

Erken Yaşta Tanı Alan Bir Linear IgA Dermatozu Olgusu

A Case of Linear IgA Dermatitis Recognized Early in Life

Elif KÜÇÜK^a, Güldehan ATIŞ^b, Pembegül GÜNEŞ^c, Çağatay NUHOĞLU^a

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE

^cSağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Patoloji Kliniği, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Linear IgA dermatozu (LAD) nadir görülen etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış, otoimmün büllöz bir deri hastalığıdır. Hastaların çoğunda hastalığa yol açan faktör bilinmemekle birlikte infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve en sık vankomisin olmak üzere çeşitli ilaçlar ile de ortaya çıkabilir. Hastalık papül, ürtikeryal plak, vezikül veya büllerle karakterize farklı klinik görüntülerle karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalıkta, direkt immünofloresan yöntemi ile dermoepidermal bileşkede lineer paternde IgA depolanmasının gösterilmesi patognomoniktir. Tedavide sıklıkla dapson kullanılır. Hastalığın ortalama seyir süresi 3-5 yıl arasında değişir. Bu yazıda, henüz 6 aylıkken LAD tanısı konulan bir olgu, çok nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle sunulmaktadır.

ABSTRACT Linear IgA dermatosis is a rare bullous autoimmune skin disorder whose etiology has not been fully elucidated. Although the cause of the disease is unknown in the majority of patients, infections can also occur with various medications, including autoimmune diseases, malignancies, and most often vancomycin. The disease can occur with various clinical features, which are characterized by papules, urticaria plaques, vesicles or bullae. In this disease, it is pathognomonic to demonstrate the storage of IgA in a linear pattern in the dermoepidermal transition by a direct immunofluorescence method. Dapsone is widely used in treatment. The average course of the disease is between 3-5 years. This article presents a case in which linear IgA dermatosis was diagnosed at the age of six months because it is a very rare disease.

Anahtar Kelimeler: Linear IgA dermatozu; çocuk

Keywords: Linear IgA dermatosis; child

Çocukluk çağı kronik büllöz hastalığı olarak da bilinen linear IgA dermatozu (LAD) bül oluşumu ile klinik belirti gösteren ve dermoepidermal sınır hattı boyunca linear tarzda IgA birikiminin gösterilmesi ile tanı konulan otoimmün büllöz hastalık grubundandır.^{1,2} Hastalığın görülme sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte çeşitli ülkelerden bildirilen insidans raporlarına göre 0,5-2,6/1.000.000 arasında değişir.³ Yetişkinlerde çoğunlukla 60 yaşından sonra ortaya çıkarken, çocuklarda en sık 5 yaş altında, yenidoğanlarda nadiren görülür.³

Hastalık deride ve/veya mukozada en sık vezikül-bül formasyonunda görülmekle birlikte, papül ve ürtikeryal plak gibi farklı dermatolojik görünümle de karşımıza çıkabilmektedir. Lezyonların en yoğun tuttuğu bölgeler perine, karnın alt kısmı ve uylukların iç kısmıdır.⁴

Hastaların çoğunda, hastalığa yol açan faktör bilinmemekle birlikte yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, henüz tanı konmamış olmasına rağmen altta yatan otoimmün hastalıklar ve maligniteler tetikleyici olarak rol oynayabilir.⁵

Correspondence: Elif KÜÇÜK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: drkucukelif@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 17 Jul 2020

Received in revised form: 11 Jan 2021

Accepted: 19 Jan 2021

Available online: 18 Feb 2021

2146-8990 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

İmmünofloresan incelemede, bazal membran bölgesi boyunca IgA'nın lineer birikimlerinin gösterilmesi tanı için altın standarttır.^{5,6} Tedavide ilk sırada kullanılan ilaç dapsondur. Dapsonun tedavide etkili olmadığını bildirdiği olgularda, antibakteriyel ve immüno-supresif bazı ajanlardan tedavide yararlanıldığı gösterilmiştir.⁶

Bu yazıda, erken yaşta tanı alan ve erken müdahale edilebilme imkânı olan bir olgu sunulmaktadır. (Bu çalışmaya katılan hastanın annesinden olgu bildirisi ve hastaya ait fotoğrafların kullanılabilmesi için bilgilendirilmiş onam alınmıştır.)

