

# Lineer IgA Büllöz Dermatozu ve IgA Nefropati Birlikteliği

## LINEAR IGA BULLOUS DERMATOSIS ASSOCIATED WITH IGA NEPHROPATHY: CASE REPORT

Dr. Fidan YEGİN,<sup>a</sup> Dr. Güler VAHABOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Meral EKŞİOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Murat DURANAY,<sup>b</sup>  
Dr. Nilüfer ARDA,<sup>c</sup> Dr. Dilek ERTOY BAYDAR,<sup>d</sup> Dr. Muzaffer ÇAYDERE<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji Kliniği, <sup>b</sup>Nefroloji Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

<sup>c</sup>Patoloji Kliniği, Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi,

<sup>d</sup>Patoloji AD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

<sup>e</sup>Patoloji Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Lineer IgA büllöz dermatozu subepidermal bül oluşumu ve dermoepidermal bileşkede lineer paternde IgA depolanması ile karakterize, nadir görülen otoimmün büllü bir deri hastalığıdır. Birçok kronik hastalıkla ilişkisi gösterilen lineer IgA büllöz dermatozunun glomerülo nefritle birlikteliği 5 olguda tespit edilmiştir. Bazal membrana karşı otoantikör gelişen her iki hastalık arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu makalede lineer IgA büllöz dermatozu ve IgA nefropati birlikteliği tespit ettiğimiz bir olgu sunulmakta ve 2 hastalık arasındaki bağlantı literatür verileriyle tartışılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Deri hastalıkları; IgA; glomerülo nefritis IgA

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:124-127**

### Abstract

Linear IgA bullous dermatosis is a rare autoimmune disease characterized by subepidermal blister formation and linear IgA deposition in the dermoepidermal junction. Linear IgA bullous dermatosis seems to be associated with several chronic diseases. Five cases with concurrent glomerulonephritis and linear IgA bullous dermatosis were reported. Although an autoantibody against the basal membrane was detected, but exact pathological mechanism is still unclear. We present a case with concurrent linear IgA bullous dermatosis and IgA nephropathy and discuss the correlation between the two conditions using recent data.

**Key Words:** Skin diseases; immunoglobulin A; glomerulonephritis; IGA

**L**ineer IgA büllöz dermatozu (LABD) subepidermal bül oluşumu ve dermoepidermal bileşkede lineer paternde IgA depolanması ile karakterize, nadir görülen otoimmün bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> Birçok kronik hastalıkla ilişkisi gösterilen LABD'nın glomerülo nefritle birlikteliği 5 olguda tespit edilmiş, ancak bu olgulardan sadece 1'inde IgA nefropati (İAN) varlığı tanımlanmıştır.<sup>3-7</sup> Mezangiyumda IgA depolanmasının görüldüğü İAN, glomerülo nefritlerin en sık görülen tipidir.<sup>8,9</sup>

Çocuklarda ve genç erişkinlerde mukozal enfeksiyon tarafından tetiklenen makroskopik hematüri ataklarının görülmesi hastalığın karakteristik özelliğidir.<sup>8,9</sup> Etiyolojisi ve patogenezi IgA'nın üretiminde ve/veya katabolizmasındaki anormalliklerle ilişkilidir.<sup>9</sup>

Bu makalede LABD ve İAN birlikteliği tespit ettiğimiz 1 olgu sunuyoruz ve LABD ile immün nefrit arasındaki bağlantıyı literatür verileriyle tartışıyoruz.

