

Kronik Spontan Ürtikerde Siklosporin Tedavisi İle İlgili Gözlemlerimiz*

Chronic Spontaneous Urticaria Cyclosporine Treatment: Our Experience

Hilayda Karakök Güngör¹, Seçil Saral¹, Ayşenur Maden¹, Nihal Kundakçı¹, Beyza Doğanay Erdoğan², Bengü Nisa Akay¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

* Bu çalışma daha evvel 21. Prof. Dr. Lütü Tat Sempozyumunda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Amaç: Şiddetli seyreden kronik spontan ürtiker vakalarının tedavisi güçtür. Bu çalışmada kronik ürtiker tedavisinde siklosporinin etkinlik ve güvenilirliğini ölçmeyi hedefledik.

Materyal-Metod: 2005-2016 seneleri arasında kliniğimizde tetkik ve tedavi edilen ve ayrıntılı fizik muayene bulguları not edilen 20 kronik spontan ürtiker tanılı hasta çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 20 hasta dâhil edildi. Günlük ürtika plağı sayısı ve anjiödem atağı sayısı karşılaştırıldı ve her iki parametrenin de anlamlı azalma tespit edildi. Tedavinin toplam süresi 27,05 hafta (min: 4, maks:144, ±30,9507) idi. Günlük siklosporin dozları ortalama 2,2672 mg (min:0,54, maks:3,57 mg) idi. Tedavi altında iki hastada hafif hipertansiyon gelişti ve antihipertansif ajanlarla etkili bir şekilde tedavi edildi. Bir hastad diplopi gelişti. Üç hastada kreatinin seviyelerinde yükselme tespit edildi.

Sonuç: Kronik ürtiker tedavisinde, 27 hafta süre ile günlük ortalama 2,2672 mg siklosporin kullanmanın etkili olduğu tespit edilmiştir. Yan etki gelişimi açısından tüm hastalar takipte tutulmalıdır. Tedavi kesildikten sonra nüks ortalama 9 hafta sonra gelişmiştir.

Anahtar Sözcükler: **Kronik Ürtiker Ürtiker, Siklosporin**

Aim: Treatment of severe chronic autoimmune urticaria is difficult. In this study we aimed to investigate efficacy and safety of cyclosporine in patients with chronic urticaria.

Material and Method: Twenty patients with chronic spontaneous urticaria whom detailed physical examination were noted and were treated in our center between 2005 and 2013 were included in this study

Results: A total 20 patients were included in this study. Daily wheal number and number of angioedema attacks had been compared and significant reduce in both parameters were detected. Total duration of treatment was mean (min: 4, max: 144) 27,05 (±30,9507 SD, median 18) weeks. Daily cyclosporine dosages were (min: 0,54, max: 3,57), mean 2,2672 (±0,81441SD, median 2,1237). Mild hypertension was detected in two patients under treatment and had been treated with anti hypertensive agents. Dyplopia was developed in 1 patient. We observed elevated creatinine levels in 3 patients.

Conclusion: A daily mean dosage of 2,2672 mg of cyclosporine is effective in treatment of chronic urticaria for a duration of 27 weeks. All patients must be followed up closely to monitor adverse events. Recurrence was seen in a mean 9 weeks after cessation of therapy.

Key Words: **Chronic Urticaria, Cyclosporine**

Kronik ürtiker (KÜ), haftanın üç gününden fazlasında, altı hafta ve daha uzun süredir ürtika plak çıkışı olarak tanımlanır. Kronik ürtiker, spontan ürtiker ve indüklenen ürtiker olmak üzere iki gruba ayrılır. İkinci grupta, fiziksel ürtiker, kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtiker de bulunmaktadır (1). Kronik ürtiker hastalarının %40'unda anjiödem de tabloya eşlik eder (2).

Kronik ürtiker hastalarında, hastalığın aktif döneminde yüksek afiniteli IgE resep-

törlerine karşı dolaşımda anti IgE bulunduğu gösterilmiştir. Bunun in-vitro gösteriminde otolog serum deri testinden (OST) faydalanılır (2-4). Ayrıca KÜ ile çeşitli otoimmün hastalıkların sık birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Bu durumlar arasında sistemik lupus eritematosus, sjögren hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus (DM), tiroid hastalıkları bulunmaktadır (5).

Tedavide öncelikle antihistaminikler kullanılır (6). Standart doz antihistaminiklerin yetersiz olduğu durumlar-

Geliş tarihi : 16.10.2015 • Kabul tarihi: 16.02.2016

İletişim.

