

Dermatolojide Rituksimab Kullanımı

Uzm. Dr. Belma Türsen,¹ Prof. Dr. Ümit Türsen²

¹Mersin Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü, Mersin,

²Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

Yazışma Adresi: Dr. Ümit Türsen, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

E-posta: utursen@mersin.edu.tr

Özet

Dermatolojide Rituksimab Kullanımı

Reff ve ark, 1994 yılında şimerik fare/insan anti-CD20 monoklonal antikorunun hızlı bir şekilde CD20+ B lenfositleri in vivo olarak azalttığını göstermiştir. Rituksimab (Rituxan®, MabThera®, veya Zytux®), 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından tekrarlanmış veya tedaviye dirençli düşük dereceli veya folliküler non-Hodgkin lenfomada kullanılmasını onaylamıştır. Başlangıçta B hücre maligniteleri için geliştirilmiş olan rituksimab immun-bağımlı ve otoimmün kökenli romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve idiyopatik trombositopenik purpura gibi hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır. Bu derlemede rituksimabın dermatolojide potansiyel kullanım alanları gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Rituksimab, deri hastalıkları

Abstract

Rituximab in Dermatology

In 1994, Reff and colleagues developed a chimeric murine/human anti-CD20 monoclonal antibody which induced the rapid depletion of CD20+ B lymphocytes in vivo.1 By 1997, rituximab (Rituxan®, MabThera®, or Zytux®) was approved by the United States Food and Drug Agency for the treatment of relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Originally developed for the treatment of B cell malignancies, rituximab has been used since to treat a variety of immune-mediated and autoimmune diseases including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, idiopathic thrombocytopenic purpura, pemphigus. Herein, we review the potential applications and limitations of rituximab use in dermatology.

Keywords: Rituximab, skin disease

BÖLÜM 1

Giriş

Etki Mekanizması/Farmakoloji

Ritüksimab IgG1 kappa monoklonal antikor olarak fare değişken bölgesi (Fab kısmı) ve insan daimi bölgesi (Fc kısmı) içermektedir. Fab kısmı spesifik olarak, pre-B ve matür B lenfositleri üzerindeki CD20 antijenine bağlanmaktadır. Bağlandığında ritüksimabın Fc kısmı kompleman bağımlı sitotoksiste, antikor-bağımlı hücrel sitotoksiste ve apoptosis yoluyla CD20+ B lenfositlerin lizisine yol açarak sayısını azaltır. Tam mekanizması aydınlatılmamasına karşın, farklı mekanizmaları farklı hastalıklarda etki gösterebilmektedir. Ritüksimab kullanımı ile hem normal hem de malign B lenfositleri periferik kanda, daha az oranda ise lenf nodlarında azalmaktadır. CD20 antijeni hematopoietik kök hücrelerde veya pro-B hücrelerde eksprese edilmediğinden dolayı, prekürsör hücrelerin B lenfosit oluşturan kısmı intakt kalır. Çoğu plazma hücresi CD20 antijeni eksprese ettiğinden dolayı, plazma

hücreleri genellikle seyrekleşir ve serum immünglobulin seviyeleri dramatik olarak düşer. Bu durum ritüksimabın seçici bir avantajıdır (1,6).

Farmakokinetik

İntravenöz ritüksimab alan hastalarda, serum seviyeleri doz oranlı bir şekilde ardışık olarak her infüzyonda artmaktadır. Ritüksimabın yarı ömrü hastalar arasında değişebilmesine karşın oransal olarak her infüzyon sonrası artar. Eliminasyon yarı ömrü tümör hasarının farklılığı ve tekrarlayan uygulamalarda CD20+ B hücre popülasyonu değişikliğine göre farklı olabilir. Ritüksimabın metabolizma ve atılım mekanizmaları tam olarak anlaşılamamasına karşın, karaciğer ve böbrek yoluyla spesifik olarak atılma yolu gösterilememiştir (1).

Doz

Erişkinlerde ritüksimabın doz şeması, intravenöz olarak 375 mg/m² olmak üzere her hafta, ardışık 4

hafta boyunca uygulanması şeklindedir. Premedikasyon olarak antipiretik olarak asetaminofen, antihistaminik olarak difenhidramin, infüzyon öncesi, infüzyon reaksiyon sıklığını düşürmek üzere verilebilmektedir. Tümör lizis sendromunu minimize etmek için, büyük kitlesel tümörlerde haftalar boyunca tekrarlayan yüksek rituksimab dozlarına gerek duyulmaktadır. Normal immun sistem için, kısıtlı sayıda CD20+ B hücre kalması için romatoid artritli hastalarda alternatif doz şeması geliştirilmiş olup, 2 kez 1000 mg intravenöz infüzyon 2 haftada bir uygulanabilmektedir. Son zamanlarda primer kutanöz B hücreleri lenfomalarında intralezyonel injeksiyonla başarılı rituksimab uygulamaları yapılmaktadır. Bu şekilde 10 mg/ml solüsyon, 1-3 ml dozlarda değişen miktarda rituksimab intralezyonel uygulanır. Şu anda rituksimab 10 mg/ml olmak üzere 100 mg (10 ml) veya 500 mg (50 ml) flakonlar şeklinde tedarik edilebilmektedir (4).

Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

Sistemik yan etkiler

Rituksimab genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır, hafif veya orta şiddette infüzyon ilişkili reaksiyona ilk uygulamada neden olabilmektedir. En sık belirtileri arasında ateş (%48), ürperme (%32), halsizlik (%18), bulantı (%17), baş ağrısı (%13), kaşıntı (%12) ve döküntü (%11) gözlenir. Belirtiler genellikle geçici olup, infüzyon bittikten veya semptomatik tedaviden sonra geriler. İnfüzyon ilişkili yan etkiler sonraki infüzyonlarda azalır veya kaybolur. Şiddetli ve potansiyel öldürücü yan etkiler, rituksimab tedavisinde nadir olmasına karşın gözlenebilir. Şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar arasında Stevens-Johnsons sendromu, anafilaksi, ciddi pulmoner hastalık, kardiyak aritmi, böbrek yetmezliği, hematolojik bozukluk, barsak obstrüksiyon veya perforasyonu, bakteriyel sepsis, hepatit B reaktivasyonu, fulminan hepatit, progresif multifokal lökoensefalopati gibi önemli infeksiyonlar da gözlenebilmektedir. Progresif multifokal lökoensefalopati açısından Amerika Gıda ve İlaç Dairesi sistemik lupus eritematosuslu 2 hastada santral sinir sistemlerinde öldürücü viral infeksiyon gelişiminin rituksimab tedavisi sırasında mümkün olduğu konusunda uyarıda bulunmuştur. Hastaların rituksimab tedavisi sırasında görme bozukluğu, dengesizlik ve hafıza değişikliği gibi belirtiler aç-

sından düzenli nörolojik muayenelerinin yapılması önerilmektedir. Rituksimabın çocuklarda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı konusunda yapılmış geniş çaplı bir çalışması bulunmamaktadır. Önemli yan etkileri arasında fatal infüzyon reaksiyonu, tümör lizis sendromu ve şiddetli mukokutanöz reaksiyonların yanı sıra, değişik kardiyak, pulmoner, renal ve hematolojik yan etkiler de oluşabilir. Özellikle rituksimabın kara kutu şeklinde ciddi ölümcül yan etkileri arasında fatal infüzyon reaksiyonu, tümör lizis sendromu, şiddetli mukokutanöz reaksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu, hipersensitivite reaksiyonu, ciddi hayati tehdit eden aritmiler, hipotansiyon, şiddetli böbrek toksisitesi gelmektedir. Rituksimab tedavisi sırasında düzenli aralıklarla tam kan sayımı ve trombosit düzeylerinin takibi yapıp, sitopeni gelişimi takip edilmelidir. Özellikle böbrek toksisitesi sisplatin kullanan hastalarda gözlenmektedir. İnfeksiyon riskini de artırıp % 31 oranında hastalarda gözlenebilir. Hastaların % 19' u bakteriyel, % 10' u viral, % 1' i mantar, % 6 kadarı ise bilinmeyen infeksiyon geçirebilir. Ciddi infeksiyonlar arasında yer alan sepsis hastaların % 2'sinde görülebilir. İmmun/otoimmün yan etkiler arasında üveit, optik nörit, sistemik vaskülit, plörit ve lupus-benzeri sendrom vardır. Hematolojik yan etkileri değişik oranda olup, bir seride % 40 lenfopeni, % 6 nötropeni, % 4 lökopeni, % 3 anemi ve % 2 oranında trombositopeni yaptığı gösterilmiştir. Ortalama olarak lenfopeni 14 ve nötropeni ise 13 günde gelişebilmektedir. Bir olguda geçici aplastik anemi ve 2 olguda hemolitik anemi gelişimi bildirilmiştir. En sık solunum yolu bulguları arasında öksürük, rinit, bronkospazm, dispne ve sinüzit yer almaktadır. Bronşiyolitisi obliterans ve intersitisiyel pnömoni gibi fatal reaksiyonlar da gelişebilir (1,4).

Kutanöz yan etkiler

Kutanöz yan etkileri sık gözlenmekle birlikte çoğunlukla ciddi değildir. Bir kür rituksimab kullanan 356 hastayı içeren bir çalışmada deri ve deri eklerinde % 44 oranında yan etkiye neden olduğu bulunmuştur. Spesifik olarak % 15 hasta gece terlemesi, % 15 döküntü, % 14 kaşıntı ve % 8 ürtiker gelişimi gözlenmiştir. Rituksimab tedavisini 8 siklus kullanan B hücreli lenfoma hastalarında ise 2 bakteriyel infeksiyon, 2 infüzyon sırasında ürperme hissi, 1 hastada aylarca süren terleme ve 1 hastada devamlı kaşıntı tespit edilmiştir. Bu seride 2 hastada ciddi kutanöz ilaç erupsiyonu tespit

