

Subepidermal Büllöz Hastalıklarda Bazal Membran Bölgesi

THE BASEMENT MEMBRANE ZONE IN THE SUBEPIDERMAL BULLOUS DISEASES

Tuğba OSKAY*, Rana ANADOLU**, Cengizhan ERDEM**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

**Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Bazal membran bölgesinde hem yapısal hem de hüromal ve hüresel immünolojik hasarlar değişikliğe neden olmaktadır. Subepidermal büllöz hastalıklarda bazal membran bölgesinin farklı komponentleri otoantigen olarak tanımlanmıştır. Bazal membran bölgesinin major özelliği epidermis ile dermis arasında bağlantıyı sağlamaktır. Epidermal bazal membran bölgesi başlıca bazal hücre plazma membranı, lamina lucida, lamina densa ve sublamina densa olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. Bazal membran bölgesinin yapısı ile ilgili bilgiler kalıtsal ve immünolojik mekanizmalarla oluşan subepidermal büllöz hastalıkların patogenezinin anlaşılmasında önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Bazal membran bölgesi,
Subepidermal büllöz hastalıklar

T Klin Dermatoloji 2000, 10:275-282

Summary

Basement membrane zone (BMZ) destruction results from primary structural deficiencies as well as from both humoral and cellular immunologically mediated damage. Different components of basement membrane zone have been identified as autoantigens in subepidermal bullous diseases. The major function of BMZ is to serve as an adherent connection between epidermis and the dermis. The epidermal basement membrane zone consists of four major structural components; the basal cell plasma membrane, the lamina lucida, the lamina densa and the sublamina densa zone. Knowledge of the structure of the basement membrane zone is important to an understanding of pathogenesis of the genetic and immunologically mediated blistering disease.

Key Words: Basement membrane zone,
Subepidermal bullous diseases

T Klin J Dermatol 2000, 10:275-282

Birçok organda bulunan bazal membranın temel fonksiyonu, epitel hücreleri ile alttaki mezenkim dokusunu birbirinden ayırmaktır. Çok katlı yassı epitel ile dermisi birbirinden ayıran bazal membranın bir çok yapısal özelliği bulunmakla birlikte seçici permeabilite bariyeri olarak da rol oynar. Bazal membran pekçok hastalıkta temel olayların görüldüğü bölgedir. Derinin yapısal açıdan en kompleks bölgesi olan bazal membranda tip IV kollagen, laminin, nidojen ve heparan sülfat bulunur (1,2).

Geliş Tarihi: 30.12.1999

Yazışma Adresi: Dr.Tuğba OSKAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbni Sina Hastanesi Dermatoloji AD,
Samanpazarı, ANKARA

Bazal membran zonu vücuttaki en büyük epitel-yomezekimal bileşke olup, epidermis ve dermis arasında çok geniş bir yüzey sağlar. Bu bileşkenin başlıca hücresi bazal keratinositlerdir. Bu hücreler, keratin 14 ve 5 içeren tonofilamentler aracılığıyla hemidezmozomlara bağlanır. Hemidezmozomlar bazal membran boyunca aralıklı olarak bulunurlar. Membran kalınlaşmasından sorumlu görünmekle birlikte oldukça karmaşık bir yapıya sahiptirler. Hücre içi komponenti, tonofilamentlerden oluşan yapılaşma plağı ve subbazal yoğun plak olmak üzere üç komponentten oluşurlar. Dermis ve epidermis arasında köprü görevi görürler. Hemidesmozomlarda 230 kDa büllöz pemfigoid antigeni ve integrinler bulunur. Epidermis 0.5-1 mikrometre kalınlığında, PAS ile belirgin bir şekilde boyanan ince bazal membran üzerine yerleşmiştir. PAS pozitif reaksiyon bazal membranda

yoğun nötral polisakkaridlerin varlığına işaret eder (2,3).

Bazal hücre plazma membranının altındaki bazal membran lamina lusida, lamina densa, lamina fibroretikularis şeklinde üç tabakadan oluşur. Plazma membranının altında 20-40 nm kalınlığında bileşkenin en zayıf yeri olan lamina lusida bulunur. Lamina lusidada büllöz pemfigoid antijeni 2 (BPAg2), laminin 1, fibronektin, tip 5 kollagen ve nidojen (enaktin), lineer IgA büllöz dermatozu antijeni (97 kDa) yer alır. Nidojen 150 kDa ağırlığında protein olup, laminin ile lamina densada bulunan tip VII kollagen arasında bağlanmayı sağlar (2-5).

