

Hazırlayan: İlgen Ertam

Literatür Seçmeleri / Literature Selections

Steven Johnson Sendromunu/Toksik Epidermal Nekroliz Tedavisinde Immunglobulin ile Siklosporinin Retrospektif Karşılaştırılması

Retrospective Review of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Treatment Comparing Intravenous Immunglobulin with Cyclosporine

Mark G. Kirchhof et al. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul 30. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.016

Özet

Steven Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) immun aktivasyon ve keratinosit ölümü ile giden tipik olarak ilaçlara karşı oluşan mukokutanöz reaksiyondur. SJS/TEN tablosu ile seyreden hastalarda konjonktivit, mukokutanöz ülseler, gevşek büller ve epidermal soyulma ile giden maküler ekzantem görülür. Vücut yüzey alanının %10'undan az seyreden epidermal soyulmalar SJS, %10-30 arası SJS/TEN overlap grubu, %30 üzeri hastalar ise TEN olarak sınıflandırılır. SJS/TEN'de mortalite %1 ve %5 arası iken TEN tablosunda bu oran %25 ile %30 arasında tahmin edilmektedir. Hastalığın ciddiliğini ve mortalite riskini belirlemek için TEN skoru (SCORTEN) geliştirilmiştir.

SJS/TEN tedavisi esas olarak sebep olan ajanın tanımlanması ve kesilmesi ile destekleyici önlemlerin alınması ile konulur. Sistemik ajanlar da aynı zamanda kullanılır. Sistemik kortikosteroidler, intravenöz immunglobulinler, siklosporin en çok çalışılmış ajanlardır. Maalesef, bu ajanlarla olan tedavilerin etkinlikleri çelişkili ve kafa karıştırıcı olabilmektedir. Bazı çalışmalar sistemik kortikosteroidlerle tedavinin etkin olduğunu düşündürürken bazı çalışmalar da kortikosteroidlerin enfeksiyon oranlarını arttırdığını, uzamış hospitalizasyon ve daha yüksek mortaliteye sebep olabildiğini göstermektedir. Kortikosteroidler ile ilgili bu çelişkili sonuçlar ve artmış mortalite riski nedeniyle, SJS/TEN'de IVIg ve siklosporin kullanımı artma göstermektedir. Yine IVIG'da bazı çalışmalarda artmış mortalite

riski ile uyumlu bulunabilmektedir. Tersine sikloporinle ilgili az sayıda çalışma ve olgu sunumu hastalığın progresyonunu durdurduğu ve genel mortaliteyi azalttığını göstermektedir. Bu retrospektif çalışmada siklosporin ve IVIg ile tedavi edilen SJS/TEN hastalarının mortaliteleri incelendi.

Yöntem

Çalışmanın prosedür ve protokolleri British Columbia Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda incelendi ve onaylandı. SJS/TEN için Uluslararası Hastalık Sınıflama Versiyonu 9 kodu kullanarak, Ocak 2001 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Vancouver Hastanesi, British Columbia, Kanada'ya SJS/TEN ile başvuran 62 hasta belirlendi. Veritabanına bu 62 hastaya ek olarak 9 hasta daha tanımlandı. Toplamda ise 71 SJS/TEN hastası belirlendi. Yetmiş bir hastanın çizelgeleri incelenerek çalışmaya dahil olma kriterlerine uygunluğu değerlendirildi. Dışlama kriterlerine 1) Uygun olmayan klinik değerlendirme 2) Uygun olmayan biyopsi sonuçları 3) SJS/TEN'i taklit edebilecek otoimmün büllöz hastalıklar ve diğer teşhisler. Bu çalışmanın ilk hedef noktası siklosporin ve IVIg ile tedavi edilen hastaların hastane mortalitesiydi.

