

Dermatolojide İntravenöz İmmünglobulin Kullanımı

THE USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN DERMATOLOGY

Aslı AYTEKİN*, Erbak GÜRGEY**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Bir çok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın tedavisinde yüksek doz intravenöz immünglobulin (IV Ig) kullanımı giderek artmaktadır. IV Ig, steroid ve immün supresan ilaç kullanımında izlenen yan etkileri göstermediği için dermatolojik hastalıkların tedavisinde güvenle kullanılabilir. Ancak IV Ig'nin uzun dönemdeki etkinliğini ortaya koyan kontrollü bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu derlemede IV Ig'nin, etki mekanizmaları ve olası yan etkileri ile çeşitli dermatolojik hastalıklardaki tedavi etkinliği tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Otoimmün hastalık, Tedavi, İmmünglobulin, İntravenöz

T Klin Dermatoloji 2002, 12:52-60

Summary

The use of high dose intravenous immunoglobulin (IV Ig) has rapidly increased in the treatment of many inflammatuar and otoimmun diseases. Because IV Ig has no adverse effects seen in the use of steroids and immunosuppressive drugs, it can also be safely used in dermatologic otoimmun diseases. However there is no contolled clinical trial to determine the long-term efficacy of IV Ig therapy. In this review, mechanism of action, potential adverse effects and therapeutic effectiveness of IV Ig in several dermatologic disorders are discussed.

Key words: Autoimmune diseases, Therapy, Immunoglobulins, Intravenous

T Klin J Dermatol 2002, 12:52-60

İlk olarak hipogamaglobulinemili hastalarda replasman tedavisi olarak kullanılan IV Ig'nin, bu gün çok sayıda immünomodülatuar etkisi olduğu ileri sürülmektedir. 1981 yılında Imbach ve arkadaşlarının (1) idiopatik trombositopenik purpuralı hastalarda intravenöz immünglobulin infüzyonu ile trombosit sayılarında artış olduğunu gösteren çalışmalarının ardından klinik olarak kullanıma girmiştir. Onbeş yılı aşkın süredir de otoimmün sitopenili hastaların tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır.

Otoimmün hastalıklarda kullanımı hızla artan IV Ig için sadece birkaç hastalıkta kullanımına lisans verilmiştir. Amerikan Besin ve İlaç Komitesi (FDA) tarafından lisans verilen durumlar; sekoder immün yetmezlikler (kronik myelositer lösemi, "graft versus host" hastalığı, kemik iliği transplantasyon sonrası), idiopatik trombositopenik purpura, çocukluk çağı HIV enfeksiyonları ve Kawasaki sendromunu içerir (2).

IV Ig'nin dermatolojideki kullanım alanı otoimmün hastalıklar olup, güvenli bir tedavi şekli olduğu, steroid ve immün supresanların yan etkilerini göstermediği gösterilmiştir (2-4). Ancak klinik kullanımları ile ilgili bilgiler olgu sunumları ve kontrolsüz çalışmaları içermektedir. Geniş kapsamlı kontrollü çalışmalar yapılmadığı için kullanım şekli, dozaj ve tedavi öncesi rejimlerde standart bir protokol bulunmamaktadır. Bu nedenle maliyet, yan etkiler ve tedavi süreleri açısından hasta seçimleri dikkatli yapılmalıdır.

IV Ig; 10000-20000 vericinin oluşturduğu plazma havuzundan, soğuk etanol ile ayrıştırma işlemi sonucu elde edilen bir kan ürünüdür. Ürünün güvenliğini sağlamakta kullanılan birkaç ölçüt vardır. Öncelikle infüzyonla geçebilecek infeksiyöz ajanların araştırılması gereklidir. Bu amaçla her bir vericinin HBs antijeni, HCV antikorunu, HIV-1 ve HIV-2 antikorlarının varlığı ve sifiliz serolojisi açısından taranması, karaciğer fonksiyon

testlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca kullanılan preparatlara antiviral prosedürler uygulanması gereklidir. IV Ig hazırlanmasında kullanılan soğuk etanolün antiviral etkinliği olmasına rağmen üründen ürüne değişmekle birlikte; “trace pepsin”, düşük PH, solvent ve deterjanlar ile de pastörizasyon işlemleri uygulanmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre preparatlar en az %90 normal immünoglobulin-G (IgG), olabildiği kadar az miktarda immünoglobulin-A (IgA), serbest fragmanlar ve agregatlar içermelidir. Kullanılan ürünlerin çoğunun bu kriterlere üstünlüğü bulunmaktadır. Kullanım dozu ise belli bir standartta olmamakla birlikte; antikor eksikliği olan hastalarda her iki haftada bir 0.2g/kg dozunda, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda ise genellikle ayda 2g/kg gibi daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır. Yüksek doz IV Ig günlük 1g/kg dozunda 2 gün veya 0.4 g/kg dozunda 5 gün kullanılabilir.

