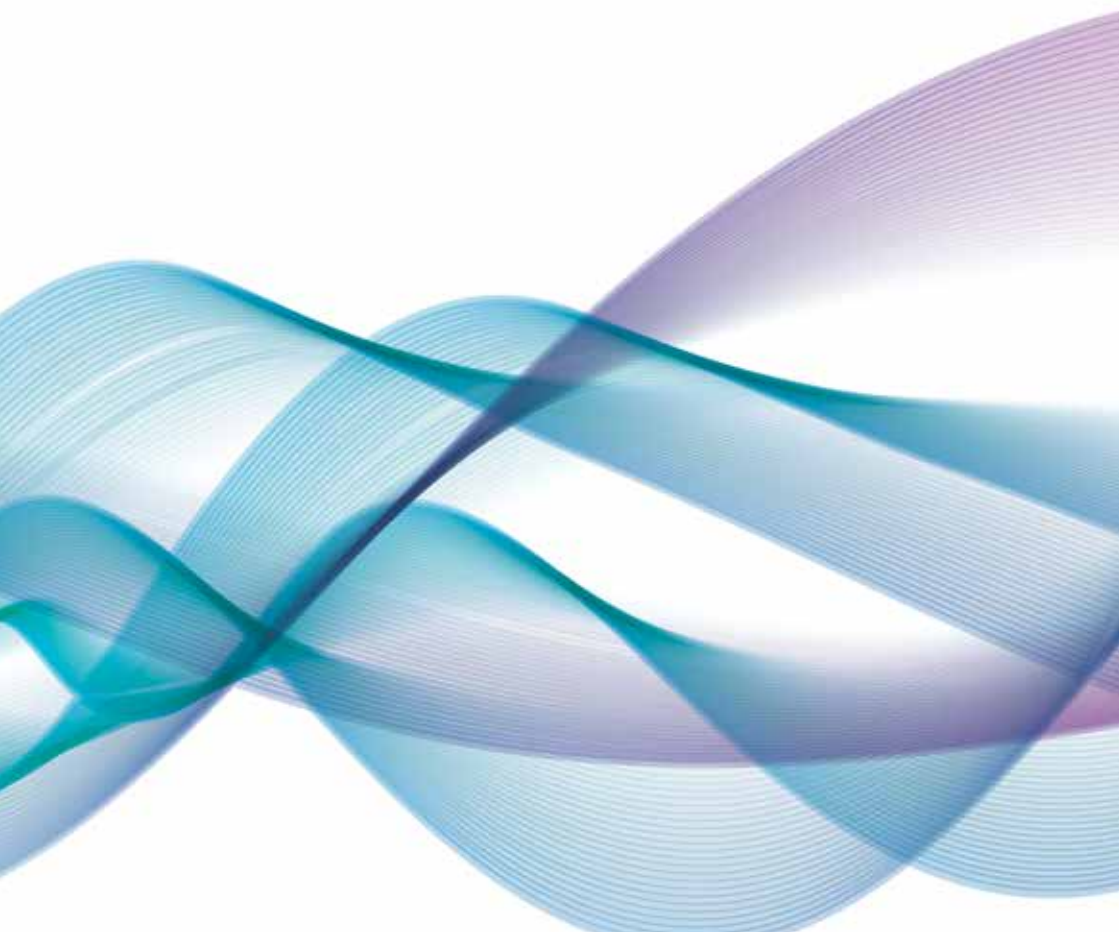


---

# PEMFIGUS

TANI ve TEDAVİ REHBERİ

---



# Pemfigus Tanı ve Tedavi Rehberi\*

## Çevirenler

Soner Uzun

Savaş Yaylı

Aslı Bilgiç Temel

\*Aşağıdaki kaynaktan birebir Türkçe'ye çevrilmiştir.

Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, Mimouni D, Borradori L, Feliciani C, Ioannides D, Joly P, Kowalewski C, Zambruno G, Zillikens D, Jonkman MF. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(3):405-14.

**Yayınevi/Publishing House:** Galenos Yayınevi

**Adres/Address:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

**Tel.:** +90 212 621 99 25 **Faks:** +90 212 621 99 27 **e-posta:** info@galenos.com.tr **Web:** www.galenos.com.tr

**Baskı/Printed:** Senk Ajans Reklam Matb. San. ve Tic. Ltd. Şti.

**Adres/Address:** Sanayi Mahallesi Sultan Selim Caddesi Aybike Sokak Cihad İş Merkezi No:22/-3 Kağıthane-İstanbul-Türkiye

**Tel.:** +90 212 264 38 77

**Baskı Tarihi/Print Date:** Aralık 2015/December 2015

**Yayın Türü/Publication Type:** Yerel Süreli/Local Periodical



# Pemphigus. S2 Guideline for Diagnosis and Treatment - Guided by the European Dermatology Forum (EDF) in Cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)

M. Hertl<sup>1</sup>, H. Jedlickova<sup>2</sup>, S. Karpati<sup>3</sup>, B. Marinovic<sup>4</sup>, S. Uzun<sup>5</sup>, S. Yayli<sup>6</sup>, D. Mimouni<sup>7</sup>, L. Borradori<sup>8</sup>, C. Feliciani<sup>9</sup>, D. Ioannides<sup>10</sup>, P. Joly<sup>11</sup>, C. Kowalewski<sup>12</sup>, G. Zambruno<sup>13</sup>, D. Zillikens<sup>14</sup>, M.F. Jonkman<sup>15</sup>,

<sup>1</sup>Marburg Philipps University, Department of Dermatology, Marburg, Germany

<sup>2</sup>Masaryk University, Department of Dermatology, Brno, Czech Republic

<sup>3</sup>Semmelweis University, Department of Dermatology, Budapest, Hungary

<sup>4</sup>Zagreb University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Zagreb, Croatia

<sup>5</sup>Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Antalya, Turkey

<sup>6</sup>Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Trabzon, Turkey

<sup>7</sup>Tel-Aviv University, Department of Dermatology, Tel-Aviv, Israel

<sup>8</sup>Bern University, Department of Dermatology, Inselspital, Switzerland

<sup>9</sup>Parma University, Department of Dermatology, Parma, Italy

<sup>10</sup>Aristotle University of Thessaloniki Department of Dermatology, Thessaloniki, Greece

<sup>11</sup>Rouen University Hospital, Department of Dermatology, Rouen, France

<sup>12</sup>Warsaw Medical University, Department of Dermatology, Warsaw, Poland

<sup>13</sup>L'Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Department of Dermatology, Rome, Italy

<sup>14</sup>Lübeck University, Department of Dermatology, Lübeck, Germany

<sup>15</sup>Groningen University, Department of Dermatology, Groningen, The Netherlands

## ÖZET

**Genel Bilgiler:** Pemfigus terimi deri ve muköz membranlarda büller ve erozyonların gelişimi ile karakterize yaşamı tehdit eden bir grup otoimmün büllöz hastalığı kapsar. İmmünoşüpresif tedavi döneminden önce pemfigus hemen her zaman fatal seyirliydi. Hastalığın nadir olması nedeniyle tedavisine ilişkin prospektif kontrollü çalışmaların sayısı sınırlıdır.

**Amaçlar:** Uzun süredir pemfigus tanı ve tedavisi üzerine temel ve klinik araştırmalar yaparak uzmanlaşmış bir grup Avrupalı dermatolog hastalığın yönetiminde kullanılabilecek bir tanı ve tedavi rehberi oluşturmayı amaçladılar.