Tartışma

Ocak 2001 ve Aralık 2011'de SJS/TEN tanısı almış 71 hasta tespit edildi. Çizelgenin gözden geçirilmesinden sonra, farklı tanımların olması nedeniyle 7 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kalan 64 hasta aldığı sistemik tedaviye göre sınıflandırıldı (IVIg, siklosporin ve destekleyici tedavi). Altmış dört hastanın 12'si sadece destekleyici tedavi almışken, 35'i IVIg, 15'i siklosporin, 2'si hem IVIg hem siklosporin tedavisi almıştı. Maksimum epidermal VYA tutulumuna göre, 28 hasta SJS teşhisi alırken, 19'u SJS/TEN overlap, 17'si TEN tanısı almıştı. Siklosporin ve IVIg yıllık değişimleri belirlendi. IVIg kullanımı çoğu kez sabitken, siklosporin kullanımı özellikle 2009 ile 2011 yılları arasında artış gösteriyordu. Ortalama IVIg dozu 3 gün için 1 g/kg/gün iken siklosporin dozu oral ya da intravenöz olarak ortalama 7 gün 3 ile 5 mg/kg/gün arasında değişmekteydi.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

İlgen Ertam,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel: +90 232 390 38 31
E-posta: ilgen.ertam@ege.edu.tr

@Telif Hakkı 2014 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2014 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

IVlg ile tedavi edilen 35, siklosporin ile tedavi edilen 15 hasta mortalite açısından değerlendirildi. IVlg ve siklosporin ile tedavi edilen hastaların SCORTEN'i ve tahmini mortalite oranı hesaplandı. IVlg ile tedavi edilen 37 hastada tahmini mortalite oranı %20,8 (n=7,4) ve siklosporinle tedavi edilen 17 hastada beklenen mortalite %14,1 idi (n=2,4). Gözlenen mortalite IVlg tedavisi alanlarda %29,7 ile siklosporin alanlarda %5,9'du (n=1). IVlg ile tedavi edilen hastalarda SMO 1,43 iken, siklosporin ile tedavi edilen hastalarda 0,42 saptandı. SMO oranı siklosporin ile sağkalımın daha yüksek olduğu ve IVlg ile mortalitenin daha fazla görüldüğünü gösterdi. Çoğu hasta, %66 (12 hastanın 8'i) sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle öldü.

Sonuç

SJS/TEN tedavisi tartışmalıdır. Bu retrospektif çalışmada, siklosporinin mortaliteyi azaltıcı etkisi ve IVlg'in olası artmış mortaliteyle ilişkisi gösterildi.

Editör Yorumu

Mortalitesi yüksek bir klinik tablo olan TEN tedavisinde kortikosteroidler, IVIG ve siklosporin tercih edilmektedir. Son yıllarda TEN'de endikasyon alınmasının ardından IVIG tedavisi daha çok kullanılmaktadır. Bu retrospektif araştırmada, siklosporinin IVIG'a göre mortaliteyi azaltıcı etkisinin daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir.

Ritüksimab Tedavisinin Çocukluk Çağı ve Juvenil Pemfigusta Başarılı Kullanımı

Successful Use of Rituximab in the Treatment of Childhood and Juvenile Pemphigus

Keshavamurthy Vinay et al.

J Am Acad Dermatol. 2014 Oct;71(4):669-75. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.071.

Özet

Pemfigus çocuk ve adolesanlarda nadirdir. B hücre yüzeyindeki CD20'yi hedefleyen monoklonal antikor ritüksimab pemfigus tedavisinde umut vadeden bir ilaçtır. Etkisini CD20 pozitif hücreleri apoptosise uğratarak göstermektedir. Çocukluk ve juvenil PV'de ritüksimab kullanımı bireysel olgu bildirimleri ile sınırlıdır. Çalışmamız, ritüksimab ile tedavi edilen 10 çocukluk çağı/juvenil pemfigus olgusunu kapsamaktadır.

Yöntem

On sekiz yaşından küçük, tedavi sonrası en az 6 ay takip edilmiş ritüksimab alan pemfiguslu 10 hasta belirlendi. On hasta 2 tedavi seçeneğinden birini kullandı. 1) 2 hafta arayla 500 mg ritüksimabın kullanıldığı sabit doz rejimi 2) Vücut-ağırlık rejimi (ritüksimab 375 mg/m² vücut yüzey alanı), 15 gün arayla iki kez uygulama. Her hastada ritüksimab öncesi değerlendirme ve tedavi önceden belirlenmiş protokollere göre uygulandı.

