

KÖPEKLERDE DİSKOİD LUPUS ERİTEMATOSUS'UN TANI VE TEDAVİSİ

Kemal IRMAK*

Geliş Tarihi : 11.05.2000

Özet: Otoimmün dermatozlar anormal immun sistem hastalıklarının tipik örneklerindedir. Gözlerin çevresi, ağız ve burnun dorsali ve nazal planumu kapsayan kelebek şeklindeki kızarıklık bu bozuklukların önemli özelliklerindedir. DLE genellikle köpeklerde pratikte görülen otoimmün hastalıkların en yaygınlarından biridir. Şiddetli vakaların sıklıkla gözlenmesiyle birlikte, mantıklı ve doğru bir tarzla yaklaşılması halinde hastalığın kontrol altına alınması ümit verici bir durumdur. Bu makalede sunulan prensiplerin takip edilmesiyle vakaların çoğu başarılı bir şekilde kontrol edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Diskoid lupus eritematosus, köpek

Diagnosis and Treatment of Discoid Lupus Erythematosus in Dogs

Summary: Autoimmune dermatoses are typical examples of diseases caused by an abnormal immune system. The butterfly rash, around the eyes, muzzle and on the nasal planum is a consistent feature of these disorders. Generally, DLE is one of the most common autoimmune diseases seen in general practice in dogs. An encouraging fact is that, although these cases often present with severe disease, most can be well-controlled if approached in a logical, stepwise manner. Following the guidelines presented in this article can result in a successful outcome for most cases.

Key Words: Discoid lupus erythematosus, dog.

GİRİŞ

Otoimmün deri hastalıkları son zamanlarda üzerinde durulan hastalıklardır. Diskoid Lupus Eritematosus (DLE) köpeklerde en yaygın gözlenen otoimmün dermatozlardan biridir. Doğru tanı ve uygun tedavi uygulanmayan olgularda prognoz şüphelidir. Vakalar erken teşhis edildiğinde ve uygun tedavi uygulandığında, çoğu kez başarılı şekilde tedavi edilebilirler¹.

BIYOPSİ ÖRNEKLERİ

Deri biyopsilerinde faydalı sonuçların gözlenmesi için uygun ve yeterli örnekler toplanmalıdır ve bunlar uzman bir veteriner dermatolojiste gönderilmelidir. Biyopsi örnekleri hastalığın aktif bölgelerinden toplanmalı ve en az 2 veya 3 örnek alınmalıdır. Epidermal yapının hasarına neden olabileceğinden, biyopsi alımından önce bölge ovularak, fırçalanarak veya değişik bir şekilde temizlenmemelidir¹.

Deri biyopsilerini elde etmek için sedasyon

veya anesteziye ihtiyaç duyulduğunda; Lidokain Hidroklorid solusyonu (% 2'lik) deri altına verilebilir (0.5-1 ml). Doku örnekleri 4 veya 6 mm'lik biyopsi iğnesiyle alınabilir. Ayrıca örnekler doku forsepsi ile (1x2 dişlik) dermisin altında yavaşça tutulup ve eğimli-tip bir makasla subkutisten kesilerek de alınabilir. Fazla kanı uzaklaştırmak için gazlı süngere örnekler yavaşça emdirilir ve bafırlı formalin içine yerleştirilir¹.

Dikkatli bir şekilde doku işleme tarzı, anlamlı sonuçlar için son derece önemlidir. Uygun olmayan biyopsi örnekleri negatif sonuçlar verir¹⁻³. Forsepsle ezilmiş örnekler lezyonların anlaşılmasını zorlaştırabilir¹. İmmunofloresans boyamalar için örneklerin Michel'in tesbit edicisine yerleştirilmesi yeterlidir¹⁻³. Formalinle fikse edilmiş dokularda immunohistokimyasal (immunoperoksidaz) test teknikleri rahatlıkla kullanılabilir. Biyopsi yeri basit şekilde düz veya haç şeklinde kapatılabilir¹.

