

## Pemfigusta Seyir Ve Prognoz: 42 Hastanın Değerlendirilmesi

Sezer Çiçekli Turgutalp, Mehmet Harman

### ÖZET

*Pemfigus nadir görülen, kronik seyirli, hayatı tehdit eden otoimmün bir hastalıktır. Bu retrospektif çalışmanın amacı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji kliniğinde tedavi edilen pemfiguslu hastalarda seyir ve prognozu değerlendirmektir. Kliniğimizde Temmuz 1994 - Ocak 2004 tarihleri arasında pemfigus tanısı ile düzenli izlenmiş 42 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 38'i metilprednisolon ve azathioprin kombinasyonu ile, 4'ü ise sadece metilprednisolon ile tedavi edilmişti. Başlangıç dozları metilprednisolon için günlük 80-300 mg, azathioprin için 100-150 mg arasında değişiyordu. Metilprednisolon ve azathioprin kombinasyonu ile tedavi edilen 5 olguda remisyon sağlanamamıştı. Hastaların 5'i ölmüştü. Ölen hastaların tümü pemfigus vulgaris hastaları idi. Dört hastada ölümün nedeni hastalıkla veya tedavi ile ilişkili idi. Yirmi dokuz hastanın 4 ay ile 8 yıl arasında değişen sürelerden beri tedavisiz remisyonda oldukları saptandı.*

*Anahtar Kelimeler: Pemfigus, Prognoz, Tedavi, Klinik Seyir*

### The Course and Prognosis of Pemphigus: A Review of 42 Patients

#### SUMMARY

*Pemphigus is a rare, chronic and life-threatening autoimmune disease. The objective of this retrospective study was to evaluate the course and prognosis of pemphigus patients treated in our clinics. Medical records of 42 patients followed up regularly, and diagnosed at the Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Dicle, from July 1994 to January 2004 were reviewed retrospectively. Of 42 patients with pemphigus, 38 had been treated with combination of methylprednisolone and azathioprine. Four patients had been treated with methylprednisolone alone. The initial doses ranged from 80 to 300 mg of methylprednisolone and 100-150 mg of azathioprine daily. No remission was obtained in 5 cases treated with combined therapy of methylprednisolone and azathioprine. Of 42 patients, 5 died during the study period. All of the patients who died were those patients with pemphigus vulgaris. In 4 patients, death occurred due to reasons related to the disease or treatment. Twenty nine patients were in complete remission with no therapy for duration varying between 4 months and 8 years.*

*Key Words: Pemphigus, Prognosis, Treatment, Remission*

### GİRİŞ

Pemfigus, deri ve müköz membranları tutan, nedeni bilinmeyen, kronik otoimmün bullöz bir hastalıktır (1). Pemfigus 1950 yılından önce yüksek mortalite ile seyreden bir hastalık iken, steroidlerin kullanımı ile mortalite oranı %30'lara düşmüştür. İmmünsüpresif ilaçların da tedaviye eklenmesi ile mortalite

oranı %6'ya kadar düşmüştür (2, 3).

Günümüzde pemfigusta başlıca tedavi seçeneği sistemik kortikosteroidlerdir (1-4). Steroidlerin yan etkilerini en aza indirmek, mortalite oranını düşürmek ve remisyon oranını artırmak için adjuvan tedavilerle birlikte kullanımı önerilmektedir (3). Ancak

halen uzun süre immünsüpresif tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeni ile ölüm gözlenmektedir (4). Pemfigusta tam ve uzun süreli remisyonun sağlanması; hastalığın başlangıç şiddeti ve yaygınlığı, tedavi öncesi sürenin kısa olması ve hastalığın başlangıç yaşıyla ilgilidir. Prognoz yaşlılarda gençlere göre daha kötüdür. Pemfigusta ölüm genellikle ilk bir yıl içinde görülmektedir (5,6).

### GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 1994-Ocak 2004 tarihleri arasında pemfigus tanısı konmuş 52 hastanın düzenli tıbbi kayıtları olan 42'sinin kayıtları retrospektif olarak incelenerek seyir ve prognosis açısından değerlendirildi.

Hastalara tedavide genel olarak oral ya da parenteral prednizolon (veya eşdeğeri steroid) azatiopürin ile kombine olarak başlanmıştır. Doz Viyana şemasına göre düzenlenmiştir (Tablo 1). Ancak bazı hastalara prednizolon tek başına veya başka bir adjuvan tedavi ile birlikte verilmiştir. Nüks olan vakalarda prednizolon dozu artırılmış ve/veya adjuvan olarak başka bir immünsüpresif ajan eklenmiştir.