**Sonuçlar:** Bu grup, öncelikle pemfigusun tanı ve tedavi yönetimine ilişkin temel uzlaşa ve uyumsuzluk durumlarını tespit etti. Hazırlanmış olan pemfigus rehberinin revize edilmiş son şekli, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (European Union of Medical Specialists-UEMS) ve Avrupa Dermatoloji ve Venereoloji Akademisi (European Academy of Dermatology and Venereology-EADV) ile son mutabakat için Avrupa Dermatoloji Forumu'na (European Dermatology Forum-EDF) sunuldu.

## Giriş

Pemfigus deri ve muköz membranlarda gelişmiş gevşek büller ve erozyonlarla karakterize, yaşamı tehdit eden bir grup büllöz hastalığı kapsar (1-3). Hastalığın şiddeti, vücut sıvıları ve protein kaybının yol açtığı artmış vücut katabolizması, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara sekonder gelişen sepsis ve kalp yetmezliğinin eşlik edebildiği ilerleyici bir seyir ile ilişkilidir. Sistemik kortikosteroidlerin keşfinden önce pemfigusun prognozu oldukça kötü olup, hastalık tanı konduktan sonraki 2 yıl içerisinde hemen her zaman ölümlü sonuçlanırdı. Patofizyolojik olarak intraepitelyal bül gelişimine, epidermal keratinositlerdeki desmozomal adezyon proteinleri olan desmoglein 3 ve/veya desmoglein 1'e karşı gelişmiş IgG otoantikoları yol açar (4). Pemfigus nadirdir ve insidansı Orta Avrupa'da 1 milyonluk nüfusta yılda iki yeni hasta olarak tahmin edilmektedir. İki temel klinik varyantı bilinir; pemfigus vulgaris (PV) ve pemfigus foliaceus (PF). Anti-desmoglein 1 ve 3 IgG antikollarının patojenik rolü hasta serumunun veya saflaştırılmış pemfigus serumundan elde edilen IgG'nin yenidoğan farelere enjeksiyonunun immüнопатolojik ve klinik olarak 24 saat içerisinde pemfigusun ana semptomlarını ortaya çıkarması ile açıkça gösterilmiştir (5). Çoğu hastada hastalığın aktivitesi desmoglein-reaktif otoantikolların serum seviyesi ile yakından ilişkilidir. Nadir olması nedeniyle pemfigusa ilişkin az sayıda prospektif kontrollü çalışma mevcuttur. Bunlar çoğunlukla az sayıda hastanın irdelendiği ve istatistiksel olarak önemli farklılıkların gözlenmediği araştırmalarla sınırlıdır. Çok az sayıdaki çalışma, farklı dozlardaki prednizolonu, i.v pulse kortikosteroid ile plaseboyu, azatiopürin ile mikofenalat mofetili ve adjuvan tedavi olarak

metotreksat, siklosporin, siklofosamid ve yüksek doz intravenöz immünoglobulinlerin (İVİG) kullanımını karşılaştırmıştır (6,7). Sistemik kortikosteroidlerle (prednizolon 1-1,5 mg/kg/gün) ve kortikosteroid-koruyucu immünosüpresif ilaçlar, çoğunlukla azatiopürin veya mikofenalat mofetil kombinasyonu, çoğu dermatolog tarafından standart ilk seçenek tedavi olarak kabul edilir.

Ancak, Fransa ve Birleşik Krallık gibi çeşitli Avrupa ülkelerinde ulusal rehberlerin oluşturulması gayretlerine rağmen uluslararası kabul görmüş tedavi rehberleri yoktur (8-10). Bu nedenle pemfigus üzerine uzun süredir temel ve klinik araştırmalar yaparak uzmanlaşmış bir grup Avrupalı dermatolog pemfiguslu hastaların yönetimi için tanı ve tedavi rehberi oluşturmayı amaçladılar.

## **Rehberin Hazırlanma Yöntemi**

Söz konusu pemfigus rehberini hazırlama sürecini hızlandırmak için Avrupalı dermatologlardan oluşan bir çalışma grubu daha önce bir grup Fransız dermatolog tarafından kullanılmış olan bir stratejiyi (Fransız rehberini) izlediler. İlk adımda bir grup uzman (çalışma grubu) pemfigus yönetimi ile ilgili son dönemde hazırlanmış Fransız rehberini temel alarak ilk versiyonu yazdılar (9). Bundan sonra ikinci bir uzman grubu (notasyon grubu) rehberin ilk versiyonundaki her bir ifade için not verdiler (uzlaşımın artış derecesine göre 0-9 arasında). Bu işlem ile üzerinde anlaşılabilir veya anlaşılabilir sağlanamayan önemli ifadeler belirlenmiş oldu. Ardından notasyon grubunun notlarını temel alarak çalışma grubu geriye kalan bütün kritik ifadelerde anlaşmayı sağlayacak rehberin ikinci versiyonunu hazırladı. Bu revize edilmiş pemfigus rehberi Avrupa Dermatoloji Forum'una (EDF) forum üyelerinin nihai mutabakatı için sunuldu.

## **Pemfigus Açısından Ön Değerlendirme**

Başlangıç klinik muayenesinde, pemfigus tanısı için kanıt aranmalı ve aynı zamanda eşlik eden morbiditeler taranmalıdır.

## **Temel Amaçlar**

- Pemfigus klinik tanısını doğrulamak,
- Başlangıç klinik muayenesi ve öyküde eşlik eden potansiyel morbiditeleri, risk ve şiddet faktörlerini araştırmak,
- Hastalığın başlangıç tutulum tipini (deri, mukoza) ve tutulum şiddetini belirlemek,
- Prognozu hastanın yaşına ve genel durumuna (isteğe bağlı Karnovsky skoru ile) göre değerlendirmek,
- Lezyonların şiddetini ve dağılımını otoimmün büllöz hastalıkların şiddet skoru (autoimmune bullous skin intensity and severity score-ABSIS) veya pemfigus hastalığı tutulum indeksi [pemphigus disease and area index (PDAI)] ile ölçmek (ikisi de isteğe bağlı),
- Tedaviye başlamak.

## Sürece Dahil Olan Uzmanlık Alanları

Pemfiguslu hastaların tedavilerinin planlamasından, genellikle üçüncü basamak bir referans hastanesinde veya bu grup hastalıklar için özelleşmiş bir merkezde çalışan dermatolog sorumludur. Sürece dahil olan diğer sağlık çalışanları şunlardır:

- Genel konsültan dermatolog,
- Hastanın aile hekimi,
- Hastanın genel klinik durumu ve eşlik eden hastalıkları gerektirdiğinde diğer tüm uzmanlık alanları. Örneğin dahiliyeciler, kardiyologlar, ağız hastalıkları uzmanları, göz, kulak burun boğaz uzmanları, gastroenterologlar, jinekologlar, ürologlar, proktologlar, romatologlar, onkologlar ve psikiyatrlar,
- Hastane tedavisi sonrası devam eden mukoza veya deri lezyonları olan yaşlı veya özürülü hastalarda, gerekirse evde bakım hemşireleri,
- Diyetisyen, fizyoterapist,
- Uzman veya pratisyen hemşire.