Uz. Dr. Seçil Saral

E-posta: secilsaral@gmail.com

Tel: 0 312 508 22 31

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar

Anabilim Dalı

İbn-i Sina Hastanesi, 10. Kat, C blok Sıhhiye, Altındağ, Ankara, Türkiye

da, doz dört katına kadar arttırılabilir. Antihistaminik tedavisinin başarısız olduğu durumlarda, siklosporin, omalizumab ve lökotrien reseptör antagonistleri devreye girmektedir. Alevlenme halinde kortikosteroidler devreye girebilir (1, 7-9). Çalışmamızda, merkezimizde kronik ürtiker tanısı alan siklosporin ile tedavi edilen hastalarda ürtiker ile ilişkili olabilecek durumları ve siklosporin etkinliği ve güvenirliliğini retrospektif olarak analiz etmeyi amaçladık.

Materyal Metod

Çalışmamıza, 2005 ve 2013 tarihleri arasında siklosporin kullanan, dosyalarında ayrıntılı muayene notları bulunan ve takiplere düzenli olarak katılmış olan kronik spontan ürtiker tanısı ile izlenen 20 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süreleri, laboratuvar değerleri, OST, daha önce aldığı tedaviler, kullanılan siklosporin dozları ve hastalığın klinik seyirleri dosya bilgilerinden kaydedildi. Veriler SPSS 15.0 kullanılarak analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 15'i kadın, beşi erkek olup, yaşları (min: 27, max: 67) ortalama 43,65 ($\pm 9,762$ SD, ortanca 45), hastalık süreleri ise (min:4, max: 360), ortalama 63,75 ay ($\pm 94,829$ SD, ortanca 21) idi.

Tedavi öncesi 10 hastanın OST'si pozitif olarak sonuçlanmışken, sekiz hastanın negatif ve iki hastanın ise, OST'si yapılmamıştı. Hastaların sadece birinde ANA pozitif (+) olarak sonuçlanmıştı. Beş hastada *H. pylori* ag'i bakılmış ve dördünde pozitif sonuçlanmıştı. Altı hastada serum total IgE

değeri 100 üzerinde sonuçlanmıştı. Tiroid otoantikörlerine yönelik olarak bu hastalarda anti-tiroglobulin (TG) ve anti mikrozomal antikor (TPO) düzeylerine bakılmıştı. Dört hastada anti-TG değeri yüksek olarak saptandı. Anti-TPO düzeyi ise sadece bir hastada yüksek olarak saptandı.

Hastaların tamamı daha önce çeşitli antihistaminik tedavilerine (standart dozlarda ve artırılmış dozlarda nonsedatif antihistaminikler, nonsedatif ve sedatif antihistaminik kombinasyonları) yanıt alınamayan hastalardı. Ayrıca tedavi öncesinde 18 hasta sistemik steroid kullanmıştı. Bir hasta tedavi öncesi dapson kullanmıştı. On dört hasta ise, tedavi öncesinde lökotrien reseptör antagonisti kullanmıştı.

Hastaların 12'sine 3 mg/kg dozu ile dördüne 4 mg/kg dozu ile ve dördüne 5 mg/kg dozu ile siklosporin başlanmıştı. Hastaların toplam tedavi süresi (min:4, max: 144) ortalama 27,05 ($\pm 30,9507$ SD, ortanca 18) haftaydı. Hastaların toplam siklosporin dozunu, kullanım süresine bölerek elde ettiğimiz ortalama günlük siklosporin dozu ise, (min:0,54, max: 3,57), ortalama 2,2672 mg ($\pm 0,81441$ SD, ortanca 2,1237) idi.

Hastaların tedavi öncesi ürtiker şiddeti değerlendirmesinde günlük ürtika plak çıkışı ve anjioödem sayısı kullanıldı. Günlük ürtika plak çıkışı, 1-10 arası ise 1 puan, 10-50 arası ise 2 puan ve 50 üzeri ise 3 puan olarak; anjioödem sayısı ise, yoksa 0 puan, günde 1 sefer ise 1 puan, günde 2-3 sefer ise 2 puan ve 3 seferden fazla ise 3 puan olarak gruplandı.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi altında günlük ürtika plak çıkışı ve anjioödem sayısı tablo 1'de belirtilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi günlük ürtika plak çıkışı ayrı ayrı tedavinin 4. haftası, 8. haftası ve 12. haftası ile kıyaslandığında (Marjinal homojenite testi kullanılarak), düşüş anlamlı olarak tespit edildi ($p < 0,05$).

Hastaların tedavi öncesi günlük anjioödem sayısı ayrı ayrı tedavinin 4. haftası, 8. haftası ve 12. haftası ile kıyaslandığında (McNemar testi kullanılarak), düşüş anlamlı olarak tespit edildi ($p < 0,05$).

Tiroid otoantikörleri yüksek olan 4 hasta ile tiroid otoantikörleri yüksek olmayan 16 hasta ayrı ayrı gruplandırılarak, tedavi yanıtı, günlük ürtika plak çıkışı ve anjioödem sayısı ile Fisher exact test kullanılarak karşılaştırıldı. Aradaki fark anlamlı bulunamadı ($p > 0,05$).

