

Paraneoplastik Büllöz Pemfigoid

PARANEOPLASTIC BULLOUS PEMPHIGOID

Aynur AKYOL*, Rana ANADOLU*, Tuğba OSKAY**,
Aslı TEMİZ**, Ayşe BOYVAT**, Erbak GÜRGEY*

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

Özet

Büllöz pemfigoid, bazal membran zonunda immünglobulin G ve kompleman depolanması ile karakterize otoimmün subepidermal büllöz bir hastalıktır. Büllöz pemfigoid ve malign neoplazmlarla ilişkili bazı yayınlara bildirilmesine rağmen, halen iç organ kanserleri ile büllöz pemfigoid hastalığı arasındaki ilişki açıklık kazanmamıştır. Burada renal ve gastrik karsinoma olan bir büllöz pemfigoid olgusu sunulup, ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Büllöz pemfigoid, Malignensi

T Klin Dermatoloji 2000, 10:258-261

Summary

Bullous pemphigoid is an autoimmune subepidermal bullous dermatosis characterized by the deposition of immunoglobulin G class autoantibodies and complement along the basement membrane zone. Although there have been some reports on the association of malignant neoplasms with bullous pemphigoid, the correlation between internal malignancy and BP is still unclear. In this article, a case of bullous pemphigoid associated with gastric and renal cell carcinomas is presented and the case was evaluated in the light of current literature.

Key Words: Bullous pemphigoid, Malignancy

T Klin J Dermatol 2000, 10:258-261

Büllöz pemfigoid (BP) ilk defa 1953 yılında Lever tarafından ayrı bir hastalık antitesi olarak tanımlanmıştır. Hastalığın etyopatogenezi henüz net olarak bilinmemekle birlikte bazal membran zonundaki antijenik yapılara karşı oluşan antikorlar sayesinde oluştuğu düşünülmektedir (1). Büllöz pemfigoidin radyoterapi, ultraviyole, malignensi ve çeşitli ilaçlar ile indüklendiği birçok yayında bildirilmiştir (1-3). Burada mide ve renal karsinoma tanısı aldıktan sonra büllöz pemfigoid hastalığı gelişen bir erkek olgu literatür gözden geçirilerek sunulmuştur.

Olgu

NA, 70 yaşında erkek hasta vücudundaki su dolu kabarcıklıklar nedeniyle kliniğimize başvur-

du. Hasta lezyonlarının yaklaşık dört ay önce genel cerrahi servisinde mide kanseri nedeniyle yattığı sırada başladığını belirtti. Olgumuzun özgeçmişinde altı ay önce mide ve renal karsinoma tanısı aldığı, mide tümör dokusunun komşu organlara yayılması nedeniyle inoperabl olarak kabul edildiği ve renal karsinoması nedeniyle nefrektomi planlandığı öğrenildi. Aynı günlerde renal hücreli karsinoma tanısı aldığı ve nefrektomi planlandığı öğrenildi. Ayrıca olgumuzda benign prostat hipertrofisi, polikistik böbrek hastalığı ve bipolar manik hastalık mevcuttu. Hastamız lityum, finasteride, famotidine, tedavisi kullanıyordu.

Dermatolojik muayenesinde gövde ön ve arka yüzünde, üst ve alt ekstremitelerinde inguinal ve aksiller bölgede ürtikeryal plaklar ve normal deri üzerinde çok sayıda gergin büllöz lezyonlar, erode ve yer yer ekzematize alanlar vardı (Şekil 1). Mukozaları ise normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde patolojik değerler olarak; BUN 49, idrar tetkikinde bol eritrosit,

Geliş Tarihi: 03.01.2000

Yazışma Adresi: Dr.Tuğba OSKAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA

sedimentasyon 40 mm/st, Hb: 8.6, Hct: 35.9 tespit edildi. HLA doku tipleri HLA30, A68, B35, BW6, CW4, CW6, DR4, DR12, DR52, DR 53, DQ 8 olarak saptandı.