İmmün Globulinlerin Yapısı

İmmünoglobulin (Ig) yabancı antijenlere karşı oluşan ve onlarla selektif olarak reaksiyona girebilen glikoprotein yapısındaki moleküldür. Plazma hücreleri tarafından sentezlenen Ig'ler, total plazma proteinlerinin %20'sini oluştururlar. Serum protein elektroforezinde çoğu gama globulin, pek azı da gama-beta globulin zonunda yer alırlar (5).

Bir Ig molekülü, monomer adı verilen en az 450 aminoasit içeren bir bazik üniteden oluşur. Monomerde molekül ağırlığı fazla bir çift ağır (H) polipeptid zinciri ile 212 aminoasitten oluşan ve molekül ağırlığı daha az olan bir çift (L) polipeptid zinciri bulunur. Bu zincirler birlikte Y harfine benzer bir yapı oluştururlar.

H ve L zincirlerinde bir aminoterminal, bir de karboksiterminal kısım bulunur. Aminoasitlerin diziliş sırası kişiden kişiye büyük değişkenlik gösterebildiğinden aminoterminal kısmına değişken bölge (V) denir. Bu değişkenliğin görülmediği karboksiterminal kısmı ise sabit bölge (C) adını alır.

İmmünglobulini oluşturan polipeptid zincirleri birbirlerine disülfid bağları ile bağlı bulunurlar.

Aminoasit zincirleri uzay geometrik olarak, disülfid bağları ile bağlanmak suretiyle tekrarlayan homojen globuler ünitler oluştururlar. Bunlara “domain” denir. Bir hafif zincirde 1 değişken ve 1 sabit bölge olmak üzere 2, bir ağır zincirde 1 değişken ve 3 sabit bölge olmak üzere 4 domain bulunur. IgM ve IgE zincirlerinde ise 5'er domain bulunur.

Ig molekülünün ağır zincirlerinde moleküle esneklik veren ve antijenle birleşme durumuna göre Y çatalının daha fazla açılmasını ve böylece molekülün Y şeklinden T şekline dönmesini sağlayan menteşe bölgesi bulunur. Enzimle muamele edildiğinde bu bölgenin hemen üzerinden veya altından molekül, 2 Fab (antijen bağlayan fragman) ve 1 Fc (kristalize olabilen fragman)'a ayrılır. Ig, Fab parçasından antijenle spesifik olarak birleşir. Fc parçasından da nonspesifik olarak Fc reseptörü taşıyan hücrelere (nötrofil, makrofaj, mast hücresi), romatoid faktöre ve komplemana bağlanabilir.

Ig molekülünün V bölgesinin antijenle birleşen bölümüne hypervariable (aşırı değişken) bölge denir. Bu bölgeler H ve L zincirlerinin Fab parçalarında karşılıklı yer alan ve aminoasit sekansları çok değişken olan bölgelerdir. Aşırı değişken bölge antijenle birleştiği gibi, bir antijenik determinant gibi de davranabilmektedir. Böylece çok spesifik olarak bir antikorun sadece bu bölgesine karşı antikorlar oluşabilir. Bu antijenik determinantların her birine “idyotip”, oluşan antikorlara da “anti-idyotip antikorları” denilmektedir. Anti-idyotip antikorlar, orijinal antijenin aynadaki hayali gibidir. Diğer yandan bu anti-idyotip antikorların kendileri de antijen gibi davranarak kendilerine karşı antikor oluşturabilirler.

Genel olarak bir antijene karşı immün cevap oluşması, onun yardımcı T lenfositler tarafından tanınması ile başlar. Antijenler monosit, makrofaj, dendritik hücreler, glia hücreleri, derinin Langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücreler tarafından istirahat halindeki CD4+ yardımcı T hücrelerine sunulurlar. Aktive T hücreleri de bir yandan yüzeyindeki antijenlerin B hücreleri ile temas geçmelerini sağlarken, diğer taraftan B hücrelerinin çoğalmasını, farklılaşmasını ve antikor yapmasını sağlayacak IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 ve gama IFN gibi lenfokinleri sekrete eder.

Oluşan antijen-antikor kompleksi, tip 2 hipersensivite reaksiyonunda, kompleman aktivasyonu ile sitotoksik etki ile ortadan kaldırılırlar.

İntravenöz İmmünglobulinin Etki Mekanizmaları

IV Ig; immünomodülatuar etkisini IgG'nin Fc parçası veya Fab bölgesinde bulunan aşırı değişken bölge ve antijen bağlayan bölge üzerine göstermektedir. Yüksek doz IV Ig'in beş ana etki mekanizması mevcuttur (6,7);

1-Dalak makrofajlarında Fc reseptörlerinin blokajı

2-Kompleman aracılı hasarın inhibisyonu

3-Sitokinlerin ve sitokin antagonistlerinin düzenlenmesi

4-Dolaşımdaki otoantikörlerin intravenöz immünglobulindeki anti-idiotipik antikörler tarafından nötralizasyonu

5-Otoimmün hastalıkların patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen patojenlerin nötralizasyonu.