ETYOLOJİ

DLE'nin etyolojisi tam olarak açık değildir. Bir çok hastalıkta olduğu gibi, genetik faktörlerin otoimmün dermatozların etyolojisinde daha da önemli olduğu ileri sürülmüştür. Köpeklerde DLE'de gelişen predispozisyon açık bir şekilde ırka bağlıdır. Genetik otoimmunitenin gelişimi temel mekanizmayı ortadan kaldırmasından dolayı, multiple faktörler normal immün sistem fonksiyonlarında değişikliğe yol açar. İlaçlar, infeksiyonlar, aşılar ve kronik yangılı durumların otoimmunitayı meydana getirdiği sanılmaktadır¹.

PATOGENEZ

Diskoid Lupus Eritematosus'da deri lezyonlarının patogenezinin sistemik lupus eritematosusla benzer şekilde olduğu düşünülür. Basitleştirilmiş şekilde ultraviyole ışık dalgaları, keratinosit (keratin hücresi) yüzeyde intraselüler adezyon molekül 1 ve diğer hücreler yüzey self-antijenlerini uyarır. Bu antijenlerle otoantikorların kombinasyonu ve antikora bağlı sitotoksinite meydana gelir. Hasara uğramış keratinosit'lerde salınan interlökin 2 (IL-2) ve diğer sitokinler, lenfosit infiltrasyonu sonuçlanır ve epidermiste ilave hasara neden olur¹.

KLİNİK BULGULAR

Aynı zamanda İskoç çoban köpeği burnu (Collie nose) olarak da isimlendirilen DLE, Lupus Eritematosus kompleksinin bir bölümü olarak düşünülen nispeten iyi huylu bir hastalıktır¹. Hastalığın genellikle sistemik yayılımı yoktur^{1,4,5}. Ultraviyole ışınları hastalığı şiddetlendirdiğinden, klinik belirtiler güneşe maruz kalmayla daha da şiddetlenebilir^{1,6}. DLE ve Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) arasındaki ilişki açık değildir. Bununla birlikte DLE genellikle SLE'nin orta veya iyi formu olarak kabul edilir. Hastalığa dişilerin daha eğilimli olabileceğinin bildirilmesine karşın^{4,5}, kesin olarak yaş ve cins predispozisyonu bildirilmemiştir¹. Bütün köpek ırklarını etkilemekle beraber, Collie, Shetland sheepdog Alman shepherd, Sibiry huskie^{1,4,5}, Alman shorthaired pointer ve Britanya spaniel'lerin¹ daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.

Hastalığın en önemli ayırt edici özelliği, çevresine yayılan ve nazal planum, ağız ve burun dorsali ve gözlerin çevresinde lezyonların gelişimini içeren kelebek şeklinde kızamık dermatolojik değişikliklerdir. Lezyonlar daha çok nazal planum ve çevresindeki deride başlar ve daha fazla ilerlemez. Ancak çoğu vakada ağız dorsali, burun çevresi ve perioküler derinin dikkatli muayenesi ile otoimmün hastalığa bağlı birçok anormallikler gözlenecektir¹. Predominant klinik belirtiler yangılı depigmentasyondur^{1,6}. DLE ile birlikte bulunan en yaygın belirti nazal dermatitistir ve bu, vakaların % 90'ından daha fazlasında görülür. Nazal dermatitis; değişik derecede depigmentasyon, eritem ve erezyonlarla karakterizedir. Pururitisin süresi değişkendir^{4,5}. Başlangıçta nazal planum ve dudak kenarlarında siyah bölgeler gri veya kahve rengine döner. Lezyonlar sıklıkla göz kapağı çevresini etkileyen depigmentasyonla, perioküler ve nazal planum çevresindeki deride gelişimle kelebek şeklindeki kızamık örnekleri takip eder. Hastalığın ilerlemesiyle önemli depigmentasyon meydana gelir ve etkilenmiş bölgelerde eritematosus oluşur. Nazal planum'un normal kaldırım taşı görünüşü pürüzsüz ve sertleşmiş bir yüzeye dönüşür. Nazal planum, kulak kepçesi^{1,4,5}, ağız burunun üst kısmı, dudak çevresi, perioküler bölge¹ ve burun deliklerinde^{4,5} pullanma, kabuklanma ve yara kabuğu gelişir. Kulak kepçesi, periorbital deri ve dudaklarda kepeklenme ve kabuklanma vakaların yaklaşık % 10-15'inde gözlenir. Ayrıca ayaklarda eritem, pullanma veya hiperkeratoz ve oral ülserasyon meydana gelebilir. Klinik belirtiler haftalar hatta yıllarca sürebilir^{4,5}. Şiddetli vakalarda nazal planumda ülser ve erozyon oluşabilir. Eğer ülserasyonlar arteriollerini hasara uğratacak kadar derin olursa, önemli hemoraji meydana getiren geniş erezyonlu kanama ve ağrı meydana gelir¹.