OLGU SUNUMU

Beş ay 20 günlük kız hasta, özellikle her 2 bacak ön yüzünde daha fazla göze çarpan içi sulu, kaşıntılı döküntü şikâyetiyle polikliniğimize getirildi. Yaklaşık 2 hafta önce her 2 ayak tabanında kaşıntının eşlik ettiği, içi su dolu kabarcık yakınması başlayan hastanın lezyonlarının zaman içerisinde ellere, bacaklara ve ön kola doğru yayıldığı öğrenildi.

Öz geçmişinde ve soy geçmişinde özellik yoktu. Term dönemde doğmuş ve sadece anne sütüyle besleniyordu. Son 2 hafta içinde ilaç kullanımı, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü ve aşılama öyküsü yoktu. Altıncı ay aşlarına, 10 günlük süre kalmıştı.

Dermatolojik muayenesinde; her 2 ayak tabanı ve ellerde daha yoğun olmak üzere eritemli zeminde gergin, intakt büller, gövde ön yüz ve sırtta yoğun eritemli plaklar, yer yer büllöz lezyonlar, saçlı deride de eritemli papüller mevcuttu (Resim 1) (Resim 2). Diğer sistemik muayene bulguları doğaldı. Hasta, el-ayak-ağız hastalığı ön tanısıyla çocuk enfeksiyon servisine yatırıldı ve enfekte bülleri nedeniyle 50 mg/kg/gün amoksisilin-klavulanik asit, kaşıntısı nedeniyle 2,5 mg/gün setirizin Hcl tedavisi başlandı.

Yapılan tetkiklerinde; lökosit 34.200 /mm³, nötrofil 5.490 /mm³, lenfosit 18.970 /mm³, eozinofil 8.470 uL/mm³, platelet 904.000 /mm³, total IgE 19,2 IU/mL, IgG 407 mg/dL, IgM 75 mg/dL, IgA 19 mg/dL, C-reaktif protein negatif, LDH 265 IU/L, ürik asit 5 mg/dL, sedimentasyon 2 mm/saat, kompleman C3 88 mg/dL, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz 16,6 U/g Hb, hepatit markerleri: negatif saptandı.



RESİM 1: Gövde ön yüzünde eritemli plaklar.



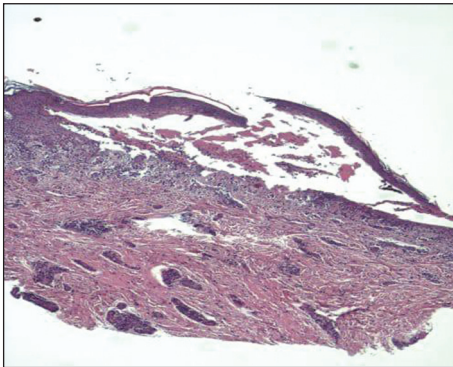
RESİM 2: Ayak tabanında eritemli zeminde gergin, intakt büller ve bacakta eritemli plaklar.

Dermatoloji kliniği ile konsülte edilen hastadan, LAD ön tanısıyla bir adet histopatolojik inceleme için bir adet direk immünofloresan inceleme için olmak

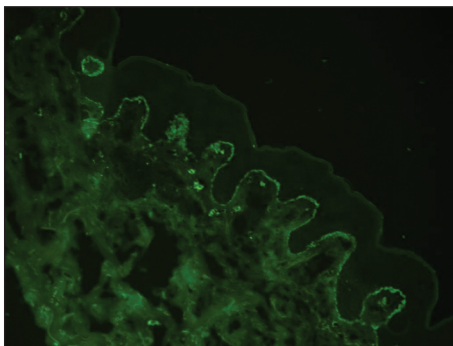
üzere 2 adet punch biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede; subepidermal veziküler dermatit, eozinofil ve polimorfonükleer lökosit birikimi saptandı. Direkt immüno Floresan incelemede; IgA, IgG ve C3 bazal tabakada lineer pozitif boyanma görüldü. Histopatolojik ve direk immüno Floresan inceleme sonuçları LAD ile uyumlu bulundu (Resim 3) (Resim 4).

Hastaya 1 mg/kg/gün dapson, 7,5 mg/gün prednizolon tedavisi başlandı. Haftalık kontrollerle, yeni bül çıkışı takip edilen hastanın dapson ve prednizolon dozları yeniden düzenlendi. Takibinin 45. gününde lezyonların oldukça gerilemesi ve yeni bül çıkışı olmaması üzerine prednizolon tedavisi kesildi. Son 1 yıldır yeni lezyon oluşumu görülmeyen hastanın, dapson tedavisi de kesilerek yakın takibe alındı. Hastamız 2 aydır herhangi bir tedavi almamasına karşın yeni lezyon oluşumu gözlenmemiştir.