1- Fc Reseptörlerinin Blokajı:

IV Ig özellikle dalak makrofajlarında Fc reseptör blokajı yapmaktadır. Böylece antikorla kaplanmış trombosit, eritrosit ve nötrofil gibi hedeflerin dalaktaki yıkımları azalır. Bu mekanizma ilk olarak idiopatik trombositopenik purpuralı hastalarda gösterilmiştir. Otoantikörler ile kaplı trombositlerin yıkımları azaldığından, yaşam sürelerinde uzama ve trombosit sayılarında artış ortaya çıkmaktadır. Dalaktaki Fc reseptörlerinin miktarı otoimmün sitopenilerin tedavisinde IV Ig etki mekanizması için kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca IV Ig'in Fc parçasının B hücrelerindeki Fc reseptörlerine bağlanarak inhibitör etki gösterdiği de açıklık kazanmıştır. B hücrelerindeki Fc reseptör blokajı idiopatik trombositopenik hastalarda IV Ig'in gerçekleştirdiği uzun dönem etkileri açıklamaktadır.

2- Kompleman Aracılı Hasarın İnhibisyonu

IV Ig'in Fc parçası komplemanın C3b ve C4b komponentlerine bağlanabilmektedir. Böylece aktive olmuş C3b'nin depolanması önlenir. IV Ig bu etkiyi, C5 konvertaz C4b2a3b aşamasındaki membran atak kompleksi oluşumunu engelleyerek

yapmaktadır. Membran atak kompleksi aşamasındaki bu duraklama ile IgG'nin bağlanabileceği C3b sayısı azalmaktadır. Ayrıca hem insanlar hem de hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar IV Ig'in hedef hücrelerinde kompleman alınımını inhibe ettiğini göstermektedir. Yüksek doz uygulandığında; aktive C3 ve C4 fragmanlarının hedef hücrelere bağlanmasını engelleyerek kompleman bağımlı akut doku hasarını önlemektedir.

3-Sitokin ve Sitokin Antagonistlerinin Salınımının Düzenlenmesi

Sitokinlerin in-vivo etkilerinin değerlendirilmesi oldukça zordur. Çünkü çok farklı etkilere sahiptirler ve aynı zamanda sitokin antagonistlerinden etkilenirler. İn-vitro olarak yapılan çalışmalar IV Ig'in, T ve B hücreleri, monositler ve makrofajlarda sitokin salınımını düzenlediğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışmalarda; IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, tümör nekroze eden faktör alfa ve gamma interferon üzerine inhibitör, IL-1 reseptör antagonistleri üzerine stimulatör etki bildirilmektedir. IV Ig, IL-2 ve IL-4 üretimini düzenleyerek antijen stimüle eden T hücrelerini inhibe etmektedir. Yine B hücrelerinden Ig yapımını uyarması sonucunda IL-4, IL-5 ve IL-6'nın azalması da otoantikör sentezini azaltmaktadır. Gamma interferonun inhibisyonu ise; çeşitli hücrelerde HLA class 1 ve class 2 antijenlerinin ve Fc reseptörlerinin ekspresyonunu indükleyen etkiyi ortadan kaldırarak Fc reseptörlerinin sayısını azaltmaktadır. Sonuçta proinflamatuvar ve proliferatif sitokinler üzerine toplam bir inhibitör etki gözlenir. Böylece IV Ig'in sitokin üretimi üzerine etkilerinin immün ve inflamatuvar cevapların regülasyonunda önemli bir etki mekanizması olduğu kanısına varılmaktadır. Gelecekte tek hücre düzeyinde intrasellüler sitokinlerin ölçümünü gerçekleştiren tekniklerin geliştirilmesi ile IV Ig etki mekanizması hakkında daha fazla bilgi sahibi olunacaktır (2,7).

4-Dolaşımdaki otoantikörlerin intravenöz immünglobulindeki anti-idiotipik antikörler tarafından nötralizasyonu:

IV Ig preparatları otoantikörlerin Fab parçasının aşırı değişken bölgeleri ile etkileşime girebilen antiidiotipik antikörleri da içerirler. Bu etkileşim

otoreaktif B hücrelerinde antikor sentezinin baskılanması ve otoantikörlerin blokajı ile sonuçlanır. Bu etkiye en karakteristik örnek Faktör VIII'e karşı gelişmiş antikorlar için kullanılan IV Ig'dir. Bu tedaviden 36 saat sonra Faktör VIII'e karşı olan antikorların %95'i serumdan kaybolmaktadır (1).