edilmiş olup, bunlar paranooplastik pemfigus, Stevens Johnson sendromu, likenoid dermatit, vezikülobüllöz dermatit ve toksik epidermal nekroliz şeklinde not edilmiştir. Reaksiyonların başlangıcı rituksimab tedavisinden 1-13 hafta sonra gelişebilir. Bazı bildirilerde serum hastalığı, rituksimab-ilişkili vaskülit, Stevens-Johnson sendromu, mukozit, makülopapüler döküntü, orogenital ülserasyon gelişimi de tanımlanmıştır (1-4). Buda-Okreglak ve ark ise yeni, gecikmiş proinflamatuar sendrom olarak, romatoid artriti taklit eden el ve dizi etkileyen rituksimab yan etkisi tanımlamıştır (7). Brunet ve ark rituksimabla ilişkili ödematöz lokal bir reaksiyon gelişimi bildirmişler, ancak bu durumun tedaviyi kesmeyi gerektirmediğini düşünmüşlerdir (8). Kim ve ark ise rituksimab tedavisiyle ilişkili olarak bir olguda kutanöz vaskülit gelişimi bildirmişlerdir (9). Papalas ve ark ise kronik lenfositik lösemili 2 hastada rituksimab tedavisi altındayken kısmi B hücre blastik immunfenotipli Merkel hücreli kanser gelişimi tespit etmişlerdir. Bu kanser gelişiminin Merkel hücre poliyomavirus varlığı ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (10). Wirges ve ark ise rituksimab tedavisi sonrası bir hastada Merkel hücreli kanserde hızlı büyüme tespit etmiştir (11). Robak ve ark da kladrinin ve rituksimab kullanan B hücreli kronik lenfositik lösemili bir olguda Merkel hücreli kanser gelişimi saptamışlardır (12). Clifford ve Demierre ise rituksimab tedavisi sırasında klasik Kaposi sarkomalı bir olguda progresyon gözlemişlerdir (13). Peuvrel ve ark ise 2 yıldır rituksimab tedavisi kullanan non-Hodgkin lenfomalı bir olguda nodüler melanom gelişimi gözlemişler ve melanom risk faktörü olan hastalara rituksimab tedavisinin başlanmaması gerektiğini öne sürerek mutlaka fayda/risk oranına göre karar verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (14). Mendes-Bastos ve ark ise otoimmün hemolitik anemisi olan bir çocukta rituksimab tedavisi sırasında tedaviyle ilişkili eritema annulare sentrifigum gelişimi gözlemişlerdir (15). İngen ve ark rituksimabla ilişkili ürtikeryal reaksiyon gelişimi tanımlamıştır (16). Dereure ve ark rituksimabla ilişkili vaskülit gelişimi gösteren bir olgu tanımlamışlardır (17). Walsh ve ark rituksimab tedavisi alan lenfomalı bir hastada yüzeyel granümatöz piyoderma gelişimi tanımlamıştır (18). Wollina ise romatoid artriti nedeniyle rituksimab alan bir hastada çok sayıda eruptif periungual piyojenik granülom gelişimi tespit etmiştir (19). Lis-Swiety ve ark ise rituksimab tedavisi alan romatoid artritli bir olguda

gelişen subakut lupus eritematosusun rituksimabla ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür (20). Rituksimabın herpes zoster geliştirme riski üzerine yapılan bir çalışmada 1/168 sıklıkta neden olabileceği Failla ve ark tarafından tespit edilmiştir (21). Rituksimabın gebelik kategorisi C olup, potansiyel yararı çok güçlü olmadıkça fetüse yan etkileri açısından gebelikte kullanımından kaçınmak gerekmektedir. Bazı olgu bildirimlerinde ise rituksimabın gebelerde güvenle kullanılabilceği bildirilmiştir. Emzirme döneminde süte insan IgG'si geçebildiğinden dolayı, rituksimab kullanan annelerin kan seviyeleri tamamen kaybolmasına kadar emzirmemesi önerilmektedir. Yaygın ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamasına karşın, böbrek yetmezlik riski nedeniyle rituksimabın sisplatin ile birlikte uygulanmaması gerekmektedir (1,4).

Klinik Kullanımı

Düşük dereceli veya folliküler dirençli veya nüks non-Hodgkin lenfoma dışında onaylı endikasyonu bulunmamasına karşın, endikasyon dışı rituksimab kullanımı dermatolojik literatürde gittikçe artmaktadır. Rituksimab ayrıca kronik lenfositik lösemi, Waldenstrom makroglobulinemisi ve immun veya idyopatik trombositopenik purpura tedavisinde de kullanılmaktadır. Patojenik antikor üretim kapasitesi olan B hücrelerin etken olduğu tüm hastalıklarda ümit verici ajan olarak kullanımı mümkündür. Rituksimab kutanöz B hücreli lenfomalar dışında, mikst kriyoglobulinemi, sistemik lupus eritematosus, dermatomiyozit, pemfigus, vaskülit ve değişik hematolojik hastalıklarda da kullanılabilir (1,4). Aşağıda bu dermatozlara sırayla değinilecektir (Tablo 1).

A-Primer Kutanöz B Hücreli Lenfoma ve Diğer Lenfomalar

Ritüksimab tekrarlamış veya diğer tedavilere yanıt vermeyen primer kutanöz B hücreli lenfomalarda etkili olabilir. Son bir derlemede rituksimabın 40 kadar B hücreli lenfoma olgusunda başarılı şekilde kullanıldığı bildirilmiştir. İki geniş olgu serisinde ise rituksimaba yanıt oranı sırasıyla %70 (%20 tam, %50 kısmi) ve %90 (%70 tam, %20 kısmi) olarak bulunmuştur. İntralezyonel olarak ise 19 primer kutanöz B hücreli lenfoma olgusunda kullanılmış olup,

Tablo 1. Rituksimabın Dermatolojik Uygulama Alanları

Ritüksimabın dermatolojik uygulama alanları	
1.	Primer kutanöz B hücreli lenfoma ve diğer kutanöz lenfomalar
2.	İmmunobüllöz hastalıklar (Pemfigus vulgaris, pemfigus folyaseus, paraneoplastik pemfigus, büllöz pemfigoid, mukoz membran pemfigoidi, epidermolizis büllöz akkiza)
3.	Kronik ve akut greft versus host hastalığı
4.	Vaskülitler (Küçük damar vaskülit, ANCA-ilişkili hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit)
5.	Kriyoglobulinemi
6.	Schnitzler sendromu
7.	Waldenstrom makroglobulinemisi
8.	Anjiyoödem
9.	Melanoma
10.	Lenfoid kutanöz hiperplazi
11.	Tiroid dermopatisi
12.	Psoriasis
13.	Kollajen doku hastalıkları (Sistemik lupus eritematosus, dermatomyozit, skleroderma, Sjögren sendromu)
14.	Kimura hastalığı
15.	Liken planus
16.	Vitiligo (1,4,8)

ritüksimaba tam yanıt %84, kısmi yanıt ise %16 oranında gözlenmiştir. Relaps oranı ise standart sistemik tedaviye oranla intralezyonel tedavide daha yüksek bulunmuştur (22-52). Grange ve ark ise primer kutanöz diffüz geniş B-hücreli lenfomalı hastalarda ritüksimab tedavisiyle hayatta kalım oranlarını değerlendirdikleri 115 hastalı bir çalışma planlamışlardır. Ritüksimab ve polikemoterapiyi birlikte alan hastalarda 3 ve 5 yıllık hayatta kalım oranlarını %80 ve %74 oranında saptarken, daha az yoğun tedavi alanlarda %48-%38 oranında hayatta kalım tespit edilmiştir (24). Valencak ve ark 16 kutanöz B hücreli lenfoma hastasında ritüksimabı monoterapi olarak kullandığında 14 hastada tam remisyona gözlemiştir (48). Yıldırım ve ark ise romatoid artritli bir hastada gelişen primer marjinal zon lenfomada ritüksimab tedavisiyle başarılı şekilde remisyona elde etmişlerdir (50). Patsasti ve ark ise primer kutanöz diffüz geniş B hücreli lenfoma, bacak tipli bir olguda ritüksimab-polikemoterapi kombi-

nasyonu uygulayıp başarılı bir şekilde tedavi etmelerine karşın, 5 ay sonra nüks gözleyip radyoterapi vermek zorunda kalmışlardır (33). Bonnekoh ve ark ise ritüksimabla bacak tipi B hücreli lenfoma olgusunda başarılı şekilde remisyona elde etmişlerdir (39). Wobser ve ark bacak tipi diffüz geniş B hücreli primer kutanöz lenfomalı 4 olguyu ritüksimab ve CHOP polikemoterapisi ile başarılı şekilde tedavi edebilmişlerdir (34). Finch-Puches ve ark ise 9 kutanöz B hücreli lenfoma olgusundan 8 tanesini ritüksimabla sistemik veya intralezyonel olarak başarılı şekilde tedavi edebilmiştir (53). Wobser ve ark selektif Ig A eksikliği olan primer kutanöz marjinal zon lenfoma ve ardışık nodal marjinal zon lenfoma gelişmiş bir olguyu ritüksimab tedavisiyle başarılı şekilde tedavi edebilmişlerdir (54). Brandenburg ve ark 18 B hücreli lenfomalı hastayı ritüksimabla başarılı şekilde tedavi edip, %89 oranında iyileşme gözlerken, ortalama nüks süresini de 25 ay olarak tespit etmişlerdir. Yanıt vermeyen hastalar

özellikle bacak tipi B hücreli lenfomalar olup, nüks süreleri özellikle tedaviye geç başlanan jeneralize olgularda kısa olarak tespit edilmiştir. Özellikle bacak tipi B hücreli lenfomalara rituksimabın yanı sıra polikemoterapinin de başlanması önerilmiştir (23). Carlesimo ve ark ise kronik venöz ülserasyon şeklinde başlayan bacağın geniş B hücreli lenfomalı bir bayan olguyu rituksimabla tedavi edebilmiştir (25). Heinzerling ve ark ise primer kutanöz B hücreli lenfoma olgusunda intralezyonel rituksimabı başarılı şekilde kullanmışlardır. Yine Heinzerling ve ark rituksimabla tedavi ettikleri 10 primer kutanöz B hücreli lenfoma olgusundan 6 tanesinde tedavi başarısızlığı gözlemişlerdir (26,37). Paul ve ark ise intralezyonel rituksimabın kutanöz B hücreli lenfomalarda lezyon başına 10-30 mg dozda toplam 350 mg 3-5 hafta boyunca haftada 2-3 kez uygulandığında güvenli ve etkili olarak uygulanabileceğini ileri sürmüştür. İntravenöz yolla karşılaştırıldığında, intralezyonel rituksimab daha düşük dozlarda uygulanabilmektedir (42). Kerl ve ark kutanöz B hücreli lenfoma 8 olguya rituksimab tedavisini intralezyonel olarak uyguladıklarında tüm olgularda tam gerileme saptamışlardır (55). Penate ve ark ise 17 marjinal zon, 18 follikül merkezli B hücreli kutanöz lenfomalı olguda intralezyonel rituksimabı başarılı şekilde uygulayabilmiştir (31). Fierro ve ark tekrarlamış 7 primer kutanöz B hücreli lenfoma olgusunda siklofosfamid ve rituksimab kombinasyonunun 5 olguda tam remisyona yol açtığını bildirmiştir (44). Gellrich ve ark ise 8 siklus rituksimab tedavisiyle 10 primer B hücreli kutanöz lenfomalı olgunun 9 tanesini tedavi edebilmiştir (56). Schmook ve ark ise folliküler lenfomalı bir olguyu rituksimab ve polikemoterapi kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edebilmiştir (45). Yun ve ark ise primer kutanöz iğsi B hücreli lenfomalı ve çoklu figüre eritem-benzeri lezyonlarla karakterize bir olguyu çoklu kemoterapi ve rituksimab kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edebilmiştir (46). Massengale ve ark ise kutanöz B hücreli lenfomalı bir olguyu rituksimabla başarılı şekilde tedavi ettikten sonra ise CD20 (-) relaps gözlemişlerdir (40). Garbae ve ark kronik venöz ülser kliniğinde kutanöz geniş B hücreli lenfomalı bir olguyu rituksimabla tedavi etmelerine karşın, iyi yanıt alamadıklarından dolayı lokal radyoterapi ve elektron beam tedavi uygulamak zorunda kalmışlardır (41). İmai ve

