

Kronik idiyopatik anjiyoödem tedavisinde siklosporin A: bir olgu sunumu

Osman Şener (*), Erol Bolu (**), Sedat Akyol (***)

Özet

Onüç yıl önce başlayan şiddetli anjiyoödem atakları nedeniyle düzenli olarak 15 mg/gün dozda prednizolon kullanan 30 yaşındaki erkek hasta, halsizlik, baş dönmesi, uyku hali ve göz kapaklarında şişme yakınmaları ile hastaneye yatırıldı. Yapılan klinik değerlendirme ve laboratuvar incelemeleri sonucunda, anjiyoödem ataklarına yol açabilecek herhangi bir patoloji saptanmadı. ACTH stimülasyon testi ile, kortikosteroid kullanımına bağlı adrenal süpresyon belirlendi. Klasik tedavi yaklaşımlarıyla anjiyoödem atakları tam olarak kontrol edilemeyen ve adrenal yetmezlik gelişmiş olan hastaya, alternatif bir ilaç olarak 300 mg/gün dozda siklosporin A başlandı. Replasman dozunda prednizolon (7.5 mg/gün) dışındaki bütün ilaçları kesildi. Tedavinin başlangıcında, hastanın anjiyoödemi kayboldu. Ancak, altı hafta sonra, doz azaltılmasını izleyerek semptomlar tekrarladı. Siklosporin A dozu, tekrar 300 mg/gün'e yükseltilmesine karşın anjiyoödem kontrol edilemedi.

Anahtar kelimeler: Kronik ürtiker anjiyoödem, otoimmunité, siklosporin A

Summary

Cyclosporine A in the treatment of chronic idiopathic angioedema: a case report

A 30-year-old male patient who had had a history of severe angioedema episodes for 13 years was hospitalized because of weakness, dizziness, drowsiness and periorbital angioedema. He was taking prednisolone 15 mg/day, regularly. Based on his clinical examination and laboratory studies, we were not able to find any pathologic condition, which might cause angioedema attacks. An ACTH stimulation test revealed an adrenal suppression due to long term corticosteroid use. His angioedema attacks could not be controlled with classical therapeutic approaches, and he was given cyclosporine A 300 mg/day as an alternative drug. All the medications were withdrawn except for replacement dose prednisolone (7.5 mg/day). At the beginning, his angioedema disappeared, but the lesions recurred after six weeks parallel to dose tapering. The angioedema could not be controlled even though the cyclosporine A dose was increased to 300 mg/day.

Key words: Chronic urticaria angioedema, autoimmunity, cyclosporine A

saptanamaması durumunda, KÜA "idiyopatik" olarak adlandırılır. Etiyolojik etkenin belirlenememesi, tedaviyi güçleştirmekte, sadece semptomatik tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Antihistaminikler, KÜA tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır (1,2). Ancak, KÜA bazı durumlarda tedavisi güç, antihistaminik tedavisine yanıtız ve hastanın yaşamını ileri derecede kısıtlayan bir klinik tablo olarak karşımıza çıkabilir. KÜA'e yol açan patolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılacakla birlikte, primer efektör hücreler mast hücreleridir. Mast hücrelerinden mediatörlerin salınımı, inflamasyonu başlatır. Lenfositler, eozinofiller, nötrofiller ve olasılıkla bazofiller gibi diğer hücrelerin de toplanması ve aktivasyonuna neden olur. KÜA'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde intradermal otolog serum injeksiyonu sonucu ürtiker gelişimine yol açan endojen bir serum faktörü saptanmış, daha sonra bu faktörün yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin α zincirine (Fc ϵ RI α) veya daha az sıklıkla da IgE antikorlarına bağlanan ve fonksiyonel olarak histamin salınımına yol açan IgG yapısında otoantikorlar olduğu belirlenmiştir (2-4).

Siklosporin-A (CsA), Th1 lenfosit yanıtlarını ve B hücrelerince T hücrelerine bağımlı olarak antikor yapımını azaltarak, hücrel immün yanıtı baskılar. Ayrıca in-vitro olarak insan bazofilleri ve derideki mast hücrelerinden anti-IgE antikorlarının oluşturduğu histamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (5).