Hastalar; hastalık süresi, remisyon süresi ve nüksler açısından değerlendirildi. Bunun yanında ölen hastalarda ölüm sebebi araştırıldı.

**Tablo 1.** Viyana Şeması

Gün	Prednizolon	Metilprednizolon	Azatiopürin
			6 hafta 2-2,5 mg/kg/gün, sonra 1-2 mg/kg/gün
1	80	64	
2	70	56	
3	80	64	
4	60	48	
5	80	64	
6	50	40	
7	80	64	
8	45	36	
9	80	64	
10	40	32	
11	80	64	
12	35	28	
13	80	64	
14	30	24	
15	80	64	
16	25	20	
17	80	64	
18	20	16	
19	80	64	
20	15	12	
21	80	64	
22	10	12	
23	80	64	
24	5	4	
25	80	64	
26	0	0	
Günaşırı			
1.hafta	80	64	
2.hafta	75	60	
3.hafta	70	56	
4.hafta	65	52	
5.hafta	60	48	
6.hafta	55	44	
7.hafta	50	40	
8.hafta	45	36	
9.hafta	40	32	
10.hafta	35	28	
3-4 ay günaşırı	30	24	
1.hafta	25	20	
2.hafta	20	16	
3.hafta	15	12	
4.hafta	10	8	
5.hafta	5	4	
6.haftada	steroid kesilir, azathiopürine 2-3 ay daha devam edilir.		

## BULGULAR

Hastaların 38'i pemfigus vulgaris (PV), 1'i pemfigus foliaceus (PF), 2'si pemfigus vegetans (PVt), 1'i pemfigus herpetiformis (PH) hastası idi.

Tüm hastalar prednizolon veya eşdeğeri steroid ile tedavi edilmişti. Prednizolonun başlangıç dozu 11 hastada 80-120 mg/gün, 25 hastada 120-200 mg/gün ve 6 hastada 200-300 mg/gün arasında değişiyordu. Dört hasta sadece prednizolon ile 38 hasta ise prednizolon+azatiopürin kombinasyonu ile tedavi edilmişti. Hastaların 29'unda prednizolon; yeni lezyon çıkışı durana kadar en az 15 gün süreyle verildikten sonra, dozu aşamalı olarak düşürülmüştü ve Viyana şemasına uygun olarak tedaviye devam edilmişti. On üç hastada yeni çıkışlar olması nedeniyle verilen prednizolon dozu önce artırılmış, daha sonra remisyon sağlanınca doz düşülmüştü. Azatiopürinin başlangıç dozu 100-150 mg/gün arasında değişiyordu.

Daha önce prednizolon+azatiopürin tedavisi ile remisyon sağlanamayan 5 olguya siklofosfamid; 50 mg/gün dozunda oral yoldan ve ilave olarak 500-1000 mg dozunda ayda bir kez intravenöz (iv) pulse tedavi şeklinde oral prednizolon ile birlikte verilmişti. Hastalık süresi 1 ay ile 15 yıl arasında değişiyordu (ortalama  $48.35 \pm 42.09$  ay). PV'li 38 hasta remisyon açısından değerlendirildiğinde; 26 hastanın 4 ay ile 8 yıl arasında değişen sürelerde remisyonunda oldukları görüldü. Bunların sadece 3'ünün ortalama 30 mg/günaşırı prednizolon ve/veya 100 mg/gün azatiopürin tedavisi, 1'inin mikofenolat mofetil 1 gr/gün aldığı ve 22'sinin ilaçsız remisyonunda oldukları; 7 hastanın halen semptomatik olduğu ve 20-60 mg/gün arasında değişen dozlarda prednizolon ile birlikte 150 mg/gün dozunda azatiopürin aldıkları; 5'inin ise öldüğü saptandı.

Pemfigus vegetans'lı hastalardan biri 5 yıl, diğeri 8 yıldır remisyonundadır. PF'lu hasta 4 aydır remisyonunda olup; halen Viyana şemasına göre 40 mg/günaşırı prednizolon almaktadır. PH'li hasta 40 mg/günaşırı prednizolon ile birlikte 100 mg/gün azatiopürin almakta, ancak lezyonlarında yeni çıkışlar devam etmektedir.