ark ise primer kutanöz follikül merkez hücreli saçlı deri lenfoması olan bir olguyu rituksimab ve polikemoterapi kombinasyonu ile tedavi edip, 12 aydan fazla remisyona elde edebilmişlerdir (29). Sabroe ve ark ının rituksimabla tedavi ettikleri 2 B hücreli lenfoma olgusunda relaps gözlemişlerdir (36). Wobser ve ark ise rituksimab tedavisine kutanöz B hücreli lenfomalarda gözlenen direncin Bcl-2 ekspresyonlarında artışla ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır (54). Kamata ve ark ise CD20 (+) periferik T hücreli lenfoma olgusunu rituksimab ve polikemoterapi kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edebilmiştir (35). Weichert ve ark ise telenjiektazi şeklinde kliniği olan intravasküler lenfomalı bir olguyu rituksimab ve polikemoterapi kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edebilmiştir (28). Han ve ark 1 da kutanöz intravasküler lenfomalı bir olguda rituksimabla regresyon gözlemişlerdir. Senil anjiyom benzeri deri belirtileri ve nörolojik bulgularla başvuran intravasküler B hücreli lenfomalı bir olguda rituksimab ve polikemoterapi kombinasyonunu başarılı şekilde uygulanmıştır (38). Mleczko ve ark ise intravasküler geniş B-hücre lenfomalı bir olguyu bendamustin ve rituksimab kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi etmişlerdir (49). Horvath ve ark 1 da intravasküler geniş B hücreli lenfomada rituksimab ve polikemoterapiyi birlikte başarılı şekilde uygulayabilmiştir (51). Feldmann ve ark intravasküler geniş B hücre lenfomalı bir olguyu rituksimab ve polikemoterapi kombinasyonu ile tedavi edebilmiştir (52).

B-Otoimmün Bullöz Hastalıklar

1-Pemfigus Vulgaris

Çok sayıda olgu bildirimleri rituksimabın pemfigus vulgariste tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Pemfigus antikor üretimiyle karakterize olduğundan rituksimab B hücre fonksiyonuyla birlikte antikor üretimini baskılar. Tedaviye dirençli, hayatı tehdit eden, juvenil pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, paraneoplastik pemfigus olgularında da uygulanabilir. Dirençli 18 hastalık pemfigus vulgaris serisinde, 3 hastada tam remisyona, 4 hastada klinik remisyona ve 11 hastada ise kısmi remisyona sağlanmıştır. Bu 18 hastanın 4 tanesinde ciddi infeksiyonlar gelişirken, 1 tane hasta

kaybedilmiş ve bu durum ek verilen immunsupresif tedaviyle ilişkilendirilmiştir. Rekalsitran yaygın pemfigus vulgarisli hastalarda rituksimab ve İVİG kombinasyonu kullanılmıştır. Rituksimab 375 mg/m² olarak haftada 1, 3 hafta boyunca verilir, 4. haftada ise İVİG 2 gr/kg uygulanmıştır. Bu siklus 1 kez daha tekrarlanmış ve indüksiyon tedavisinin tamamlanmasından sonra aylık rituksimab ve İVİG infüzyonları takip eden 4 ay daha verilmiştir. Bu 11 hastanın 9 tanesinde klinik remisyon 22-27 ay boyunca sağlanırken, ciddi bir yan etki hiçbirinde gözlenmemiştir. Bu veriler rituksimabın şiddetli ve dirençli pemfiguslu hastalarda etkili olabileceğini göstermektedir (57-113).

Gregeriou ve ark ise şiddetli pemfiguslu hastalarda profilaktik olarak rituksimab kullanımının faydalı olmadığını tespit etmiştir. Bu çalışmada 19 hasta 4 haftada bir 375 mg/m² rituksimab alırken, 9 hastaya ek olarak 6 ay daha uygulanmıştır. Bu 9 hastanın 5 tanesinde nüks gözlenmiştir (57). Arin ve ark ise rituksimabı 5 pemfiguslu olguda başarılı şekilde kullanmıştır (96).

Horvath ve ark ise 15 pemfiguslu hastada düşük doz (500 mg) 2 haftada bir rituksimab uyguladıklarında tüm hastalarda remisyon elde etmişlerdir. Düşük doz rituksimabın da etkili ve güvenli olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu tedavi yönteminde relapsların özellikle tedavi sonrası 2. yıl sonunda gözlendiğini belirtmişlerdir (88). Matsukura ve ark ise tek doz şeklinde 1 ve 15. günlerde rituksimab tedavisinin diğer tedavilerle kombine edilmesinin pemfiguslu 9 hastada etkili olduğunu göstermişlerdir (87).

Kanwar ve ark ise optimum doz tayini için pemfiguslu hastalara 2x1000 mg (yüksek doz) veya 2x500 mg (düşük doz) rituksimab uygulayıp 48 hafta takip etmişlerdir. Bu amaçla alınan 22 pemfiguslu hasta arasında erken veya geç klinik bulgular ve toplam steroid kullanım dozu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Şiddet skorunda azalma yüksek doz alan grupta fazla iken, düşük doz alan grup daha fazla dozda azatiyopurin kullanmak zorunda kalmıştır. Desmoglein 1 ve 3 ise istatistiksel olarak yüksek grup alan hastalarda anlamlı şekilde düşmüştür. B hücre popülasyonu ise düşük doz alan grupta daha

erken oluşmuştur. Sonuç olarak yazarlar yüksek doz rituksimab tedavisinin bazı klinik ve laboratuvar parametrelerde daha etkin düzelmeye sağlayabileceği sonucuna varmışlardır (58). Heelan ve ark ise sabit rituksimab doz protokolüyle pemfigusta remisyon sürelerini saptamak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada rituksimab romatoid artrit protokolü olarak 1 gr 1 ve 15. günlerde, daha sonra 6 ay boyunca 500 mg/ay şeklinde 92 pemfiguslu hastada uygulanmıştır. Bu hastaların ortalama relaps süresi 15 ay olarak tespit edilirken, tedavi sonrası tam remisyon hastaların % 89'unda sağlanmıştır. Ciddi yan etki tespit edilmezken, fiks romatoid artrit protokolünün pemfiguslu hastalarda etkili olduğu sonucuna varmışlardır (59). Tichy ve ark azatiyopurinle kemik iliği supresyonu gelişmiş sepsisli pemfigus vulgarisli bir olguyu İVİG ve rituksimab kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi etmişlerdir (61). Shimanovich ve ark ise 5 şiddetli pemfiguslu olguyu protein A immunoabsorbsiyon, rituksimab ve İVİG kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edebilmiştir (98). Behzad ve ark ise dirençli 10 pemfiguslu hastada immunoabsorbsiyonla rituksimab kombinasyonunun hızlı ve uzamış bir remisyona yol açtığını göstermişlerdir (94). Corral ve ark şiddetli çoklu tedavi direnci olan bir pemfiguslu olguda tek rituksimab siklusuyla uzun süreli remisyon sağlamışlardır (63). Antonucci ve ark 1 da 5 pemfiguslu olguda rituksimabı etkili bulmuştur (101). Cho ve ark ise kortikosteroid ve rituksimab kombinasyonunun ilk seçenek olarak pemfiguslu hastalarda etkili ve güvenli bir şekilde uygulanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yine başka bir çalışmada Cho ve ark, değişik şiddetteki 23 pemfigus hastasında farklı dozlarda rituksimab uyguladığında, farklı hastalık şiddetlerinde de rituksimabın etkili olduğunu ve düşük doz rituksimabın da hafif veya orta şiddette pemfigusta etkili olabileceğini göstermişlerdir (62,73). Balighi ve ark ise 40 pemfiguslu hasta serisinde rituksimabın steroidle birlikte etkili bir klinik düzelmeye neden olabileceğini, ancak akciğer absesi, sepsis, pnömoni, kavernoöz sinüs trombozu, deri absesi, derin ven trombozu, atralji ve Stevens Johnson sendromu gibi gözlemledikleri yan etkileri açısından güvenilirliğinin sorgulanabileceğini ileri sürmüştür (68). Kim ve ark ise tek siklus rituksimab tedavisiyle desmoglein karşı IgG antikorları olan pemfigus ve dil skuamöz

hücreli kanserli olguyu başarılı şekilde iyileştirebilmişlerdir. Kim ve ark 27 pemfiguslu hastada rituksimabı 2 veya daha fazla infüzyon şeklinde uyguladıklarında 3 ve üzeri infüzyon şeklinde uygulamanın daha etkili olduklarını gözlemişlerdir (89,114). Kasperkiewicz ve ark ise şiddetli pemfiguslu 23 hastada immunoabsorbsiyon, rituksimab, pulse deksametazon ve azatiyopurin/mikofenolat mofetil kombinasyonunu başarılı şekilde uyguladıkları bir tedavi protokolü geliştirmişlerdir. Başlangıçta bu protokol uyarınca 3-4 haftalık aralıklarla immunoabsorbsiyon uygulayıp, 1000 rituksimab ise 1 ve 3. haftalarda, intravenöz deksametazon ise 3 haftada bir verilip, uygulama aralıkları açılmıştır. Hastalar günlük azatiyopurin veya mikofenolat tedavilerini ise düzenli almışlardır. Bu protokolün uzun süreli remisyon elde ettiğini ve steroid yan etkilerini azalttığını ileri sürmüşlerdir (91). Leshem ve ark rituksimabla tedavi edilen pemfiguslu hastaların 3 ay sonra T hücre sayı ve fonksiyonlarını değerlendirdiğinde herhangi bir değişiklik göstermediğini gözlemişlerdir. Burada 10 pemfiguslu hasta 2 hafta aralıkla 1000 mg rituksimab infüzyonu almış ve hastaların % 90'ında 6 ay sonunda tam remisyon gözlenmiştir. Ortalama 22 ay sonra ise % 67 oranında relaps saptanmıştır (70). Baum ve ark ise 18 pemfiguslu olguya 375 mg/m² haftalık 4 kez rituksimab tedavisi uyguladıktan sonra 3 ay sonra % 44 oranında tam remisyon ve % 44 oranında ise kısmi remisyon saptamıştır (71). Colliou ve ark ise rituksimabla tedavi ettikleri 22 şiddetli pemfiguslu hastanın ortalaması 79 ay sonraki takiplerinde remisyonun desmoglein B hücre yanıtının eksikliğine bağlı oluştuğunu gözlemişlerdir (72). Leshem ve ark ise 47 pemfiguslu hastayı 2 haftada 1, 1 gram rituksimab infüzyonu ile başarılı şekilde tedavi edebilmiştir (70). Morrison tedaviye dirençli 3 pemfiguslu hastasını rituksimabla tedavi etmiştir (78). Salopek ve ark rituksimabla tedaviye dirençli pemfiguslu bir olguyu tedavi edebilmiştir (79). Kanwar ve Kong ise çocukluk çağında gözlenen pemfiguslu bir olguyu rituksimabla başarılı şekilde tedavi edebilmiştir (81,111). Mamelak ve ark 1 da şiddetli juvenil pemfiguslu bir çocuğu rituksimabla tedavi edebilmiştir (103). Lunardon ve ark ise 31 hastalık pemfigus serisini rituksimabla tedavi ettiklerinde, hastalardan 13 tanesinde tam remisyon gözlemişlerdir. Bu hastalar-

