

Konvansiyonel Tedavilere Dirençli, Ülseratif Kolitle İlişkili İnflksimaba Hızlı Yanıt Veren Bir Piyoderma Gangrenozum Olgusu

Uzm. Dr. Zekayi KUTLUBAY¹, Dr. Tuba ZARA¹, Doç. Dr. Burhan ENGİN¹, Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN¹

¹İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Konvansiyonel Tedavilere Dirençli, Ülseratif Kolitle İlişkili, İnflksimaba Hızlı Yanıt Veren Bir Piyoderma Gangrenozum Olgusu

Piyoderma gangrenozum nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, dermiste nötrofilik infiltrasyonla ve doku destrüksiyonu ile karakterize infeksiyöz olmayan nötrofilik bir dermatozdur. Piyoderma gangrenozumun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak patogenezinde nötrofil kemotaksisi veya reaktivitesinde bozulmanın, anormal immün reaktivitenin ve akut inflamasyonun erken döneminde polimorfonükleer hücrelerden salınan ve güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın rolü olduğu düşünülmektedir. Piyoderma gangrenozumun sistemik tedavisinin temelini immünosupresyon oluşturur. Bu amaçla oral kortikosteroidler, siklosporin, azatiyoprin, metotreksat, siklofosfamid, talidomid, mikofenolat mofetil ve klorambusil gibi bazı immünomodülatör ajanlar kullanılmaktadır. Hastaya günlük 80 mg metilprednizolon (yaklaşık 7 aylık sürede 12 mg'a kademeli olarak inildi), bir ay günlük 100 mg dapson, bir ay siklosporin ve beş ay günlük 150 mg azatiyoprin uygulandı. Olgumuza inflksimab tedavisini 5 mg/kg (400 mg) şeklinde 0, 2. ve 6. haftalarda uyguladık. 3x4 cm boyutlarında olan ülser lezyon ikinci dozdan sonra tamamen iyileşti. Sunduğumuz olgu, konvansiyonel tedavilere dirençli piyoderma gangrenozumda inflksimab kullanımının etkili ve güvenli alternatif bir tedavi olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflksimab, piyoderma gangrenozum, ülseratif kolit

ABSTRACT

A Case Of Pyoderma Gangrenosum Associated With Ulcerative Colitis, Refractory To Conventional Therapies, and Rapidly Responsive To Infliximab Therapy

Pyoderma gangrenosum is a rare, non-infectious neutrophilic dermatose of unknown etiology characterized by tissue destruction and neutrophilic infiltration of the dermis. The pathogenesis is not fully understood but it is thought that impaired neutrophil chemotaxis or reactivation, abnormal immunoreactivity or the role of TNF-alpha which is a strong proinflammatory cytokine secreted by polymorphonuclear cells in early stage of acute inflammation. The main systemic treatment is immunosuppressive treatment in pyoderma gangrenosum. For this reason, some immunomodulatory agents such as oral corticosteroids, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, thalidomide, mycophenolate mofetil and chlorambucil have been used. Our patient was treated with methylprednisolone (80 mg daily, the dosage was decreased to 12 mg about 7-months period gradually), dapson (100 mg daily for a month), cyclosporine (for a month) and azathioprine (150 mg daily for five months). Then our patient received an infusion of infliximab 5mg/kg (400 mg in total) at weeks 0, 2, and 6. The ulcerated lesion, which was 3x4 cm in size, was completely healed after the second dose. The present case supports that infliximab may be an effective and safe alternative treatment in pyoderma gangrenosum refractory to conventional therapies.

Key Words: Infliximab, pyoderma gangrenosum, ulcerative colitis

Giriş

Piyoderma gangrenozum nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, dermiste nötrofilik infiltrasyonla ve doku destrüksiyonu ile karakterize infeksiyöz olmayan nötrofilik bir dermatozdur (1). Klinik olarak ülseratif, püstüler, büllöz ve vejetatif olmak üzere dört tipi vardır. Klasik (ülseratif) piyoderma gangrenozum ağrılı nodül veya püstül şeklinde başlayıp gittikçe genişleyen etrafında mor, kabarıklık kenarı olan, tabanı nekrotik, pürülan materyalle kaplı ülserle karakterizedir (2). Hastaların yaklaşık yarısında inflamatuvar barsak hastalığı, artrit, hematolojik maligniteler ve monoklonal gamopati gibi altta yatan sistemik bir hastalık mevcuttur (3). Tanı klinik prezentasyon ve diğer kutanöz ülser

nedenlerinin ekarte edilmesi ile konulur (2).