## Klinik Muayene

### *Tıbbi Öykü*

- Belirtilerin ilk başlangıç zamanı belirlenmeli.
- İşlevsel belirtiler yani ağrı, kaşıntı, disfajinin şiddeti, oküler ve KBB belirtileri, dizüri, anogenital sorunlar ve kilo kaybı olup olmadığı belirlenmeli.
- Oral kortikosteroid tedavisinin risk faktörleri ve immünoşüpresif tedavinin gelişebilecek komplikasyonları açısından geçmiş hematolojik, onkolojik, endokrin, kardiyovasküler ve enfeksiyon öyküsü alınmalı.
- Gebelik beklentisi ve aktif kontrasepsiyon uygulaması (özellikle immünoşüpresif tedavi düşünülüyorsa) değerlendirilmeli.
- Son dönem alınan ve pemfigus geliştirme potansiyeline sahip örneğin D-penisilamin, anjiotensin-konverting enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri, beta blokörler, sefalosporinler, fenilbutazon, pritinol ve tiyopronin gibi ilaçlara ilişkin öykü alınmalı.
- Özellikle kortikosteroidlerle ilişkili olmak üzere potansiyel tedavi yan etkilerine karşı hastanın psikolojik dayanıklılığı değerlendirilmeli.
- Hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisi değerlendirilmeli.

### *Fizik Muayene*

#### *Genel*

- Deri ve muköz membran lezyonlarının yaygınlığı, mukozal hasarın ve fonksiyon kaybının derecesi (disfaji, disfoni, kilo kaybı, görme kaybı, disparoni) değerlendirilmeli.

- Hastanın genel durumu ve eşlik eden morbiditeleri gözden geçirilmeli:
  - \* Vücut ağırlığı,
  - \* Arteriyal kan basıncı,
  - \* Genel durum (Karnovsky indeksi), eşlik eden morbiditeler (neoplastik, kardiyovasküler, kas iskelet sistemi, diyabet, vs.).
- Hastalık aktivitesinin izlenmesi için normal görünümlü deride direk Nikolsky belirtisi (tip 1); lezyondan uzak deri alanında parmakla yapılan lateral basınç sonrasında epidermisin sıyrılabilmesi.
- Perilezyonel deride tanı için marjinal Nikolsky belirtisi (tip 2); bül artığını çekerek veya mevcut lezyonun periferini parmakla ovalayarak epidermisin mevcut erozyondan normal görünümlü deriye kadar sıyrılabilmesi.

### ***Pemfigus Vulgaris (PV)***

- Genellikle oral mukozal lezyonlarla başlar; yemeyi güçleştiren ağırlı, inatçı bukkal ve/veya gingival erozyonlar sıkça gözlenir. Daha az sıklıkla non-skatrisyel oküler lezyonlar, nazal, larengeal, özefageal ve rektal erozyonlar da olabilir.
- Mukozal lezyonların ilk görünümünden birkaç hafta veya ay sonra ortaya çıkan deri tutulumu, non-eritematöz deride hızla post-büllöz erozyonlara dönüşen berrak içerikli gevşek büllerle karakterizedir.
- Lezyonlar sınırlı veya yaygın olabilir, seboreik bölgelerde (göğüs, yüz, saçlı deri, interskapuler bölge) ve ekstremiteler gibi mekanik bası bölgelerinde daha sık görülür.
- Hastalığa genellikle belirgin bir kaşıntı eşlik etmez.
- Tırnak tutulumu gözlenebilir.

### ***Pemfigus Vejetans***

Pemfigus vejetans, pemfigus vulgarisin periorifisyel veya daha sıklıkla büyük kıvrım yerlerini tutan verrüköz ve papillamatöz vejetasyonlar ve/veya püstüler lezyonlarla karakterize nadir bir klinik formudur.

İki formda görülebilir:

- Neumann tipi pemfigus vejetans periorifisyel papillomlarla karakterizedir.
- Hallopeau tipi pemfigus vejetans püstüler lezyonlarla karakterize olup daha çok büyük kıvrım alanlarını tutar.

### ***Pemfigus Foliaseus (PF)***

Nadir görülen pemfigus eritematozus formunu da kapsar:

- Deri tutulumu: Göğüs, saçlı deri, yüz, interskapuler bölge gibi seboreik bölgelerde krutlu erozyonlara dönüşen geçici, gevşek büller veya puf böreği benzeri ekfoliyasyonlar ile karakterizedir.

- Sporadik ve endemik pemfigus foliaseusta ("Fogo Selvagem", Brezilya pemfigusu, Tunus pemfigusu) daha şiddetli kutanöz tutulum söz konusudur.
- Mukozal tutulum gözlenmez.

### ***Paraneoplastik Pemfigus (PNP)/Paraneoplastik Otoimmün Multiorgan Sendromu (POMS)***

Özellikle non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, timoma veya Castleman hastalığı gibi eşlik eden malinite durumlarında şüphelenilir. Bu hastaların üçte biri kadarında tanı aşamasında altta yatan malinite henüz ortaya konmamıştır.

Hatta, PNP/POMS belirtileri maliniteden önce başlayabilir:

- Mukozal tutulum; başlangıçta sınırlı keilit tablosu ve/veya ülseratif stomatit, şiddetli disfajiye yol açan inatçı, ağrılı erozyonlar şeklindedir. Skatrisyel konjonktivit, keratit ve genital tutulum sıktır. Nazal tutulumla birlikte olası farengeal tutulum, fagodini ve gastroözefageal reflüye yol açan özefagus tutulumu gözlenebilir.
- Hafif liken planus, graft-versus-host hastalığı, eritema multiforme, büllöz pemfigoid veya pemfigus vulgaris benzeri döküntüleri anımsatan belirtilerin eşlik ettiği polimorfik deri tutulumu şeklinde klinik tablolar gelişebilir. Palmar tutulum sıktır.
- Karakteristik pulmoner tutulum (alveolitis, bronşiolitis obliterans, pulmoner fibrozis) yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur.

### ***IgA Pemfigusu***

- İki klinik varyant söz konusudur; ekstremitelerde eritematöz plaklarda püstüllerle karakterize subkorneal püstüler dermatoz tipi ve gövdede ayçiçeği benzeri dizilim gösteren püstüllerle karakterize intraepidermal nötrofilik tip (İEN).

## **Laboratuvar Araştırmaları (Tablo 1'de Özetlenmiştir)**

Pemfigus klinik tanısının doğrulanması.

Pemfigus tanısında dört kriter temel alınır:

- Klinik görünüm (bkz. Klinik Muayene),
- Histopatoloji,
- Perilezyonel derinin direkt immüno Floresan mikroskopisi (DİF),
- İndirekt immüno Floresan mikroskopi (İİF) ve/veya enzim-linked immünosorbent assay (ELISA) ile epitelyal yüzey antijenlerine karşı serum otoantikörlerinin serolojik olarak saptanması.