Tedavi endikasyonları dirençli hastalık, ciddi hastalık ve geleneksel tedavilere kontrendikasyon olarak belirlendi. Dirençli hastalık eski lezyonların uzamış yayılımı, yeni lezyonların çıkmaya devam etmesi ve yerleşmiş lezyonların iyileşmeye başlamasında yetersizlik, 3 haftalık prednizolon (1,5 mg/kg/gün) veya eşdeğerleri veya eş zamanlı 12 haftalık siklofosfamid (2 mg/kg/gün) veya azotiopürin (2,5 mg/kg/gün) tedavisine rağmen iyileşmeme olarak kabul edildi. Aynı zamanda, aylık olarak 6 doz deksametazon (100 mg doz) uygulanmasına rağmen yeni lezyon çıkması ya da eski lezyonların gerilememesi halinde de dirençli hastalık olarak kabul edildi.

Bulgular

Klinik ve immünolojik özelliklerine göre 10 hastanın (8 erkek ve 2 kadın) 7'si PV, 3'ü pemfigus foliaceus (PF) tanılıydı. Yaş aralığı 9 ile 17 arasında değişmekteydi. İki hastanın çocukluk çağı pemfigusu varken, 8'inde juvenil pemfigus bulunmaktaydı. Ritüksimab öncesi ortalama hastalık süresi 33 aydı, 6 ile 84 ay arasında değişmekteydi. Ritüksimab uygulamasında ise ciddiyet skoru 3 ile 11 arasında değişmekteydi: 10 hastadan 3'ü hafif, 2'si ılımlı ve 5'i ciddi hastalık olarak tanımlandı.

Sekiz hasta (5PV, 3PF) sabit doz ritüksimab ve 2 hasta (her ikisi de PV) vücut yüzey alanına göre ritüksimab tedavisi aldı. İatrojenik Cushing hastalığı olan iki hastada steroid ihtiyacını azaltmak için ritüksimab tedavisi verildi. Bir hastada ciddi mukokutanöz PV vardı. Tüm hastalar azalan dozlarda prednizolon (0,5-1 mg/kg/gün, yanıtı bağlı olarak) günlük olarak aldı. Relapsı olan dört hasta da azotiopürin ile tedavi edildi (2 mg/kg/gün).

Ritüksimab tedavisinden sonra, hastalar ortalama 16 ay (8-36 ay) arası takip edildi. Tüm hastalarda klinik yanıt alındı. Tam remisyon ortalama 21 haftada elde edildi (ortalama 16-28 hafta). Herbir hastada tam remisyon, hastalık kontrolü, parsiyel remisyon sırasıyla 15, 6 ve 14 hastada sağlandı. Takip sürecinde 6 hastada relaps/alevlenme görüldü. Sekiz ile 20 ay arasında değişmekle beraber ortalama relaps/alevlenme süresi 13 aydı. Dört hastada olan relaps kısa süreli kortikosteroid ve azotiopürin tedavisi ile tekrar tam remisyon sağlanacak kadar hafifti. İlimli ile ciddi relapsı olan iki hastadan birisinin geleneksel tedavilere intoleransı mevcuttu. Bu iki hastaya ritüksimabın ikinci siklusu (2 doz 500 mg, 15 gün arayla) uygulandı ve iyi klinik yanıt alındı. Son vizitlerde, 7 hastada tam remisyon, 1 hastada parsiyel remisyon ve 2 hastada hastalık remisyonu görüldü. İnfüzyon reaksiyonu ritüksimab uygulamasından sonra en sık görülen yan etkidir. İki hastada huzursuzluk, üşüme-titreme gibi hafif infüzyon reaksiyonları gelişti. Anjioödem dahil ciddi komplikasyon 2 hastada gözlemlendi. Bir hastada ritüksimab infüzyonundan 1 ay sonra oral antibiyotiklere cevap veren üst solunum yolu enfeksiyonu gelişti. Ciddi geç başlangıçlı yan etki gözlenmedi.