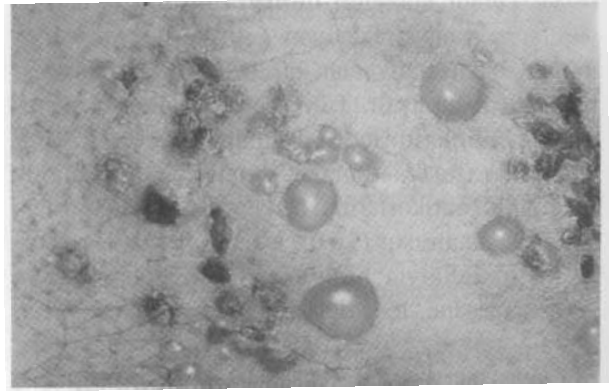
Olgumuzun lezyonlarından büllöz pemfigoid, lineer IgA büllöz dermatozu, dermatitis herpetiformis ön tanısı ile aldığımız biopsisinin dermatopatolojik incelemesinde subepidermal bölgede uniloküler bül oluşumu, bül kavitesi içinde ve üst dermiste eozinofiller ve az sayıda nötrofillerden oluşan inflamatuvar infiltrat vardı (Şekil 2). Dermatoimmünopatolojik incelemesinde bazal membran zonunda lineer IgG ve C3 depolanması saptandı (Şekil 3). İndirekt immunfloresans tetkiki ise negatif olarak tespit edildi. Abdomen bilgisayarlı tomografisinde her iki böbrekte multipl kortikal kistler, solda alt lateralde yaklaşık 9x7 cm boyutlarında solid alan mevcuttu. Mide endoskopi incelemesinde antrumda pilorik alanda vegetan, kanamalı, malign görünümlü ülser lezyonu vardı. Mide antrum biyopsi sonucu differansiye müsinöz mide adenokarsinoma, renal biyopsi sonucu differansiye renal hücreli karsinoma olarak değerlendirildi.

Olgumuz klinik ve dermatoimmünopatolojik bulgularıyla büllöz pemfigoid olarak değerlendirilerek, 150 mg azotiyopurin, 80 mg prednizolon ve destekleyici tedavisi başlandı. Olgumuzun lezyonlarında tedavinin ikinci haftasında belirgin gerileme gözlemlendi.

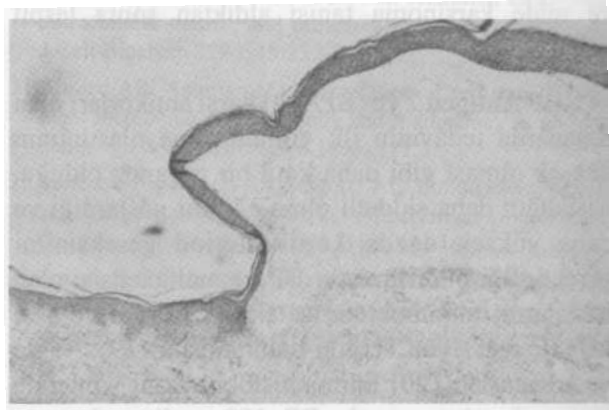
Tartışma

Büllöz pemfigoidin bazı hastalık veya ilaçlarla ilişkisinin bulunduğu düşünülmektedir. Bazı olgular liken planus, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi hastalıklarla birlikte görülmektedir (1). Büllöz pemfigoid olgularının bir kısmında ise hastalığın furosemid, D-penisilamin, fluorourasil, fotokemoterapi, ultraviyole ve radyoterapi sonrası indüklendiği bilinmektedir (2-4).

BP ile malignensiler arasındaki üç olası ilişki literatürde yıllardan beri tartışılmaktadır. Bunlardan birincisi, yapılan immünsüpresif tedavinin immün denetimi bozarak malign tümörlerin gelişmesine ortam hazırladığı şeklindedir. İkincisi neoplazik olayın bazı öğeleri otoimmün olayın gelişimini kolaylaştırmaktadır. Üçüncü açıklamaya göre ise iki hastalık arasındaki ilişki rastlantısaldır (4-8).



Şekil 1. Olgumuzun lezyonlarının klinik görünümü.



Şekil 2. Subepidermal yerleşimli uniloküler bül oluşumu ve eosinofillerden yoğun inflamatuvar infiltrat (H&E x400).



Şekil 3. Bazal membran zonunda lineer IgG ve C3 depolanması.

