doz 9. günde olmak üzere toplam 4 seans-haftada 1 rituksimab (375 mg/m²), oral prednizolon (2 mg/kg gün), azatioprin veya mikofenolat mofetil kullanmışlardır. Birinci ayda 4 hastada yeni lezyon çıkışında durma, 3 hastada parsiyel remisyon bildirmişlerdir. Lüftl ve ark.¹⁸ triptofan bağlayıcı immünadsorpsiyon yöntemi kullanarak 7 PV ve 2 PF tanılı hastaya 0. ve 2. günlerde toplam 2 seans immünadsorpsiyon uygulamış, sonrasında intravenöz 1,5 mg/kg prednizolon vermişlerdir. Bu tedavilerin ardından 3. gün metilprednizolon 0,5 mg/kg dozunda tedaviye başlamış, tüm hastalarda deri ve mukoza lezyonlarında hızlı bir gerileme görüldüğünü bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmadaki hastalar, daha önce tedavi almamış yeni olgular olup gözlenen bu etkin sonuç yüksek dozda verilen kortikosteroide de bağlı olabilir.

PNP, polimorf deri lezyonları ve şiddetli mukoza lezyonları ile karakterize, lenfoproliferatif hastalıklar ve diğer malinitelerin eşlik ettiği nadir görülen bir pemfigus tipidir¹⁹. İmmünsüprese tedavilere oldukça dirençli olan hastalığın, gelişen akciğer komplikasyonları nedeniyle mortalitesi yüksektir. PV'de klasik plazmaferez ve immünadsorpsiyon tedavisi hakkında bildirilmiş çok sayıda olgu serileri mevcut iken, PNP'de tecrübemiz sadece bildirilmiş birkaç adet olgu sunumuna dayanmaktadır. Jing ve ark.²⁰ Castleman tümörü tanılı PNP'li hastaya düşük doz steroid-plazmaferez tedavisi ile birlikte tümör rezeksiyonu uygulamışlar ve bu tedavi ile remisyon bildirmişlerdir. Bizim immünadsorpsiyon uygulanan 2 PNP'li hastamızda da komplikasyonlar nedeniyle tedavi sonlandırıldı, bu nedenle tedavi yanıtı değerlendirilemedi.

İndirekt immünfloresan ve anti desmoglein antikor düzeyleri hastalık aktivitesi ile orantılıdır^{21,22}. Bu nedenle tedavinin etkinliğinin takibinde anti-desmoglein antikor düzeyi ve/veya indirekt immünfloresan titrasyonu kullanılır. Yüksek afiniteli kolonların ortalama bir seansta antikor seviyesini %75, üç seans sonrasında %95 azalttığı bildirilmiştir. Bu oran triptofan ligand kullanılan çalışmalarda ortalama %30 olarak bildirilmiştir. Bir seans plazmaferez uygulanması sonrası antikor düzeyinde, dokudan dolaşıma difüzyona bağlı olarak başlangıç seviyesine göre yaklaşık %40 artış olmaktadır³. Bu nedenle plazmaferez tedavisinin adjuvan immünsüpresifler ile kombine

kullanılması önerilmektedir^{1,3}. Uygulanan tüm protokollerde plazmaferez ve immünadsorpsiyon; sistemik steroid ve azatioprin, siklosporin, siklofosamid, mikofenolat mofetil, rituksimab gibi immünsüpresif ajanlarla kombine edilmiştir. Bizim olgularımızda dilate kardiyomyopati tanısıyla izlenen hasta (5. hasta) dışında tüm hastalar sistemik steroid; bununla birlikte 3 hasta mikofenolat mofetil, 2 hasta azatioprin ve 1 hasta siklofosamid kullanıyordu. İki hastanın tedavisine immünadsorpsiyon sonrası metotreksat eklenmişti.

Plazmaferezin yan etkileri ateş, titreme, hipotansiyon, bulantı, anemi, trombositopeni, hipokalsemi, kardiyak aritmi, ürtiker, alerjik reaksiyonlar, pulmoner ödem, pulmoner emboli, pnömoni, sistemik enfeksiyonlar ve sepsis olarak bildirilmiştir³. Bizim klasik plazmaferez uygulanan 2 hastamızda plazma değişimine bağlı olarak albümin ve total protein değerinde düşme ile birlikte hemodinamik parametrelerde bozulma görüldü. Çift filtrasyonlu plazmaferez uygulanan 1 hastamızda ve immünadsorpsiyon uygulanan 1 hastada katater enfeksiyonu gelişti, bunun dışında herhangi bir ciddi yan etki gözlenmedi.

