

Ülseratif Kolitle İlişkili Dirençli Pyoderma Gangrenosum Tedavisinde Certolizumab Pegol Deneyimi

Certolizumab Pegol Experience in the Treatment Resistant Pyoderma Gangrenosum Associated with Ulcerative Colitis

¹Döndü Üsküdar Cansu, ²Tuncer Temel, ¹Cengiz Korkmaz
¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim
Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Pyoderma gangrenosum tekrarlayan kutanöz ülserlerle karakterize nötrofilik bir dermatozdur. Hastaların yarısında inflamatuvar barsak hastalığı vardır. Tedavisinde temel ilaç kortikosteroidlerdir. Ancak steroidden kurtarıcı tedavi olarak immunsupresif ilaçların kullanılması da gerekmektedir. Dirençli pyoderma gangrenosum tedavisi hastayı ve hekimi zorlayabilmektedir. Dirençli vakalarda biyolojik ilaçlardan infliximab başta olmak üzere anti-TNF ajanlarının etkili olduğunu gösteren olgu bildirimleri vardır. Pegile monoklonal anti-TNF ajan olan certolizumab pegolun etkisini gösteren literatürde sadece 2 olgu vardır. Bu yazıda ülseratif kolit ile ilişkili dirençli pyoderma gangrenosumda certolizumab pegolun etkinliğini gösteren literatürdeki ilk vaka sunularak dirençli pyoderma gangrenosumda alternatif tedavi seçeneği olarak certolizumab pegole dikkat çekilmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: pyoderma gangrenosum, direnç, certolizumab pegol

Üsküdar Cansu D.Temel T, Korkmaz C. (2018). Ülseratif Kolitle İlişkili Dirençli Pyoderma Gangrenosum Tedavisinde Certolizumab Pegol Deneyimi, *Osmangazi Tıp Dergisi* 40(1):79-82 **Doi:** 10.20515/otd.291211

Abstract: Pyoderma gangreosum is a neutrophilic dermatosis characterized with reiterative cutaneous ulcers. Underlying inflammatory bowel disease is determined at half of the patients. The main drug in treatment is corticosteroids. However, immunosuppressive drugs should also be used as steroid-sparing treatments. Therapy of resistant pyoderma gangrenosum can challenge patients and physicians. In resistant cases, there are case reports showing that anti-TNF agents, especially infliximab, are effective. There are only 2 cases in the literature demonstrating the effect of certolizumab pegol, a pegylated monoclonal anti-TNF agent. In this article, the first case about efficacy of certolizumab pegol in a resistant pyoderma gangrenosum case associated with ulcerative colitis is presented, and it has been tried to call attention to certolizumab pegole as an alternative treatment option in resistant pyoderma gangrenosum.

Keywords: pyoderma gangrenosum, refractory, certolizumab pegol

Uskudar Cansu D. Temel T, Korkmaz C. (2018). Certolizumab Pegol Experience in the Treatment Resistant Pyoderma Gangrenosum Associated with Ulcerative Colitis, *Osmangazi Journal of Medicine* 40(1):79-82 **Doi:** 10.20515/otd.291211

1. Giriş

Pyoderma gangrenosum tekrarlayan kutanöz ağrılı ülserle karakterize primer steril inflamatuvar bir dermatozdur. Sıklıkla inflamatuvar barsak hastalıkları, romatolojik hastalıklar ve malignitelerle ilişkilidir⁽¹⁾. Yıllık insidansı milyonda 3-10 olacak şekilde çok nadirdir⁽²⁾. Tedavisi başta kortikosteroidler olmak üzere immunsupresif ajanları içermektedir⁽³⁾. Özellikle inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili dirençli pyoderma gangrenosum vakalarında infliximab başta olmak anti-TNF ajanların yararlı olabileceğini gösteren nadir olgu bildirimleri vardır^(4,5). Dirençli pyoderma gangrenosumda certolizumab pegolun etkili olduğunu gösteren literatürde sadece bir Crohn hastası ve bir de romatoid artritli vaka varken ülseratif kolitle ilişkili dirençli pyoderma gangrenosumda certolizumab pegolun etkinliğini gösteren olgu yoktur^(6,7).

Burada ülseratif kolit seyrinde pyoderma gangrenosum gelişen infliximab ve adalimumab altında yanıt alınamayan rekombinant humanize pegile anti-TNF ajan olan certolizumab pegol ile başarılı bir şekilde cilt lezyonları düzelen bir hasta sunulacaktır.