Tümör hücreleri ile deri arasında antigenik yapılar da çapraz reaksiyon gelişmesi sonucu oto-immün bir hastalık olan büllöz pemfigoidin oluştuğu düşünülmüştür. Tümörlerden elde edilen immunoglobulinlerin indirekt immunfloresan yöntemiyle bazal membrana karşı gelişmiş büllöz pemfigoid antikorlarına benzer reaksiyon gösterdikleri saptanmıştır (9,10). Literatürde büllöz pemfigoid hastalığıyla birlikte akciğer, böbrek, safra kesesi, mesane, lenf dokusu, prostat, meme, over, kolon, rektum, deri, serviks, kan damarları, pankreas, farinks, larinks, meme, tiroid, ösefagus, mide ve lösemiler gibi tek malignensinin eşlik ettiği olgular bildirilmiştir (9-18). BP malign hastalığın erken belirtisi olabildiği gibi çoğu kez malign hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (16). Bizim olgumuzda ise BP hastalığı renal ve mide karsinoma tanısı aldıktan sonra tespit edildi.

BP Antigen 2'ye (BPAg2) karşı antikorları olan hastalarda tedavinin ilk yılında ölme olasılığının yüksek olması gibi daha kötü bir prognoz olduğu, hastalığın daha şiddetli olma eğilimi gösterdiği ve daha yüksek dozda kortikosteroid gereksinimi gerektirdiği bildirilmiştir. BP ve malignensisi olan hastaların immunoblotting tekniği ile sadece 180 kDa ile reaksiyon verdiği bulunmuştur (19). Nagle ve arkadaşları (20) immunhistokimyasal yöntemle prostat karsinomasında BP 180 antijen ekspresyonunun kaybolduğunu, BP 230 antijeninin ise değişken şekilde ekspresyonunu saptamışlardır.

Büllöz pemfigoidli olguların birçok yayında internal malignite ile ilişkili olabileceği vurgulanmış, ancak kontrollü çalışmalarda bu olgularda malignite insidansının benzer yaş grubundan farklı olmadığı gözlenmiştir. Büllöz pemfigoidli olgular indirekt immunofloresan bulgulara göre alt gruplara ayrıldığında seronegatif olgularda seropozitif olgulara göre internal malignite riskinin daha fazla olduğu izlenmiştir (21,22). Venning ve arkadaşları (10) 84 BP'li olgu ile 168 kontrol arasında malign hastalık insidansını araştırmışlar, BP'li olgularda %17,9, kontrolde %5,3 olarak bulmuşlardır.

Paraneoplastik BP ileri yaşlarda ve erkek olgularda sıklıkla oral mukoza tutulumu ve figüre eritemlere benzer atipik klinik görünüm sergilemektedir. Bazı otörler malignensi ve büllöz pemfigoid birlikteliğini BP'in bir subgrubu şeklinde

değerlendirmişler, BP ile malignensi gelişimi arasında en fazla altı aylık bir süre bulunması gerektiği vurgulamışlardır. Ayrıca paraneoplastik BP olgularında HLA DR13 antijeninin pozitif oluşu, aynı hastada BP ve malignensi gelişiminin immünojenetik yapısını ortaya koyması yönünden anlamlı bulunmuştur (9).

Olgumuzda oral mukoza tutulumu, figüre eritemlere benzer klinik görünüm ve HLA DR 13 antijen birlikteliği saptanmadı. Literatür verileriyle uyumlu olarak indirekt immunfloresans tetkiki ise seronegatif olarak değerlendirildi.

Ogawa ve arkadaşları (23) otoimmün büllöz hastalıklarda internal malignensilerin sıklığını araştırmışlar, 1113 olgunun 64'ünde BP ve malignensi birlikteliğini bulmuşlar ve 70 yaşın üzerindeki kontrollere göre belirgin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmada BP ile birlikte görülen malignensiler arasında birinci sırada mide karsinoması saptanmıştır.