5-Otoimmün hastalıkların patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen patojenlerin nötralizasyonu

Yüksek doz IV Ig değişken bölgeler ile ilişkiye girebilme özelliği sadece otoantikörler ile sınırlı değildir. Otoimmün hastalıkların oluşmasında fonksiyonel olarak önemli moleküller (örneğin; CD4, lökosit antijenleri, T hücre reseptörleri, patogenezele ilişkili enfeksiyöz ajanlar ve süperantijenler) ile de benzer etkileşimlere girer.

IV Ig'in IgG dışında eser miktarda içerdiği diğer moleküllerin de immünregülasyonda önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Çözünebilir CD4, CD8, HLA class 1 ve class 2 membran determinantları gibi bir takım maddelerin T hücreleri veya antijen sunan hücrelerle iletişime girdiği ve böylece T hücre modülasyonu yaptığı düşünülmektedir. Ek olarak lenfosit yüzey determinantlarına karşı da antikor içeren IV Ig, CD5, CD4 ve HLA determinantlarına karşı da immün regülatuar etki etmektedir.

İntravenöz immünglobulinlerin yan etkileri

IV Ig tedavisinin yan etkileri genellikle hafiftir ve kendi kendini sınırlayıcıdır. Sıklıkla infüzyonun başlangıcından 30-60 dakika sonra başlar. Bunlar; "flushing", kas ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, soğuk algınlığı, bel ağrısı, göğüste sıkışma hissi, "wheezing", kan basıncı değişiklikleri ve taşikardiyi içerir (2,8). Bu reaksiyonların Ig agregatlarına, antijen antikor kompleksini takiben oluşan kompleman aktivasyonuna veya preparatın hazırlanması sırasında kullanılan karbonhidratlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu etkiler infüzyonun yavaşlatılması veya durdurulması ile kolayca kontrol altına alınabilir. İnfüzyondan önce antihistaminik ve kortikosteroid kullanımının da yararlı olduğu bildirilmektedir (2).

Özellikle IgA eksikliği olan hastalarda anaflaksi gibi nadir yan etkiler görülebilir. Bununla birlikte IV Ig kullanımından önce IgA eksikliği tespit edilmelidir.

Hematolojik komplikasyon olarak; Coombs (+) hemolitik anemi ve geçici nötropeniler bildirilmiştir (9,10).

Renal komplikasyon olarak; akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir (11). Bu komplikasyonun proksimal tübül hasarına bağlı geri dönüşümlü bir olay olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hastalarda plazma viskozitesinde artma ve koagulan aktiviteye yatkınlık da tespit edilmemiştir.

Nörolojik komplikasyon olarak; infüzyondan 7-10 gün sonra çok nadiren aseptik menenjit oluşabilir (2). Genellikle tamamen düzelen bu komplikasyonun mekanizması bilinmemektedir.

İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi Öncesi Değerlendirme

IV Ig tedavisi öncesi tedavi alacak hastaların bazı kontrollerden geçmesi gereklidir. Öncelikle hasta tedavi hakkında bilgilendirilmeli ve onay alınmalıdır. Tedavi öncesi karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve hepatit antijen ve antikorlarına bakılmalıdır. IgA eksikliğini ekarte etmek için Ig düzeyleri ölçülmeli ve eğer IgA antikorları bulunamazsa anti-IgA antikorları taranmalıdır. Böbrek yetmezliği komplikasyonunu önlemek için RF ve kryoglobulinemi ekarte etmek gerekir. Tedavi sonrası ile karşılaştırmak için tedavi öncesi laboratuvar, klinik ve fotoğraflık veriler kaydedilmelidir. Hepatitis G gibi enfeksiyöz ajanların geçişini açıklamak üzere serum örneği saklanmalıdır.

Dermatolojide IV Ig'in kullanıldığı bildirilen hastalıklar şunlardır:

1. Dermatomiyozit
2. Pemfigus Vulgaris ve Pemfigus Folioseus
3. Büllöz Pemfigoid
4. Akiz Epidermolizis Büllöza
5. Atopik dermatit
6. Eritema Multifforme