Lezyonlu derinin rutin histopatolojik muayenesi, kıl follikülleri ve epidermin hiperkeratozu ile karakterizedir. Bazal membranda tipik olarak kalınlaşma vardır ve bazal hücre nekrozu görülebilir. Ayrıca dermal ödem, band benzeri subepidermal mononükleer yangılı hücre infiltrasyonu (mononükleer ve plasmositler predominanttır), subepidermal veziküller, perioküler yangı ve pigment birikimi de gözlenebilir^{4,5}.

Etkilenmiş deride direk immunofloresans, yoğun bir granüler örnekte bazal membran boyunca (lupuk band) immunoglobulin (IgG, IgA, IgM) ve/veya komplement birikimini meydana çıkarır. Köpek DLE vakalarında gözlenen lupus bantların, klinik vakaların % 67-100'ünde gözlemlendiği bildirilmiştir⁴.

TEŞHİS

Hastalığın kesin teşhisi klinik belirtiler, deri biyopsisi^{4,6,7} direk immunofloresans⁴ ve Antinükleer antikor (ANA) testi ile yapılır^{4,7}. Tercih edilen diagnostik testler rutin histopatoloji ve direk immunofloresansdır. Eğer histopatoloji ve direk immunofloresans testleri DLE ile uyumluysa, daha sonra ANA testi, hemogram, serum kimyasal profil ve idrar analizi düzenli bir şekilde yapılmalıdır⁴. ANA test sonuçları genellikle negatiftir^{1-5,7}. İdrar analizi⁴, tam kan sayımı ve serum kimyasal profili sonuçları genellikle normaldir^{1,4}. Direk immunofloresans'da basement membran kuşağında IgG, IgM, IgA, C birikimi gözlenir. Lupus eritematosus (LE) hücre testi negatiftir^{2,3}. Epidermal direk immunofloresans bazal membranda görülür^{4,5}. Direk immunofloresans yalnızca vakaların % 66'sında diagnostik olabilir (bazal membranda antikorların pozitif birikimi)⁷. Biyopsi örnekleri aktif depigmentasyon bölgelerinde toplanmalıdır^{1,7}. Rutin histopatoloji için deri biyopsileri en etkili teşhis yoludur⁷. Önceden depigmente olmuş bölgeler ve sekonder travma ve enfeksiyona bağlı yangılı bölgeler etkili teşhis için daha az uygundur. Dudak bölgesindeki depigmentasyon bölgeleri sıklıkla en iyi biyopsi yerleridir¹.

Histopatolojik muayenede depigmentasyon, dermis ve dermal makrofajlar (melanofaj) içinde bağımsız melanin granüllerinin varlığı yaygın bir bulgudur. Depigmentasyon epidermal melano hücrelerinde yangısal etkinin sonucudur. Dermis ve epidermis arasındaki hücre infiltrasyon yaygın olarak meydana gelir ve iki yüzeyin birleşme yerini sıklıkla örter¹⁻³. DLE'de infiltrasyon likensi bant benzeridir^{1,7} ve lenfosit, histiyosit ve plazma hücrelerinden ibarettir¹. Şiddetli yangısal cevabın sonucunda epidermisin bazal hücreleri intraselüler ödemle

şişer (hidropic dejenerasyon)¹⁻³. Hastalıkta histopatolojik bulgular, bazal membranın kalınlaşması ve mononükleer perivasküler dermal infiltrasyon¹, vakuoler dejenerasyon ve sekonder ülserasyon/erezyon'u içerir⁷.

AYIRICI TEŞHİS

Hastalığın en yaygın karışabildiği hastalıklar, mukokutaneöz piyoderma, vitiligo benzeri hastalıklar, penfigus eritematosus ve nazal depigmentasyondur. Daha az yaygın olarak, dermatomiyositis, mikosis fungoides (cutaneöz limfoma), uveodermatolojik sendrom, sistemik lupus eritematosus¹, collie nose, trauma, neoplazma, pemfigus foliakus ve penfigus vegetans tır.