Lamina densa 30-50 nm kalınlığında elektron yoğun tabaka olup, lamina lusidaya paralel olarak uzanır. Lamina densada tip IV kollagen yoğun olmak üzere, tip VII kollagen, EBA antijen (145 ve 240 kd) bulunur. Bazal membranın fibroretiküler tabakası başlıca 'anchoring' fibrillerden meydana gelmiştir. Tip VII kollagen anchoring fibrillerin major yapısal komponentidir. Lamina densadan başlayarak üst dermise kadar uzanır ve burada anchoring plakları oluşturur. Bu tabakadaki bir diğer yapı elastik mikrofibrillerdir. Elastik mikrofibriller, dermalepidermal bölgeye dik olarak yerleşen oxytalan, paralel olarak yerleşen elauninden oluşurlar. Epidermis ve dermis arasındaki bağlanmada asıl rol anchoring fibrillerin olup, elastik mikrofibriller parsiyel rol oynamaktadır (5-7).

Derinin bütünlüğünün sağlanmasında önemli rolü olan bazal membran zonunun normal komponenti olan adheziv moleküllerin antijenik ekspresyonlarının konjenital olarak gen defektleriyle veya akkiz olarak otoimmün reaksiyonlarla değişmesi dermalepidermal bileşkenin ayrılması sonucu oluşan subepidermal büllöz hastalıkların etyopatogenezinde anahtar rol oynar (6-8).

Bazal membran zonunun normal komponentleri bilinmeyen bir nedenle antijenik özellik kazanarak, plazma hücrelerinden özellikle IgG tipi antikorlar salınmasına neden olur. Bu oluşan antikorlar bazal membran zonunda antijenik yapılara bağlanır. Klasik ve alterne kompleman yolunu aktive ederek C3a ve C5a anaflatoksinlerinin salınımı meydana gelir. Anaflatoksinler mast hücrelerinden ECF-A, NCF, histamin ve çeşitli proteolitik enzimlerin salınmasına neden olarak bazal membran zonunun hasarına neden olur. Böylece dermalepider-

mal bileşkenin bütünlüğünün bozulmasıyla subepidermal ayrılma ve bül oluşumu meydana gelir (9).

Akkiz subepidermal büllöz hastalıkların etyopatogenezinde bül sıvılarında yüksek histamin düzeylerinin saptanması, histopatolojik incelemede mast ve diğer inflamatuvar hücrelerin görülmesi, bazal membran zonunda immünfluoresan yöntemiyle kompleman ve immünglobülinlerin saptanması ve diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliğin bilinmesi otoimmüniteyi desteklemektedir (6,7).

Epidermal bazal membran bölgesinde etkilenen spesifik subanatomik kompartmanlar immünobüllöz hastalıkların ayırıcı tanısında önemlidir. Lamina lusida bölgesinin etkilenmesiyle büllöz pemfigoid, sikatrisyel pemfigoid, herpes gestasyonis, dermatitis herpetiformis, lineer IgA büllöz dermatozu, jonksiyonel epidermolizis büllöza, porfirya kutanea tarda, sublamina densa bölgesinin etkilenmesiyle akkiz ve distrofik epidermolizis büllöza, büllöz sistemik lupus eritematozus, lineer IgA büllöz dermatozu meydana gelir (9,10).

Subepidermal büllöz hastalıklar klinik, dermatopatolojik ve immünopatolojik olarak birbirlerine yakın benzerlik göstermeleri nedeniyle geçmişte yanlış tanıların konulmasına neden olmuştur. Ancak günümüzde ileri laboratuvar tekniklerinin geliştirilmesi ile birlikte, immünobüllöz hastalıkların tanısında pekçok yenilikler ortaya çıkmıştır. İmmünobüllöz dermatozlarda spesifik immün depolanma ilk kez Coons tarafından 1941 yılında tanımlanmıştır. Floresein izotiyosiyonat ile işaretli antikorlar kullanarak direkt immün fluoresean (DİF) yönteminde dokuda antijen ve antikor kompleksleri, indirekt immün fluoresean (İİF) yönteminde, hasta serumunda antikor varlığı gösterilir. Ancak zamanla immünfluoresan yöntemle değerlendirmenin özel bir mikroskoba gereksinim göstermesi, immün reaksiyonla birlikte dokuda mikromorfolojik özelliklerin görülmemesi ve hazırlanan preparatların birkaç saat içinde değerlendirilemez biçimde bozulması gibi olumsuzlukları nedeniyle yerini immünperoksidaz yöntemlere bırakmaktadır. İlk kez 1967'de, Nokane ve Pierce, enzim işaretli spesifik antikorlar kullanarak çeşitli antijenik determinantların gösterilmesini sağlayan immünperoksidaz tekniğini tanımlamışlardır (10,11).