* GATA Allerjik Hastalıklar BD

** GATA Endokrinoloji BD

*** GATA İç Hastalıkları BD

Ayrı basım isteği: Dr. Osman Şener, GATA Allerjik Hastalıklar BD, Etlik-06018, Ankara
E-mail: osener@gata.edu.tr

Makalenin geliş tarihi: 17.03.2005

Kabul edilme tarihi: 16.06.2005

Giriş

Kronik ürtiker ve anjiyoödem (KÜA) olgularında, etiyolojik nedeni belirlemeye yönelik araştırmalar genellikle sonuçsuz kalmakta ve hastaların %80'inden fazlasında spesifik etiyoloji belirlenememektedir. Fiziksel, allerjik, infeksiyöz, ilaçlarla ilişki veya vaskülitik herhangi bir neden

Olgu Sunumu

Otuz yaşındaki erkek hasta, halsizlik, baş dönmesi, uyku hali ve göz kapaklarında şişme yakınmaları ile hastaneye yatırıldı. Hastanın öyküsünde, 13 yıl önce başlayan, klasik ve sedasyon yapmayan H1 antihistaminikler, ketotifen, H2 reseptör antagonistleri, antidepresanlar gibi ilaçlarla kontrol edilemeyen şiddetli anjiyoödem atakları mevcuttu. Anjiyoödem, göz kapakları ve yüzde sınırlı olup, eşlik eden ürtiker öyküsü yoktu (Şekil 1). Tedaviye yanıtız anjiyoödem atakları nedeniyle, 13 yıldır düzenli olarak 15 mg/gün dozda prednizolon kullanan hasta, bu süre zarfında dönem dönem kliniğimizce ayakta ve yatarak izlenmişti. Beş yıl önce mide perforasyonu nedeniyle primer tamir ameliyatı uygulanmış, iki yıl önce de kortikosteroid alımının kesilmesi üzerine hipotansiyon gelişmiş ve ACTH stimülasyon testi ile kortikosteroid kullanımına bağlı adrenal süpresyon belirlenmişti.



Şekil 1. Semptomatik dönemde, göz kapaklarındaki bilateral anjiyoödem

Hastanın fizik muayenesinde arteriyel kan basıncı: 90/60 mmHg, nabız: 80/dakika olarak belirlendi. Sistemik ve derma-

tolojik muayenesinde, göz kapaklarında bilateral anjiyoödem dışında bir patoloji saptanmadı. Olası anjiyoödem nedenlerini belirlemek amacıyla, tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar ve gaitada parazit yumurtası incelemeleri yapıldı. Serbest T3, serbest T4, TSH, tiroid otoantikör düzeyleri, kompleman (C3, C4), C1 inhibitör ve immünglobulin (IgG, IgA, IgM ve IgE) düzeyleri değerlendirildi. Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) ve anti-HCV pozitifliği araştırıldı. İnhalan allerjenler ve gıdalarla "prick" yöntemiyle epidermal deri testleri (Center Laboratories, Port Washington, NY) yapıldı. Hastanın otolog serumuyla intradermal test uygulandı. Ayrıca, allerjik kontakt dermatit ayırıcı tanısı açısından, standart serilerle yama testi yapıldı (Stallergenes S.A. 7 allée des Platenes-94264 Fresnes Cedex-France). Anti nükleer antikör (ANA), anti-dsDNA, p-ANCA, c-ANCA, CRP ve romatoid faktör (RF) düzeyleri değeri-

lendirildi. Serum prolaktin, kortizol, serbest testosteron, 17-OH progesteron, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄), ve ACTH düzeylerine bakıldı. Dispeptik yakınmaları nedeniyle özofagogastroduodenoskopi ve abdominal/ pelvik ultrasonografi incelemeleri yapıldı. Nöroloji ve Psikiyatri klinikleri ile konsülte edildi. Yattığı süre içinde, KÜA'ı provoke edebilecek ilaç ve gıdalar açısından eliminasyon uygulandı.

Yapılan klinik değerlendirme ve laboratuvar incelemeleri sonucunda, anjiyoödem ataklarına yol açabilecek herhangi bir patoloji saptanmadı. İnhalan allerjenler ve gıdalarla yapılan epidermal testler ile, standart serilerle yapılan yama testleri negatif bulundu. Otolog serumla (0.05 ml) yapılan intradermal test 30. dakikada pozitif olarak değerlendirildi (Histamine yanıt 5x5 mm, otolog serum yanıtı 4x3 mm ve negatif kontrol 1x1 mm ödem şeklinde). Serum 17-OH progesteron, DHEA-SO₄, ve ACTH düzeyleri düşük bulundu. ACTH stimü-

lasyon testi ile, hipofiz-sürrenal aksının baskılandığı belirlendi ve bu durumun uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı olarak geliştiği düşünüldü. Psikiyatri konsültasyonu sonucu mevcut hastalıkla ilişkili anksiyete bulguları saptandı.