2. Olgu

Onbeş yıldır ülseratif kolit tanısı ile izlenen 25 yaşında kadın hasta inflamatuvar bel ağrısı, topuk ağrısı ve dirençli kutanöz ülserler (pyoderma gangrenosum) nedeniyle Romatoloji bölümünde görüldü. Hastanın öyküsünden 10 yaşında başlayan kanlı ishalleri olduğu ve ülseratif kolite yönelik değişik zamanlarda kortikosteroidler (aktivasyona göre artırılıp azaltılan dozlarda), meselazin, siklosporin, azatioprin, metotretsat verildiği öğrenildi. Aktif barsak sorunu

nedeniyle 2009 yılında infliximab başladığı ancak yanıtı oluncaya 2015 yılında adalimumab tedavisine geçildiği öğrenildi. Hastalığının 14.yılında adalimumab tedavisi altında iken her iki bacak ön yüzde yaralar çıktığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde konjonktivalar soluk, her iki alt ekstremitte tibia ön yüzde yaygın ülser yer yer birleşme eğiliminde olan lezyonlar görüldü (hasta biyopsiyi kabul etmediği için biyopsi yapılamadı). Yapılan tetkiklerinde: Hemoglobin:10.8 gr/dl, lökosit: 8700/uL, trombosit sayısı: 443.000/uL, eritrosit sedimentasyon hızı 35 mm/saat, C-reaktif protein 0.344 mg/dl, HLA-B27 negatif idi. Hepatit göstergeleri, HIV testi, antinükleer antikor testi negatif idi. Ülser lezyonlardan gönderilen kültürlerde üreme olmadı. Tüberküloz açısından yapılan tetkikler negatif idi. İnflamatuvar bel ağrısı nedeniyle çekilen pelvis grafisinde de bilateral evre 1-2 sakroiliit saptandı. Pyoderma gangrenosum nedeniyle hastanın aldığı steroid dozu 1 mg/kg/güne çıkartıldı. Ancak cilt lezyonlarında hafif gerileme gözlenirken steroid dozunu azaltırken lezyonlar tekrar alevlendi. Hastaya tekrar infliximab tedavisine geçildi. Aralıklı olarak steroid dozu artırıldı. 6 ay sonra infliximab, steroid ve metotretata rağmen cilt lezyonları progrese oldu ve eklem ve barsak şikayetleri gerilemedi. Aksiyel tutulumlu spondilit nedeniyle dirençli pyoderma gangrenosum ve aktif ülseratif kolit de gözönüne alınarak certolizumab pegol başlandı. Tedavinin 15.gününde hastanın cilt lezyonları geriledi ve 3.ayında tamamen kapandığı görüldü (Şekil 1). Günlük gaita sayısı ve karın ağrısında azalma ile beraber bel ağrısının da azaldığı öğrenildi.



Şekil 1. Certolizumab pegol öncesi ve sonrası pyoderma gangrenosum lezyonları

- A. Certolizumab pegol öncesi
 B. Certolizumab pegolden 15 gün sonra
 C. Certolizumab pegolden 1 ay sonra
 D. Certolizumab pegolden 3 ay sonra

3. Tartışma

Pyoderma gangrenosum en sık inflamatuvar barsak hastalıkları olmak üzere, kronik inflamatuvar artritler, hematolojik maligniteler ve nadir olarak da kronik hepatit, vaskülit, solid maligniteler, ilaçların yan etkileri olarak ve Behçet hastalığı seyrinde de görülebilmektedir⁽¹⁾. Ülseratif kolitli hastaların seyrinde ise %1-10 sıklıkta görülmektedir⁽⁸⁾. Türkiye’de yapılan 20 vakalık bir çalışmada hastaların 2’sinde Crohn hastalığı, 4’ünde ise ülseratif kolitle ilişkili pyoderma gangrenosum saptanmıştır⁽⁹⁾. Ülseratif kolitin ekstra-artiküler bulgusu olarak ortaya çıkan pyoderma gangrenosum genellikle barsak bulgularından sonra ortaya çıkar ve hastalık aktivasyonu veya kolektomi sonrası da görülebilmektedir⁽¹⁰⁾. Pyoderma gangrenosum özellikle gövde ve alt ekstremitelerde ortaya çıkar⁽⁹⁾. Bunun dışında baş, boyun, saçlı deri ve genital bölge gibi atipik yerleşim de

gösterebilmektedir⁽¹⁰⁾. Klasik lezyon ülser olmakla birlikte bullöz form, püstüler form veya vejetatif form şeklinde de görülebilir⁽¹¹⁾. Hastamızda lezyonlar en sık tutulum yeri olan tibia ön yüzde idi ve ülseratif kolit tanısında 14 yıl sonra ortaya çıkmıştı.