### Olgu Sunumu

Yirmi yedi yaşındaki erkek hasta, 3 yıl önce alt solunum yolu enfeksiyonunu takiben, enseden başlayıp tüm vücuda yayılan, içi su dolu kabarıklıklar ve kaşıntı yakınmasıyla polikliniğimize başvurdu. Sistem sorgulamasında deri döküntüleriyle aynı zamanda başlayan, ara ara idrar renginde koyulaşma yakınmasının olduğu öğrenildi. Dermato-

**Geliş Tarihi/Received:** 25.08.2005

**Kabul Tarihi/Accepted:** 30.12.2005

*Bu çalışma, "XVI. Prof. Dr. A. Lütfü TAT Simpozyumu"nda poster olarak sunulmuştur.*

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Fidan YEGİN

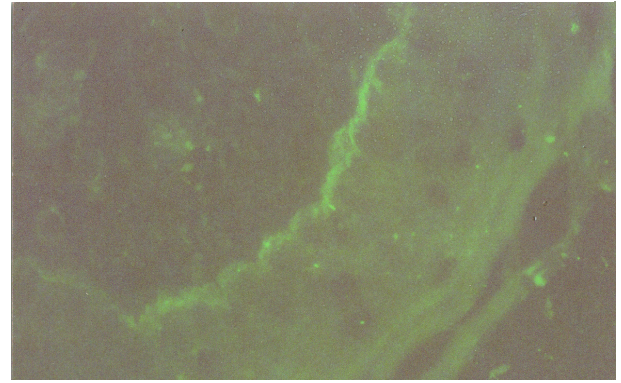
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Dermatoloji Kliniği, ANKARA  
fidanyegin@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

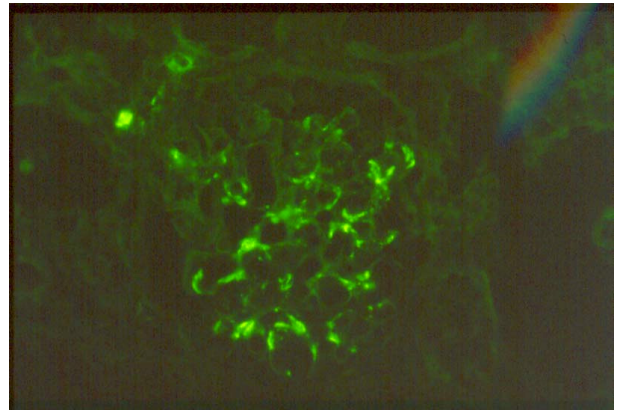
lojik muayenesinde, gövde ve ekstremitelerde, normal deride ya da eritemli zeminde tek tek veya gruplar halinde 0.5-0.8 cm arasında değişen çaplarda gergin büller saptandı (Şekil 1). Nikolsky işareti negatifti. Mukoz membran tutulumu yoktu. İdrar analizinde 2+ hematüri ve 2+ proteinüri saptandı. Yirmi dört saatlik idrar analizinde kreatinin 1918 mg/gün (normal 600-1600 mg/gün) ve protein 1050 mg/gün (normal 0-200 mg/gün) düzeylerinde yüksek olarak tespit edildi. Pelvik ultrasonografide böbrekler normal boyutlardaydı. Tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler, IgG, IgA, IgM, IgE, C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeyleri normal sınırlardaydı. Deri lezyonundan alınan materyalin histopatolojik incelemesinde subepidermal bül oluşumu ile bül sıvısı içerisinde nötrofil ve eozinofil lökositler ve üst dermiste perivasküler mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Perilezyonel derinin direkt immünfloresan incelemesinde dermoepidermal bileşkede bazal membran zon (BMZ) boyunca lineer paternde IgA depolanması izlendi (Şekil 2). Hastaya bu bulgularla LABD tanısı kondu. Hematüri ve proteinüri açısından nefroloji kliniği tarafından takibe alındı. LABD tanısı nedeniyle prednizolon (60 mg/gün po) tedavisi başlandı. Hastanın deri lezyonları dramatik olarak düzeldi. Prednizolon dozu kademeli olarak azaltıldı; 12.5 mg/gün'e düşünce hastada yeni büller ve makroskobik hematüri gelişti. İdrar analizinde bol eritrosit ve 2+ proteinüri tespit edildi. Ultrasonografi eşliğinde sol perkütan böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsi materyali kesitlerinin ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu glomerüllerde mezangiyal alanlarda hafif hücresel artım ve matrikste genişleme dikkati çekti. Birkaç glomerülde kresent gelişimi saptandı. Kresentlerle kapiller yumak arasında yapışıklıklar ve bu bölgelerde yumakta segmental skleroz tespit edildi. İmmünfloresan mikroskopide tüm glomerüllerde global nitelikte mezangial alanlarda 2+ şiddette IgA, 1-2+ şiddette C<sub>3</sub> birikimi saptandı (Şekil 3). Anti-IgG, anti-IgM, C<sub>4</sub> ve C<sub>3</sub> antikorları ile boyanma negatifti. Bu bulgularla olgu fokal proliferatif formda İAN olarak değerlendirildi. Oral prednizolon dozu 30 mg/gün'e