Burada sistemik metilprednizolon, azatiyoprin, dapson ve siklosporin tedavilerine dirençli olup inflksimab tedavisine hızlı yanıt veren ülseratif kolite eşlik eden piyoderma gangrenozum vakası sunulmaktadır.

Olgu

55 yaşında kadın hasta, Mayıs 2011'de sağ gluteal bölge medialinde bir haftadır mevcut olan ağrılı ülser nedeniyle polikliniğimize başvurdu (Resim 1). Lezyon papül şeklinde başlayıp ülser dönüşmüş ve hızlı bir şekilde genişlemiş. Hasta 2009 yılı Ekim ayında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji servisinde sol meme, üst ve alt ekstremitelerde ülse-

NOT: Bu olgu sunumu 2012 yılında Gaziantep'te yapılan 24. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Dermatoz 2012 ; 3(4) : 141-143.

re lezyonlar nedeniyle piyoderma gangrenozum tanısıyla izlenmiş ve sistemik metilprednizolon ve dapson tedavisi ile lezyonları gerilemiş. O dönemde ishal şikayeti de olan hastaya gastroenteroloji tarafından ülseratif kolit tanısı konulup mesalazin tablet 500mg 3x2/gün başlanmış. Dermatolojik muayenesinde sağ gluteal bölge medialinde 3x4cm çapında, akıntılı, üzeri fibrinli net sınırlı, etrafında mor halo bulunan ülser lezyon (Resim 2); sol memede, sağ ayak dorsal kısmında atrofik, beyazımsı renkte sikatris dokusu saptandı. Sistemik muayenede patolojik bir bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinden, lökosit: 5080/mm³, hemoglobin: 11.9 g/dl, eritrosit sedimentasyon hızı: 51 mm/saat, CRP: 62 mg/dl, AST: 15 U/L, ALT: 12 U/L, üre: 50 mg/dl, kreatinin: 1 mg/dl olarak tespit edildi. Histopatolojik incelemede epidermis ve üst dermiste nekroz, nötrofil polimorf ve nüve kırıntılı içeren eksüda, derin dermis ve subkutan yağ dokusunda nötrofil polimorf tan zengin lenfosit ve histiyosit de içeren yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu, damar proliferasyonu, damar duvarlarında fibrinoid madde varlığı, seyrek ekstrasvaze eritrosit, yoğun fibroblastik aktivite artışı ve fibrozis saptandı. Yara sü-rüntü kültüründe; mikst bakteriyel üreme hastane flora kontaminasyonu olarak değerlendirildi. Gastroenteroloji ile konsülte edilen hastanın yapılan kolonoskopisi remisyonda ülseratif kolitle uyumlu geldi. Klinik ve histopatolojik bulgularla hastaya ülseratif kolitle birliktelik gösteren piyoderma gangrenozum tanısı konuldu.

Hastaya sistemik metilprednizolon 80 mg/gün (1 mg/kg/gün), dapson 100 mg/gün ve haftada iki kez yerel ozon tedavisi başlandı. Ellerde uyuşma şikayeti olan hastanın dapson tedavisi 36. gününde kesildi. Metilprednizolon dozu kademeli olarak azaltılarak 52 gün sonra 32 mg/gün'e düşürüldü. Ülserde yeterli iyileşme sağlanamadığı için metilprednizolon tedavisine siklosporin 225 mg/gün eklendi (Resim 3), 14 gün verilip 200 mg/gün'e düşürüldü ve 17 gün süreyle verildi, potasyum yükseklği nedeniyle kesildi. Gastroenterolojinin de önerisiyle metilprednizolon tedavisine azatiyoprin 150 mg/gün eklendi. Metilprednizolon 32 mg/gün 22 gün, 24 mg/gün 39 gün, 16 mg/gün 36 gün verilip 12 mg/gün'e düşürüldü. Azatiyoprin 150 mg/gün (156 gün) ve metilprednizolon 12 mg/gün (67 gün) tedavisiyle lezyonunda gerileme olmayan hastanın metilprednizolon ve azatiyoprin tedavisi kesildi (Resim 4). Hastaya infliksimab 400 mg (5 mg/kg) 0., 2. (Resim 5) ve 6. haftalarda (Resim 6) toplam üç kez verildi, lezyon tamamen gerileyince infliksimab

kesilerek hasta tedavisiz takibe alındı, 7 aylık takip süresinde hastada nüks veya yeni bir lezyon oluşumu gözlenmedi (Resim 7).