dan 2 tanesinde osteomyelit ve flegmon gibi ciddi yan etki gözlemişlerdir (76). Almanya'dan Kasperkiewicz ve ark ının yaptığı 36 şiddetli pemfiguslu içerden çalışmada ise % 58 oranında tam remisyon elde edilmiştir (77). Marzano ve ark ise 6 pemfiguslu hastayı rituksimabla tedavi edebilirken, mukozal ve kıvrım yeri lezyonlarının tedaviye geç yanıt verdiğini saptamışlardır (80). Cianchini ve ark 12 pemfiguslu hastayı rituksimabla başarılı şekilde tedavi edebilmiştir (100). Açık bir çalışmada Goh ve ark 5 pemfiguslu hastada rituksimab tedavisi uygulamışlar ve 1 hasta tam remisyonla başarılı şekilde iyileştirebilmişlerdir. 2 hastada klinik remisyon diğer ajanlarla kombine uygulandığında sağlanmış. 2 hastada ise önemli infeksiyöz komplikasyonlar ortaya çıktığından tedavi uygulanamamıştır (97). Kanwar ve ark ise 10 pemfiguslu hastanın 9 tanesinin rituksimab tedavisine yanıt verdiğini tespit etmiştir (93). Schmidt ve ark şiddetli pemfiguslu 11 rituksimab tedavisi uygulanan hastanın 2 tanesinde rituksimaba karşı antikor gelişimi tespit etmişlerdir. Bu durumun hastalarda tedavi yanıtınlığının altında yattığını ileri sürmüşlerdir (99). Müller ve ark ise pemfiguslu hastalarda rituksimabın IgG antikorlarını sadece geçici bir şekilde baskıladığını, bu yüzden tedavi kesilmesinden hemen sonra relaps gözlendiğini yaptıkları çalışma ile doğrulamıştır (92).

2-Diğer Otoimmün Büllöz Hastalıklar

Ritüksimabın pemfigus foliaceus, paraneoplastik pemfigus, büllöz pemfigoid, mukoz membran pemfigoidi ve epidermolizis büllöza akkiza gibi diğer immünobüllöz hastalıklarda başarılı şekilde kullanıldığı bildirilmiştir. Çoğu olguda standart tedavi rejiminde tam remisyon sağlanmıştır. Bazı paraneoplastik pemfiguslu olgularda ise rituksimab tedavisine direnç gözlenmiştir (83,86,104,107).

Pemfigus foliaceus: Baum ve ark 2 pemfigus vulgaris ve 2 pemfigus foliaceuslu olguda rituksimabı 375 mg/m² haftada bir 4 hafta boyunca başarılı şekilde kullanmışlardır (71). Connelly ve ark ise jeneralize eritrodermik pemfigus foliaceuslu çocuk bir olguyu rituksimabla tedavi edebilmiştir (85). Grekin ve ark ise psoriasiform pemfigus foliaceuslu 2 olguda ri-

tuksimab ve steroid kombinasyonunu başarılı şekilde uygulamıştır (95).

Büllöz pemfigoid: Ronaghy ve ark ise rituksimab tedavisinin tedaviye dirençli büllöz pemfigoidli hastalarda tüm Ig G sınıfı anti-BP180 otoantikorlarını azalttığını göstermişlerdir (112). Wang ve Tsai ise düşük doz metotreksat alan psoriasisli bir olguda gelişen büllöz pemfigoid tablosunu rituksimabla başarılı bir şekilde tedavi edebilmiştir (110). Fuertes ve ark tedaviye dirençli çocukluk çağı büllöz pemfigoidi tedavisinde rituksimabın başarılı olabileceğini ileri sürmüştür (109). Kasperkiewicz ve ark 17 otoimmün büllöz hastalığı olan olguda rituksimab tedavisi uygulamışlar ve bunlardan 2 tanesi büllöz pemfigoid iken hastalarda tam remisyon elde etmişlerdir (90). McGinness ve ark ise immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ve X-geçişli sendrom ile karakterize IPEX sendromlu bir olguda gelişen pemfigoid nodularis lezyonlarını rituksimabla başarılı şekilde tedavi edebilmiştir (86).

Sikatriyel pemfigoid: Wollina ve ark oral ve hipofaringeal tutulumlu sikatriyel pemfigoidli bir olguyu rituksimabla başarılı şekilde tedavi etmiştir. Yine aynı yazarlar tedaviye dirençli mukoz membran pemfigoidli bir olguda rituksimab tedavisini başarılı bulmuşlardır (108). Taverna ve ark dirençli mukoz membran pemfigoidli olguda rituksimabı kombinasyon tedavisi içinde başarılı bir şekilde uygulamıştır (102). Kolesnik ve ark ise 15 immünbüllöz dermatozu olan hastayı başlangıçta yüksek doz veya pulse steroid tedavisinden sonra düşük doz konvansiyonel immunsupresyon tedavilerine 3-6 kez rituksimab ve protein A immunoabsorbsiyon tedavisi ile kombine etmişler ve tüm hastalarda ilk ay sonunda hızlı klinik düzelme gözlemişlerdir. Sonraki 22 ayda ise relaps oranını % 13 şeklinde saptamışlardır. Rituksimab ve immunoabsorbsiyon kombine tedavisinin otoimmün büllöz hastalıklarda daha uzun remisyon süresi sağladığını yazarlar çalışma sonunda ileri sürmüşlerdir (69).

Epidermolisis büllöza akkiza: Bu otoimmün büllöz hastalık subepidermal bül gelişimiyle giden kronik otoimmün büllöz bir dermatozdur. Dermoepider-

mal bileşkedeki ankoring fibrillerin majör içeriği olan tip 7 kollajene karşı otoantikorlar bulunmaktadır. Tedavisi sıklıkla güç olup kortikosteroidler, kolşisin, dapson ve İVİG tedavisinin yanı sıra rituksimab tedavisi de faydalı olabilmektedir. Wallet-Faber ve ark büllöz pemfigoidi takiben epidermolizis büllöza gelişmiş bir olguda rituksimab tedavisini başarılı şekilde uygulamışlardır (106). Göz kapağı dermatitini taklit eden akkiz epidermolizis büllöz bir olgu Kubisch ve ark tarafından rituksimab ve protein A immünafereziyle başarılı şekilde tedavi edilmiştir (104). LeRoux ve ark 25 dirençli mukoz membran pemfigoidli olguda rituksimabla % 68 tam remisyon elde edebilmiştir. Ayrıca 5 akkiz epidermolizis büllöz olguda ise % 88 oranında remisyon elde edebilmişlerdir (105).

Paraneoplastik pemfigus: Borradori ve ark paraneoplastik pemfigusla ilişkili CD-20 (+) folliküler lenfomalı bir olguyu rituksimabla başarılı şekilde tedavi etmişlerdir (43). Daha önce rituksimabla tedavi edilmiş 2 paraneoplastik pemfiguslu ve B hücreli lenfoma olgu birliktelikleri olmasına karşın, Schadow ve ark ise B hücreli lenfomalı paraneoplastik pemfigus gelişmiş bir olguda rituksimab tedavisini etkisiz bulmuşlardır (82). Rossum ve ark, paraneoplastik pemfigus ve non-Hodgkin lenfoma birlikteliği olan bir olguda oral lezyonlar rituksimab tedavisine yanıt vermemesine karşın, plazmaferez ve İVİG kombinasyonuna yanıt verebildiğini gözlemişlerdir (27). Barnadas ve ark ise rituksimabla paraneoplastik pemfiguslu bir olguyu başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. Bu olgunun aynı zamanda CD20+ non-Hodgkin folliküler lenfoması bulunmaktaydı (84). Hoque ve ark ise paraneoplastik pemfiguslu CD-20 + folliküler non-Hodgkin lenfomalı bir olguda rituksimab tedavisine direnç gözlemişlerdir (83).

C-Kronik Graft Versus Host Hastalığı

Dirençli kronik graft versus host hastalığında (KGVHH) rituksimab tedavisine farklı yanıtlar elde edilmiştir. Sekiz hasta içeren KGVHH' lı yaygın bir olgu serisinde standart rituksimab tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların 4 tanesi (% 50) rituksimab tedavisine yanıt verirken, 4 tanesi ise yanıt

vermemiştir. Steroid-dirençli 21 hastalık seride ise % 70 oranında yanıt alınırken, 2 hastada ise tam remisyon sağlanmıştır. Rituksimab alan hastalarda ortalama steroid dozu kullanımı ise 40 mg/gün' den 10 mg/güne düşürülüp anlamlı şekilde azaltılmıştır. KGVHH olanlarda rituksimab steroid azaltıcı bir ajan olarak uygulanabilmektedir. Benzer başka serilerde de aynı sonuçlar elde edilmiştir. KGVHH etyopatogenezinde T ve NK hücreleri merkezi rol oynarken, B hücreleri de ortama katılmaktadır ve özellikle Y kromozomuna karşı otoantikör oluşumuna yol açmaktadır. Rituksimab tedavisi bu antikörleri baskılayabilmektedir. Kamble ve ark akut GVHH olan 3 olguda rituksimabla tam remisyon elde edebilmişlerdir (2,4).