Sonuç

Dirençli hastalığı olan 7 hasta arasında, tam remisyon 5 hastada elde edildi, tam remisyon ve hastalık kontrolü 1 hastada elde edildi, bu da dirençli olgularda ilacın işe yararlığını gösterdi.

Editör Yorumu

Çocuk pemfigus hastalarında rituksimab kullanımı ile ilgili olgulardan oluşan bir yayın. Erişkin dirençli pemfigus kullanımına ait birçok yayın ve etkinlik bildirimleri mevcut. Çocukta pemfigus daha nadir ve tedaviye dirençli pemfigus da buna bağlı olarak daha az sıklıkla görülmekte. Bu yayında 10 hastaya ait yanıtlar derlenmiş ve dirençli olgularda etkili bulunduğu bildirilmiştir.

Intravenöz Immunglobulinlerin Livedoid Vaskülopatideki Etkinliği: 11 Hastanın Uzun Dönemli Takibi

Efficacy of Intravenous Immunoglobulins in Livedoid Vasculopathy: Long-Term Follow-Up of 11 Patients

Babak Monshi et al.

J Am Acad Dermatol. 2014;71(4):738-44. doi: 10.1016/j.jaad.2014.

Özet

Livedoid vaskülopati (LV); livedo retikularis, kronik rekürrent ağrılı ülserasyonlar ve hiperpigmente kenarlı yıldız beyaz skar (atrofi blanche) ile karakterize bir hastalıktır. Esas histopatolojik bulgu dermisteki orta çaplı arterlerde trombotik oklüzyondur. Hastalarda fibrinoliz ve koagülasyon ile ilgili değişiklikler olması LV'nin esas olarak trombookluziv hastalık olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Buna rağmen, %50'ye yakın hastada koagülasyon bozukluğuna dair kanıta rastlanmamıştır. Buna rağmen, tedavi önerileri esas olarak yeterli tatmin edici yanıt alınamasa da antitrombotik, antikoagülan ve fibrinolitikleri içermektedir. Bazı olgu raporlarında intravenöz immunglobulin (IVIG) ve bir açık çalışmada düşük doz IVIG'in faydalı etkisi olduğu gösterilmiştir. Burada, toplamda 29 atağın olduğu, hepsinin yüksek doz IVIG ile tedavi edildiği LV tanılı 11 hastanın 10 yıllık takip raporu sunulmaktadır.

Yöntem

Onbir LV tanılı hasta, primer atağı ve tekrarlayan alevlenmelerinde 6 ay boyunca 4 haftada bir 2-3 ardışık günde 2g/kg dozunda IVIG almıştır. Her bir olgu tanıyı hem klinik (livedo retikularis, atrofi blanş, ağrı ± ülserasyon) hem de histopatoloji ile almıştır.

Hastaların IVIG'a cevabının değerlendirilmesi için her vizitte değerlendirmek üzere LV aktivite/ciddiyet skoru (LACS) geliştirildi. Ayrıca, hastalar başlangıçta ve 6. IVIG siklusu sonrası iki kez olmak üzere Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DHKI) anketi doldurdu. Her hastalık epizodu ayrı ayrı değerlendirildi ve remisyon başarısı için gereken IVIG siklus sayıları raporlandı. LACS skorunun 2 veya altında olduğu durumlar, ağrı yokluğu ve ülserasyonun iyileşmesi remisyon olarak değerlendirildi. Yeni başlayan ağrı ve/veya ülserasyon ve LACS'in 2'den büyük olması relaps olarak değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 34±12, hastalık öyküsü tanıdan yaklaşık 8,5 yıl önce idi (0,5-25). Kranial manyetik rezonans tarama sonuçlarında (8 hasta) kayda değer bir sonuca rastlanmadı (6 hasta) ve 2 hastada spesifik olmayan gliozis odakları saptandı. Periferik arter hastalığı ve kronik venöz yetmezlik tüm hastalarda dışlandı. Tetikleyici faktörler, mevsimsel kötüleşme yazın (5 hastada) ve uzun süreli mental stresin de beraberinde olduğu kışın (1 hastada) saptandı. Altı hasta sigara içicisiydi. Beş hasta IVIG'ı first line tedavi olarak almaktaydı. Altı hasta ise antikoagülan/antitrombotik ve sistemik steroidlerle başarısız tedavi öyküsü bulunmaktaydı. Ortalama takip süresi 5,3 yıldır.