Prostat, kolon, renal ve gastrik karsinoması olan olgularda primer neoplazinin cerrahi eksizyonundan sonra BP lezyonlarının iyileştiği görülmüştür (4,10,11,14). Bazı olgularda ise malign hastalığın tedavisinin yapılmadığı olgularda, BP hastalığının konvansiyonel immünsupresiflerle tedavisi güçlükler oluşturmaktadır (12,15). Olgumuzda mide karsinomu inoperabl olarak kabul edildiği için malign hastalığın tedavisinin BP klinik seyri üzerine olan etkileri değerlendirilemedi. Malignensi tedavisi yapılmayan olgularda BP tedavisi güçlükler oluşturmaya rağmen olgumuzun lezyonları sistemik steroid ve immünsupresif tedavisiyle iki hafta içinde belirgin şekilde düzeldi.

Henüz BP ve malignensi arasındaki ilişki net olarak bilinmemekle birlikte ileri yaşlarda ve tedaviye dirençli BP'li olgularda malignensi birlikteliği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and bullous pemphigoid. Lancet 1999; 354:667-72.
2. Knoell KA, Patterson JW, Gampper TJ et al. Localized bullous pemphigoid following radiotherapy for breast carcinoma. Arch Dermatol 1998; 134:514-5.
3. Duschet P, Schwarz T, Gschnait F. Bullous pemphigoid after radiation therapy. J Am Acad Dermatol 1988; 18:441-

- 4.
4. Goodnough LT, Muir A. Bullous Pemphigoid as a manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 1980; 140:1526-27.
5. Parsons RL, Savin JA. Pemphigoid and malignancy. *Br J Cancer* 1968; 54:991-4.
6. Stone SP, Schroter AL. Bullous pemphigoid and associated malignant neoplasms. *Arch Dermatol* 1975; 111:991-4.
7. Lindelof B, Islam N, Eklund G et al. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 1990; 126:66-8.
8. Modiano P, Reichert S, Barbaud A et al. Bullous pemphigoid in association with cutaneous lesions specific to a myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 136:402-5.
9. Ostlere LS, Branfoot AC, Staughton RCD. Cicatricial pemphigoid and carcinoma of the pancreas. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17:67-8.
10. Venning VA, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid and malignant disease: a case control study. *Br J Dermatol* 1990; 123:439-45.
11. Fleming S, Kelly SE. ReBullous pemphigoid associated with renal carcinoma. 1988; 62:281-2.
12. Binet O, Brunetiere RA, Rabary G et al. Immunologic studies of bullous pemphigoid associated with adenocarcinoma of the colon. *N Eng J Med* 1983; 308:460-1.
13. Deguchi M, Tsunoda T, Tagami H. Resolution of bullous pemphigoid and improvement of vitiligo after successful treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Clin Dermatol* 1999; 24:14-5.
14. Shehade SA, Joyce HJ, Kumaratne DS et al. Transitional cell carcinoma of the bladder associated with generalized bullous eruption. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13:28-30.
15. Von Poppel V, Aswarie H, Baert L. Bullous pemphigoid associated with renal carcinoma. *Br J Urol* 1988; 61:361.
16. Graham-Brown RAC. Bullous pemphigoid with figurate erythema associated with carcinoma of the bronchus. *Br J Dermatol* 1987; 117:385-8.
17. Hauschild A, Swensson O, Christophers E. Paraneoplastic bullous pemphigoid resembling erythema gyratum repens. *Br J Dermatol* 1999; 140:550-2.
18. Tanaka T, Ogino A, Ogura K et al. A case of bullous pemphigoid and transitional cell carcinoma of the bladder. *Arch Dermatol* 1983; 119:704-5.
19. Muramatsu T, Iida T, Tada H et al. Bullous pemphigoid associated with internal malignancies: identification of 180-kDa antigen by Western immunoblotting. *Br J Dermatol* 1996; 135:782-4.
20. Nagle RB, Knox JD, Wolf C et al. Adhesion molecules, extracellular matrix, and proteases in prostate carcinoma. *J Cell Biochem* 1994; 19:232-7.
21. Ahmed AR, Amerian ML. Correlation of serum anti-basement membrane zone antibody and malignancy in bullous pemphigoid. *Dermatologica* 1985; 171:82-5.
22. Venencie PY, Rogers RS, Schroter AL. Bullous pemphigoid and malignancy: relationship to indirect immunofluorescent findings. *Acta Derm Venereol* 1984; 64:316-9.
23. Ogawa H, Sakuma M, Moriaka S et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 1995; 9:136-41.