D-Dermatomyozit

Dermatomyozit tipik deri belirtileriyle karakterize spesifik bir inflamatuvar miyopatidir. Literatürde 3 çalışma dermatomyozitte rituksimab uygulamasını değerlendirmiştir. Levine ve ark ın yaptığı açık bir çalışmada tedaviye uzun süreli dirençli 6 dermatomyozit hastasında 100 mg/m² (3 hasta) veya 375 mg/m² (3 hasta) dozda intravenöz rituksimab infüzyonu uygulanmıştır. Tüm hastalarda hem deri hem de kas hastalığında belirgin klinik gerileme gözlenmiştir. Rituksimab tedavisi iyi tolere edilip, önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Chung ve ark ise dirençli 8 dermatomyozitte her infüzyon 1 gr olmak üzere 2 infüzyon rituksimabı 2 haftada bir uyguladığında sadece 3 hastada kısmi kas gücünde düzelme ve sadece 1 hastada deri lezyonlarında gerileme saptamışlardır. Dinh ve ark ın yaptığı diğer bir çalışmada ise tedaviye dirençli 3 dermatomyozit hastasında deri hastalığında belirgin klinik düzelme tespit edilmiştir. Bu küçük kohort çalışmada heliotrop döküntü ve viyole poikiloderma bulguları tedaviye en iyi yanıt veren bulgular olmuştur. Clottu ve ark ise melanom farklılaşma antijeni-5 ilişkili dermatomyozitli bir olguyu rituksimab tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edebilmiştir. Dinh ve ark 3 dermatomyozitli olguda rituksimab tedavisi uyguladıklarında kas belirtileri gerilemesine karşın, kutanöz belirtilerin devam ettiğini gözlemişlerdir. Sistemik lupus eritematozusta olduğu gibi rituksimabın dermatomyozitte otoantikör yanıtını baskılayarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Kan damarı

epitelinde antikör birikimi ile giden dermatomyozitte rituksimab uygulanabilir. Kompleman kaskadı aktivasyonundan sonra, bu antikörler inflamatuvar medyatör salınımına yol açarak nekroz, kas iskemisi ve deri hasarına yol açar. Rituksimab ise bu antikörlerin oluşumunu baskılar (116-118).

E-Sistemik Lupus Eritematozus ve Skleroderma

Ritüksimab SLE tedavisinde ümit verici şekilde kullanılmaktadır. Ritüksimab SLE'da B ve T hücreler arasındaki etkileşimini önleyerek otoreaktif B hücre antikör üretimini önler. Ritüksimabın etkinliği B hücre seviyesiyle korelidir. Ritüksimab aktif hastalığı olan, sitopeni ve böbrek veya santral sinir sistemi gibi ciddi organ tutulumu gelişmiş SLE hastalarında kullanılmaktadır. Ancak geniş hasta serilerinde henüz uygulanmamıştır. Uzun dönemdir sistemik lupus eritematozus deri lezyonları için, dirençli olgularda başarılı şekilde uygulanmaktadır. Aktif sistemik lupus eritematozusta rituksimab tedavisini takiben yüksek titrede anti-human şimerik antikör oluşumu riski bulunmaktadır. Ritüksimab tedaviye dirençli çocukluk çağı sistemik lupus eritematozus olgularında da başarılı şekilde kullanılabilir. Kompleks SLE olguları da rituksimab tedavisine yanıt verebilmektedir. Katastrofik SLE ve Rosai-Dorfman sinüs histiositozu olan bir olgu rituksimabla başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Lupus eritematozus pannikülitisi veya lupus profundus, lupus eritematozus klinik varyantı olup, derin dermis ve subkutan yağ doku tutulumu sonucu hassas subkutan nodül veya plaklarla karakterizedir. Bazen ülser, atrofi ve sikatris gelişimi de gözlenir. Sistemik steroid veya antimalaryal gibi geleneksel ajanlara direnç gözlemlendiğinde, 375 mg/m²/hafta dozunda rituksimab tedavisi faydalı olabilmektedir. Urosevic ve ark 43 yaşında dissemine ülsere lupus pannikülitisi olan hastayı rituksimab tedavisiyle başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. Bu hasta aynı zamanda kıllı hücre lösemi tanısıyla interferon tedavisi kullanmakta olup, lupus pannikülitinin bu tanı nedeniyle geliştiği düşünülmüştür. Morena ve Pulpillo lupus eritematozus pannikülitisi olan olguda başarılı şekilde rituksimab tedavisini uygulamıştır. Böckle ve ark hepatit C enfeksiyonu olan subakut kutanöz lupus eritematozuslu olguda rituksimab tedavisini etkili ve güvenli şekilde uygulayabilmiştir. Saigal ve ark ise

sistemik lupus eritematozuslu bir hastada gelişen hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit ve anjiyoödem tablosunu rituksimabla başarılı şekilde tedavi edebilmişlerdir. Uthman ve ark ise sistemik lupus eritematozuslu bir olguda tedaviye dirençli deri lezyonlarını rituksimabla başarılı şekilde tedavi edebilmiştir. Hasegawa sistemik sklerozda rituksimabın deri hiperplazisini ve otoantikör yanıtını baskıladığını ileri sürmüştür (119-123).

F-Kriyoglobulinemi

Kriyoglobulinemi 37 °C' nin altında serumda presipite olan immunglobulin varlığıyla karakterizedir. Monoklonal kriyoglobulinemi tip 1 kriyoglobulinemi olup, tek tip immunglobulinden oluşurken, mikst kriyoglobulinemi poliklonal Ig G ve monoklonal Ig M (Tip 2) veya poliklonal Ig G ve poliklonal Ig M (Tip 3) varlığından oluşur. Hem monoklonal hem de poliklonal Ig M romatoid faktör aktivitesine sahiptir. Kriyoglobulinemide 3 temel tedavi stratejisi bulunup, bunlar immunsupresyon, antiviral tedavi ve biyolojik tedavidir. Bazı yazarlar rituksimabla tedavi edilen tip 1 kriyoglobulinemi hastalarında iyi yanıt tespit ederken, diğer bir kısım yazarlar kriyoglobulin titrelerinde artışla birlikte kötüleşme veya hastalıkta yanıtızlık saptamışlardır. Tip 1 kriyoglobulinemi ve kronik lenfositik lösemili bir hastada rituksimab ve fludarabin kombinasyonuna yanıt alınabilmiştir. Tip 2 ve tip 3 kriyoglobulinemi ise çoğu olguda HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu hastalıklarda deri dışında böbrekler gibi hayati organlar da etkilenebilmektedir. İnterferon ve ribavirin gibi tedaviler çoğu olguda etkisizdir ve immunsupresif tedaviler de risk taşıyabilmektedir. Kortikosteroid ve rituksimab tüm kriyoglobulinemi tiplerinde başarılı şekilde kullanılmaktadır. Ancak Yang ve ark ise tip 1 kriyoglobulinemili bir hastada 3 haftalık rituksimab tedavisini başarısız bulup, yerine başladıkları talidomid ve deksametazon kombinasyonu ile başarı sağlayabilmişlerdir. Terrier ve ark ise kriyoglobulinemik vaskülitlerde kortikosteroidle rituksimab veya siklofosfamid kombinasyonunun erken relapslarla etkili olabileceğini göstermişlerdir. Rituksimab mikst kriyoglobulinemide kriyoglobulin değerlerini azaltıp, kompleman değerlerinde yükselme sağlayabilmektedir. Ülser, purpura, ürtiker gibi deri belirtileri olan 15 kriyoglobulinemi hastasında rituksimab

tedavisi etkili bulunmuştur. Periferik nöropati, nefrit, artralji, ateş, düşük dereceli B hücreli lenfoma gibi klinik bulguları gerileyen hastaların, romatoid faktör ve kriyoglobulin seviyelerinde azalma, C4 seviyelerinde ise artış gösterilmiştir. Mikst kriyoglobulinemi 20 hastayı içeren bir çalışmada ise 16 hastada rituksimabla kriyoglobulin seviyelerinde azalma ile birlikte klinik yanıt elde edilmiştir. Bununla birlikte hastaların anti-HCV antikör titrelerinde azalma ve viral mRNA seviyelerinde ise artış saptanmıştır. Tip 2 kriyoglobulinemisi olan 4 hastanın rituksimabla 1 tanesinde tam, 3 tanesinde ise kısmi remisyona elde edilmiştir. Kriyoglobulinler ise 2 hastada tamamen kaybolmuştur. Diğer bir lenfoma ile ilişkili tip 3 kriyoglobulinemi hastasında ise purpurik lezyonları ve eklem ağrıları ancak rituksimaba yanıt vermiştir. Benzer tip 2 kriyoglobulinemili hasta da rituksimaba yanıt verebilirken, başka bir hasta ise rituksimab ve infliksimab kombinasyonuna yanıt vermiştir. Bu olgu bildirilerindeki iyi yanıt varlığına karşın, esansiyel mikst kriyoglobulinemilerde genellikle rituksimaba yanıt alınamamaktadır (124-126).

G-Hematolojik Hastalıklar

Birçok hematolojik hastalıkta patolojik B hücreler ve antikör üretimi bulunmaktadır. Rituksimab bu gibi B hücreleri bloke ederek, hematolojik hastalığı düzeltebilmektedir. Hayatı tehdit eden lupus antikoagülanı ile ilişkili hiperkoagülabilité durumunun rituksimab tedavisiyle düzeltilebildiği gösterilmiştir. Rituksimab tedaviye dirençli erişkin idyopatik trombositopenik purpura tedavisinde de kullanışlı olabilmektedir. Lian ve ark 43 yaşında karaciğer nakli sonrası faktör-5 inhibisyonu, primer biliyer siroz, Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozus birlikteliği olan bir olguda rituksimab tedavisi başarılı bulunmuş ve hastanın alt ekstremitedeki ekimozları gerilemiştir. B hücre azalması anti-platelet, anti-eritrosit, ve anti-fosfolipid antikörleri SLE hastalarında azaltabilmektedir. Rituksimab dirençli otoimmün trombositopenisi olan SLE hastası bir kız çocuğunda etkili bulunmuştur (4,8).

H-Vaskülitler

Otoimmün kökenli vaskülitlerde rituksimab tedavisi uygulanabilmektedir. Özellikle ANCA-ilişkili vaskülitli birçok olgu serisi ve çalışmada uygulanmıştır. Dev hücreli arterit tedavisinde etkili bulunurken, Eriksson ve ark ise 9 anti-nötrofil sitoplazmik antikor hastasını rituksimabla başarılı şekilde tedavi etmiştir. Tedaviye dirençli Wegener granülomatoz hastalarında etkili bulunmuştur. Keogh dirençli anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitlerde B hücre baskılaması sonucu 11 hastada rituksimabla remisyona sağlamıştır. Vaskülitler tip-3 hipersensitivite reaksiyonu olup, immün kompleks antikorları oluşumuyla karakterize olduğundan dolayı, rituksimabla bu antikor oluşumu azaltılabilmektedir. Kawakami ve ark ise kortikosteroid ve siklofosfamid tedavisine dirençli mikroskopik polianjiitli bir olguda gelişen derin ayak başparmağı ülserlerinin rituksimab tedavisiyle başarılı bir şekilde düzeldiğini gözlemişlerdir. Dosal ve ark 19 yaşında hemorajik akneiform lezyonlarla başlayan granülomatoz polianjiitli bir olguyu intravenöz steroid ve rituksimab tedavisiyle başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. Aries ve Omdal ise baskın olarak granülomatöz vaskülitlerde rituksimabı etkili bulmamışlardır. Smith ve ark ise Wegener granülomatozlu 5 olgunun 4 tanesinde rituksimabla remisyona elde etmişlerdir. Kriyoglobulinemik vaskülit, Churg-Strauss sendromu, ve lenfomayla birlikteliği olan küçük damar vaskülitlerinde de etkili bulan yazarlar da bulunmaktadır (4,128,129).