Düzenli olarak antihistaminikler, ketotifen ve düşük dozda kortikosteroid kullanımına karşın, anjiyoödem atakları tam olarak kontrol edilemeyen ve adrenal yetmezlik gelişmiş olan hastaya, alternatif bir ilaç olarak CsA başlandı. Replasman dozunda prednizolon (7.5 mg/gün) dışındaki bütün ilaçları kesildi. 300 mg/gün (5 mg/kg) dozda başlanan CsA tedavisi ile hastanın anjiyoödem kaybıldı. Doz, iki hafta sonra 200 mg/gün'e, dört hafta sonra da 150 mg/gün'e azaltıldı. Bu süre içinde anjiyoödem gözlenmeyen hasta, taburcu edildi. Taburcu edildikten iki hafta sonra tekrarlayan anjiyoödem nedeniyle, CsA dozu tekrar 300 mg/gün'e kadar yükseltildi. Ancak, bu dozda da atakların tekrarlaması nedeniyle ve yüksek dozda potansiyel yan etkileri göz önüne alınarak CsA kesildi. Hasta tekrar 17.5 mg/gün dozda prednizolon tedavisi ile izleme alındı.

Tartışma

Şiddetli KÜA tedavisi, çoğu olguda güç bir problemdir. Antihistaminiklerin etkileri sınırlıdır ve akut alevlenmelerin tedavisi için, kısa sürelerle sistemik glukokortikoid tedavisi gerekebilir. Ancak, glukokortikoidlerle sağlanan klinik düzelmeyi, genellikle relapslar izler. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi sonucunda istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir.

Kronik idiyopatik ürtiker ve anjiyoödem tedavisinde, CsA'nın T lenfositlerden IL-2 sentez ve salınımını baskılayarak, anti-IgE veya anti-FcεRI otoantikörlerinin yapımını azaltarak ve mast hücre degranülasyonunu önleyerek etkili olabileceği öne sürülmüştür (5). Ancak, mevcut birkaç olgu bildirisi ve çalışmada, KÜA olgularında kısa süreli CsA tedavisi uygulanmış, ilacın kesilmesini izleyen dönemde semptomlar, genellikle tekrar ortaya çıkmıştır. CsA düşük dozlarda tremor, ajitasyon, uykusuzluk, bulantı, dispeptik yakınmalar, parestezi, baş ağrısı ve hipertrikoz gibi istenmeyen etkilere yol açabilir. Ancak, bu istenmeyen etkiler,

genellikle ilacın kesilmesini gerektirecek boyutta değildir. CsA dozu 5 mg/kg/gün'ü geçtiğinde ise nefrotoksisite, hipertansiyon, serum bilirubin ve transaminaz düzeylerinde artma gibi daha ciddi yan etkiler, sıklıkla gözlenir. Şiddetli KÜA'li üç olguda, 6 mg/kg/gün dozda CsA ile tedavinin birinci haftasında, semptomların tamamen ortadan kalktığı, ancak renal fonksiyonların bozulması nedeniyle, bütün hastalarda tedavinin kesildiği bildirilmiştir. Tedavinin kesilmesini izleyerek böbrek fonksiyonları düzelmiş, buna karşılık KÜA semptomları tekrarlamıştır (6). Bonilla ve ark. tarafından da, klasik tedavi yaklaşımlarına yanıt vermeyen 62 yaşındaki KÜA'li bir hastanın 3.2 mg/kg/gün dozda başlanan CsA tedavisiyle on gün içinde semptomlarının kaybolduğu bildirilmiştir. Bu hastada üç ay içinde CsA dozunun azaltılarak ilacın kesildiği, hastanın ilaç kesildikten dört ay sonra da asemptomatik olduğu ve daha önce tolere edemediği non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan oral provokasyon testlerinin de ürtiker ataklarını tetiklemediği bildirilmiştir (7). Toubi ve ark., antihistaminiklere yanıt vermeyen KÜA'li 35 hastada yaptıkları çalışmada 19 hastaya 12 hafta süreyle düşük doz CsA (altı hafta 3 mg/kg/gün, üç hafta 2 mg/kg/gün ve üç hafta 1 mg/kg/gün) vermişler ve takiben tedaviyi kesmişlerdir. Tedavinin sonunda olguların 13'ünde (%68) tam remisyon olduğu ve 11'inde üç ay boyunca semptomların tekrarlamadığı bildirilmiştir (8). Grattan ve ark. tarafından yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada ise, dört hafta süreyle 4 mg/kg/gün dozda CsA ile hastaların 1/3'ünde semptomlar kontrol edilmiş ve bunların 1/4'ünde de uzun süreli remisyon sağlanmıştır (5).