Dermalepidermal bileşenin antigenik yapılarına karşı oluşturulan monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan FOAM (fluoresan overlay antigen mapping) tekniği akkiz ve kongenital büllöz hastalıkların ayırıcı tanısında oldukça yararlıdır (12). Elektron mikroskop (EM) incelemesi rutin dermatopatolojik ve immünopatolojik incelemenin yetersiz kaldığı durumlarda yararlı olmaktadır. EM ile bazal membranın patolojik durumunu anlamak ve dermalepidermal ayrılmanın anatomik lokalizasyonunu ultrastrüktürel düzeyde tespit etmek mümkündür. İmmüelektron mikroskop ile bazal membran zonunda antigenik yapılara karşı oluşan antikor lokalizasyonların net bir şekilde gösterilebilir (13). Scalette ve arkadaşları tarafından geliştirilen split skin testi, substratların 4°C'de 48-72 saat 1 M NaCl ile inkübe edilmesiyle oluşturulan yapay bülde immünreaktanların bağlanma bölgelerini tespit etmede kullanılır. 1984 yılında Gammon tarafından yapılan bir çalışmada direkt ve indirekt immünfluoresan yönteminde ayrıştırılan derinin diğer substratlara göre daha duyarlı ve güvenilir olduğu saptanmıştır. EM ile değerlendirmenin teknik olarak zor ve pahalı olması nedeniyle ultrastrüktürel düzeyde immünreaktanların gösterilmesi daha basit ve ucuz olan split deri testiyle yapılmaktadır (14-16).

Son zamanlarda subepidermal büllöz hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayan antigenlerin kilo daltonlarını ölçmek amacıyla eriyebilen antigen ile antikorun kompleks yapması esasına dayanan immünpresipitasyon ve immünblotting yöntemi sık olarak kullanılmaktadır (17). Subepidermal bül oluşumu ile karakterize hastalıklarda bazal membran zonunun çeşitli antigenik yapıları antigen özelliği kazanarak otoantikorların oluşmasına neden olmaktadır.

Büllöz Pemfigoid

Büllöz Pemfigoid (BP) ilk defa 1953 yılında Lever tarafından klinik ve dermatopatolojik özellikleriyle ayrı bir hastalık antitesi olarak tanımlanmıştır. Dermatopatolojik olarak normal görünümdeki epidermis altında lokalize subepidermal bül oluşumu ve dermiste eozinofil ve mast hücreleri çoğunlukta olmak üzere, nötrofil ve lenfositlerden oluşan inflamasyon vardır. Eozinofilik spongiöz görülebilir (10).

Hastalığın tanısında önemli yeri olan immünopatolojik özellikler 1967 yılında Jordan tarafından tanımlanmıştır. Direkt immünfluoresan incelemede bazal membran zonuna bağlanan antikorlar lineer olarak lamina lusidada yerleşirler. Lineer depolanma büllöz pemfigoid için spesifik olmakla birlikte diagnostik değildir. Sikatrisyel pemfigoid, büllöz sistemik lupus eritematozus, herpes gestasyonis, akkiz epidermolizis büllözde lineer depolanma görülebilir. Olguların % 65-95'inde lineer IgG, %80-100'ünde lineer C3 birikimi saptanır; daha az oranda da IgM, IgA, IgE, IgD depolanması gözlenmektedir. IgG'nin alt gruplarından IgG1 ve IgG4 bu antikorların büyük bölümünü oluşturur. İndirekt immünfluoresan incelemede bazal membran zonuna karşı %70-80 oranında dolaşan antikor saptanır (7,8,18).

Deri biopsisinin 1 M NaCl ile inkübe edilmesi sonucu epiderminin güvenli bir biçimde lamina lusida hizasından ayrılmasıyla oluşan yapay bülde indirekt ve direkt immünfluoresan yönteminde %80 olguda bül tavanında (epidermal), %20 olguda ise bül tabanında (dermal) immün reaksiyon izlenir (15,16). EM ile ultrastrüktürel düzeyde pemfigoid antigenini hücre çatısı ile bazal membran arasında yer alan hemidesmozomların intrasellüler yerleşimli sitoplazmik plaklarında ve lamina lusidada görmek mümkündür (10).

BP antigeni moleküler heterojenite gösterir. Hastalığın etyopatogenezinde önemli rolü olan antigenik yapılar başlıca iki grup halinde incelenir. BPAg1 230 kDa'luk majör protein olup, hemidesmozomlara bağlı olarak keratinositlerde, BPAg2 ise 180 kDa ağırlığında ve lamina lusida bölgesinde bulunur. Son zamanlarda BP antigenlerinin tip VII kollagenin bir parçası olduğu düşünülmektedir. İn vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda bu antigenlerin keratinosit ve fibroblastlardan sentezlendiği ve bazal membran zonunda bulunan tip IV kollagen, laminin ve fibronektinle ilişkili olmadıkları saptanmıştır (7,8,10,19).