I-İmmünglobulin G4 İlişkili Hastalıklar

Son yıllarda Ig G4 ilişkili hastalıklar tanımlanmış olup, bu hastalar serum Ig-G4 düzeyinde artışla birlikte, değişik organ sistemlerinde doku Ig G4 + plazma hücre infiltrasyonu, deride de tipik olarak eritematöz papül ve/veya nodüller gözlenirken, lezyonlar oldukça kaşıntılıdır. Jalilian ve ark Ig G4-ilişkili persistan pruritik papüller ve unilateral parotis bezi şişmesi olan bir olguyu oral prednizolon tedavisiyle iyileştirememelerine karşın rituksimab tedavisiyle tamamen iyileştirebilmişlerdir. Bu olguda serum Ig G4 seviyeleri artmış iken, deri biyopsisinde Ig G4 + non-klonal plazma hücresi içeren lenfoplasmositik infiltrasyon göstermişlerdir (130).

J-Waldenström Makroglobulinemisi

Waldenström makroglobulinemisi kronik lenfoproliferatif bir hastalık olup, monoklonal Ig M paraproteinemisi varlığıyla karakterizedir. Matür plazma hücreleri ve B lenfositlerin kanseri olarak fazla miktarda monoklonal makroglobulin olan Ig M antikorları üretilmektedir. Lenfoplasmositik hastalık olarak da tanımlanır. Yoğun Ig M üretimi sonucu kan viskozitesi artarak yoğunlaşır. Hiperviskoz kan küçük damarlarda tıkanıklığa ve hastalığın klinik belirtilerine yol açar. Spesifik deri belirtileri arasında neoplastik hücre infiltrasyonu sonucu Ig M içeren papül ve Ig M büllöz dermatozu yer alır. Chatto-padhyay ve ark Waldenström makroglobulinemisiyle ilişkili subepidermal büllöz hastalığı olan bir olguyu rituksimab, siklofosfamid ve prednizolon kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edebilmiştir. Tek rituksimab tedavi kürünün % 35-50 oranında hastada etkili olduğu saptanmıştır. Uzatılmış rituksimab tedavisi ise Waldenström makroglobulinemisi olan hastalarda daha iyi sonuç verebilir (131).

K-Diğer Dermatolojik Hastalıklar

Ritüksimabın, Schnitzler sendromu, vitiligo, melanom ve liken planus gibi hastalık tablolarında kullanımı bildirilmiştir. Maurer ve ark bazı melanom hücre subtiplerinin tümör başlatma ve/veya tümörü devam ettirme özelliklerinin standart tedavilerden sonra kemoterapi direnci ve tümör nüksüne neden olabileceğini ileri sürmüştür. Bazı evre 4 melanom hastalarında adjuvan tedavi olarak rituksimab kullanarak faydalanmışlardır. Lenfoproliferatif durumlarla ilişkili olabilen ve C1 inhibitörü (C1INH) otoantikorlarıyla karakterize akkiz anjiyoödemli hastaların tedavisinde son yıllarda rituksimab kullanımı artmaktadır. Bygum ve Vestergaard ise C1INH otoantikoru olan 2 akkiz anjiyoödemli olguyu rituksimab tedavisiyle başarılı şekilde tedavi etmiştir. Schnitzler sendromu kronik ürtiker, osteolitik kemik lezyonları ve monoklonal Ig M gamopatisiyle karakterize nadir gözlenen bir tablodur. Murota ve ark B hücreli lenfomayla birlikteliği olan Schnitzler sendromlu bir hastada rituksimab ve radyoterapi kombinasyonu ile remisyona gözlemişlerdir. Sartori ve ark ise tedaviye dirençli otik liken planuslu

bir olguyu rituksimab tedavisiyle başarılı şekilde tedavi edebilmişlerdir. Singh ve Weinberg ise non-Hodgkin lenfomalı bir olguda kullandıkları rituksimab tedavisi sonrası psoriasis lezyonlarında kısmi remisyon tespit etmişlerdir. Losartan tedavisiyle ilişkili psoriasis ve büllöz pemfigoidli bir olguyu rituksimab ve etanercept tedavisiyle iyileştirmişlerdir. Eiling ve ark ise Schnitzler sendromlu bir olguyu rituksimabla tedavi edememelerine karşın, anakinra ile başarılı şekilde tedavi etmişlerdir. Simon ve ark atopik dermatitli 6 hastada rituksimab tedavisi uyguladıklarında tüm hastaların klinik belirtilerinde gerileme gözlemişlerdir. B hücrelerinin atopik dermatit etyopatogenezinde majör rolü olduğu sonucuna varmışlardır. Misri ve ark ise Castleman hastalığı ve POEMS sendromu birlikteliği olan bir olguda rituksimab tedavisi uygulamışlardır. Ghosn ve ark Kimura hastalığı ve mikozis fungoides birlikteliği olan bir olguda rituksimab tedavisini başarılı bulmuşlardır. Martin ve Duvic ise kutanöz lenfoid hiperplazili bir olguda intralezyonel rituksimabı başarılı şekilde uygulayabilmişlerdir. Pinc ve ark ise yaptıkları evre 4 melanomlu 9 hastada rituksimab tedavisini uyguladıklarında, 6 tanesinin 2 yıllık takip sonucunda hayatta olduğunu ve bunların da 5 tanesinde melanom nüksü gözlenmediğini tespit etmişlerdir. Melanom hücrelerinin CD-20 ekspres ettiğini ve bu hücreleri kök hücre veya tümör başlatma özelliği taşıyabileceğini, melanom tedavisinde bu yüzden rituksimabın etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Heyes ve ark ise tedaviye dirençli elefantiyazik tiroid dermopatisi olan bir olgunun rituksimab ve plazmaferez tedavisine yanıt verdiğini göstermişlerdir. Ruiz ve ark ise 5 vitiligolu hastada 6 ay boyunca rituksimab tedavisi uyguladıklarında 3 olguda düzelme, 1 olguda kısmi düzelme ve 1 olguda hiç düzelmeme saptamışlardır (132-146).

Sonuç

Ritüksimab tedavisi düşük-derece veya folliküler NHL'da kullanımı uygulanmasına karşın, dirençli immun-bağımlı ve otoimmün deri hastalıklarında değişik derecede etkili olabileceği gözlenmiştir. Bazı tedavi etkisizlikleri, uzun süreli yaşam kapasitesi olan CD20- plazma hücrelerinin patolojik varlığına bağlı gibi görülmektedir. B hücreli malignitelerde rituksimab tedavi direnci CD20

transkript varyantı olan D393-CD20 varlığına bağlı iken, otoimmün dermatozlardaki tedavi direnci konusunda henüz bir keşif yapılamamıştır. Bu yüzden rituksimab tedavi direnci için yeni belirteçlerin tespiti de gerekmektedir. Çoğu hastada ise rituksimab güvenli ve tolere edilebilir olup infüzyon reaksiyonları yapabilmesine karşın, nadiren de infeksiyöz komplikasyonlara neden olabilmektedir. Uzun dönemli dermatolojik hastalıklardaki klinik çalışmalarla rituksimabın etkinliği, tolerabilitesi ve uygulama dozu tespit edilebilecektir.

Kaynaklar

1. Bomm L, Fracaroli TS, Sodré JL, Bressan A, Gripp AC. Off-label use of rituximab in dermatology: pemphigus treatment. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 676-8.
2. España A, Ornilla E, Panizo C. Rituximab in dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104(5): 380-92.
3. Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Bröcker EB, Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 503-8.
4. Scheinfeld N. A review of rituximab in cutaneous medicine. *Dermatol Online J* 2006; 12: 3.
5. Wollina U, Koch A, Hansel G. Rituximab therapy of recalcitrant bullous dermatoses. *J Dermatol Case Rep* 2008; 2: 4-7.
6. Özgen Z, Seçkin D. Dermatolojik hastalıkların tedavisinde immunomodülasyon. *Türkderm* 2013; 47: 46-51.
7. Buda-Okreglak EM, Drabick JJ, Delaney NR. Proinflammatory syndrome mimicking acute rheumatoid arthritis in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia treated with rituximab. *Ann Hematol* 2004; 83: 117-9.
8. Brunet-Possenti F, Franck N, Tamburini J, Jacobelli S, Avril MF, Dupin N. Focal rituximab-induced edematous reaction at primary cutaneous follicle center lymphoma lesions: case report and literature review. *Dermatology* 2011; 223: 200-2.
9. Kim MJ, Kim HO, Kim HY, Park YM. Rituximab-induced vasculitis: A case report and review of the medical published work. *J Dermatol* 2009; 36: 284-7.
10. Papalas JA, McKinney MS, Kulbacki E, Dave SS, Wang E. Merkel cell carcinoma with partial B-cell blastic immunophenotype: a potential mimic of cutaneous richter transformation in a patient with chronic lymphocytic lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 148-52.
11. Wirges ML, Saporito F, Smith J. Rapid growth of Merkel cell carcinoma after treatment with rituximab. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 180-1.
12. Robak E, Biernat W, Krykowski E, Jeziorski A, Robak T. Merkel cell carcinoma in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine and rituximab. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 909-14
13. Clifford KS, Demierre MF. Progression of classic Kaposi's sarcoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 155-7.