Tıbbi kayıtları incelenen 42 hastanın 5'i ölmüştü. Ölen hastaların tamamı PV'li hastalardı.

Bunların 4'ü hastalık ve/veya tedavi komplikasyonu nedeniyle, 1'i ise remisyonunda iken bilinmeyen bir nedenle ölmüştü (Tablo 2).

**Tablo 2.** Pemfiguslu hastalarda ölüm nedeni ve hastaların özellikleri

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Hastalık süresi	Ölüm sebebi
1	K	65	2 ay	Sepsis
2	K	73	5 ay	Pansitopeni
3	E	49	4 yıl	Sepsis
4	K	51	2 yıl	Şiddetli pemfigus

## TARTIŞMA

Tedavide kortikosteroidlerin kullanılmadığı yıllarda pemfiguslu hastaların çoğu ölürlen, kortikosteroid kullanımından sonra mortalite oranı dramatik olarak azalmıştır (2,7). İmmünsüpresif ilaçların da tedavide kullanılmasıyla mortalite oranı %6'lara kadar düşmüştür (2). Pemfigusta hastalığın şiddetine göre 80-200 mg/gün arasında değişen dozlarda prednizolon ile birlikte 2-3 mg/gün azatiopürin ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Azatiopürin ve steroid kombinasyonu pemfigus tedavisinde son derece etkili ve güvenli olup; çoğu hastada uzun süreli remisyon sağlar (8).

Carson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; sadece kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, steroid+azatiopürin alan hastalarda azatiopürinin mortaliteyi önemli oranda azalttığı ve remisyon süresini uzattığı gösterilmiştir (9).

Çalışmamızda değerlendirilen pemfiguslu hastaların 38'i hastalığın şiddetine göre 80-300 mg/gün arasında değişen dozlarda prednizolon ve 100-150 mg/gün azatiopürin ile tedavi edilmişti. Dört hastaya ise prednizolon tek başına verilmişti. Pemfigus vulgarisli 38 hastanın 26'sının 4 ay ile 8 yıl arasında değişen sürelerde remisyonunda oldukları görüldü. Bunların sadece 3'ünün ortalama 30 mg/günaşırı prednizolon ve/veya 100 mg/gün azatiopürin tedavisi, 1'inin 1 gr/gün mikofenolat mofetil aldığı ve 22'sinin ilaçsız remisyonunda oldukları; 7 hastanın halen semptomatik olduğu ve 20-60 mg/gün arasında değişen dozlarda prednizolon ile birlikte 150 mg/gün dozunda azatiopürin aldıkları saptandı.

Prednizolon+azatiopürin tedavisine yanıt alınamayan 5 hastaya siklofosfamid kür tedavisi ile birlikte düşük doz oral siklofosfamid ve prednizolon verilmişti. Bu hastaların birincisinde 2. kürden sonra kemik iliği süpresyonu gelişmesi nedeni ile siklofosfamid kesilmişti. İkinci hastaya 5 kür siklofosfamid tedavisi verilmiş olup, hasta 1,5 yıldır remisyondadır. Üçüncü hastada 3 kür siklofosfamid tedavisinden sonra şiddetli ve yaygın pemfigus nedeni ile ölmüştü. Dördüncü hastaya ise ortalama 750 mg/ay dozunda 6 ay siklofosfamid kür tedavisi verildikten sonra 3 yıl boyunca remisyona sağlanmıştı; ancak 3 yıl sonra nüks gelişmişti. Beşinci hastaya ise ortalama 1 g/ay 11 kür siklofosfamid tedavisi verilmiş; ancak cevap alınamayınca siklofosfamid tedavisi kesilerek mikofenolat mofetil başlamıştı.

Mimouni ve arkadaşları prednizolon tek başına verilirken relaps oluşan veya azatiopürini tolere edemeyen (karaciğer enzim yüksekliği ve /veya sitopeni nedeniyle) 42 pemfigus hastasını 35-45 mg/kg/gün mikofenolat mofetil ile tedavi etmişlerdir. Bu sırada diğer adjuvan tedaviler kesilmiş, prednizolon dozu giderek azaltılmış ve aktivasyon görüldüğünde doz geçici olarak stabil tutulmuştur. Komplet remisyona 2 yıllık sürede %76 olarak bildirilmiştir. Mikofenolat mofetilin tolerabilitesi oldukça yüksektir (10).