BP antigenlerinin deride yoğun oldukları bölgelerde lezyonların olduğu ultrastrüktürel çalışmalarla gösterilmiştir. BP antigenleri bazal membran zonunun normal komponenti olup fonksiyonları net olarak bilinmemektedir. Bu konuda çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Yapılan deneysel çalışmalarda yara iyileşmesinin erken döneminde, epi-

dermal hücre migrasyonunda ve hücreler arası bağlanmada önemli rolü olduğu saptanmıştır (20).

Son yıllarda lamina lusidanın alt seviyelerinde lokalize 105 kD ve 200 kD proteinlere karşı oluşan antikolar sonucu BP hastalığına benzer yeni otoimmün subepidermal büllöz hastalıklar tanımlanmıştır (21,22).

Sikatriyel Pemfigoid

Benign mukuzal pemfigoid, oküler pemfigoid gibi sinonimleri de bulunan sikatriyel pemfigoid özellikle konjunktivalar olmak üzere mukoza ve nadir olarak da deride yerleşen kronik büllöz bir hastalıktır (8,10).

Dermatopatolojik incelemede büller subepidermal lokalizasyon gösterir. Dermisde lenfosit, plazmosit ve eozinofil infiltrasyonu vardır. Geç dönemde fibroblastik aktivitenin artmasıyla fibrozis saptanır. Subepidermal bülün kıl follikülleri çevresine kadar uzanması diğer subepidermal büllöz hastalıklardan ayırıcı tanısında önemlidir. Direkt immünfluoresan teknik kullanılarak yapılan bir çalışmada 46 olgunun 35'inde, IgG ve C3 lineer depolanması ve daha seyrek olarak da IgA, IgM depolanması saptanmıştır. İndirekt immünfluoresan tekniikle kullanılan substrata göre farklı sonuçlar alınmıştır. Ayrıştırılan deri testinde epidermal (%70) ve dermal (%30) tarafta immün reaksiyon izlenir. EM ile yapılan incelemelerde bül lamina lusidada gözlenir (6,7,10,19).

Sikatriyel pemfigoid hastalığının oluşumunda lamina lusida veya lamina densada lokalize çeşitli antigenik yapılar tanımlanmıştır (20,23,24). İmmünblotting yöntemiyle sikatriyel pemfigoidde BP'de olduğu gibi BPAg2 antigeni (180 kDa) gözlenmiştir (7,20). Son yıllarda lamina lusidanın alt seviyelerinde lokalize epiligrin anitigenik yapısına karşı IgG tipinde otoantikolar bulunmuştur (25,26). Epiligrin laminin ailesiden olup, laminin-5 olarak da bilinmektedir. Literatürde epiligrin önceleri BM600, kalinin, nicein olarak tanımlanmıştır. Bazı otörler sikatriyel pemfigoidi antiepiligrin sikatriyel pemfigoid olarak adlandırmaktadır. İİF incelemesinde laminin-5 antigeni lamina lusidanın alt seviyelerinde lokalize olduğu için dermal tarafta reaksiyon gözlenmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda bazal membran zonunda laminin 6, 100 kDa ve 168 kDa gibi değişik antigenik yapılarla

karşı antikor oluşumu nedeniyle de hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir (7,27).

Geçmişte morfolojik ve immünolojik verilere göre bu hastalığın büllöz pemfigoidin sikatriyel formu olduğu düşünülmüştür. Ancak günümüzde sikatriyel atrofının oluşumunu net olarak bilinmemekle beraber, lamina densa üzerinde yerleşen epiligrinin epidermal yara iyileşmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (25).

Akkiz Epidermolizis Bülloza

Akkiz Epidermolizis Bullosa (AEB) kronik inflamasyon, bül formasyonu ve sikatriyel oluşumuyla karakterize ekstansör yüzeylerde görülen bir hastalıktır. Dermatopatolojik incelemede, subepidermal büller ve miksoinflamatuvar hücelere rastlanır. DİF incelemede bazal membran zonunda lineer IgG ve C depolanması görülmekle birlikte daha nadir olarak IgA ve IgM depolanması da görülebilir. DİF yöntemiyle büllöz pemfigoid ve akkiz epidermolizis bülloza ayırımı oldukça güçtür. Split deri incelemesinde oluşan yapay bülün tabanında (dermal tarafta) immün reaksiyon bu hastalık için spesifik olarak kabul edilmektedir (8,10,28).

AEB'da bazal membran proteinlerinden tip VII kollajene (290 kDa) karşı otoantikor oluşumu meydana gelir. Bu antigen EM ile lamina densanın alt bölümlerinde görülür. Antigen yerleşimi nedeniyle BP, sikatriyel pemfigoid ve herpes gestasyonis gibi bazal membran zonuna karşı antikor oluşan hastalıklardan farklılık gösterir. Tip VII kollajene karşı oluşan antikolar başlıca IgG tipinde olup, bunlar dokuya bağlanan ve dolaşan antikolar şeklinde bulunur (29).