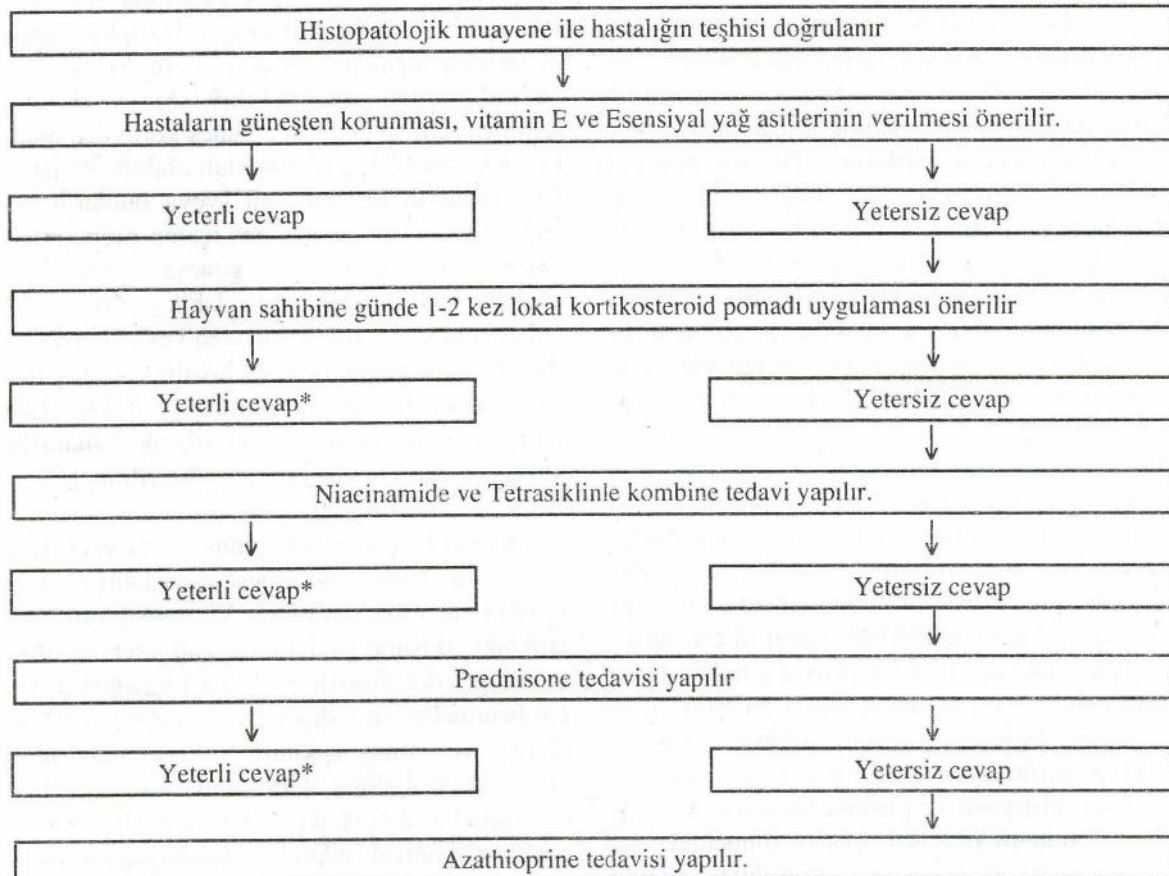
TEDAVİ

DLE tedaviye iyi cevap verdiği için yoğun immunosupresif tedavi nadiren yapılır¹. DLE ışıkla şiddetlendiğinden^{1,6,7} hastalar güneşten korunmalı veya bir güneş çadırında suni UV ışınlarına maruz bırakılmalıdır. Hastalara geniş kenarlı bir şapka, peruk, uzun kollu bir şort veya bir gömlek giydirilebilir⁶. Ayrıca düzenli şekilde etkili su geçirmez güneş koruyucu ajanlar ve kozmetik kremler faydalı olabilir^{1,6}. Bunlar, paraaminobenzoic asit (veya bunların esterleri) veya benzophenones içeren preparatları kapsar⁶. Bu preparatlar, güneşe maruz kalmadan en azından 30 dakika önce uygulanmalıdır ve güneşlenmeden veya yüzmeden (bu ilaçların çoğunun suda çözülmesinden dolayı) sonra tekrar edilmelidir^{1,6}. Tablo 1'de DLE'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri gösterilmiştir¹.