Şekil 1. Gövdede tek tek veya gruplar halinde gergin büller.



Şekil 2. Anti-IgA Ab ile dermoepidermal bileşkede lineer IgA depolanması (Floresan konjuge anti-human IgA Ab x 400).



Şekil 3. Anti-IgA Ab ile mezangiyumda global kuvvetli boyanma (Floresan konjuge anti-human IgA Ab x 400).

yükseltildi. Hastanın deri lezyonları, makroskobik hematüri ve proteinüri bulguları geriledi. Hasta halen takibimiz altındadır.

**Tablo 1.** LABD ile glomerülonefrit birlikteliğinin bildirildiği olgular.

| Hastalar |                 | Klinik ve histopatolojik özellikler | Deri               |                             | Histo-patolojik özellikler       | Böbrek                            |                             |                            | Yazarlar |
|----------|-----------------|-------------------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------|
| Olgu no  | Yaş ve cinsiyet |                                     | Direkt             | İmmüfloresan İndirekt (DBM) |                                  | Direkt                            | İmmüfloresan İndirekt (GBM) |                            |          |
| 1        | 1½, K           | ÇÇKBD ile uyumlu                    | IgA, IgM, C3 (lin) | Negatif                     | Mezangio-glomerülonefrit         | IgG, IgA, C3 (gr)                 | Ø                           | Chappe ve ark.             |          |
| 2        | 33, E           | LABD ile uyumlu                     | IgA (lin)          | IgA                         | Membranöz glomerülonefrit        | IgG (gr)                          | Ø                           | Egan ve ark.               |          |
| 3        | 23, K           | LABD ile uyumlu                     | IgA, IgM, C3 (lin) | IgA                         | Membranöz glomerülonefrit        | IgG, IgA, C1Q, C3, properdin (gr) | IgM                         | van Joost ve ark.          |          |
| 4        | 31, K           | LABD ile uyumlu                     | IgA, IgG, C3 (lin) | Ø                           | IgA mezangial nefropati          | IgA (gr)                          | Ø                           | Pena-Penabad ve ark.       |          |
| 5        | 72, E           | LABD ile uyumlu                     | IgA, C3 (lin)      | IgA, IgG                    | Kresentik glomerülonefrit        | IgA, IgG, C3                      | IgA, IgG                    | Gohohestani ve ark.        |          |
| 6        | 27, E           | LABD ile uyumlu                     | IgA (lin)          | Ø                           | Fokal proliferatif IgA nefropati | IgA, C3                           | Ø                           | Yegin ve ark. <sup>+</sup> |          |

LABD: Lineer IgA büllöz dermatozu, DBM: Deri bazal membranı, ÇÇKBD: Çocukluk çağı kronik büllöz dermatozu, GBM: Glomerüler bazal membran, gr: Granüler, lin: Lineer Ø: Çalışılmamış + Sunulan olgu