İmmünblotting ve immünpresipitasyon tekniği ile AEB antigenik determinantlarının tip VII prokollagen globüler karboksi ucunda olduğu saptanmıştır. Moleküler ağırlıkları ise 145 ve 290 kD olarak ölçülmüştür. İmmün EM ile antikor lokalizasyonu gösterilmeden önce birçok olgu klinik ve immünopatolojik benzerlikleri nedeniyle BP olarak yanlış tanı almıştır. İEM ile IgG antikoları üst dermisde ve lamina densada yer alırken, BP de ise lamina lusida seviyesindedir. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda AEB antigeninin bazal keratinosit ve fibroblastlardan sentezlendiği saptanmıştır (7,10,18).

Epidermolizis Bülloza Herediterya

Hafif mekanik travmalarla bile bül oluşumuna, bazı olgularda ise sikatris oluşumuna yol açan herediter bir hastalıktır. Spontan oluşan bülün histolojik yerleşim yerine göre epidermolizis büllozanın (EB) başlıca üç klinik şekli tanımlanmıştır. Bunlar epidermolizis bülloza simpleks, jonksiyonel epidermolizis bülloza ve distrofik epidermolizis büllozadır (30).

Epidermolizis bülloza simpleks: Histolojik olarak büller ya bazal tabakada ya da suprabazal olarak yerleşmişlerdir. Genetik çalışmalarda hastalığın 17. kromozomda taşındığı ve keratin 14 geninde lösinin proline değiştiği gözlenir. Bu mutasyon sonucu keratin 5 ve 14 arasında heterodimer ara filament oluşumu ortaya çıkar. Epidermolizis bülloza simpleksde bül oluşum yeri keratinositler olduğu için keratin 14 mutasyonu ile heterodimer meydana gelmesi in vivo keratin oluşumunu bozar (20).

Jonksiyonel Epidermolizis Bülloza (JEB): Bül oluşumu lamina lusida içinde oluşur. Dermatopatolojik incelemede, subepidermal bül oluşumu gözlenir. PAS ile boyanan preparatlarda bül, bazal membranın üzerinde yerleşmiş olarak görülür. EM değerlendirmede, bülün lamina lusida da lokalize olduğu saptanır. EM incelemede hemidesmozom sayısında azalma görülmesi nedeniyle bül oluşumundaki temel olayın, hemidesmozomlarda yapısal defekt olduğu düşünülmektedir. Bu yapısal defektin EM ile ultrastrüktürel olarak hemidesmozomlarda bulunan laminin 5, integrin ve BP180 proteininde olduğu saptanmıştır (20,31).

Epidermolizis bülloza distrofi (EBD): Patogenezinde anchoring fibril defekti önemli rol oynamaktadır. Anchoring fibriller, tip VII kollajenden oluşmaktadır. Kollagen tip VII geni, dominant distrofik EB'nın başlıca belirleyicisidir (20).

Büllöz Sistemik Lupus Eritematozus

Fotosensitif alanlarda vezikül ve büllerle karakterize otoimmün bir hastalıktır (32). Dermatopatolojik incelemede, bazal tabakada vakuolizasyon, subepidermal bül, bazal membran zonunda ve dermiste nötrofillerin çoğunlukta olduğu inflamasyon izlenir. DİF incelemesinde bütün olgularda lezyonel ve perilezyonel deride li-

ner ve/veya granüler paternde IgG ve C3 birikimi, %60 olguda da IgM ve Ig A varlığı saptanmıştır. İmmün EM ile yapılan incelemelerde ultrastrüktürel olarak bazal membran zonunda sublamina densada AEB'da olduğu gibi IgG elektron yoğun depositler görülür. İİF incelemesinde bazal membran zonuna karşı dolaşan antikorlar nadiren saptanır. Salt split deri testi oldukça duyarlıdır. EBA de olduğu gibi dermal tarafta reaksiyon izlenir (8,10).

Western immüblotting yöntemiyle tip VII kollajenin komponentleri olan 290-145 kDa'luk dermal proteinlere karşı olguların serumlarında pozitif reaksiyon saptanmıştır (32). Chan ve ark., çalışmalarında BSLE'lu olgularda TipVII kollajenin yanısıra BPAg1, laminin-5 ve laminin-6 antijenik yapılara karşı otoantikör geliştiğini bildirmişlerdir (33).