Tartışma

Piyoderma gangrenozumun en sık ilişkili olduğu durum yaklaşık %30'luk oranla inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. Bununla birlikte piyoderma gangrenozum Crohn hastalarının %1'inde ve ülseratif kolit hastalarının %3-5'inde görülür. Ülseratif kolitin klinik aktivasyonu ile piyoderma gangrenozum arasında ilişki bulunamamıştır (4). Bizim hastamızda ülseratif kolit klinik olarak remisyondaydı.

Piyoderma gangrenozumun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak patogenezinde nötrofil kemotaksisi veya reaktivitesinde bozulmanın, anormal immün reaktivitenin ve derideki antijenlerle çapraz reaksiyona giren otoantikörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (1). Akut inflamasyonun erken döneminde polimorfonükleer hücrelerden salınan ve güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın piyoderma gangrenozumu da içeren nötrofilik dermatozların patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (5). TNF- α başlıca aktive monosit ve makrofajlardan salınırken nötrofiller, dermal mast hücreleri, keratinositler, aktive T hücreleri ve Langerhans hücreleri ve melanositlerde de üretilebilir. TNF- α interlökin 1 ve lökotrien üretimi, nötrofil migrasyonu ve aktivasyonunu artırarak inflamasyonu artırır (6). Piyoderma gangrenozumun sistemik tedavisinin temelini immüno-supresyon oluşturur. Bu amaçla en sık oral kortikosteroidler kullanılır. Bunun dışında siklosporin, azatiyoprin, metotreksat, siklofosamid, talidomid, mikofenolat mofetil ve klorambusil gibi bazı immünomodülatör ajanlar da kullanılmaktadır (2, 7). Bizim hastamızda sistemik metilprednizolon ile sırasıyla dapson, siklosporin ve azatiyoprin kombinasyonları kullanıldı ancak lezyonda gerileme olmadı. TNF- α inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle infliksimab tedavisine olumlu yanıt veren inflamatuvar barsak hastalıklarıyla ilişkili veya ilişkisiz piyoderma gangrenozum olguları bildirilmiştir (4, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Infliksimab TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş şimerik monoklonal IgG



Resim 1.

Resim 2.

Resim 3.

Resim 4.

Resim 5.

Resim 6.

Resim 7.

Resim 1. Sağ gluteal bölge medialinde bir haftadır mevcut olan ağrılı ülser lezyon.

Resim 2. Etrafında mor halo bulunan ülser lezyon.

Resim 3. Ülsere iyileşme bulguları saptanmadı.

Resim 4. Ülserin çapında minimal bir azalma mevcut.

Resim 5. İnfliksimab tedavisine dramatik bir yanıt var.

Resim 6. İnfliksimab tedavisinin altıncı haftasındaki görünüm.

Resim 7. Tedavi kesildikten 7 ay sonraki lezyonun durumu.

antikorudur. FDA tarafından romatoid artrit, psoriatik artrit ve tedaviye dirençli Crohn hastalığı için onay almıştır (1).