İmmünadsorpsiyonun pemfigus tedavisinde kullanımına dair elde edilen veriler ve klinik deneyim kullanılarak bir konsensus oluşturulmuştur³. Bu konsensusa göre indüksiyon fazında peşpeşe 3-4 seans yüksek afiniteli veya seçili olgularda 2 seans peşpeşe düşük afiniteli kolon kullanılması; tedavinin devamında ise klinik aktivitenin durumuna göre haftada bir seans veya ayda peşpeşe 3-4 seans tedavi uygulanması, immünadsorpsiyon ile birlikte adjuvan immünsüpresan kullanımı önerilmektedir. Adjuvan tedavide steroid ile birlikte azatioprin veya mikofenolat mofetil ilk tercih edilmesi gereken immünsüpresif ilaçlardır. Bazı olgularda IV siklofosamid veya rituksimab tercih edilebilir. Bu protokole göre PV, PF, PNP, AEB' da %30'dan fazla vücut yüzeyi, %25'den fazla oral veya genital mukoza veya konjonktiva ve özofagus tutulumu olan hastalarda immünadsorpsiyon endikasyonu bulunmaktadır.

Sonuç

Bu çalışmanın kısıtlılığı, retrospektif olması ve kontrollü bir çalışma olmamasıdır. Aynı zamanda, bu alanda Türkiye'de bildirilen ilk ve en geniş olgu serisi olma özelliğini de taşımaktadır. Yurt dışı merkezlerden bildirilen yayınlarda da hasta sayıları genellikle 5-10 arasındadır. Teknik donanımın her merkezde olmaması ve maliyetin yüksekliği, tedaviye erişimi etkileyen engellerdir.

Plazmaferez ve immünadsorpsiyon şiddetli seyreden veya klasik tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınamayan dirençli pemfigus olgularında; hızlı remisyon sağlayan, etkili ve kısmen güvenli tedavi seçenekleridir. Uygulamanın zor olması, iyi bir donanım gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması, yukarıda da belirtildiği üzere, kullanımını kısıtlayıcı etkenlerdir. Özellikle tedaviye dirençli pemfiguslu hastalarda hastalığın şiddetini azaltacak iyi bir ara tedavi yöntemi olarak seçilebilir de, tedavi sonrasında alevlenme görülebileceği, bu nedenle immünsüpresifler ile birlikte kullanılmasının gerektiği hatırlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D: Current therapy of the pemphigus group. Clin Dermatol 2012;30:84-94.
2. Ahmed AR, Moy R: Death in pemphigus. J Am Acad Dermatol 1982;7:221-8.
3. Schmidt E, Zillikens D: Immunoabsorption in dermatology. Arch Dermatol Res 2010;302:241-53.
4. Schmidt E, Klinker E, Opitz A, et al: Protein A immunoabsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. Br J Dermatol 2003;148:1222-9.

5. Kaya Tİ: İntraepidermal otoimmün büllöz hastalıkların tedavisi. *Türkdern* 2011;45 özel sayı 1:44-53.
6. Perez O, Patton T: Novel therapies for pemphigus vulgaris. *Drugs Aging* 2009;26:833-46.
7. Camisa C, Helm TN: Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883-6.
8. Schoen H, Foedinger D, Derfler K, Amann G, Rappersberger K, Stingl G, Volc-Platzer B: Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1998;134:706-10.
9. Herrero-Gonzalez JE, Sitaru C, Klinker E, Bröcker EB, Zillikens D: Successful adjuvant treatment of severe bullous pemphigoid by tryptophan immunoabsorption. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:519-22.
10. Homan S, Uzun S, Kılıç NB, Akman A, Memişoğlu RH, Denli YG: Sistemik steroide yanıt vermeyen bir pemphigoid gestasyon olgusunda plazmaferезin etkinliği. *Türkdern* 2002;36:44-7.
11. Marker M, Derfler K, Monshi B, Rappersberger K: Successful immunoapheresis of bullous autoimmune diseases: pemphigus vulgaris and pemphigoid gestationis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:27-31.
12. Kasperkiewicz M, Hoppe U, Zillikens D, Schmidt E: Relapse-associated autoantibodies to BP180 in a patient with anti-p200 pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:614-7.
13. Niedermeier A, Eming R, Pfütze M, Neumann CR, Happel C, Reich K, Hertl M: Clinical response of severe mechanobullous epidermolysis bullosa acquisita to combined treatment with immunoabsorption and rituximab (anti-CD20 monoclonal antibodies). *Arch Dermatol* 2007;143:192-8.
14. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert D, Lauret P, Lorette G, Prigent F, Triller R, et al: Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988;124:1659-63.
15. Turner MS, Sutton D, Sauder DN: The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1058-64.
16. Shimanovich I, Herzog S, Schmidt E, et al: Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoabsorption. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:768-74.
17. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, Grabbe J, Zillikens D: Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2008;158:382-8.
18. Lüftl M, Stauber A, Mainka A, Klingel R, Schuler G, Hertl M: Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoabsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. *Br J Dermatol* 2003;149:598-605.
19. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al.: Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *Engl J Med* 1990;323:1729-35.
20. Jing L, Shan Z, Yongchu H, Xixue C, Xuejun Z: Successful treatment of a paraneoplastic pemphigus in a teenager using plasmapheresis, corticosteroids and tumour resection. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:752-4.
21. Ishii K, Amagai M, Hall RP, et al: Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997;159:2010-7.
22. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM: The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001;144:775-80.