Tip VII kollajene karşı otoantikör oluşumuyla karakterize büllöz sistemik lupus eritematozus ve diğer otoimmün subepidermal bül oluşumu ile seyreden hastalıkları AEB'dan klinik, dermatopatolojik ve rutin immünfluoresan yöntemle ayırt etmek oldukça güçtür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda büllöz sistemik lupus eritematozuslu olgularda tip VII kollagen otoantikörlerinin bulunduğu olguların artması, SLE ve AEB olgularının ilişkisinin bildirilmesi, büllöz erupsiyon göstermeyen SLE'lu olgularda da aynı otoantikörün bulunması nedeniyle AEB olgularının SLE yönünden iyi izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (32). Tip VII kollajene karşı otoimmün yanıt olarak gelişen AEB, SLE hastalığından hem önce, hem de sonra ortaya çıkabilmektedir. SLE'de bulunan diğer immünolojik pozitiflikler ve mekanik deri fragilitésinin olmayışı ayırıcı tanıda oldukça önemlidir (8,10,32).

Porfiry Kutanea Tarda

Çoğunlukla orta yaşlarda başlayan bir porfiri çeşidi olup, güneş gören bölgelerde veziküller ve büllerle seyreder. Etyopatogenezde son zamanlarda primer gen defekti sonucu dokuda porfirin konsantrasyonunun artması ve sekonder gelişen fotosensitizasyon düşünülmektedir (10).

Dermatopatolojik olarak, zemini kıvrımlı subepidermal bül izlenir. Klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanı kolay olmakla birlikte sıklıkla akkiz epidermolizis bülloza ve büllöz pemfigoid ile

karışır. DİF yöntemiyle dermal damar duvarları ile bazal membran zonunda IgG oluşumu saptanır. İİF genellikle negatif değerlendirilir (34).

Herpes Gestasyones

Gebeliğin genellikle ikinci ve üçüncü trimesterinde görülen, nökslerle seyreden, başlıca bül olmak üzere polimorf lezyonları bulunan, doğumdan sonra haftalar ve aylar içinde iyileşen kaşıntılı bir hastalıktır. Dermatopatolojik incelemede, subepidermal bül, dermiste monosit, nötrofil, eozinofillerden oluşan infiltratla birlikte bazen bazal keratinositlerde nekroz izlenir (8,10,18).

İlk defa 1973 yılında herpes gestasyonesin immünopatolojik özellikleri tanımlanmıştır. Olguların serumlarında herpes gestasyones faktör adını alan, termostabil, dermoepidermal bölgeye bağlanan ve kompleman bağlayan bir faktör tanımlanmıştır (10). İntakt ve lezyonel deride yapılan DİF incelemede bazal membran zonunda %100 c₃ ve %27 oranında IgG depolanması görülürken, İİF yönteminde de bazal membran zonuna karşı %21 oranında dolaşan antikor saptanmıştır (10,19,20).

İmmünblotting incelemede dolaşımdaki antikorların bazal membran zonunun 180 kDa'luk (BPAg2) antigeniyle reaksiyon verdiği saptanmıştır. EM ile yapılan ultrastrüktürel incelemede antigenik yapıların büllöz pemfigoid de olduğu gibi lamina lusida bölgesinde olduğu belirtilmiştir (35).

Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis Herpetiformis (DH) çok kaşıntılı, simetrik polimorf lezyonlarla karakterize kronik bir hastalıktır. İlk defa 1967 yılında Corman tarafından DİF testle perilezyonel ve yeni başlayan eritemli lezyonlarda dermal papillerin uçlarında granüler IgA ve C₃ birikimleri gösterilmiştir (10). Vezikül-lerde IgA bulunmaması, fagositoz sonucu tahrip edilmelerine bağlanmaktadır.

Dermatopatolojik incelemede, henüz vezikül oluşmamış eritemli lezyonlardan veya taze veziküllerin kenarından alınan biopside, subepidermal vezikül ve nötrofil ve eozinofillerden oluşmuş mikroabseler görülür. Özellikle IgA1 antikorları dermal papillalara yerleşerek alternatif yol üzerinden kompleman aktivasyonu yaparak bazal membran zonunun bütünlüğünün bozulmasına neden olur. EM ile ultrastrüktürel incelemede

vezikülün bazal membran zonunun altında olduğu görülür (10). Son yıllarda bazı otörler dermatitis herpetiformis hastalığında bazal membran zonundaki plectin/HD1 ve BP230 antigenik yapılarının değişikliğe uğraması sonucu subepidermal ayrılmanın geliştiğini ileri sürmüşlerdir (36).

Lineer IgA Büllöz Dermatozu

Lineer IgA büllöz dermatozu (LİBD), ilk tanımlandığı yıllarda histolojik özelliklerinin benzerliği nedeniyle dermatitis herpetiformisin bir tipi olarak kabul edilmişti. LİBD, ilk defa 1975 yılında Chorzeleński ve Jablaska tarafından klinik ve immünopatolojik olarak ayrı bir hastalık antitesi kabul edilmiştir. Hastalığın DH'den ayırt ettirici özelliği immünfluoresan yöntemle bazal membran zonunda lineer tarzda IgA birikimi saptanmasıdır (10).