Konvansiyonel tedavilere dirençli piyoderma gangrenozumda kullanılan infliksimab tedavisinde indüksiyon ve idame doz sayısı konusunda ortak bir görüş yoktur. Biz hastamıza infliksimab tedavisini 5 mg/kg şeklinde 0, 2 ve 6 haftalarda uyguladık. Birinci uygulamadan sonra ülser çapında belirgin bir küçülme oldu, ikinci uygulamadan sonra lezyonda tama yakın bir iyileşme görüldü (Resim 6). Hastanın metilprednizolon tedavisi infliksimab başlanmadan önce kesilmişti. Ülseratif kolit nedeniyle mesalazin 500 mg 3x2/gün alan hastanın 7 aylık takibinde aynı yerde nüks veya yeni bir lezyon oluşumu gözlenmedi. Bizim olgumuza benzer şekilde bildirilen bir olguda da infliksimab 3 doz verilmiş (0, 2, 6. haftalarda) ancak bu arada steroid verilme-ye devam edilmiş ve infliksimab üçüncü dozdan sonra steroidle birlikte kesilip azatiyoprinle devam edilmiştir (12). Bizim hastamız mesalazin dışında herhangi bir immünosüpresif bir ilaç almamaktadır. Bildirilen başka bir inaktif ülseratif kolite eşlik eden piyoderma gangrenozum olgusunda, sistemik metilprednizolon, azatiyoprin, siklosporin tedavilerine dirençli hastaya infliksimab 5 mg/kg şeklinde 11 doz uygulanmış lezyon gerilemiş ancak infliksimabın 5. dozundan sonra tedaviye metotrekstat 25 mg/hafta eklenmiştir (4). Bildirilen bu iki vakadan farklı olarak biz hastamıza infliksimabı tekli tedavi olarak verdik ve infliksimabı kestikten sonra da hastaya ülseratif kolit için aldığı mesalazin dışında herhangi bir tedavi verilmedi.

Sonuç olarak; TNF- α blokörlerinin kullanıma girmesiyle piyoderma gangrenozumda tedavi alternatifleri artmıştır. Sunduğumuz olgu konvansiyonel tedavilere dirençli, ülseratif kolitle ilişkili piyoderma gangrenozumda infliksimab kullanımının etkili ve güvenli alternatif bir tedavi olabileceğini desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Powell FC, Hackett BC. Piyoderma Gangrenozum. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. 7. Baskı. New York, McGraw-Hill Companies, 2008; 296-302.

2. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Piyoderma gangrenozum: an updated review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 1008-1017.

3. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and the treatment of piyoderma gangrenozum. BMJ 2006; 333: 181-184.

4. Ermis F, Ozdil S, Akyüz F, Pınarbasi B, Mungan Z. Piyoderma Gangrenozum Treated with Infliximab in Inactive Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2008; 14: 1611-1613.

5. Mimouni D, Anhalt GJ, Kouba DJ, Nousari HC. Infliximab for peristomal piyoderma gangrenozum. Br J Dermatol 2003; 148: 813-816.

6. Hewitt D, Tait C. Use of infliximab in piyoderma gangrenozum. Australas J Dermatol 2007; 48: 95-98.

7. Baglieri F, Scuderi G. Therapeutic hotline. Infliximab for treatment of resistant piyoderma gangrenozum associated with ulcerative colitis and psoriasis. A case report. Dermatol Ther 2010; 23: 541-543.

8. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A ve ark. Infliximab for the treatment of piyoderma gangrenozum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Gut 2006; 55: 505-509.

9. Adışen E, Öztaş M, Gürer MA. Treatment of Idiopathic Piyoderma Gangrenozum with Infliximab: Induction Dosing Regimen or On-Demand Therapy? Dermatology 2008; 216: 163-165.

10. Juillerat P, Christen-Zach S, Troillet FX, Gallot-Lavallee S, Pannizon RG, Michetti P. Infliximab for the Treatment of Disseminated Piyoderma Gangrenozum Associated with Ulcerative Colitis. Dermatology 2007; 215: 245-251.

11. Sapienza MS, Cohen S, Dimarino AJ. Treatment of Piyoderma Gangrenozum with Infliximab in Crohn's Disease. Dig Dis Sci 2004; 49: 1454-1457.

12. De la Morena F, Martin L, Gisbert JP, Fernandez Herrera J, Goiriz R. Refractory and Infected Piyoderma Gangrenozum in a Patient With Ulcerative Colitis: Response to Infliximab. Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 509-510.



aellas

Aellas™ Skin Renaval Platform Kimyasal peelingte yeni bir devir

- Uygulamaya hazır ürünler
- Tedavi sırasında kolay uygulama
- Çeşitli tedavi alanları ve estetik amaçlar için ürün kombinasyonları
- Kısa tedavi süresi
- Uzun raf ömrü sağlayan kimyasal stabilite



*Estetik Tedavide Tiksotropik Özellik ve Nanoteknoloji ile Yeni Teknoloji
Tedavi Olanakları*

www.aesta-md.com Tel:0216 326 53 65