7. Kronik Ürtiker
8. Kawasaki Hastalığı
9. Gestasyonel Pemfigoid
10. Pyoderma Gangrenosum

Dermatomiyozit

Dermatolojik hastalıklar içerisinde IV Ig tedavisi kullanımının en çok çalışıldığı hastalık dermatomiyozittir (12-16). Dermatomiyozit ve polimiyozit immün mekanizmalar aracılığıyla oluşan inflamatuvar miyopatilerdir. Dermatomiyozitte komplemanın membran atak kompleksinin hem deri hem de kas inflamasyonundan sorumlu olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Hastalarda histidil transfer RNA sentetaza karşı oluşmuş otoantikorlar olan Jo-1 otoantikorları tespit edilmektedir. Dermatomiyozit; komplemanın C5b-9 membran atak kompleksi aracılığı ile oluşan intramuskuler mikroanjiopatinin neden olduğu kapillerlerin kaybı, kas iskemisi, kas fibrillerinin nekrozu ve perifasikuler atrofi ile giden klinik bir antitedir. Tedavi; iskelet kası ve derideki inflamasyonun kontrolü ve nekrozun önlenmesine yöneliktir. Tedavi seçenekleri; 1- Tek başına steroidler veya azotiyoprin, siklofosamid, metoteksat, siklosporin gibi immünsupresif ajanlar ile kombinasyonu, 2- Plazmaferez, 3- Total vücut irradyasyonunu içerir. Ancak pek çok hasta bütün tedavi seçeneklerine direnç gösterebilmektedir. Ayrıca bu ajanların hiçbiri tamamen etkili olmayıp hepsinin ciddi yan etkileri bulunmaktadır.

Dermatomiyozitte güvenli ve etkili bir tedavi ajanı olarak IV Ig kullanımı ile ilgili bir tane kontrollü çalışma bulunmaktadır; 1993 yılında Dalakas ve arkadaşlarının 15 dermatomiyozitli hasta üzerinde yaptıkları çift-kör plasebo kontrollü çalışmada IV Ig'in etkinliği araştırılmıştır (12). Üç ay boyunca aylık 2g/kg dozdan IV Ig iki eşit doza bölünerek iki gün infüze edilmiştir. Tüm hastalar yanı sıra günlük 25 mg prednisolone, bazıları ise metoteksat, azotiyoprin ve siklofosamid almaya devam etmişlerdir. IV Ig alan hastalarda, üç ay sonunda plasebo alanlara göre; kas gücü ve nöromuskuler semptomlarda belirgin iyileşme, deri bulgularında kayda değer düzelme, kas biyopsilerinde inflamasyonda azalma, serum kreatinin kinaz

seviyelerinde anlamlı düşme saptanmıştır. Çalışma sonucuna göre yüksek doz IV Ig kullanımının dermatomiyozit tedavisinde etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir.

Dermatomiyozit için yapılan diğer araştırmalar; kontrolsüz çalışmaları içermektedir (13-15). Bu çalışmalarda tedavi öncesi süre ve tedavi dozları, eş zamanlı uygulanan steroid ve immünsupresan ilaçların doz ve kullanım şekilleri farklı olup, standart bir rejim bulunmamaktadır. Yine bazı çalışmalarda IV Ig tedavisine daha az cevap verdiği bilinen polimiyozit de dahil edilmiştir (14,15). Bu veriler ışığında dermatomiyozitte IV Ig kullanımında 2 ayda %80, 4 ayda maksimum tedavi etkinliği bildirilmektedir. Sonuçlar cesaret verici olmakla birlikte tedavi sadece birkaç hastada uzun dönemde etkili olmuştur. Hastaların büyük bir kısmı tekrarlayan infüzyonunlara ihtiyaç duymuşlardır.

IV Ig tedavisinin bir başka anlamı da kullanılan steroid ve immünsupresan ilaç dozlarının azaltılmasına imkan vermesidir. Ayrıca yüksek doz IV Ig infüzyonu diğer tedavi ajanlarına destek tedavisi olarak kullanıldığında tedaviye yanıt oranları belirgin olarak yüksek bulunmuştur (12).

Juvenil dermatomiyozitte IV Ig kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sampson ve arkadaşları (16) tedaviye dirençli olan, ayrıca steroid ve immün supresanlara bağlı şiddetli yan etkiler gelişen 9 juvenil dermatomiyozitli hastaya 4-10 hafta arasında değişen sıklıkta 2g/kg/gün dozunda 3 gün IV Ig infüzyonları yapmışlardır. Hastalar yanı sıra değişik dozlarda prednizolon, azotiyoprin ve siklosporin almaya devam etmişlerdir. Hastaların tamamında klinik iyileşme saptanmış olup, kullanılan steroid ve immünsupresan dozlarının azaltıldığı bildirilmiştir.

Pemfigus Vulgaris

Pemfigus vulgaris çok sayıda klinik varyantları olan tedavisi zor otoimmün büllöz bir hastalıktır. Epitelyal intersellüler ara maddeye karşı gelişen otoantikorlar tespit edilmesine rağmen etyoloji tam olarak bilinmemektedir. Tedavi genellikle otoantikorları azaltmayı amaçlayan steroid ve immünsupresan kullanımını içerir. İmmünsupresan ajanlar olarak azotiyoprin, dapson, klorambusil,

siklofosfamid, metotreksat kullanılır. Yeni tedaviler siklosporin A ve PGE₂'yi içermektedir. Otoantikörlerin azaltılmasına yönelik olarak plazmaferez ve ekstrakorporial fotokemoterapi kullanılmaktadır. Bütün bu immünsupresan ve steroidlerin yan etkilerini azaltmak amacı ile IV Ig kullanımı gündeme gelmiştir.