### Tartışma

LABD subepidermal bül oluşumu ve dermoepidermal bileşkede lineer paternde IgA depolanması ile karakterize, nadir görülen otoimmün büllü bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> Normal deride ya da eritemli zeminde, bazen arkuat veya lineer tarzda gergin vezikül ve büller görülür. Gövde ve ekstremiteler sık olarak tutulur.<sup>1,2</sup>

Deri lezyonlarının histopatolojisinde subepidermal bül oluşumu, nötrofiller ve daha az olarak eozinofiller ile mononükleer hücrelerden oluşan yüzeysel dermal infiltrat görülür.<sup>1,2</sup> Direkt immüfloresan incelemede ise BMZ boyunca lineer paternde IgA depolanmasının gösterilmesi hastalığın karakteristik özelliğidir.<sup>1,2</sup> Dolaşan antiepi-dermal BMZ antikoru hastaların %50-60'ında tespit edilebilir.<sup>1,2</sup> LABD'de birçok otoantijen varlığı tanımlanmıştır; bunlardan en iyi bilinenleri lamina lusida ve sublamina densada lokalize olan sırası ile 97 kDa protein molekülü ve Tip VII kollajendir.<sup>1,2</sup>

LABD'li olguların üçte birinde hastalığın başlangıcından önce viral ya da bakteriyel enfeksiyon veya ilaç kullanma gibi tetikleyici bir olay bulunur.<sup>1</sup> Bu olguda da hastalığın başlamasından önce geçi-

rilmiş alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. LABD'de Hodgkin hastalığı, B hücreli lenfoma ve mesane, özofagus, meme gibi solid organ tümörlerinin görülme sıklığı artmıştır.<sup>1,2</sup> Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve glomerülonefrit gibi kronik hastalıklarla birlikteliği gösterilen olgu sunumları bildirilmiştir. LABD ile glomerülonefrit birlikteliği sadece 5 olguda rapor edilmiştir (Tablo 1). Van Joost ve ark. LABD tanısı konan 1 hastada 4 yıl sonra membranöz nefropati geliştiğini tespit etmişlerdir.<sup>5</sup> Chappe ve ark. çocukluk çağı kronik büllöz dermatozu tanısını almış bir çocuk hastada mezangioproliferatif glomerülonefrit gelişimini bildirmişlerdir.<sup>3</sup> Egan ve ark. ise membranöz glomerülonefritli 1 olguda 9 ay sonra LABD geliştiğini tespit etmişlerdir.<sup>4</sup> Bu olguda diğerlerinden farklı olarak immün nefrit gelişimi deri lezyonlarından önce oluşmuştur. Pena ve ark. 1 olguda LABD, IgA mezangiyal nefropati ve otoimmün hemolitik anemi birlikteliği tanımlamışlardır.<sup>6</sup>

Klinik, histopatolojik bulguları ve direkt immüfloresan incelemede BMZ boyunca lineer paternde IgA depolanması tespit edilerek LABD tanısı konan bu olguda makroskopik hematüri ile deri lezyonlarının eş zamanlı başladığı öğrenildi. Böbrek biyopsisinde glomerüllerde mezangiyal

alanlarda hafif hücresele artım, birkaç glomerülde kresent gelişimi ve immünfloresan mikroskopide tüm glomerüllerde global nitelikte mezangial alanlarda 2+ şiddette IgA, 1-2+ şiddette C3 birikimi saptanmasıyla İAN tanısı aldı. Her iki hastalığın birlikteliğinin tespit edildiği 2. olgudur.