14. Peuvrel L, Chiffolleau A, Quéreux G, Brocard A et al. Melanoma and rituximab: an incidental association? *Dermatology* 2013; 226: 274-8.
15. Mendes-Bastos P, Coelho-Macias V, Moraes-Fontes MF, Milheiro A, Rodrigues AM, Cardoso J. Erythema annulare centrifugum during rituximab treatment for autoimmune haemolytic anaemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013. doi: 10.1111/jdv.12340.
16. Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Chosidow O. Rituximab-related urticarial reaction overlying primary cutaneous follicle centre lymphoma: histological appearance and pathophysiological hypotheses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013. doi: 10.1111/jdv.12313.
17. Dereure O, Navarro R, Rossi JF, Guilhou JJ. Rituximab-induced vasculitis. *Dermatology* 2000; 203: 83-4.
18. Walsh M, Leonard N, Bell H. Superficial granulomatous pyoderma of the vulva in a patient receiving maintenance rituximab (MabThera) for lymphoma. *J Low Genit Tract Dis* 2011; 15: 158-60.
19. Wollina U. Multiple eruptive periungual pyogenic granulomas during anti-CD20 monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *J Dermatol Case Rep* 2010; 4: 44-6.
20. Lis-Święty A, Brzezińska-Wcisło L, Widuchowska M, Kucharz E. Subacute cutaneous lupus erythematosus in the course of rheumatoid arthritis: a relationship with TNF- α antagonists and rituximab therapy? *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35: 443-6.
21. Failla V, Jacques J, Castronovo C, Nikkels AF. Herpes zoster in patients treated with biologicals. *Dermatology* 2012; 224: 251-6.
22. Suárez AL, Querfeld C, Horwitz S, Pulitzer M, Moskowitz A, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 343.e1-11.
23. Brandenburg A, Humme D, Terhorst D, Gellrich S, Sterry W, Beyer M. Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1126-32.
24. Grange F, Joly P, Barbe C, Bagot M, Dalle S, et al. Improvement of Survival in Patients With Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type, in France. *JAMA Dermatol* 2014. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.7452.
25. Carlesimo M, Orsini D, Narcisi A, Abruzzese C, Cortesi G, De Marco G, Rossi A. A case of cutaneous large B-cell lymphoma of the legs appearing as chronic venous ulceration. *Hematol Rep* 2012; 4: e6.
26. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000; 136: 374-8.
27. Rossum MM, Verhaegen NT, Jonkman MF, Mackenzie MA, Koster A, Van Der Valk PG, Span LF. Follicular non-Hodgkin's lymphoma with refractory paraneoplastic pemphigus: case report with review of novel treatment modalities. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 2327-32.
28. Weichert G, Martinka M, Rivers JK. Intravascular lymphoma presenting as telangiectasias: response to rituximab and combination chemotherapy. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 460-3.
29. Imai Y, Isoda K, Ito E, Hakamada A, Yamanishi K, Mizutani H. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma of the scalp successfully treated with anti CD20 monoclonal antibody and CHOP combination therapy with no subsequent permanent loss of hair. *J Dermatol* 2003; 30: 683-8.
30. Wobser M, Kneitz H, Bröcker EB, Becker JC. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type, treated with a modified R-CHOP immunochemotherapy - diagnostic and therapeutic challenges. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 204-11.
31. Peñate Y, Hernández-Machín B, Pérez-Méndez LI, Santiago F, Rosales B. Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol* 2012; 167: 174-9.
32. Vermeer MH, Willemze R. Recent advances in primary cutaneous B-cell lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2014; 26: 230-6.
33. Patsatsi A, Kyriakou A, Karavasilis V, Panteliadou K, Sotiriadis D. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, with multiple local relapses: case presentation and brief review of literature. *Hippokratia* 2013; 17: 174-6.
34. Wobser M, Kerstan A, Kneitz H, Goebeler M, Kunzmann V, Rosenwald A, Geissinger E. Primary cutaneous marginal zone lymphoma with sequential development of nodal marginal zone lymphoma in a patient with selective immunoglobulin A deficiency. *J Cutan Pathol* 2013; 40: 1035-41.
35. Kamata M, Sugaya M, Miyagaki T, Sonoda K, Ichimura Y, Mitsui H, Sato S, Kamikubo Y, Kurokawa M. A case of CD20-positive peripheral T-cell lymphoma treated with rituximab and multiagent chemotherapy. *Int J Dermatol* 2014; 53: e24-6.
36. Sabroe RA, Child FJ, Woolford AJ, Spittle MF, Russell-Jones R. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000; 143: 157-61.
37. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, Pekar S, Bleck O, Neuber K, Burg G, von Den Driesch P, Dummer R. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer* 2000; 89: 1835-44.
38. Han K, Haley JC, Carlson K, Pinter-Brown L, Soriano T. Regression of cutaneous intravascular lymphoma with rituximab. *Cutis* 2003; 72: 137-40.
39. Bonnekoh B, Schulz M, Franke I, Gollnick H. Complete remission of a primary cutaneous B-cell lymphoma of the lower leg by first-line monotherapy with the CD20-antibody rituximab. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 161-6.
40. Massengale WT, McBurney E, Gurtler J. CD20-negative relapse of cutaneous B-cell lymphoma after anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 441-3.
41. Garbe A, Dippel E, Hildenbrand R, Bleyl U, Schadendorf D, Goerdts S. Cutaneous large B-cell lymphoma of the leg masquerading as a chronic venous ulcer. *Br J Dermatol* 2002; 146: 144-7.
42. Paul T, Radny P, Kröber SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1239-43.

43. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hügli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001; 137: 269-72.
44. Fierro MT, Savoia P, Quaglino P, Novelli M, Barberis M, Bernengo MG. Systemic therapy with cyclophosphamide and anti-CD20 antibody (rituximab) in relapsed primary cutaneous B-cell lymphoma: a report of 7 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 281-7.
45. Schmook T, Stockfleth E, Lischner S, Gahn B, Christophers E, Hauschild A. Remarkable remission of a follicular lymphoma treated with rituximab and polychemotherapy (CHOP). *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 31-3.
46. Yun SJ, Lee KH, Yang DW, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH. Primary cutaneous spindle cell B-cell lymphoma with multiple figurate erythema-like manifestation. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 49-52.
47. Nakamura Y, Nakamagoe K, Kawachi Y, Hosaka A, Mukai H, Chiba S, Otsuka F, Tamaoka A. Intravascular large B cell lymphoma with neurological symptoms diagnosed on the basis of a senile angioma-like eruption. *BMJ Case Rep* 2009; doi: 10.1136/bcr.11.2008.1297.
48. Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, Trautinger F, Chott A, Streubel B, Muellauer L, Der-Petrosian M, Jonak C, Binder M, Raderer M. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol* 2009; 20: 326-30.
49. Mleczo A, Franke I, Scheinplflug K, Gollnick H, Leverkus M. Intravascular large B-cell lymphoma: successful therapy with bendamustine and rituximab. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 425-7.
50. Yildirim FE, Karaduman A, Hürmüz P, Ozyar E, Barişta I, Sağlam A. Symmetrical primary cutaneous marginal zone lymphoma associated with rheumatoid arthritis. *J Cutan Pathol* 2010; 37(5): 600-4.
51. Horváth B, Demeter J, Eros N, Hársing J, Csomor J, Matolcsy A, Bottlik G, Gyori G, Marschalkó M, Kárpáti S. Intravascular large B-cell lymphoma: remission after rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 885-8.
52. Feldmann R, Schierl M, Sittenthaler M, Jahn R, Wogritsch C, Cerroni L, Steiner A, Breier F. Intravascular large B-cell lymphoma of the skin: typical clinical manifestations and a favourable response to rituximab-containing therapy. *Dermatology* 2009; 219: 344-6.
53. Fink-Puches R, Wolf IH, Zalaudek I, Kerl H, Cerroni L. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 847-53.
54. Wobser M, Voigt H, Eggert AO, Houben R, Kauczok CS, Bröcker EB, Becker JC. Bcl-2 expression in rituximab refractory cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Cancer* 2007; 96: 1540-3.
55. Kerl K, Prins C, Saurat JH, French LE. Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1197-200.
56. Gellrich S, Muche JM, Wilks A, Jasch KC, Voit C, Fischer T, Audring H, Sterry W. Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas--an applicational observation. *Br J Dermatol* 2005; 153: 167-73.
57. Gregoriou S, Giatrakou S, Theodoropoulos K, Katoulis A et al. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: prophylactic treatment with rituximab does not appear to be beneficial. *Dermatology* 2014; 228: 158-65.
58. Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Shear NH, Koga H, Ishii N, Hashimoto T. Clinical and immunological outcomes of high and low dose rituximab treatments in pemphigus patients: A randomized comparative observer blinded study. *Br J Dermatol* 2014. doi: 10.1111/bjd.12972.
59. Heelan K, Al-Mohammed F, Smith MJ, Knowles S, Lansang P, Walsh S, Shear NH. Durable Remission of Pemphigus With a Fixed-Dose Rituximab Protocol. *JAMA Dermatol* 2014. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6739.
60. Amber KT, Staropoli P, Shiman MI, Elgart GW, Hertl M. Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol* 2013; 22: 699-704.
61. Tichy M, Urbanek J, Sternbersky J, Ditrichova D, Hercogova J. Life-threatening course of pemphigus vulgaris complicated by sepsis caused by azathioprine-induced bone marrow suppression, successfully managed with combination therapy. *Dermatol Ther* 2013. doi: 10.1111/dth.12114.
62. Cho YT, Lee FY, Chu CY, Wang LF. First-line Combination therapy with rituximab and corticosteroids is effective and safe for pemphigus. *Acta Derm Venereol* 2013. doi: 10.2340/00015555-1746.
63. Corral IS, Freitas TH, Aquino RT, Koller DA, Magliari ME, Muller H. Severe multi-resistant pemphigus vulgaris: prolonged remission with a single cycle of rituximab. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 639-42.
64. Heelan K, Knowles S, Walsh S, Shear NH. Effect of concomitant statin use on rituximab treatment for pemphigus and pemphigoid disorders: a case-based review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 520-2.
65. Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, Brunetti G, Romano F, Lo Schiavo A. Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31:382-90.
66. Santoro FA, Stoopler ET, Werth VP. Pemphigus. *Dent Clin North Am* 2013; 57: 597-610.
67. Braunstein I, Werth V. Treatment of dermatologic connective tissue disease and autoimmune blistering disorders in pregnancy. *Dermatol Ther* 2013; 26: 354-63.
68. Balighi K, Daneshpazhooh M, Khezri S, Mahdavinia M, Hajiseyed-Javadi M, Chams-Davatchi C. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. *Int J Dermatol* 2013; 52: 862-7.
69. Kolesnik M, Becker E, Reinhold D, Ambach A, Heim MU, Gollnick H, Bonnekoh B. Treatment of severe autoimmune blistering skin diseases with combination of protein A immunoabsorption and rituximab: a protocol without initial high dose or pulse steroid medication. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013. doi: 10.1111/jdv.12175.