### ***Histopatoloji***

Rutin histopatolojik inceleme için tercihen, 4 mm'lik punch biyopsi ile taze (<24 saat) küçük bir vezikül veya bir bülün 1/3 perifer kısmı ve 2/3 perilezyonel deri (%4 formalin solüsyonu içerisinde yerleştirilmiş) alınır: PV ve PNP'de intraepidermal suprabazal akantoliz veya PF'de granüler tabakada akantoliz gözlenir. Epidermal akantoliz, suprabazal bül formasyonu, diskeratotik keratinositler,



**Tablo 1. Pemfigus: Tanı Algoritması**

Histopatoloji	Dikkate alınacak ek özellikler
1. Suprabazal epidermal adezyon kaybı (PV, PNP, IgA-İEN)	(1 ve 2'ye ek) Biyopsi tercihen taze bir bölün tamamını veya en azından perilezyonel deri ile birlikte bölün bir kısmını içermelidir. Karakteristik özellikler: Epidermal eozinofilik infiltrat (PV), epidermal nötrofilik infiltrat (PF, IgA-SPD, IgA-İEN) veya interface dermatiti (PNP).
2. Subkorneal epidermal adezyon kaybı (PF, IGA-SPD)	
Direkt immüno Floresan mikroskopisi	Dikkate alınacak ek özellikler
1. Epidermiste anti-epitelial hücre yüzeyi IgG depositleri (PV, PF).	(1 ve 3'e ek) Biyopsi perilezyonel deriden alınmalıdır.
2. Epidermiste anti-epitelial hücre yüzeyi IgA depositleri (IgA-SPD, IgA-İEN).	
3. Anti-epitelial hücre yüzeyi IgG depositleri ve dermo-epidermal bileşkede C3 ve/veya IgG depositleri (PNP).	
İndirekt immüno Floresan mikroskopisi	Dikkate alınacak ek özellikler
1. Maymun özefagusu epitelinde anti-epitelial hücre yüzeyi IgG depositleri (PV, PF, PNP)	(1'e ek) PV, PF ve PNP serumlarının büyük çoğunluğu maymun özefagusunda pozitif reaksiyon verir.
2. Maymun özefagusu epitelinde anti-epitelial hücre yüzeyi IgA depositleri (IgA-SPD, IgA-İEN).	(2'ye ek) IgA pemfigusluların sadece %50'si maymun özefagusunda pozitif reaksiyon verir.
3. Sıçan/maymun mesane epitelinde anti-epitelial hücre yüzeyi IgG reaktivitesi (PNP).	(3'e ek) Plakinlere karşı IgG reaktivitesini saptamak için standart substrat.
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA)	Dikkate alınacak ek özellikler
1. Desmoglein 3-ELİSA (PV, PNP).	(1'e ek) Mukozal PV ve PNP'de Dsg3-ELİSA pozitifliği. Genellikle IgG titreleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir.
2. Desmoglein 1-ELİSA (PF, PV, PNP).	(2'ye ek) Kutanöz PV ve sıklıkla PNP'de Dsg1-ELİSA pozitifliği. Genellikle IgG titreleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir.
3. Periplakin/Envoplakin-ELİSA (PNP).	(3'e ek) PNP için ek serolojik parametreler; ELİSA duyarlılığı %85-90'dır.
4. Desmokollin 3-ELİSA (PNP, IgA-İEN).	(4'e ek) Atipik pemfigusta, yani Dsg3 ve/veya Dsg1'e karşı IgG reaktivitesi olmayan PV veya PF'yi andıran klinikteki olgularda sıklıkla Dsc3-ELİSA pozitifdir.
5. BP230-ELİSA (PNP).	(5'e ek) PNP'de BP230-ELİSA sıklıkla pozitifdir, fakat tanı açısından düşük öneme sahiptir.
IgA-İEN: İntraepidermal nötrofilik tip IgA pemfigusu, IgA-SPD: Subkorneal püstüler dermatoz tipi IgA pemfigusu, PF: Pemfigus foliaceus, PNP: Paraneoplastik pemfigus; PV: Pemfigus vulgaris	

bazal tabakanın vaküoler değişikliği ve inflamatuvar hücrelerin epidermal ekzositozu PNP'nin özellikleridir.

### ***Direkt İmmünofloresan Mikroskopi (DİF)***

Örneklerin transportu:

DİF analizi için perilezyonel yani taze bir lezyonun periferindeki 1 cm'lik alan içerisinden alınan deri biyopsisi, likid nitrojen silindiri içerisinde kriyotüpe konularak veya serum fizyolojik (<36 saat içerisinde gönderilecekse) ya da Michel fiksatifisi içerisinde gönderilmelidir.

DİF bulguları:

- DİF: Epidermal keratinositlerin yüzeyinde IgG ve/veya C3 depolanmaları.
- İn vivo IgG epitelyal hücre yüzeyi boyanması DİF'de genel olarak granüler, İİF'de ise düzgün gözlenir.
- Hastaların az bir kısmında IgG depolanmasına ilave olarak epitelyal hücre yüzeyi deseninde IgA depolanmaları saptanabilir. Ancak tek başına IgA depolanması varsa IgA pemfigusu tanısı konur.
- Epitelyal hücre yüzey depolanmalarına bazen dermal-epidermal bileşke boyunca lineer IgG veya C3 depolanması eşlik edebilir. Bu durum, PNP/POMS, pemfigus eritematozus veya pemfigus ile pemfigoid birlikteliğini akla getirir.
- Özelleşmiş laboratuvarlarda pemfigus tanısı için çekilmiş kıllarda DİF uygulanabilir.

### ***İmmüno serolojik Testler***

Pemfigus tanısında DİF'e ilaveten bu hastalardaki serum otoantikörlerini tespit etmek için İİF ve doğal veya rekombinan proteinlerin kullanıldığı ilave teknikler de sıkça uygulanır.

### ***İndirekt İmmünofloresan Mikroskopi (İİF)***

- Epidermal keratinositlerin hücre yüzeyi proteinlerine karşı gelişmiş otoantikörleri insan derisi veya maymun özefagusunda araştıran testtir. "Kümes teli", "bal Peteği" veya "balık ağı" benzeri olarak da tanımlanan düzgün ve retiküler boyanma paterni gözlenir.
- Atipik görünümlü olgularda veya ilişkisiz bir otoimmün büllöz hastalıktan şüphelenildiğinde sıçan mesanesinde İİF ve immüno blot/immüno presipitasyon gibi ilave immüno patolojik testler uygulanabilir.
- Sıçan mesanesinde İİF uygulaması (PNP/POMS'dan şüphelenildiği durumlarda epidermal keratinosit ekstratları ile) oldukça spesifik olmakla birlikte sensitivitesi düşüktür.

### ***ELİSA***

Anti-desmoglein 1 (PF/mukokutanöz PV) ve/veya anti-desmoglein 3 (mukozal PV) IgG otoantikörlerinin ELİSA (MBL, Euroimmun) yöntemi ile saptanması:

- Olguların %90'ından fazlasında ELİSA ile IgG otoantikörleri pozitif saptanır.
- Genellikle ELİSA indeksi hastalığın aktivitesi ve/veya şiddeti ile korelasyon gösterir (tedavide

yol göstericiliği ve relaps açısından prognostik değeri için yukarıdaki ifadelere bakınız). Ancak prediktif değeri hakkında güvenilir bilgi sağlayacak geniş, prospektif, kohort çalışmaları yoktur.

### ***İmmüno blot ve İmmüno presipitasyon***

PNP/POMS tanısı: Keratinosit ekstratları ile uygulanan immüno blot ve immüno presipitasyon testleri aşağıdaki antijenlere karşı gelişmiş serum IgG/IgA otoantikolarının varlığı hakkında kanıt sunabilir:

- Envoplakin (210 kDa) ve periplakin (190 kDa) (Euroimmun).
- Desmoglein 3 (130 kDa), desmoglein 1 (160 kDa), desmogleinler, desmoplakinler 1 ve 2, BP180/BPAG2, BP230/BPAG1, plektin (500 kDa) ve alfa-2-makroglobulin-benzeri-1 (A2ML-1, 170 kDa).
- Envoplakin ve periplakin ve/veya A2ML1'e karşı gelişmiş IgG antikorları PNP/POMS tanısını doğrular. Desmoplakinler I ve II, BP230/BPAG1 ve plektine karşı gelişmiş IgG otoantikoları pemfigusun diğer formlarında da bulunabilir.
- Üç serolojik teknikten (sıçan mesanesinde İİF, immüno blot ve immüno presipitasyon) ikisinin bileşimi PNP/POMS tanısını koymaya yeterlidir (sensitivite yaklaşık %100) (11).