Dermatopatolojik incelemede subepidermal bül ve papiller dermiste nötrofillerden yoğun inflamasyon görülür. DİF testle perilezyonel deride, %100 olguda IgA antikoruna daha düşük oranda IgG, M, C₃ depolanması saptanır. İİF testinde substrat olarak intakt deri, kobay ösefagusu kullanılarak yapılan çalışmalarda %30 oranında dolaşan antikorlar saptanmaktadır. İİF incelemede ayırıştırma işleminden sonra oluşan bülün sıklıkla tavanında daha nadir olarak da bül tabanında immün reaksiyon görülmüştür. Bu bulgular antigenik yapının büyük bir ihtimalle, lamina lusidada olduğunu düşündürürse de İEM ile ultrastrüktürel düzeyde lamina lusidada daha yoğun olmak üzere, sublamina densada da immün birikim saptanmaktadır (6,8,10). İmmünblotting yöntemiyle 285 kDa ağırlığında dermal bir proteine ve bazal membran alanının hem dermal, hem epidermal tarafında bulunan BPAg2'nin epitopu olan 97 kDa'luk (LABD 97) proteine karşı IgA1 tipinde antikor saptanmıştır (37-42).

Çocukluk çağı kronik büllöz hastalığında benzer proteinlere karşı antikor tespit edilmesi üzerine bazı yayınlarda bu iki hastalığın farklı yaşlarda görülen aynı hastalık olduğu kabul edilmekte ve her iki hastalık için lineer IgA dermatozu ortak ismi kullanılmaktadır (6,7,10).

Liken planus pemfigoides (LPP) hastalığında da subepidermal bül oluşumu ile gözlenir. DİF incelemede perilezyonel deride bazal membran zonunda lineer IgG ve C₃ depolanması, İİF in-

celemede epidermal tarafta reaksiyon saptanır. Büllöz liken planusdan ayırımında immunfluoresan bulguları yardımcıdır. Çeşitli çalışmalarda LPP'in BP180 antigenine karşı oluşan IgG tipindeki otoantikorlarla oluştuğu bildirilmiştir (43,44).

KAYNAKLAR

- Hernandes AM. The basement membrane in pathology. *Lab Invest* 1983;48: 656-72.
- Lever WF, Schaumburg-Lever G. Basement membrane zone and Subepidermal bullous diseases. *Histopathology of the skin*. 8th edition. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1997:17-9.
- Fine David J. Antigenic features and structural correlates of basement membranes. *Arch Dermatol* 1988;124:713-6.
- Rouselle P, Lunstrum GP. Kalinin: An epithelium spesific basement membrane adhesion molecule that is a component of anchoring filaments. *J Cell Biol* 1991;114:567-75.
- Hultsch ND, Gammon WR. Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is a target in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering disease. *J Clin Inv* 1992;90:1628-33.
- Zillikens D. Acquired skin disease of hemidesmosomes. *J Dermatol Sci* 1999;20:134-54.
- Chan LS. Human skin basement membrane in health and in autoimmune diseases. *Front Biosci* 1997;15:343-52.
- Farmer ER. Subepidermal bullous diseases. *J Cutan Pathol* 1985;12:316-21.
- Klein GF, Hintner H, Schuler G, Fritsch P. Junctional blisters in acquired bullous disorders of the dermal-epidermal junction zone: role of the lamina lucida as the mechanical locus minor is resistentiae. *Clin Lab Inv* 1983; 109: 499-508.
- Lever WF, Schaumburg-Lever G. Basement membrane zone and Subepidermal bullous diseases. *Histopathology of the skin*. 8th edition. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1997:226-37.
- Anadolu R, Erdem C, Ertan C, Taşpınar A. İmmünobüllöz dermatozlarda avidin-biotin peroksidad kompleks immünoenzim yönteminin tanı açısından değeri. *Turk J Dermatopathol* 1992; 1: 41-5.
- Mutasim DF, Diaz LA. The relevance of immunohistochemical techniques in the differentiation of subepidermal bullous disease. *Am J Dermatopathol* 1991;13: 77-83.
- Kelly SE, Wojnarowska F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *B J Dermatol* 1988;118: 31-40.
- Gammon WR, Fine DJ, Forbes M, Briggman RA. Immunofluorescence on split skin for the detection and differentiation of basement membrane zone autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27: 79-86.
- Lazarova Z, Yancey KB. Reactivity of autoantibodies from patients with defined subepidermal bullous diseases against 1mol/l salt split skin. *J Am Acad Dermatol* 1996;35: 398-403.
- Yancey KB. Advances in the diagnosis of subepidermal bullous diseases. *Arch Dermatol* 1996;132: 220-2.
- Mcgrath JA, Yamamoto AI, Shimizu H et al. Immunoelectron microscopy of skin basement membrane zone antigens. *Acta Derm Venereol* 1994;74:197-200.
- Bernard P, Vailant L, Labeille B. et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three french regions. *Arch Dermatol* 1995;131: 48-51.
- Lin MS, Mascaro J M, Liu Z et al. The desmosome and hemidesmome in cutaneous autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 1997;107:9-15.
- Zillikens D, Giudice GJ. BP180/type XVII collagen: its role in acquired and inherited disorders or the dermal epidermal junction. *Arch Dermatol Res* 1999;291:187-94.
- Chan LS, Fine JD, Briggaman RA et al. Identification and partial characterization of a novel 105-kDalton lower lamina lucida autoantigen associated with a novel immune-mediated subepidermal blistering disease. *J Invest Dermatol* 1993;101: 262-7.
- Kawahara Y, Matsuo Y, Hashimoto T et al. A case of unique subepidermal blistering disease with autoantibodies against a novel dermal 200-kD antigen. *Dermatology* 1998; 196:213-6.
- Kirtsching G. Autoantigens of cicatricial pemphigoid and their pathogenetic significance. *Hautarzt* 1998;49:818-25.
- Chan LS, Yancey KB, Hammerberg C et al. Immune mediated subepithelial blistering diseases of mucous membranes. *Arch Dermatol* 1993;129:448-54.
- Chan LS, Majmudar AA, Tran HH et al. Laminin-6 and laminin-5 are recognized by autoantibodies in a subset of cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;108:848-53.
- Nousari HC, Rencic A, hsu R et al. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid with autoantibodies against the gamma2 subunit of laminin 5. *Arch Dermatol* 1999;135: 173-6.
- Ghohestani RF, Nicolas JF, Rouselle P et al. Identification of a 168-kD mucosal antigen in a subset of patients with cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1996;107:136-9.
- Tabas M, Gibbons S and Bauer EA. The mechanobullous diseases. *Dermatol Clin* 1987;5:123-36.
- Gammon WR. Epidermolysis bullosa acquisita: a disease of autoimmunity to type VII collagen. *J Autoimmun* 1991;4:59-71.
- Hintner H, Sting IG, Schuler G. Immunofluorescence mapping of antigenic determinants within the dermal-epidermal junction in mechanobullous diseases. *J Inv Dermatol* 1981;76:113-8.
- Jonkman MF, Pas HH, Fine JD. Mosaic expression of ucein, linear IgA bullous dermatosis antigen and 180-kDa bullous pemphigoid antigen in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1998;138:904.