Bizim çalışmamızda bir hastada karaciğer enzimlerinin yükselmesi nedeniyle azatiopürin kesilmiş ve tedaviye siklofosfamid eklenmişti. Bu hastada 11 kür siklofosfamid tedavisine yanıt alınamayınca siklofosfamid kesilerek 2 g/gün dozunda mikofenolat mofetil başlanmıştı ve prednizolon dozu da kademeli olarak düşülmüştü. Yaklaşık 8 aydır remisyonda olan bu hasta halen 1 g/gün dozunda mikofenolat mofetil almaktadır.

Ryan ve arkadaşları 1949-1969 yıllarını kapsayan 20 yıllık retrospektif bir çalışmada; 41 PV'li hastanın 24'ünde (%60) ölüm gözlemişlerdir. Bu hastaların 18'inde (%45) ölümün hastalığın şiddeti veya tedaviye bağlı olduğu bildirilmiştir (11).

Diğer çalışmalarda mortalite oranı %2 ile %10 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Çoğu çalışmada ölüm sebebi; hastalık ve/veya tedavi komplikasyonu olarak bildirilmiştir (12-15).

Bizim çalışmamızda değerlendirilen 42 hastanın 5'i ölmüş, ölümlerin 4'ü (%10) hastalık ve /veya tedavi komplikasyonu nedeni ile olmuştur. Ölüm nedeni 2 hastada sepsis, 1'inde pansitopeni ve diğerinde ise şiddetli hastalıktı. Hastaların 2'sinde (%50) ölüm ilk bir yıl içinde olmuştur. Ölen hastaların 3'ü 50 yaşından büyük olup, diğer hasta 49 yaşındaydı.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda mortalite oranı %6.5 ile %14 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Ölüm; hastalığın şiddeti, yaygınlığı, ileri yaş ve tedavi komplikasyonları (sepsis, pnömoni) gibi nedenlere bağlanmıştır (16-18).

Sonuç olarak; prognozu kötü olarak bilinen pemfigusta, erken tanı ve düzenli tedavi mortaliteyi önemli oranda azaltmıştır. Mortalite genellikle hastalığa ve/veya tedavi komplikasyonlarına bağlıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Stanley JR. Pemphigus. In: Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, eds. 5<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill, 1999; 2: 654-663.
2. Bystryn JC, Steinman NM. The Adjuvant Therapy of Pemphigus. Arch Dermatol, 1996; 132: 203-211.
3. Yerebakan Ö. Dirençli Pemfiguslu Hastalarda Tedavi. T Klin J Dermatol 2002; 12: 117-121.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Pemphigus Diseases. In: Dermatology. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 2000; 663-675.
5. Savin JA. Some factors affecting prognosis in pemphigus vulgaris and pemfigoid. Br J Dermatol 1981; 104: 415-420.
6. Bickle KM, Roark TR, Hsu S. Autoimmune Bullous Dermatoses: A Review. American Family Physician, 2002;65:1861-70.
7. Fellner M, Sapadun AN. Current Therapy of Pemphigus Vulgaris. The Mount Sinai Journal of Medicine 2001; 68: 268-278.
8. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 1987;16:527-533.

9. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996;34: 645-652.

10. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, et all. Treatment of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus with Mycophenolate Mofetil. *Arch Dermatol* 2003;139: 739-742.

11. Ryan JG. Pemphigus: A 20-year survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol* 1971; 104: 14-20.

12. Krain LS. Pemphigus: Epidemiologic and Survival Characteristics of 59 Patients, 1955-1973. *Arch Dermatol* 1974;110:862-865.

13. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: An epidemiological study of patients treated in finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1982; 62: 491-496.

14. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, From 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 1980;116: 1035-1037.

15. Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus: A 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976;112: 962-970.

16. Aytekin S. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1990-1999 yılları arasında takip edilen pemfiguslu olguların klinik özellikleri. XIV. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu Program ve Özet Kitabında. Ankara 1999;102-103.

17. Azizlerli G, Çiloğlu A, Murat A, Sarıca R. Pemfigus Grubu 118 Hastada Tedavi Sonuçları. XIII. Ulusal Dermatoloji Kongre Kitabı. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi. 1990; 687-692.

18. Metin A, Çalka Ö, Sert Cesur R. 1994-2000 yılları arasında kliniğimize başvuran pemfigus hastalarının klinik özellikleri. *Lepra Mecmuası* 2001;32: 17-28.

#### **Yazışma Adresi**

Mehmet HARMAN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji A.D.

E-mail:mharman@dicle.edu.tr