### ***Kortikosteroid ve İmmüno süpresif Tedavi Öncesi Hazırlık***

Aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır:

- Tam kan sayımı,
- Kreatinin, kan elektrolitleri,
- Transaminazlar, GGT, alkalen fosfataz,
- Total serum protein, albümin,
- Açlık kan şekeri,
- Hepatit B, C ve HIV,
- Akciğer grafisi.

Gerektiği durumlarda önerilenler:

- İVİG tedavisi öncesi serum IgA yetmezliği dışlanmalıdır.
- Azatiopürin tedavisinin düşünüldüğü durumlarda tiopürin metiltransferaz (TPMT) aktivitesinin ölçülmesi önerilir (12).
- Klinisyen ihtiyaç duyarsa batın ultrasonografisi yapılabilir.
- Tüberküloz riskinin yüksek olduğu durumlarda kuantiferon veya PPD önerilir.
- Dapson tedavisinin düşünüldüğü durumda G6PDH serum aktivitesi, bilirubin ve retikülosit bakılmalıdır.
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebeliği dışlamak için  $\beta$ -HCG bakılmalıdır.
- Glukokortikoid tedavisinden önce kemik dansitometrisi önerilir.
- Göz muayenesi (glokom, katarakt açısından) önerilir.

## Tedavi Yönetimi

### Amaçlar

Mümkün olan en az tedavi yan etkisi ile deri ve/veya mukozal büllöz lezyonların iyileşmesi ve yeni lezyon çıkışının kontrol altına alınması primer amaçtır. Diğer tedavi amaçları aşağıda sıralanmıştır:

- Büllöz döküntünün iyileşmesi ve hastalıkla ilişkili fonksiyonel bozukluğun ortadan kaldırılması.
- Rekürrenlerin ortaya çıkışını önlemek veya mümkün olduğunca sınırlamak.
- Hastanın yaşam kalitesini düzeltmek.
- Genellikle uzun süreli immünosüpresif veya kortikosteroid tedavisi ile ilişkili ortaya çıkan ve sık görülen yan etkileri en aza indirmek.

### Sürece Dahil Olan Diğer Sağlık Çalışanları

- Belirtilerin şiddetli olduğu durumlarda hastalığın başlangıç dönemi yönetimi, tanı ve tedavisi için genellikle hastanın bir dermatoloji bölümüne yatırılmasına ihtiyaç duyulur.
- Hastanın hastanede yatışı büllöz döküntülerin klinik olarak kontrol altına alınmasına kadar sürdürülür.
- Pemfigusun sınırlı formlarında ek tanısal incelemeler ve klinik takip ayaktan da gerçekleştirilebilir.
- Hastalığın genel yönetimi, bölge hastanesi ve/veya üçüncü basamak sağlık merkezindeki uzman dermatolog tarafından, hastayı bu merkeze yönlendiren dermatolog, aile hekimi ve diğer uzman doktorlarla işbirliği halinde koordine edilir.
- Sürece dahil olan uzmanlar ve sağlık çalışanları başlangıç değerlendirmesinde listelenenlerle aynıdır (bkz. Sürece dahil olan uzmanlık alanları).
- Nadiren hastalık çocukluk çağında gelişebilir. Bu çocukların takip ve tedavisi bir referans merkezine bağlı pediatrik dermatolog veya pediatristin de yer aldığı multidisipliner bir takım tarafından desteklenmelidir.

### Tedavi Yönetimi (Tablo 2'de özetlenmiştir)

#### *İlk Seçenek Tedavi*

- Sistemik kortikosteroid tedavisi (0,5-1,5 mg/kg/gün dozunda prednizon/prednizolon).
- PF'nin kontrolü için genellikle PV'den daha düşük dozlar yeterlidir.
- PV başlangıç döneminde iki hafta içerisinde kontrol altına alınamaz ise prednizon/prednizolon dozunun yükseltilmesi (2 mg/kg/gün'e kadar) klinisyenin takdirine bağlıdır.
- Özellikle kortikosteroid tedavisi ile artmış risk, beklenen uzun kullanım süresi ile gelişen komplikasyonlar (>4 ay) veya minimal tedavinin üzerindeki (>10 mg/gün) dozlara bağımlı kalma

durumlarında sistemik kortikosteroidler tedavinin başlangıcında bir adjuvan immünoşüpresif ile kombine edilebilir. Ancak adjuvanların eklenmesinin tek başına glukokortikosteroid tedavisine üstünlüğü hakkında sadece orta derecede kanıt vardır.

**Tablo 2. Pemfigus: Tedavi Algoritması**

1. Seçenek tedavi	Açıklamalar
Predniso(lo)n	0,5-1,5 mg/kg/gün dozunda başlanır. Optimal doz belirlenmemiştir. İki haftada bir %25 oranında azaltılır, <20 mg/gün daha yavaş. Proton pompa inhibitörleri/H2 blokerleri, D vitamini ve kalsiyum eklenir.
2. Seçenek Tedavi (dirençli hastalıkta veya kortikosteroidlerin kontrendike olduğu durumlarda)*	Açıklamalar
Azatiopürin veya	1-3 mg/kg/gün: Tedavi öncesi TPMT aktivitesi kontrol edilir. 50 mg/gün dozunda başlanır. Steroid azaltıcı etkisi gösterilmiştir.
2a. Mikofenolat mofetil veya	2a. 2 g/gün: Steroid azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Gİ toleransı yükseltmek için günlük doz haftada 1 kapsül şeklinde arttırılır.
2b. Mikofenolik asit veya	2b. 1440 mg/gün: Steroid azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Gİ toleransı yükseltmek için günlük doz haftada 1 kapsül şeklinde arttırılır.
3. Seçenek Tedavi (dirençli hastalıkta veya immünoşüpresiflerin kontrendike olduğu durumlarda)	Açıklamalar
Anti-CD20 monoklonal antikor (rituksimab)	2x1 g i.v. (2 hafta ara ile) veya 4x375 mg/m <sup>2</sup> (1 hafta ara ile). Fare proteinlerine karşı hipersensitivite dışlanır. PML, nadir ancak fatal bir komplikasyondur.
İntravenöz immünoglobulinler	2 g/kg/ay: Tedavi öncesi IgA yetmezliği dışlanır. Rituksimab ve siklofosamid ile kombine kullanılmaktadır.
İmmünoadsorpsiyon	4 günde 2 siklus (total plazma volümünün 2,5 katı/gün), 4 hafta ara ile. Rituksimab ve siklofosamid ile kombine kullanılmaktadır.
Siklofosamid	500 mg i.v. bolus veya 2 mg/kg/gün oral. Steroid azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Sekonder sterilite, hemorajik sistit ve sekonder kanser gelişim riski değerlendirilmelidir.
Dapson	100 mg/gün veya ≤1,5 mg/kg/gün dozuna kadar. Serum G6PDH aktivitesi tedaviden önce kontrol edilir. Steroid azaltıcı etkisi gösterilmiştir.
Metotreksat	10-20 mg/hafta: Ertesi gün 5-15 mg folat verilir.
*İmmünoşüpresifler sıklıkla glukokortikoidlerle kombine kullanılır. Son kanıtlar dikkate alındığında, glukokortikoid ihtiyacı azaltıcı etkiye sahiptirler ve glukokortikoidsiz remisyonlar sağlayabilirler PML: Progresif multifokal lökoensefalopati, TPMT: Tiopürin metiltransferaz	

- Oral kortikosteroid pulse tedavisi klasik ilk seçenek oral prednizon/prednizolon ve immünosüpresif adjuvan tedavilerinin üzerine ek bir yarar sağlamıyor gibi görünmektedir (13,14). Halen güçlü kanıtlara ihtiyaç olduğu için steroid pulse tedavisinin dirençli pemfigus hastaları için saklı tutulması daha uygundur.