Patogenezinde temelde paterji reaksiyonunu da içeren immünolojik mekanizmalar sonrası salınan interlökin (IL)-8, IL1 beta, IL-6, TNBF, G-CSF, MMP-9 ve MMP-10 suçlanmaktadır⁽³⁾.

Tedavi lezyonların yerleşim yerine, sayısına, şiddetine ve altta yatan hastalık gözönüne alınarak yapılmalıdır. Lezyon çapında küçülme ve derinliğinde azalma, renginde solma ve yeni lezyonun çıkmaması tedavi yanıtını gösteren parametrelerdir. Spesifik bir tedavisi olmamakla beraber başlangıç tedavisi kortikosteroidlerdir. Siklosporin, thalidomid,

azatioprine steroid kurtarıcı ajanlar olarak kullanılabilir. Bunun yanında diğer immunsupresif ajanlardan metotrexate, mikofenolat mofetil, siklofosamid, tacrolimus gibi ilaçlar da seçenekler arasındadır. Ayrıca infliximab, adalimumab, etanersept ve anakinra gibi biyolojik ilaçlar da yeni tedavi seçenekleri olarak sunulmaktadır⁽³⁾. Ancak bütün bu tedavilere rağmen dirençli vakalar olabilmektedir. Özellikle inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili veya romatoid artrit ile ilişkili dirençli pyoderma gangrenosum vakalarında infliximab başta olmak üzere anti-TNF ajanların yararlı olabileceğini gösteren nadir olgu bildirimleri vardır^(4,5). Certolizumab pegol göreceli en son piyasaya çıkan monoklonal, humanize pegile anti-TNF ajandır. Literatürde Crohn hastalığı ile ilişkili ve romatoid artrit ile ilişkili dirençli pyoderma

gangrenosumda certolizumab pegolun etkili olduğunu gösteren iki olgu bildirisi mevcuttur^(6,7). Bu olgu ülseratif kolitle ilişkili dirençli pyoderma gangrenosumda certolizumab pegol ile ilgili literatürdeki ilk olgudur. Bizim olgumuzda da alta yatan hastalık da gözönüne alınarak verilmiş olan adalimumab ve infliximaba rağmen cilt lezyonları progrese olmuştur, certolizumab pegol sonrası ise lezyonlar belirgin şekilde regrese olarak hastanın yaşam kalitesi de artmıştır.

4. Sonuç

Pyoderma gangrenosum seyir itibarıyla dirençli olabilmektedir. Bu durumda infliximab veya adalimumab gibi monoklonal anti-TNF ajanlar yanında certolizumab pegol de alternatif bir ajan olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Pektaş SD, Özüğüz P. Pyoderma gangrenosuma güncel bakış. J Clin Anal Med 2015;6:510-513.
2. Al Ghazal P, Körber A, Klode J, Dissemond J. Investigation of new co-factors in 49 patients with pyoderma gangrenosum. J Dtsch Dermatol Ges 2012;10:251-7.
3. Goodarzi H, Sivamani RK, Garcia MS, et al. Effective Strategies for the Management of Pyoderma Gangrenosum. Adv Wound Care (New Rochelle). 2012 ;1:194-199.
4. Ferkolj I, Hocevar A, Golouh R, Dolenc Voljc M. Infliximab for treatment of resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 2006;15:173-7.
5. Zampeli VA, Lippert U, Nikolakis G, et al. Disseminated refractory pyoderma gangraenosum during an ulcerative colitis flare. Treatment with infliximab. J Dermatol Case Rep 2015;9:62-6.
6. Lebwohl M, Lebwohl O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 1998;4:142-8.
7. Serdar ZA, Yaşar Ş, Güneş P. Piyoderma gangrenozum: 20 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Turkderm 2011; 45: 83-7.
8. Akın HŞ, Coşkun A, Karatay P, Savk E, Yaşa MH. Nadir görülen bir ülseratif kolit komplikasyonu: Piyoderma gangrenosum. Akademik gastroenteroloji dergisi 2011;10:87-90.
9. Wollina U. Pyoderma gangrenosum-a review. Orphanet J Rare Dis 2007;2:19.
10. Hurabielle C, Schneider P, Baudry C, Bagot M, Allez M, Viguier M. Certolizumab pegol - A new therapeutic option for refractory disseminated pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. J Dermatolog Treat 2016;27:67-9.
11. Cinotti E, Labeille B, Perrot JL, Pallot-Prades B, Cambazard F. Certolizumab for the treatment of refractory disseminated pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis. Clin Exp Dermatol. 2014;39:750-1.