32. Shirahama S, Furukowa F, Yagi H et al. Bullous systemic lupus erythematosus: detection of antibodies against non-collagenous domain of type VII collagen. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:844-8.
33. Chan LS, Lapiere JC, Chen M et al. Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membran components, bullous pemphigoid antigen1, laminin-5, laminin-6, and type VII collagen. *Arch Dermatol* 1999;135:569-73.
34. Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cutan Pathol* 1992;19:40-7.
35. Lin MS, Gharia M, Fu JL et al. Molecular mapping of the major epitopes of BP180 recognized by herpes gestationes autoantibodies. *Clin Immunol* 1999;92:285-92.
36. Levio T, Lohi J, Kariniemi AL et al. Hemidesmosomal molecular changes in dermatitis herpetiformis; decreased expression of BP230 and plectin/HD1 in uninvolved skin. *Histochem J* 1999;31:109-16.
37. Egan CA, Martineau MR, Taylor TB et al. IgA antibodies recognized LABD97 are predominantly IgA1 subclass. *Acta Derm Venereol* 1999;79:343-6.
38. Wojnarowska F, Whitehead P, Leigh IM et al. Identification of the target antigen in chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults. *Br J Dermatol* 1991;124:157-62.
39. Ghohestani RF, Nicolas JF, Kanitakis J et al. Linear IgA bullous dermatosis with IgA antibodies exclusively directed against the 180 or 230-kDa epidermal antigens. *J Invest Dermatol* 1997;108:854-8.
40. Ishiko A, Shimizu H, Masunaga T et al. 97-kDa linear IgA bullous dermatosis (LAD) antigen localizes to the lamina lucida of the epidermal basement membrane. *J Invest Dermatol* 1996;106:739-43.
41. Zambruno G, Manca V, Kanitakis J et al. Linear IgA bullous dermatoses with autoantibodies to a 290 kd antigen of anchoring fibrils. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:884-8.
42. Zillikens D, Herzele K, Georgi M et al. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 1999;113:947-53.
43. Tamada Y, Yokochi K, Nitta Y et al. Lichen planus pemphigoides: identification of 180 kd hemidesmosome antigen. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:883-7.
44. Hsu S, Ghohestani RF, Uitto J. Lichen planus pemphigoides with IgG autoantibodies to the 180 kd bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen). *J Am Acad Dermatol* 2000;42:136-41.