Siklosporin kullanımına bağlı olarak 2 hastada hipertansiyon, birer hastada ise diplopi, ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme geliştiği, üç hastada siklosporinin kesilmesini gerektirecek şiddette renal fonksiyon bozukluğu geliştiği görüldü. Hastaların izlem süresi (min:6, max:48 ay) ortalama 25,45 ay ($\pm 11,218$ SD, ortanca 23) olarak hesaplandı. İzlem esnasında 10 hastada nüks geliştiği görüldü. Nüks zamanı (min:2, max:22 hafta) ortalama 9,60 hafta ($\pm 6,851$ SD ve ortanca 12) hesaplandı.

Tartışma

Kronik ürtiker toplumda sık görülen hastalıklardan biridir ve prevalansı %1'dir. Spontan ve indüklenebilen olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Kronik spontan ürtikerde (KSÜ) tetikleyici herhangi bir neden bulunmazken, kronik indüklenebilir ürtikerde, semptomların belirlenebilen bir tetikleyici faktörü bulunmaktadır. Kronik

Tablo 1: Siklosporin tedavisi öncesi ve tedavi altında hastalarda ürtika plak çıkışı ve anjioödem puanları

| | Tedavi öncesi ürtika plak çıkışı puanı | Tedavi öncesi günlük anjioödem puanı | 4. hafta ürtika plak çıkışı puanı | 4. hafta günlük anjioödem puanı | 8. hafta ürtika plak çıkışı puanı | 8 hafta günlük anjioödem puanı | 12. hafta ürtika plak çıkışı puanı | 12. hafta günlük anjioödem puanı |
|-----------------|--|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Ortalama | 2,70 ($\pm 0,475$ SD) | 0,55 ($\pm 0,510$ SD) | 0,30 ($\pm 0,224$ SD) | 0,05 ($\pm 0,224$ SD) | 0,25 ($\pm 0,555$ SD) | 0,10 ($\pm 0,308$ SD) | 0,25 ($\pm 0,445$ SD) | 0,05 ($\pm 0,224$ SD) |
| Ortanca | 3 (min:2, max:3) | 1 (min:0, max:1) | 0 (min:0, max:1) | 0 (min:0, max:1) | 0 (min:0, max:2) | 0 (min:0, max:1) | 0 (min:0, max:1) | 0 (min:0, max:1) |

indüklenebilen ürtiker ise tetikleyici faktörlere göre, fiziksel ürtiker, (sempomatik dermatografizm, soğuk ürtikeri, basınç ürtikeri, solar ürtiker, sıcakla indüklenen ürtiker, vibrasyonla indüklenen ürtiker), kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtiker olarak alt gruplara ayrılır (10).

Ürtiker aktivitesinin skorlamasında “ürtiker aktivite skoru” kullanılır (11). Bu skorlama sisteminde, günlük çıkan ürtiker plak sayısı, kaşıntı şiddeti hesaba katılır. Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada ise sadece günlük ürtika plak sayısı ve anjioödem sayısı hesaba katılmıştır.

Bu çalışmada şiddetli kronik ürtikeri olan ve standart tedaviye dirençli olan hastaların tedavisinde siklosporinin etkin bir ajan olduğunu düşündüren bulgular elde edilmiştir. Siklosporinin kronik ürtiker tedavisindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak siklosporinin, mast hücrelerden ve benzer hücrelerden lökötrien C4, histaminin kalsiyum bağımlı salınımını ve bu mediatorlere yanıtı azalttığı gösterilmiştir. (12) Ayrıca anti T lenfosit aktivitesi olduğu bilinmektedir. TNF-alfa ve nötrofil birikimini azalttığı da çalışmalarla gösterilmiştir. (13)

Kronik ürtikerin otoimmün durumlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14-17). Bu konuda en geniş hasta sayısı ile yapılan çalışmada, ANA antikor

pozitifliği, kontrol gruba oranla daha yüksek olarak pozitif tespit edildiğini gösterilmiştir. Ayrıca kronik ürtikeri olan hastalarda otoimmün tiroid hastalıklarının, çölyak hastalığının, sjögren sendromunun, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit ile tip 1 DM'un izlendiği gösterilmiştir. (5) Çalışmamızda, hastalarda ürtiker etyolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülerek antitiroid otoantikolar, ANA, H. Pylori ag gibi parametrelere bakılmıştı ve hastaların sadece 1'inde ANA + olarak sonuçlanmıştı. Beş hastada *H. pylori* Ag'i bakılmış ve 4'ünde + sonuçlanmıştı. Altı hastada serum total IgE değeri 100 üzerinde sonuçlanmıştı. Dört hastada ise anti TG değerli yüksek olarak saptandı. Anti TPO düzeyi ise sadece bir hastada yüksek olarak saptandı.