Litaratürde 9'u Pemfigus vulgaris'li 1'i Pemfigus Foliaseuslu toplam 10 hasta üzerinde yüksek doz IV Ig etkinliği araştırılmıştır (17-19). Çalışmalar kontrolsüz çalışmalar ve vaka sunumlarından ibaret olup hastaların, 7'sinin düzeldiği, 2'sinde klinik değişikliğin olmadığı ve 1'inde de hastalığın progresyon gösterdiği gözlenmiştir. 1989 yılında Tappenier ve arkadaşlarının (17) üç pemfigus vulgaris'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada IV Ig ile birlikte destekleyici herhangi bir tedavi ajanı kullanılmamış ve IV Ig'in tedavide etkisiz olduğu bildirilmiştir. Daha sonra 1990 yılında Humbert ve arkadaşları (18) tedaviye dirençli pemfigus vulgarisli bir hastada intravenöz immünglobulinin başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada steroid, azotiyoprin, parenteral altın, plazmaferez, dapson ve siklofosfamid gibi bilinen tedavi ajanlarına dirençli 12 yıllık pemfigus vulgarisli hastaya IV Ig infüzyonu başlanmıştır. Günlük 70 mg Prednizolon ile birlikte, her ay 0.4 g/kg dozdan 3 gün, toplam 6 ay olarak uygulanan tedavi ile, 4. kürde kullanılan steroid dozunun düştüğü ve hastalığın 10 ay stabil seyrettiği gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda IV Ig'in bilinen tedavi ajanları ile birlikte kullanıldığında pemfigus vulgaris tedavisinde etkili bir tedavi ajanı olduğu ve kullanılan steroid dozunun azaltılabildiği savunulmuştur.

1996 yılında Bewley ve arkadaşları (19) prednizolon, azotiyoprin, metotreksat, dapson, minosiklin, siklofosfamid, siklosporin, plazmaferez uyguladıkları fakat klinik iyileşme elde edemedikleri pemfigus vulgarisli bir vakada IV Ig ile başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Bu vakada aylık dexametazon ve siklofosfamid pulse tedaviye ek olarak, her ay 39 gr IV Ig 5 gün uygulanmış, 2 ay sonra belirgin klinik iyileşme ve indirek immün floresanda antikor seviyelerinde düşme tespit etmişlerdir. Hastanın tedavisine 2 yıl boyunca her ay 39 gr dozunda 3 gün IV Ig infüzyonuna devam

edildiğinde aylık dexametazon dozunda düşme yapılabildiği gibi ve otoantikör seviyelerinin de tespit edilemeyecek düzeye indiği gözlenmiştir.

Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid, tedavide yüksek doz steroid, immünsupresan ve plazmaferezin kullanıldığı şiddetli otoimmün bir hastalıktır. Büllöz pemfigoidde IV Ig kullanımı ile ilgili en geniş çalışma Godard ve arkadaşlarının (20) 1985 yılında yaptığı 11 vakayı içeren serileridir. Bu seride 9 hastaya 0.4 g/kg dozunda, 2 hastaya 0.1 ve 0.3 g/kg dozunda 5 gün IV Ig infüzyonu yapılmıştır. Bu çalışmada dokuz hasta ek tedavi almamış olup, diğer 2 hastada ise düşük doz oral prednizolon tedavisi uygulanmıştır. İki düşük doz alan 3 hastada hiçbir düzelmeye saptanmamasına karşın, diğer 8 hastada dramatik ve hızlı düzelmeye izlenmiştir. Klinik olarak kaşıntıların azalma, eritematöz ve ürtikeriyal lezyonlarda kaybolma, yeni bül oluşumunda azalma saptanmıştır. Ancak bu düzelmeler geçici olmuş, 1 hasta hariç tümünde 2 hafta içinde yeni bül gelişimi gözlenmiştir. Çalışma sonucuna göre IV Ig'in büllöz pemfigoidde kullanımının etkili fakat iyileşmelerinin geçici olduğu bildirilmiştir.

Akkiz Epidermolizis Bülloza

Akkiz epidermolizis bülloza, deri ve müköz membranların otoimmün büllöz bir hastalığıdır. Basal membran proteinlerinden anchoring fibrillerin major yapı taşı olan tip VII kollejenin aminoterminal nonkollojenöz domainindeki çok sayıdaki epitoplara karşı oluşmuş otoantikörlere bağlı gelişen bir hastalıktır. 1993 yılında Meier ve arkadaşları (21) prednizolon, siklosporin, dapson ve plazmaferez tedavisine cevap vermeyen 6 yıldır akkiz epidermolizis bülloza tanısı ile izlenen 16 yaşındaki bir hastada IV Ig tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır. Hastaya siklosporin ve prednizolon tedavisine ek olarak 2 haftada bir 0.4g/kg dozunda 4 günlük IV Ig infüzyonu yapılmış ve 4 kür sonra klinik iyileşme ile birlikte serumdaki otoantikörlerin titresinde azalma tespit edilmiştir. Bu olgu sunumunun sonucunda yüksek doz IV Ig'in prednizolon ve immünsupresan tedavilere yardımcı olarak kullanımının, hastalığın kontrolünde başarılı olduğu bildirilmiştir.