Vitamin E (400-800 IU/gün)^{1,4,7} ve esansiyel yağ asitlerinin verilmesi hastalığın iyileşmesinde yardımcı olur¹. Vitamin E'nin hastalığındaki etkisinin gözlenmesi için uzun bir süre gerektiği bildirilmiştir. Çok hafif vakalarda, lokal betamethasone, diğer lokal güneş koruyucu ajanlar ve güneş ışıklarından sakınmak hastalığın kontrol altına alınmasında yeterlidir. Lokal glukokortikoid tedavi tek başına DLE'li bazı vakaları kontrol edebilir. Başlangıçta 10-15

Tablo 1. Köpeklerde DLE'in tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar (1).
Table 1. Drugs commonly used in the treatment of DLE in dogs (1).

İlaçlar	Dozu	Yan Etkileri
Azathioprine	50 mg/m ² /gün oral olarak 2-6 haftalık süreyle verilir. Daha sonra dozu 25 mg/m ² haftada 2 kez düşürülür (1)	Kemik iliği supresyonu, deri kızarıklığı, kusma, diyare, alopesi, pankreatitis, sistitis, bireysel duyarlılık (1)
Chlorambucil	2-6 mg/m ² /48 saat dozunda oral olarak 4-8 haftalık süreyle uygulanır. İdame dozları haftada 2 kez, 2 mg/m ² 'ye düşürülür (1)	Kemik iliği supresyonu, anoreksi (1)
Prednisone veya Prednisolone	Başlangıçta oral 2-6 (1) veya 2-4 (6) mg/kg doz ikiye bölünerek sabah akşam uygulanır. Daha sonra hastalığı kontrol edilebilen en düşük doza düşürülür.	Polidipsi, polifaji, poliüri, kas kaybı, hızlı soluma, davranış değişiklikleri, kusma, diyare, pankreatitis, kilo alma, gastrik ülserasyon, bakteriyel enfeksiyon, sistitis, diabetes mellitus, zayıf kıl büyümesi, eksersiz intolerans (1)
Dexamethasone	0.1-0.4 mg/kg/gün oral olarak başlanır. Daha sonra hastalığı kontrol edilebilen en düşük doza düşürülür (1)	
Tetrasiklin ve Niasinamide	Her ilaçtan, 10 kg'dan küçük köpeklere 250 mg, 10 kg'dan büyük köpeklere 500 mg oral olarak günde 3 kez verilir. İdame doz azaltılarak günde 2 kez verilir (1,6)	Anoreksi, Kusma (1)

Şekil 1. Köpeklerde DLE'in tedavisine aşamalı yaklaşım (1).
Figure 1. Stepwise approach to treating DLE in dogs (1).

* Yeterli cevap alındığı zaman, doz azaltılır ve minimum etkiye sahip tedavi süresiz olarak devam eder.

günlük süreyle günlük güçlü bir glukokortikoid kullanılmalıdır. Hastalık hafiflemeye başladığında lokal glukokortikoid'lerin günlük kullanımları aşamalı olarak azaltılır veya sık sık daha hafif glukokortikoidler kullanılır⁷.

Orta derecede etkilenmiş vakalarda nazal platum için günde 2 kez lokal kortikosteroid pomadı uygulanmalıdır^{1,6,7}. Fluocinolone acetone veya betamethasone dipropionate içeren pomatların kullanımı en iyi tercihtir. Klinik belirtiler azaldığı zaman genellikle günde bir kez uygulama hastalığı kontrol altına alabilir^{1,7}.

Güneş koruyucu veya kortikosteroid pomatları uygulamasından sonra temas zamanını veya iyileştirme etkilerini artırmak için, birkaç dakika süreyle köpeğin dikkatini başka tarafa çekerek, yalanma veya sürtünmeyle ilacın uzaklaştırılması engellenir¹.