### **İmmünosüpresif Adjuvanlar**

Son kanıtlar dikkate alındığında, adjuvan ilaçlar yalnızca steroid ihtiyacını azaltıcı etkiye sahiptir ve steroidsiz remisyonlar sağlayabilirler (7,15-19).

### **İlk Seçenek Adjuvanlar**

- Azatiopürin (1-3 mg/kg/gün). İdiyosenkratik reaksiyonları ortaya koymak için ilk hafta 50 mg/gün dozu ile başlanır (reaksiyon gelişmesi durumunda hemen kesilir) ve daha sonra istenilen doza çıkarılır. İdiyosenkratik reaksiyonlar açısından TPMT aktivitesinin prediktif değeri olmamakla birlikte doz ayarlaması açısından önerildiği için tedavi öncesinde ölçülmesi uygundur (20,21). Genel olarak yüksek TPMT aktivitesi gösteren pemfiguslu erişkinler normal doz azatiopürinle (2,5 mg/kg/gün dozuna kadar), orta veya düşük TPMT aktivitesi olanlar ise düşük idame dozu (0,5-1,5 mg/kg/gün doza kadar) ile tedavi edilmelidir. TPMT aktivitesi bulunmayan hastalarda azatiopürin tedavisi verilmemelidir.
- Mikofenolat mofetil (MMF) (2 gr/gün) veya mikofenolik asit (1440 mg/gün). MMF'nin kullanıldığı durumlarda, daha iyi gastrointestinal tolerans açısından son doz 2 gr/gün olana kadar günlük dozun haftada bir 1 kapsül (500 mg) artırılması düşünülmelidir.

### **İkinci Seçenek Adjuvanlar**

- Ritüksimab (Anti-CD20 monoklonal antikor). 2x1 gram i.v (iki hafta arayla) veya 4x375 mg/m<sup>2</sup> (bir hafta arayla) (22-25).
- İVİG (2 g/kg/ay) (26).
- İmmünoadsorpsiyon (ardışık dört gün 2 siklus, 4 hafta arayla uygulanır) (22,27,28).
- Siklofosfamid (500 mg i.v. bolus veya oral 2 mg/kg/gün dozunda) (29,30).
- Metotreksat (10-20 mg/hafta) (31).
- Dapson (100 mg/gün veya ≤1,5 mg/kg/gün doza kadar) (32).

### **Ek Destekleyici Tedavi**

- Oral mukoza, dudaklar ve derideki izole lezyonlar için intralezyonel kortikosteroid (triamsinolon asetonid) enjeksiyonları yararlı olabilir.
- Doğrudan lezyonlara sürülen potent kortikosteroidler (klobetazol propionat) veya kalsinörin inhibitörleri ile yapılan topikal tedavi ve sistemik tedavi ile kombine olarak orofarengeal erozyonlara doğrudan uygulanan oral topikal kortikosteroidler (triamsinolon asetonid jel gibi) yararlı olabilir (33,34).
- Klorheksidin gibi antiseptiklerle uygulanan banyolar önerilir.
- Eğer erozyonlar varsa bunlar düşük yapışkan özellikte yara örtüleri veya yerel nemlendiriciler ve kompreslerle örtülebilir.

- Analjezikler (parasetamol, metamizol ve opioidler) gerekebilir.
- Lokal anestezi içeren jeller mukozal yüzeylere uygulamak için kullanılabilir.
- Uygun diş bakımı gerekir.
- Eğer oral tutulum veya sistemik steroid tedavisine bağlı malnütrisyon var ise diyetisyen veya beslenme uzmanı yardımıyla diyet düzenlemesi yapılabilir.

### ***Uzun Süreli Kortikosteroid Tedavisini İçin Alınacak Önlemler***

- Osteoporoz başlangıç taraması ve profilaksisi.
- Osteoporoz riskini en aza indirmek için glukokortikoid tedavisinin en az doz ve mümkün olan en az süre ile uygulanması.
- Glukokortikoid tedavisinin başlangıcından itibaren vitamin D ve kalsiyum desteği verilmesi önerilir.
- Risk altındaki hastalarda (3 aydan fazla süre ile glukokortikoid tedavisi alan postmenopozal kadınlar ve >50 yaş erkekler) osteoporozdan korunmak için bifosfanatlar (örneğin alendronat, risedronat) ile tedavinin önerilmesi (35).
- Oftalmolojik değerlendirme.
- Oral ve intestinal kandidiyal enfeksiyonların profilaksisi için oral ve topikal antifungaller kullanılması.
- Klinik olarak gerektiği durumlarda sistemik antifungal, antiviral ve antibiyotik tedavilerine başvurulması.
- Gastrik veya duodenal ülserlerden korunmak için H2 blokörleri veya proton pompa inhibitörlerinin kullanılma zorunluluğu konusunda öneriler değişkendir. Yetersiz kanıt düzeyi nedeniyle hastaya özgü karar verilmelidir. Örneğin, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar kullanılması durumları (36).
- Yüksek tromboz riski durumunda anti-trombotik profilaksi uygulanması.
- Gerektiği durumlarda psikolojik destek sağlanması.
- Uzun süreli kortikosteroid tedavi ihtiyacı varsa fizyoterapi sıklıkla gereklidir.

### ***Aşılamalar***

Adjuvan immünoşüpresanlar ve ritüksimab kullanımında canlı aşılar kontraendikedir.

Oral kortikosteroid veya immünoşüpresif tedavi alan hastalar, mevsimsel influenza, H1N1, tetanoz ve pnömokoklara karşı aşılanabilirler. Sistemik immünoşüpresyon süresince bu aşuların koruma seviyeleri tartışmalıdır.

### ***İzlem***

Pemfigus klinik semptomların ve kronik immünoşüpresif tedavi ile ilişkili potansiyel yan etkilerin yakından izlenmesini gerektiren, sıklıkla kronik ve tekrarlayıcı bir seyir ile karakterizedir. Bu nedenle genellikle izleminde multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç vardır.

## Amaçlar

- Tedavinin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek.
- İmmünoşüpresif tedavinin kademeli olarak azaltılmasını, idame tedavisinin süresini veya tedavinin sonlandırılmasını planlamak.

### ***Hastalığın Klinik Seyrine İlişkin Parametrelerin Tanımlanması*** (37)

**Hastalık aktivitesinin kontrolü:** Yeni lezyon çıkışının durduğu, var olan lezyonların iyileşmeye başladığı zamandır.

**Pekiştirme fazının sonu:** En az 2 hafta süre ile yeni lezyon çıkışının olmadığı, var olan lezyonların da %80'ine yakının iyileştiği ve çoğu klinisyenin steroid dozunu azaltmaya başladığı zamandır.