1996 yılında Kofler ve arkadaşlarının olgu sunumlarında (22) ise Meier ve arkadaşlarının çalışmasının aksine düşük doz IV Ig ile de akiz epidermolizis büllozada başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Yedi yıldır akiz epidermolizis bülloza tanısı ile izlenen ve steroid, azotiyoprin, klorambusil, plazmaferez, siklofosfamid, siklosporin A ve kolşisin tedavilerine dirençli hastalarına düşük doz IV Ig uygulamışlardır. Hastaya düşük doz prednizolon ile birlikte 40 mg/kg dozundan 5 günlük tedavi uygulanmış ve 3-4 haftada bir tekrarlanarak toplam 7 kür verilmiştir. 4. Kürden sonra yeni bül oluşumu olmamış ve mukokutanöz lezyonlarda iyileşme başlamış, 1 yıl sonra prednizolon kesilmiş ve infüzyonun sıklığı 6 haftada bir indirilmiştir. 6 ay sonra hasta tamamen düzelmiş ve 10 ay boyunca hastalığın tamamen stabil kaldığı izlenmiştir.

Eritema Multiforme

Litaratürde rekürren eritema multiforme tedavisinde alternatif olarak IV Ig uygulanabileceğini bildiren tek bir çalışma mevcuttur. Schofield ve arkadaşlarının (23) 1993 yılında bildirilen bu çalışmada 13 hastaya aylık 750 mg immünglobulin intramuskuler olarak uygulanmıştır. Çalışma sonunda, 11 hastada hastalığın baskılandığı ve bunların birisinde de tedavinin kesilmesini takiben nüksün olmadığı izlenmiş, uzun dönem takipte ise hastanın 7 yıl remisyonunda kaldığı bildirilmiştir.

Atopik Dermatit

1998 yılında Wakim ve arkadaşlarının (24) atopik dermatitli ve hiperimmünglobulin E sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmalarında IV Ig'in etkinliği araştırılmıştır. IV Ig tedavisi 10 hastaya günlük 2g/kg dozdan ayda bir toplam 7 kür uygulanmış, çalışma 9 hastada tamamlanabilmiştir. Bu hastaların 6'sında deri değişikliklerinde hafif iyileşme olduğu, 2'sinde değişiklik olmadığı, 1 hastada ise hastalığın ilerleme gösterdiği izlenmiştir. Tedavi sırasında ortalama prednizolon dozu tedavi öncesine göre bir miktar azaltılmıştır. Pulmoner fonksiyonları kötü olan 3 hastada hafif bir düzelme izlenmiş, fakat takiplerde başlangıç değerlerine döndüğü saptanmıştır. Bu çalışmanın

sonucunda atopik dermatitli hastalarda IV Ig tedavisinin belirgin bir klinik fayda sağlamadığı, IgE seviyelerinde belirgin bir azalma olmadığı sonucuna varılmıştır.

Kronik Ürtiker

Yapılan çalışmalar kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %30'unda etyopatogeneze histamin salgılayan otoantikorların rol oynadığını göstermektedir. O'Donnald ve arkadaşlarının (8) 1998 yılında yaptıkları çalışmada konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen 10 şiddetli otoimmün kronik ürtiker hastasına; 5 gün boyunca 0.4g/kg/gün dozunda IV Ig tedavisi verilmiştir. Bu hastaların 9'unda klinik fayda sağlanmış, 3 yıllık takipler sonucunda, 3'ünde tam remisyon, 2'sinde geçici tam remisyon sağlanmış, diğer 4 hastada ise tedavinin bitimini takiben semptomların tekrarladığı gözlenmiştir. Çalışma sonucunda IV Ig tedavisinin histamin salgılayan otoantikorlar ile birliktelik gösteren kronik ürtikerli hastalarda etkili olabileceği belirtilmektedir.

Kawasaki Hastalığı

Akut multisistemik bir vaskülit olan Kawasaki hastalığı, bebekler ve 5 yaş altı çocukları etkiler. Etiyolojisi bilinmemektedir. Hastalığın akut fazında; yardımcı T hücreleri ve monositlerde artış, baskılayıcı T hücrelerinde azalma ve belirgin poliklonal B hücre aktivasyonu mevcuttur. IL-1, TNF alfa, IFN gama ve IL-6 seviyeleri yüksektir. Ayrıca bu sitokinler ile uyarılmış endotelial hücreler üzerine sitotoksik etkili dolaşan antikorlar mevcuttur. 1987 yılında Leung ve arkadaşlarının (25) Kawasaki hastaları üzerine yaptıkları çalışmada, 4 gün boyunca IV Ig ve aspirin kombinasyonu ile tedavi ettikleri hastalarda; aktive yardımcı T hücrelerinde belirgin azalma, baskılayıcı T hücrelerinde artış ve spontan IgM ve IgG üretiminde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Gestasyonel Pemfigoid