70. Leshem YA, David M, Hodak E, Waitman DA et al. A prospective study on clinical response and cell-mediated immunity of pemphigus patients treated with rituximab. *Arch Dermatol Res* 2014; 306: 67-74.
71. Baum S, Gilboa S, Greenberger S, Pavlotsky F, Trau H, Barzilai A. Adjuvant rituximab therapy in pemphigus: a single-center experience of 18 cases. *J Dermatolog Treat* 2013; 24: 427-30.
72. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med* 2013; 5: 175ra30.
73. Cho HH, Jin SP, Chung JH. Clinical experiences of different dosing schedules of rituximab in pemphigus with various disease severities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Jan 29. doi: 10.1111/jdv.12080.
74. Leshem YA, Hodak E, David M, Anhalt GJ, Mimouni D. Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 404-11.
75. Lunardon L, Payne AS. Rituximab for autoimmune blistering diseases: recent studies, new insights. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012; 147(3): 269-76.
76. Lunardon L, Tsai KJ, Propert KJ, Fett N, Stanley JR, Werth VP, Tsai DE, Payne AS. Adjuvant rituximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 31 patients. *Arch Dermatol.* 2012; 148(9): 1031-6.
77. Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M, Hunzelmann N, Meurer M et al. Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: experience of the German Registry of Autoimmune Diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 727-32.
78. Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 817-9.
79. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 785-8.
80. Marzano AV, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, Caputo R. Treatment of refractory pemphigus with the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Dermatology* 2007; 214: 310-8.
81. Kong HH, Prose NS, Ware RE, Hall RP 3rd. Successful treatment of refractory childhood pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 461-4.
82. Schadlow MB, Anhalt GJ, Sinha AA. Using rituximab (anti-CD20 antibody) in a patient with paraneoplastic pemphigus. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 564-7.
83. Hoque SR, Black MM, Cliff S. Paraneoplastic pemphigus associated with CD20-positive follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab: a third case resistant to rituximab therapy. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 172-5.
84. Barnadas M, Roe E, Brunet S, Garcia P et al. Therapy of paraneoplastic pemphigus with Rituximab: a case report and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 69-74.
85. Connelly EA, Aber C, Kleiner G, Nousari C, Charles C, Schachner LA. Generalized erythrodermic pemphigus foliaceus in a child and its successful response to rituximab treatment. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 172-6.
86. McGinness JL, Bivens MM, Greer KE, Patterson JW, Saulsbury FT. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) associated with pemphigoid nodularis: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 143-8.
87. Matsukura S, Knowles SR, Walsh S, Shear NH. Effect of a single-cycle alternative dosing regimen for rituximab for recalcitrant pemphigus: a case series of 9 patients. *Arch Dermatol* 2012; 148: 734-9.
88. Horváth B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol* 2012; 166: 405-12.
89. Kim JH, Kim YH, Kim MR, Kim SC. Clinical efficacy of different doses of rituximab in the treatment of pemphigus: a retrospective study of 27 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165: 646-51.
90. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 552-8.
91. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, Schumacher N, Westermann L, Kramer J, Zillikens D, Schmidt E. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol* 2012; 166: 154-60.
92. Müller R, Hunzelmann N, Baur V, Siebenhaar G, Wenzel E, Eming R, Niedermeier A, Musette P, Joly P, Hertl M. Targeted immunotherapy with rituximab leads to a transient alteration of the IgG autoantibody profile in pemphigus vulgaris. *Dermatol Res Pract* 2010; 2010: 321950.
93. Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, Koga H, Ishii N, Dainichi T, Hashimoto T. Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e17-23.
94. Behzad M, Möbs C, Kneisel A, Möller M, Hoyer J, Hertl M, Eming R. Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2012; 166: 844-52.
95. Grekin SJ, Fox MC, Gudjonsson JE, Fullen DR. Psoriasiform pemphigus foliaceus: a report of two cases. *J Cutan Pathol* 2012; 39: 549-53.
96. Arin MJ, Engert A, Krieg T, Hunzelmann N. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol* 2005; 153: 620-5.
97. Goh MS, McCormack C, Dinh HV, Welsh B, Foley P, Prince HM. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br J Dermatol* 2007; 156: 990-6.
98. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, Grabbe J, Zillikens D. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoadsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2008; 158: 382-8.

99. Schmidt E, Hennig K, Mengede C, Zillikens D, Kromminga A. Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus. *Clin Immunol* 2009; 132: 334-341.
100. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1033-8.
101. Antonucci A, Negosanti M, Tabanelli M, Varotti C. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab): five cases. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 178-83.
102. Taverna JA, Lerner A, Bhawan J, Demierre MF. Successful adjuvant treatment of recalcitrant mucous membrane pemphigoid with anti-CD20 antibody rituximab. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 731-2.
103. Mamelak AJ, Eid MP, Cohen BA, Anhalt GJ. Rituximab therapy in severe juvenile pemphigus vulgaris. *Cutis* 2007; 80: 335-40.
104. Kubisch I, Diessenbacher P, Schmidt E, Gollnick H, Leverkus M. Premonitory epidermolysis bullosa acquisita mimicking eyelid dermatitis: successful treatment with rituximab and protein A immunoadsorption. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 289-93.
105. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, Caux F et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011; 147: 843-9.
106. Wallet-Faber N, Franck N, Batteux F, Mateus C et al. Epidermolysis bullosa acquisita following bullous pemphigoid, successfully treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Dermatology* 2007; 215: 252-5.
107. Cruz MJ, Santos P, Morais P, Barreto F, Azevedo F. Refractory bullous pemphigoid with fatal outcome in a young patient. *Int J Dermatol* 2013; 52: 601-2.
108. Wollina U, Pabst F, Kuss H, Tilp M, Runge J. Monoclonal anti-CD20 Antibody Therapy in Cicatricial Pemphigoid with Oral and Hypopharyngeal Involvement and Related Conditions. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6: 45-8.
109. Fuertes I, Luelmo J, Leal L, Román J, Sánchez S, Mascaró JM. Refractory childhood pemphigoid successfully treated with rituximab. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: e96-7.
110. Wang TS, Tsai TF. Remission of bullous pemphigoid after rituximab treatment in a psoriasis patient on regular low-dose methotrexate. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 108-9.
111. Kanwar AJ, Sawatkar GU, Vinay K, Hashimoto T. Childhood pemphigus vulgaris successfully treated with rituximab. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 632-4.
112. Ronaghy A, Streilein RD, Hall RP. Rituximab decreases without preference all subclasses of IgG anti-BP180 autoantibodies in refractory bullous pemphigoid (BP). *J Dermatol Sci* 2014; 74: 93-4.
113. Kim JH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1204-13.
114. Kim J, Teye K, Koga H, Yeoh SC, Wakefield D, Hashimoto T, Murrell DF. Successful single-cycle rituximab treatment in a patient with pemphigus vulgaris and squamous cell carcinoma of the tongue and IgG antibodies to desmocollins. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e26-7.
115. Hall RP, Streilein RD, Hannah DL, McNair PD et al. Association of serum B-cell activating factor level and proportion of memory and transitional B cells with clinical response after rituximab treatment of bullous pemphigoid patients. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 2786-8.
116. Femia AN, Vleugels RA, Callen JP. Cutaneous dermatomyositis: an updated review of treatment options and internal associations. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 291-313.
117. Dinh HV, McCormack C, Hall S, Prince HM. Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 148-53.
118. Clottu A, Laffitte E, Prins C, Chizzolini C. Response of mucocutaneous lesions to rituximab in a case of melanoma differentiation antigen 5-related dermatomyositis. *Dermatology* 2012; 225: 376-80.
119. Urosevic-Maiwald M, Nobbe S, Kerl K, Benz R. Disseminated ulcerating lupus panniculitis emerging under interferon therapy of hairy cell leukemia: Treatment- or disease-related? *J Dermatol* 2014; 41: 329-33.
120. Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz A. Rituximab for the treatment of lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Ther* 2013; 26: 415-8.
121. Saigal K, Valencia IC, Cohen J, Kerdel FA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5 Suppl): S283-5.
122. Uthman I, Taher A, Abbas O, Menassa J, Ghosn S. Successful treatment of refractory skin manifestations of systemic lupus erythematosus with rituximab: report of a case. *Dermatology* 2008; 216: 257-9.
123. Hasegawa M. B lymphocytes: shedding new light on the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol* 2010; 37: 3-10.
124. Retamozo S, Brito-Zerón P, Bosch X, Stone JH, Ramos-Casals M. Cryoglobulinemic disease. *Oncology (Williston Park)* 2013; 27: 1098-1105.
125. Yang CH, Qureshi AA, Churchill WH, Saavedra AP. Long-term plasmapheresis in conjunction with thalidomide and dexamethasone for the treatment of cutaneous ulcers and neovascular glaucoma in recalcitrant type I cryoglobulinemia. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 426-8.
126. Terrier B, Marie I, Launay D, Lacraz A et al. Predictors of early relapse in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide CryoVas survey. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 630-634.
127. Böckle BC, Baltaci M, Ratzinger G, Graziadei I, Vogel W, Sepp NT. Hepatitis C and autoimmunity: a therapeutic challenge. *J Intern Med* 2012; 271: 104-6.
128. Kawakami T, Okano T, Soma Y. Rituximab therapy for deep toe ulcer with microscopic polyangiitis refractory to corticosteroids and cyclophosphamide. *J Dermatol* 2014; 41: 191-2.
129. Dosal J, Good E, Alshaiji J, De Solo S, Ricotti C, Alvarez-Connelly E. Hemorrhagic acneiform lesions in a teenager as the initial presentation of granulomatosis with polyangiitis. *Pediatr Dermatol* 2014; 31: e18-9.

130. Jalilian C, Prince HM, McCormack C, Lade S, Cheah CY. IgG4-related disease with cutaneous manifestations treated with rituximab: Case report and literature review. *Australas J Dermatol* 2014; 55: 132-6.
131. Chattopadhyay M, Rytina E, Dada M, Bhogal BS, Groves R, Handfield-Jones S. Immunobullous dermatosis associated with Waldenström macroglobulinaemia treated with rituximab. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 866-9.
132. Sitaru C, Thiel J. The need for markers and predictors of Rituximab treatment resistance. *Exp Dermatol* 2014; 23: 236-7.
133. Bygum A, Vestergaard H. Acquired angioedema--occurrence, clinical features and associated disorders in a Danish nationwide patient cohort. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 149-55.
134. Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ, Krotova Khan Y, Beatty CW. A 10-year review of otic lichen planus: the Mayo Clinic experience. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1082-6.
135. Maurer M, Somasundaram R, Herlyn M, Wagner SN. Immunotargeting of tumor subpopulations in melanoma patients: A paradigm shift in therapy approaches. *Oncoimmunology* 2012; 1: 1454-1456.
136. Singh F, Weinberg JM. Partial remission of psoriasis following rituximab therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Cutis* 2005; 76: 186-8.
137. Eiling E, Möller M, Kreiselmaier I, Brasch J, Schwarz T. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 361-4.
138. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 122-8.
139. Saraceno R, Citarella L, Spallone G, Chimenti S. A biological approach in a patient with psoriasis and bullous pemphigoid associated with losartan therapy. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 154-5.
140. Misri R, Kharkar V, Dandale A, Patel V, Mahajan S, Khopkar U. Multiple capillary hemangiomas: a distinctive lesion of multicentric Castleman's disease and POEMS syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 364-6.
141. Murota H, Shoda Y, Ishibashi T, Sugahara H, Matsumura I, Katayama I. Improvement of recurrent urticaria in a patient with Schnitzler syndrome associated with B-cell lymphoma with combination rituximab and radiotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 1070-5.
142. Ghosn S, Bahhady R, Mahfouz R, Abbas O, Kibbi AG, Saad R, Taher A. Concomitant occurrence of Kimura disease and mycosis fungoides in a Lebanese woman: significance and response to rituximab. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 814-8.
143. Martin SJ, Duvic M. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 286-8.
144. Pinc A, Somasundaram R, Wagner C, Hörmann M. Targeting CD20 in melanoma patients at high risk of disease recurrence. *Mol Ther* 2012; 20: 1056-62.
145. Heyes C, Nolan R, Leahy M, Gebauer K. Treatment-resistant elephantiasic thyroid dermopathy responding to rituximab and plasmapheresis. *Australas J Dermatol* 2012; 53: e1-4.
146. Ruiz-Argüelles A, García-Carrasco M, Jimenez-Brito G, Sánchez-Sosa S ve ark. Treatment of vitiligo with a chimeric monoclonal antibody to CD20: a pilot study. *Clin Exp Immunol* 2013; 174: 229-36.