**Tedavide tam remisyon:** Minimal tedavi altındaki hastada yeni ve eski lezyonların olmamasıdır.

**Tedavisiz tam remisyon:** En az 2 aydır sistemik tedavi almayan hastada yeni ve/veya eski lezyonların olmamasıdır.

**Relaps/Alevlenme:** Hastalığın kontrol altına alındığı bir hastada, 1 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşmeyen ayda üç veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkışı veya mevcut lezyonların yayılmasıdır.

**Minimal tedavi:** En az 2 ay süredir  $\leq 10$  mg/gün dozda prednizolon (veya eşdeğeri) ve/veya minimal adjuvan tedaviye denir.

### ***Pekiştirme Fazını Takiben İdame Yaklaşımı***

Hastalıkta klinik düzelleme yavaş olup lezyonların tam olarak iyileşmesi için sıklıkla 1-3 aylık bir periyoda ihtiyaç vardır.

- Oral kortikosteroid tedavisinin progresif olarak azaltılması: Hastalık kontrol altına alınır alınmaz veya pekiştirme fazının sonundan itibaren oral kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak azaltılır.
- İki haftalık basamaklarda prednizon/prednizolon %25 oranında azaltılır (<20 mg dozlarda, doz azaltımı daha yavaş yapılır).
- Oral kortikosteroid tedavisinin doz azaltımı sırasında <3 lezyon ortaya çıkışı gözlenirse son doza geri dönülür.
- Relaps durumunda kortikosteroid dozu artırılır ve 2 hafta içerisinde lezyon çıkışı kontrol altına alınana kadar 2 basamak önceki doza gidilip, takiben kademeli olarak doz azaltımı sürdürülür. Hastalık eğer kontrol altına alınamamışsa başlangıç dozuna geri dönülür.
- Oral kortikosteroidler tek başına verilmişse; bir immünoşüpresan eklenir (özellikle devam eden yüksek doz kortikosteroid tedavisine rağmen erken dönemde relapsın geliştiği durumlarda).
- Oral kortikosteroidler zaten bir immünoşüpresan ile kombine edilmişse; ilk seçenek immünoşüpresanlar arasında değişiklik yapmak ya da immünoadsorbsiyon, İVİG veya ritüksimabin içerisinde olduğu ikinci seçenek bir immünoşüpresan kullanımı değerlendirilir.



- İmmünoşüpresif tedavinin uzamasının yan etki riskini arttıracığı bilinmelidir.
- ELISA Anti-Dsg1 antikorlarının yüksek seviyelerde ısrarı, deri relapsı açısından pozitif prediktif değere sahiptir. Oysa, ELISA anti-Dsg3 IgG antikorlarının ısrarla yüksek seyretmesi mutlaka mukozal relapsa işaret etmez.

### **İmmünoadsorpsiyon**

İmmünoadsorpsiyon ilk seçenek tedaviye, yani azatiopürin veya mikofenalat ile kombine edilmiş glukokortikoidlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda düşünülebilecek bir seçenektir. İmmünoadsorpsiyonun, sistemik immünoşüpresif ilaçlarla kombine edildiğinde en etkili olduğu düşünülür (22,27,28).

- Genellikle dört ardışık günde dört immünoadsorpsiyon tedavisi uygulanır (plazma volümünün 2,5 katı/gün).
- Tedavi dört haftalık aralarla tekrarlanır.
- İmmünoadsorpsiyon Dsg1 ve Dsg3'e karşı gelişmiş serum IgG konsantrasyonunu %80 oranında azaltır.
- Kontraendikasyonları arasında şiddetli sistemik enfeksiyonlar, şiddetli kardiyovasküler hastalıklar, immünoadsorpsiyon kolonunda bulunan yapılarla karşı aşırı duyarlılık, anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri ile tedavi ve yaygın hemorajik diyatez yer alır.

### **Anti-CD20 Monoklonal Antikor (Ritüksimab)**

Ritüksimab, bir immünoşüpresif ajanla kombine edilmiş 10 mg/gün'den daha fazla prednizon/prednizolon dozuna bağımlı olan hastalarda endikedir (22-25).

- İntravenöz ritüksimab tedavisinin bir kürü 2x1000 mg (2 hafta arayla) veya 4x375 mg/m<sup>2</sup> (1 hafta arayla) şeklindedir. Ritüksimab tedavisi sırasında immünoşüpresif adjuvan ihtiyacı konusu halen belirsizdir.
- Relaps durumunda veya tedaviden en erken 6 ay sonra ritüksimab 2x1000 mg (2 hafta arayla) veya 4x375 mg/m<sup>2</sup> (1 hafta arayla) dozunda tekrar uygulanabilir (38). Ritüksimabın düşük dozlarının daha az etkili olduğu bildirilmiştir (39,40).
- Ritüksimab kısa süreli olarak (<4 ay) sistemik kortikosteroidlerle ve uzun süreli (>12 ay) olarak immünoşüpresif tedavi ile kombine edilebilir.
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gibi beklenmedik ölümcül enfeksiyonların insidansı pemfigusun nadir olması nedeniyle tahmin edilemez.

### **İVİG Tedavisinin Yönetimi**

İVİG tedavisi (2 gr/kg/siklus) 2 ila 5 ardışık gün boyunca (ayda bir) i.v. uygulanır (26).

- Tedavi genellikle başlangıçta sistemik kortikosteroidlerle ve immünoşüpresif adjuvanlarla kombine edilir.
- Baş ağrısı ve bulantıdan korunmak için tedavi birkaç güne yayılarak uygulanmalıdır.

- Aseptik menenjit, sık migren atakları tarifleyen hastalarda akılda tutulması gereken nadir, ancak önemli bir İVİG tedavisi yan etkisidir.
- Her ne kadar nadir olsa da, tam IgA yetmezliği İVİG tedavisi açısından bir kontrendikasyondur (41).

### ***Konsültasyonların İçeriği ve Zamanlaması***

Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi başlıca klinik semptomlara dayalıdır. Hastalığın takip sıklığı (fizik muayene, ek muayeneler) aşağıdakilere göre ayarlanmalıdır:

- Hastanın klinik durumu.
- Tedavi süresince hastalığın şiddeti ve seyri.
- Kullanılan ilaçlar (izlem, tolerans, yan etkiler).
- Pemfigus hastalık aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilmesinde klinik seyir parametresi olarak yararlılıkları halen araştırılan ABSİS ve PDAI adında iki klinik skor vardır.
- Başlangıç döneminde, hastalık klinik olarak kontrol altına alınana kadar takip ziyaretleri 2 haftada bir yapılmalıdır.
- Ardından sonraki 3 ay boyunca, aylık klinik takip önerilir. Pekiştirme fazında hastalar ayda bir veya 2 ayda bir görülmelidir.

### ***Klinik Muayene***

Klinik takip başlangıç değerlendirmesinde yapılanın aynısı olup aşağıdakiler belirlenmeye çalışılmalıdır:

- Hastalığın klinik olarak kontrol altına alınıp alınmadığı (mukozal, mukokutanöz veya kutanöz lezyonlar).
- Tedavi ile ilişkili yan etkilerin olup olmadığı.
- Diyabet, yüksek kan basıncı, kardiyak yetmezlik (kortikosteroidler).
- Respiratuvar hastalık, anemi, hepatit (dapson, metotreksat).
- Başlıca solunum yolları ve hepatik enfeksiyonlar olmak üzere enfeksiyonlar (kortikosteroidler, immünoşüpresanlar).
- Mental bozukluklar (kortikosteroidler).
- Myopati, osteoporoz, avasküler kemik nekrozu, glokom ve katarakt (kortikosteroidler).
- Hematolojik anormallikler (lökopeni) (immünoşüpresanlar).