Gebeliğe spesifik otoimmün bülöz bir hastalık olan gestasyonel pemfigoid, sıklıkla ikinci ya da üçüncü trimesterde izlenmekte ve post partum dönemde kısa sürede kaybolmaktadır. Ancak bazen hastalık devam edip bülöz pemfigoide dönüşebil-

mektedir. Hern ve ark. gestasyonel pemfigoidli bir olguda siklosporine ek olarak IV Ig kullanımının tedavideki etkinliğini bildirmişlerdir (26).

Pyoderma Gangrenozum

Nötrofil fonksiyon bozukluğu ve CD4 hücrelerinde azalma gibi etyopatogenezdeki immünolojik defektlerin ortaya konulduğu pyoderma gangrenozumun tedavisinde son yıllarda IV Ig denemeye ve başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır (27,28).

KAYNAKLAR

- 1- Imbach P, d'Apuzo V, Baumgartner C. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-30.
- 2- Jolles S, Hughes J, Whittaker S. Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 1998; 134:80-6.
- 3- Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001 44:1010-24.
- 4- Colsky AS. Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory dermatoses. A review of proposed mechanisms of action and therapeutic applications. *Dermatol Clin* 2000; 18:447-57.
- 5- Goodman JW, Parslow TG. Immunglobulin proteins. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Basic and Clinical Immunology*, 8th ed. California, Appleton and Lange, 1994:66-80.
- 6- Mouthon L, Kaveri SV, Spalter SH, Lacroix-Desmazes S, Lefranc C, Desai R, et al. Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune mediated diseases. *Clin Exp Immunol* 1996;104 (suppl1):35-43.
- 7- Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100:151-7.
- 8- O'Dannell BF, Barr RM, Kobza Black A, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138;101-6.
- 9- Comenzo RL, Malachowiski ME, Meissner HC, Fulton DR, Berkman EM. Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation, and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 120:926-8.
- 10- Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newson-Davis J. Hemolysis after high dose intravenous Ig. *Blood* 1993; 82:3789.
- 11- Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol*. 1993; 50:137-9.
- 12- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329:1993-2000.
- 13- Land BA, Laxer RM, Murphy G, Silverman ED, Roifman CM. Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am J Med* 1991; 91: 169-72.
- 14- Cherin P, Piette JC, Wechsler B, Bletry O, Ziza JM, Leraki R, et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis.: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994; 21:1092-7.
- 15- Cherin P, Herson S, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Coutellier A, et al. Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med* 1991; 91:162-8.
- 16- Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis- four year review of nine cases. *Arch Dis Child* 1995; 72:25-8.
- 17- Tappeiner G, Steiner A. High-dosage intravenous gamma globulin: therapeutic failure in pemphigus and pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20:684-5.
- 18- Humbert P, Derancourt C, Aubin F, Agache P. Effects of intravenous immunoglobulin in pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 22:236.
- 19- Bewley AP, Keefe M. Successful treatment of pemphigus vulgaris by pulsed intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Dermatol* 1996; 135:128-9.
- 20- Godart W, Roujeau JC, Guillot B, Andre C, Rifle G. Bullous pemphigoid and intravenous gammaglobulin. *Ann Intern Med* 1985; 103:964-5.
- 21- Meier F, Sonnichsen K, Schaumburg LG, Dopfer R, Rassner G. Epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29:334-7.
- 22- Kofler H, Wambacher B, Topar G, Weinlich G, Schuller G, Hintner H, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in therapy – resistant epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36:331-5.
- 23- Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: Clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol*. 1993;128:542-5.
- 24- Wakim M, Alazart M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High-dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81:153-8.

- 25- Leung DY, Desbonnet CR, Newburger JW, Geha RS. Reversal of lymphocyte activation in vitro in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. J Clin Invest 1987;79:468-72.
- 26- Hern S, Harman K, Bhogal BS, Black MM. A severe persistent case of pemphigoid gestationis treated with intravenous immunoglobulins and cyclosporin. Clin Exp Dermatol 1998;23:185-8.
- 27- Dirschka T, Kastner U, Behrens S, Altmeyer P. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous human immunoglobulin. J Am Acad Dermatol. 1998;39:789-90.

- 28- Gupta AK, Shear NH, Sauder DN. Efficacy of human intravenous immune globulin in pyoderma gangrenosum. J Am Acad Dermatol 1995;32:140-2.

Geliş Tarihi: 12.06.2001

Yazışma Adresi: Dr.Aslı AYTEKİN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, İbni Sina Hastanesi
Samanpazarı, ANKARA