Önceki çalışmalarda siklosporin hem yüksek doz (5-6 mg/kg/gün) kullanımında hem de orta-düşük dozda (2-4mg/kg/gün) kullanımında etkin bulunmuştur (18-23). Siklosporin kullanımını ile etkinliğin genellikle ilk günlerde hızlıca ortaya çıkması beklenmektedir (19). Ancak kimi çalışmalarda uzun süreli düşük doz kullanım ile yavaş etkinlik ortaya çıkışından bahsedilmektedir (24). Çalışmamızda, hastaların ürtiker şiddetlerine göre değişen dozlarda (3-5 mg/kg dozlarında) siklosporin verilmiş ve tüm hastalarda etkinlik elde edilmişti. Çalışmamızda

siklosporine yanıtın ilk ayda alındığını gözlemledik.

Siklosporin ilişkili yan etkiler yüksek doz tedavi ile daha çok ortaya çıkmaktadır. (25) Çalışmada yan etki gelişen hastaların siklosporin dozları iki hastada 5 mg/kg, bir hastada 4 mg/kg, dört hastada 3 mg/kg şeklindeydi. Hasta sayısı doz ilişkili yorum yapmaya yetmeyecek kadar azdı.

Siklosporin kullanım süresi ile ilgili literatürde net bir bilgi bulunmamaktadır. Etkinliğin tedavinin ilk aylarında elde edilebilir olmasına karşın bazı yayınlar uzun süreli düşük doz kullanımın, hastaları remisyonda tutulması amacı ile sürdürülmesini önermektedirler (24) Siklosporin ile etkinliğin bizim çalışmamızda da ilk ayda elde edilmesine karşın, doz azaltarak uzun süreli kullanımımızın nedeni remisyonu sürdürmek idi. Buna karşın ilaç kullanımının bırakılmasının ardından 10 hastada ortalama dokuz haftada nüks gelişti.

Çalışmamızda da literatürlere benzer olarak, kronik ürtiker hastalarında siklosporin tedavisi etkin bulunmuştur. Ancak siklosporinin etkin tedavi dozunun ve uygun kullanım süresinin belirlenmesi için geniş kapsamlı, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca hastalar yan etki gelişimi açısından yakın takipte tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Maurer M, Magerl M, Metz M, et al. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013.
2. Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328:1599-1604.
3. Grattan CE, Francis DM, Hide M et al. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:695-704.
4. Greaves MW: Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332:1767-1772.
5. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1307-1313.
6. Grob JJ, Lachapelle JM: Non-sedating antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria using patient-reported outcomes. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2423-2428.
7. Kim S, Baek S, Shin B et al: Influence of initial treatment modality on long-term control of chronic idiopathic urticaria. *PLoS One* 2013; 8:e69345.
8. Jauregui I, Ferrer M, Montoro J, et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17 Suppl 2:41-52.
9. Mora PM, Gonzalez Perez Mdel C, Jimenez Villarruel M, et al. (Therapeutic options in idiopathic chronic urticaria). *Rev Alerg Mex* 2005; 52:77-82.
10. Toubi E, Grattan C, Zuberbier T: Diagnostic dilemmas in chronic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2015; 29 Suppl 3:12-15.
11. Guevara-Gutierrez E, Bonilla-Lopez S, Hernandez-Arana S, et al. Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: Double-blind randomized placebo-controlled

- study. The Journal of dermatological treatment 2015;1-3.
12. Marone G, Triggiani M, Cirillo R, et al. Cyclosporin A inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C4 from human lung mast cells. *Ric Clin Lab* 1988; 18:53-59.
 13. Wershil BK, Furuta GT, Lavigne JA, et al. Dexamethasone and cyclosporin A suppress mast cell-leukocyte cytokine cascades by multiple mechanisms. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:323-324.
 14. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, et al. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:409-416.
 15. Leznoff A, Sussman GL: Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66-71.
 16. Dreskin SC, Andrews KY: The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:408-412.
 17. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:268-272.
 18. Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L et al. Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23:205-213.
 19. Ilter N, Gurer MA, Akkoca MA: Short-term oral cyclosporine for chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12:67-69.
 20. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, et al: Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24:285-290.
 21. Toubi E, Blant A, Kessel A, et al. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52:312-316.
 22. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:705-709.
 23. Kessel A, Toubi E: Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010, 65:1478-1482.
 24. Toubi E, Bamberger E, Kessel A: Prolonged cyclosporin-A treatment for severe chronic urticaria. *Allergy* 2003; 58:535-536.
 25. Scott, J.P. & Higenbottam, T.W. *Dis-Manage-Health-Outcomes* (1988) 3: 107. doi:10.1007/BF03259936