Yurdumuzda, kronik idiyopatik ürtiker tedavisinde CsA kullanımı ile ilgili iki

çalışma yapılmıştır. İltar ve ark., antihistaminiklerle düzelme sağlanamayan kronik idiyopatik ürtikerli 15 hastaya bir hafta süreyle 5 mg/kg/gün dozda CsA verdiklerini ve olguların tümünde semptomların kaybolduğunu bildirmişlerdir. İkinci hafta CsA dozu 3.5 mg/kg/gün'e ve üçüncü haftada da 2.5 mg/kg/gün'e düşürülmüştür. Doz azaltılmasını izleyerek ikinci haftada beş olguda ve üçüncü haftada da sekiz olguda semptomlar tekrarlamıştır. CsA'ya (2.5 mg/kg/gün dozda) iyi yanıt veren iki hastada tedavi, bu dozda bir ay sürdürülmüş ve tedavinin kesilmesiyle, iki hastada da semptomların tekrarladığı bildirilmiştir. Yazarlar, kısa süreli CsA tedavisinin atakların kontrolünde kortikosteroidlere bir alternatif olabileceğini öne sürmüşlerdir (9). Başkan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, kronik idiyopatik ürtikerli 20 hastaya 4 mg/kg/gün dozda CsA verilmiş, olguların yarısında bu tedavi bir ay, geri kalanında ise üç ay sürdürülmüştür. Üç ay tedavi uygulanan hastaların sekizinin ve bir ay tedavi uygulanan hastaların beşinin tedaviye yanıt verdiği bildirilmiştir. Üç aylık tedavi grubundaki üç hastada ve bir aylık tedavi grubundaki bir hastada, tedavi kesildikten sonra semptomlar tekrarlamıştır. Yazarlar, semptomlardaki dramatik düzelmenin ilk ayda ortaya çıktığını ve uzun süreli tedavinin ilave bir yararı olmadığını bildirmişlerdir (10).

KÜA tedavisinde CsA'nın etkinliğini değerlendirmeye yönelik birkaç olgu bildirisi ve sınırlı sayıdaki hasta üzerinde yapılmış olan çalışmalarda, gerek ilaç dozu gerekse tedavi süresi açısından farklılıklar olup, kimi zaman birbirleriyle çelişen sonuçlar alınmıştır. Bizim olgumuzda da semptomlar başlangıçta yüksek doz CsA ile kontrol edilmesine karşın, doz azaltılınca tekrarlamış ve ilaç uzun vadede etkili olmamıştır. Renal fonksiyon

bozukluğu gibi potansiyel yan etkileri ve yüksek maliyeti, ilacın diğer dezavantajlarıdır. Klasik tedavi yaklaşımlarına refrakter kronik idiyopatik ürtiker ve anjiyoödem olgularının tedavisinde CsA'nın etkinliğini belirlemek amacıyla, yeterli sayıda olguda plasebo kontrollü çalışmalar yapılarak standart tedavi protokolleri geliştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Grattan CE. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 217-221.
2. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-474.
3. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1003-1008.
4. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-1604.
5. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-372.
6. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1065-1067.
7. Galindo Bonilla PA, Borja Segade J, Gomez Torrijos E, Feo Brito F. Urticaria and cyclosporine. *Allergy* 2002; 57: 650-651
8. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporine A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312-316.
9. İltar N, Gürer MA, Akkoca MA. Short-term oral cyclosporine for chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venercol* 1999; 12: 67-69.
10. Başkan EB, Tunali Ş, Türker T, Sarıcaoğlu H. Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 164-168.