Şiddetli vakalarda özellikle bunlar doku kayıplı ve kanamalıysa sistemik tedavi gerekli olabilir. Sistemik kortikosteroidlerden eğer mümkünse kaçınılmalıdır¹. Nispeten daha yeni ve güvenli olan, tetrasiklin hidroklorid ve niacinamid (nicotinamid) kombinasyonları verilmelidir^{1,7}. Bu kombinasyon, hastalığın yangısal belirtilerinin kontrolünde sinerjik olarak etkir. Yaklaşık olarak dozu, 10 kg'ın altındaki köpeklere günde 3 kez her ilaçtan 250 mg, 10 kg'ın üzerindeki köpeklere yine günde 3 kez her ilaçtan 500 mg oral olarak verilir^{1,7}. Niacinamide'in, basit karışım halindeki tabletleri piyasada mevcuttur. Eğer gastritis meydana gelirse, niacinamide verilmesi azaltılarak günde iki kez verilir¹. Tedaviye cevabın güzükmesi 8 haftada¹ veya 3 ay⁷ olabilir. Eğer bu ilaç kombinasyonu başarılı olursa, tedavi hayat boyu devam eder. Oral vitamin E (400-800 IU/12 saat/oral) tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte verilmesinin yararlı olduğu rapor edilmiştir. Tedaviye cevabın birkaç ayda alınabilmesine karşın, bu ilaçlar nispeten ucuz ve güvenilir olması avantajdır⁷.

Çok şiddetli vakalarda kortikosteroid'ler oral olarak verilebilir^{1,4,6,7}. Prednisolone 2 mg/kg/gün dozunda, doz ikiye bölünerek sabah ve akşam kullanılır^{1,4,7}. Lezyonların durumuna göre 14-21^{1,4,7} gün içinde doz azaltılarak gün aşırı verilir. Daha sonra ilacın dozu daha da azaltılarak haftada 2 kez 0.5 mg(kg dozunda ve-

rilir^{1,4}.

İnatçı vakalarda azathioprine veya chlorambucil gibi immunosupresif ajanların kullanımı faydalı olabilir¹. Sistemik glukokortikoidlerle kontrol edilemeyen vakalarda, azathioprine (1-2 mg/kg/gün/oral) kullanılabilir. Lezyonlar hafifleyince azathioprine 48-72 saatte bir kullanılabilir. Bu vakalarda hastalık sıklıkla nüks eder. Nüks ettiği zaman lezyonlar oral veya güçlü lokal glukokortikoidlerle agresiv olarak tedavi edilmelidir⁷. Bu agresif tedaviye nadiren baş vurulur ve bütün diğer tedaviler başarısız olmadıkça uygulanmamalıdır¹. Şekil 1'de DLE için standart bir tedavi protokolü anlatılmıştır¹.

PROGNOZ

Hastaların çoğunun prognozu iyidir^{4,7}. Otoimmün dermatozlar bazen tehlikeli bir tablo yaratabilirler. Fakat bu hastalıkların klinik belirtilerinin hızlı bir şekilde tanısı ve uygun tedavisinin yapılmasıyla prognoz önemli ölçüde düzeltilebilir¹.

KAYNAKLAR

1. Alexander H Werner: Veterinary Medicine. 94 (11): 955-966, 1999.
2. Turgut K: Veterinary klinik laboratuvar taşhis. İmmun sistem hastalıkları ve testleri, 484-501, 1995.
3. Warner LL, Turnwald GH and Barto O: Immunologic and plazma protein disorders. Editor: Willard MD, Tvedten H and Turnwald GH, Small animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. 2 ND, WB Saunders Company, 253-272, 1994.
4. Thompson JP: Immunologic disease. Ettinger SJ: Textbook of internal medicine. Diseases of the dog and cat. WB saunders company, Thirt edition, 2297-2328, 1989.
5. Batmaz H: İmmun sistem hastalıkları. 349-364, Editör: İmren HY, Kedi köpek hastalıkları. Medisan yayın serisi No: 32, Ankara, 1998.
6. Sontheimer RD: Lupus eritematosus, edited by Rakel RE, Connis current therap, WB Saunders Company, 630-633, 1984.
7. Moriello KA: Ulserative skin lesions. Editor: Moriella KA, Mason IS, Handbook of smal animal dermatology, Permagon, 109, 1995.