### ***Hastalık Aktivitesinin Serolojik İzlemi***

Aşağıdaki testler ile hastalığın başlangıcında, 3 ay sonra ve ardından 3-6 aylık dönemlerde veya relaps durumunda serum otoantikör düzeylerinin belirlenmesi:

- ELİSA ile anti-Dsg1 ve/veya Dsg3 IgG.
- ELİSA yok ise maymun özefagusu kullanarak İİF mikroskopi.

- Genel olarak Dsg1 ve Dsg3'e karşı gelişmiş IgG otoantikörlerinin serum konsantrasyonları pemfigusun klinik aktivitesi ile korelasyon gösterir ve bu tedaviye ilişkin verilecek olan kararlarda yardımcı olabilir.

## Tedavinin Kesilmesi

- Tedavinin kesilmesi kararı, başlıca klinik semptomlara dayanmakla birlikte, Dsg ELİSA ve/veya İİF bulguları da destekleyici olabilir. Bazı kliniklerde, deri biyopsisinde DİF'nin negatifleşmiş olması tedavi sonlandırılması için ön koşuldur.
- Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi minimal tedavide ( $\leq 10$  mg/gün prednizolon veya eşdeğeri) tam remisyonda olan hastalarda düşünülebilir. Adjuvanlar ise tedavide tam remisyon durumu sağlandıktan 6-12 ay sonra kesilebilir.

## Olası Sekeller

Pemfigus sadece deri, konjonktiva, oral, farengeal, larengeal, özefageal, anogenital ve anal mukoza tutulumuna bağlı değil, aynı zamanda tedavi yan etkilerine bağlı da kalıcı sekellere yol açabilir. Bu nedenle oluşan sekelin belirlenip tanımlanması ve destek alınması açısından engelli merkezlerine başvuru gerekebilir.

## Hastaların Bilgilendirilmesi

Hastalar ve aileleri hastalık, klinik seyir ve prognoz, tedavi, relaps belirtileri ve tedavi ile ilişkili olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir.

- Hastalar hasta destek gruplarının varlığından haberdar edilmelidir.
- Bu toplulukların amacı hastalık hakkında bilgiyi arttırmak, hastanın günlük yaşam kalitesini arttırmak, deneyimleri paylaşmak ve bilginin yayılmasını sağlamaktır. Böylece hastalar, hasta dernekleri ve sağlık personeli arasındaki iletişimin artması genel anlamda hastalığın daha iyi yönetimine katkıda bulunabilir. Hastalar ayrıca hastalıkla ilgili özelleşmiş merkezler konusunda bilgilendirilmelidir.
- Hastalar, ilaçlar, operasyonlar, radyasyon ve fiziksel travma gibi potansiyel tetikleyiciler konusunda uyarılmalıdır.
- Pemfigus tedavisinde diyet kısıtlaması konusunda yeterli kanıt yoktur.

## Pemfigus Destek Gruplarının Listesi

- International Pemphigus and Pemphigoid Foundation
- [www.pemphigus.org](http://www.pemphigus.org)
- Pemphigus-Pemphigoid-France
- [www.pemphigus.asso.fr](http://www.pemphigus.asso.fr)

- Pemphigus Vulgaris Network
- [www.pemphigus.org.uk](http://www.pemphigus.org.uk)
- Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfe e. V.
- [www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de](http://www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de)
- Pemphigus-Forum
- [www.pemphigus-forum.de](http://www.pemphigus-forum.de)
- Associazione Nazionale Pemfigo/Pemfigoide Italy
- [www.pemfigo.it](http://www.pemfigo.it)
- Netwerk Nederland Pemphigus en Pemfigoid
- [www.pemphigus.nl](http://www.pemphigus.nl)
- [www.turkdermatoloji.org.tr](http://www.turkdermatoloji.org.tr)

## Kaynaklar

1. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011;29:432-6.
2. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:844-56; quiz 857.
3. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:927-47.
4. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991;67:869-77.
5. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982;306:1189-96.
6. Martin LK, Werth V, Villanueva E, et al. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006263.
7. Martin LK, Werth VP, Villanueva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:903-8.
8. Mimouni D, Nousari CH, Cummins DL, et al. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1059-62.
9. Joly P, Bernard P, Bedane C, et al. Pemphigus. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de reference des maladies bulleuses auto-immunes. Societe Francaise de Dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:252-8.
10. Harman KE, Albert S, Black MM ; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926-37.
11. Poot AM, Diercks GF, Kramer D, et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2013;169:1016-24.
12. Thompson AJ, Newman WG, Elliott RA, et al. The cost-effectiveness of a pharmacogenetic test: a trial-based evaluation of TPMT genotyping for azathioprine. *Value Health* 2014;17:22-33.
13. Mentink LF, Mackenzie MW, Toth GG, et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. *Arch Dermatol* 2006;142:570-6.

14. Toth GG, Westerlaken BO, Eilders M, et al. Dexamethasone pharmacokinetics after high-dose oral therapy for pemphigus. *Ann Pharmacother* 2002;36:1108-9.
15. Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1285-92.
16. Beissert S, Werfel T, Frieling U et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006;142:1447-54.
17. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, et al. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010;130:2041-8.
18. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:855-60.
19. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:622-8.
20. Badalamenti SA, Kerdel FA. Azathioprine. In: Wolverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2nd ed. London: Elsevier, 2007:183-95.
21. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol* 2011;165:711-34.
22. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, et al. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoabsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol* 2012;166:154-60.
23. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006;355:1772-9.
24. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-52.
25. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:366-73.
26. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:595-603.
27. Zillikens D, Derfler K, Eming R, et al. Recommendations for the use of immunoapheresis in the treatment of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:881-7.
28. Behzad M, M€ocs B, Kneisel A, et al. Combined treatment with immunoabsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2012;166:844-52.
29. Pasricha JS, Khaitan BK, Raman RS, Chandra M. Dexamethasonecyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. *Int J Dermatol* 1995;34:875-82.
30. Nousari CH, Brodsky R, Anhalt GJ. Evaluating the role of immunoablative high-dose cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:148-50.
31. Baum S, Greenberger S, Samuelov L, et al. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2012;22:83-7.
32. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008;144:25-32.

33. Irajı F, Asilian A, Siadat AH. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of cutaneous lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol* 2010;9:684-6.
34. Cohen SN, Lim RP, Paul CJ, Abdullah A. Equal efficacy of topical tacrolimus and clobetasone butyrate in pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol* 2006;45:1379.
35. Grossmann JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
36. Guslandi M. Steroid ulcers: any news? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013;4:39-40.
37. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043-6.
38. Horvath B, Huizinga J, Pas HH, et al. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol* 2012;166:405-12.
39. Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, et al. Clinical and immunological outcomes of high and low dose rituximab treatments in pemphigus patients: a randomized comparative observer blinded study. *Br J Dermatol* 2014;170:1341-9.
40. Amber K, Hertl M. An assessment of treatment history and its association with clinical outcomes and relapse in 155 pemphigus patients with response to a single cycle of rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:777-82.
41. Carbone J. Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. *Curr Drug Saf* 2007;2:9-18.