Subepidermal büllü hastalıklarla glomerülo-nefrit birlikteliği 20'den fazla olguda rapor edilmesine rağmen patogeneze henüz aydınlatılamamıştır. Egan ve ark. subepidermal büllü hastalıkların diğer kutanöz ya da kutanöz olmayan otoimmün hastalıklarla ilişkisinden dolayı multipl otoimmün hastalık fenomenini önermişlerdir.<sup>4</sup> Glomerülonefritin, dolaşan immün-komplekslere mi ya da direkt glomerüler bazal membrana karşı oluşan antikorlara sekonder mi oluştuğu açık değildir.<sup>10</sup> Otoantikörlerin glomerül ve deri bazal membranında bulunan ortak antijenik determinanta karşı gelişmiş olabileceği de düşünülmektedir.<sup>5</sup> Çeşitli dokuların bazal membranlarının primer yapısını oluşturan Tip IV kollajenin alt tiplerinden alfa-5 ve alfa-6 dermoepidermal alanda bulunurken, alfa-3, alfa-4 ve alfa-6 glomerüler bazal membran boyunca gösterilmiştir.<sup>7,11</sup> Ghohestani ve ark. kresenterik glomerülonefrit gelişimi saptadıkları LABD'lı 1 olgunun deri ile böbreklerinde Tip IV kollajenin alfa-5 ve alfa-6 zincirlerine karşı predominant IgA sınıfı otoantikörler geliştiğini tespit ederek, glomerülonefrit ve subepidermal büllerle karakterize yeni bir otoimmün hastalık varlığını öne sürmüşlerdir.<sup>7</sup>

Bu olguda her iki hastalığın eş zamanlı olarak gelişmesi ve etkilenen organlarda IgA depolanmasını tespit edilmesi bu birlikteliğin Egan ve ark.nın önerdiği multipl otoimmün hastalık fenomeninden ziyade Ghohestani ve ark.nın önerdiği ortak antijenik determinanta karşı gelişmiş, deri ve böbrekleri tutan tek bir hastalığın farklı klinik görünümleri olabileceğini düşündürmekte ise de hedef

otoantijeni tespit etme olanağının bulunmaması nedeniyle bu görüş ispatlanamamıştır.<sup>4,7</sup>

Subepidermal büllü hastalıklarla immün nefrit birlikteliğinin tespit edildiği olgu sayısının artması ve bu olgularda hedef otoantijenlerin saptanmasıyla iki hastalık arasındaki ilişkinin aydınlanacağı düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Guide SV, Marinkovich MP. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2001;19:719-27.
2. Egan CA, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol* 1999;38:818-27.
3. Chappe SG, Esterly NB, Furey NL, Hurley JK, Hsueh W. Subepidermal bullous disease and glomerulonephritis in a child. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:280-9.
4. Egan CL, Liu V, Harris RM, White SM, Lessin SR, Weinberg JM. Linear IgA disease associated with membranous glomerulonephropathy. *Int J Dermatol* 2000;39:379-82.
5. van Joost T, Muntendam J, Heule F, Stolz E, Vuzevski VD, ten Kate F. Subepidermal bullous autoimmune disease associated with immune nephritis. *Immunomorphologic studies. J Am Acad Dermatol* 1986;14:214-20.
6. Pena-Penabad C, Hernandez-Vicente I, Hernandez-Martin A, Garcia-Silva J, Flores T, Armijo M. IgA mesangial nephropathy and autoimmune haemolytic anaemia associated with linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 1995;133:146-8.
7. Ghohestani RF, Rotunda SL, Hudson B, et al. Crescentic glomerulonephritis and subepidermal blisters with autoantibodies to alpha5 and alpha6 chains of type IV collagen. *Lab Invest* 2003;83:605-11.
8. Schmidt S, Ritz E. Genetic factors in IgA nephropathy. *Ann Med Interne* 1999;150:86-90.
9. Feehally J. IgA nephropathy-a disorder of IgA production? *QJM* 1997;90:387-90.
10. Simon CA, Winkelmann RK. Bullous pemphigoid and glomerulonephritis. Report of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:456-63.
11. Ghohestani RF, Hudson BG, Claudy A, Uitto J. The alpha 5 chain of type IV collagen is the target of IgG autoantibodies in a novel autoimmune disease with subepidermal blisters and renal insufficiency. *J Biol Chem* 2000;275:16002-6.