İlk hastalık episodundaki 11 hasta en az 6 IVIG siklusu aldı, özellikle 3. siklustan sonra olmak üzere, 9 hastada remisyon saptandı. Remisyonun ortalama süresi 26,7 aydı (1,8 ile 59,1 ay arası). İki hasta başlangıç hastalık atağında IVIG'a dirençliydi, buna rağmen 1 tanesi (hasta 9) 6 yıl sonra tekrar hastalık alevlenmesinde başarı ile IVIG ile tedavi edildi.

Hepsi IVIG ile tedavi edilmiş 8 hastada ardışık 18 relaps gözlemlendi. Bu alevlenmelerden 12'si için 2, 4'ü için 6, 2'si için 7 ve 8 IVIG siklusu ile remisyon elde edildi. Ardından gelen tedavilerde ortalama hastalık süresi 7,5 aydı.

DHKİ skor analizinde 11 hastanın tedavi öncesi ve 6 IVIG sonrası değerlendirilmesi 17,2±5,7'den 8,9±6,9'a anlamlı düşme saptandı.

Sonuç

Bu uzun dönemli çalışma 6 siklus IVIG sonrası LCAS ve DHKI ile ölçülen hastalık aktivitesinde anlamlı bir gerileme olduğunu göstermektedir. İki g/kg IVIG'in 4 haftada 1, 2, 3 ardışık günde uygulanmasının ülserasyonun ve ağrının tamamen gerilemesi 17 hastalık atağında (%59) 3 siklustan sonra, 25 hastalık atağında (%86) 6 siklustan sonra gerilediği gösterilmiştir (toplam 29 hastalık atağı). Ek olarak, 2 hastalık atağı 7. ve 8. siklustan sonra gerileme gösterdi, bu da toplam remisyonu 27'ye yükseltti (%93). Dikkate değer olarak, subskor analizinde hastalıkta görülen ağrının ilk siklusta %50, 2. siklusta %80 azalma gösterildi. Benzer bulgular erozyon/ülserasyon subskor analizinde saptandı. Günlük hayata LV etkilerini göstermekte olan DHKI sonuçları IVIG tedavisinden önce 11 hastanın 10'unda, 10 puandan yüksek hatta 4 hastada 20 puandan yüksekti. Altı siklus sonrası, DYKI skorları anlamlı şekilde ortalama 8,3±5,2'ye anlamlı bir şekilde düştü (p<,001).

Sonuç olarak, bildiğimiz kadarıyla, burada ilk defa yüksek doz IVIG ile başarı ile tedavi edilmiş uzun dönem izlem çalışması yapılmıştır. Burada, 2g/kg dozunda aralıklı IVIG tedavisinin ağrı, ülserin hızlı iyileşmesinde ve hayat kalitesinde belirgin düzelmeye sebep olduğu gösterilmiştir.

Editör Yorumu

Livedoid vaskülopati kronik rekürren ağrılı ülserasyonlarla giden bir klinik tablo. Patogeneizde trombookluzif süreç suçlanmakla birlikte bazı hastalarda bunu kanıtlayan veriler elde edilmemekte. Bu çalışmada, takip verileri de bulunan livedoid vaskülopati hastalarına verilen intravenöz immunglobulin tedavisi ile alınan sonuçlar bildirilmiştir. Intravenöz immunglobulin tedavisinin yapılabileceği farklı bir endikasyon olması yönüyle paylaştım.