Hastanın, pediatri ve dermatoloji hekimlerinin ortak çalışmasıyla yakın takibi devam etmektedir.



RESİM 3: Epidermiste polimorf lökositlerin eşlik ettiği subepidermal ayrışma, dermal papillalarda nötrofilik mikroabsesler (Hematoksilen-Eozin H&E × 40).



RESİM 4: İmmüno Floresan boyamada (DIF) bazal membran boyunca lineer IgA depozitlerinin birikimi (DIF IgA × 400).

Etik Onam: Bu çalışmaya katılan çocuğun anesinden olgu bildirisi ve fotoğrafların kullanılabilmesi için yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

LAD, dermoepidermal bileşke boyunca lineer tarzda IgA birikimi olan, farklı klinik görünüm ve bulgularla karşımıza çıkan, epidermis tabakası altında bül oluşumu ile karakterize otoimmün bir deri hastalığıdır.^{1,7}

Hastalığın gerçek insidansı bilinmemektedir.⁷ 2006 yılında İngiltere’de Powell ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, çocuklardaki sıklığı 1/500.000 olarak bildirilmiş ve 5 yaş altında daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir.⁷ Ülkemizde Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Hastanesinde, lezyonları 8 aylıkken ortaya çıkan ancak 12 aylıkken tanı konulabilen bir olgu mevcut olup şu ana kadar en erken yaşta bildirilen ilk olgu olarak görünmektedir.⁸ Ancak olgumuz, lezyonları ilk kez ortaya çıktığında 5 aylık olması ve 6 aylıkken tanı konması nedeniyle ülkemizde en erken yaşta bildirilen ilk olgudur.

Etiyolojide infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve ilaçların immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. İlaçlardan en sık vankomisin suçlanmakla birlikte; çocuklarda sık olarak kullandığımız penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotikler ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların da hastalığı tetiklediği bildirilmiştir.⁵ Gülez ve ark. ile Akdeniz ve ark. nın bildirdikleri olgularda, etiyolojide herhangi bir sebep bulunamamıştır.^{6,8} Olgumuzda da hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştıran, etiyolojik bir faktör tespit edilememiştir.

Hastalığın genellikle ilk dermatolojik görüntüsü, küçük çapta ve gergin büllerdir. Erken dönemde birkaç küçük bül dışında eşlik eden semptom yoktur ancak ilerleyen dönemlerde, mukozal tutulumunun fazla olduğu klinik görünümüne kadar şiddetlenebilir. Mukozal tutulum erozyon ya da ülser şeklinde ağız boşluğu, konjonktiva, burun, genital bölge, farinks, larinks, özofagus, anüs olmak üzere herhangi bir bölgede görülebilir.³ Japon ve Tunus retrospektif çalışmalarında, çocuklardaki mukozal tutulum oranları sırasıyla %3 ve %8 olarak bulunmuştur.^{9,10} Gülez ve ark. lezyonların daha çok ağız çevresinde yoğunlaştığı, mukozal tutulumun olmadığı bir olgu bildirmişlerdir.⁸ Olgumuzda mukozal bölge tutulumunun olmadığı; lezyonların gövde-

nin ön yüzünde, her iki ayak tabanında ve ellerde daha yoğun olarak bulunduğu görülmüştür.

Altın standart tanı yöntemi direk immünofloresan incelemedir. Perilezyonel ya da sağlam ciltten alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde; nötrofil ve eozinofillerin yüzeysel dermiste infiltrasyon oluşturduğu ve dermoepidermal bileşkede lineer paternde IgA birikimi olduğu görülmüştür.^{1,5,6} Akdeniz ve ark. IgA ile birlikte IgG, IgM ve C3 birikiminin de olduğu bir olgu bildirmişlerdir.⁶ Olgumuzda direkt immünofloresan incelemede, dermoepidermal bileşke boyunca IgA, IgG ve C3 birikiminin olduğu saptanmıştır.

Ayırıcı tanıda, büllöz döküntülerle seyreden ve direk immünofloresan incelemede IgA birikiminin saptandığı bütün hastalıklar düşünülmelidir. Çocuklarda daha sık karşımıza çıkan başta empetigo olmak üzere herpes simpleks ve akne ekskoriye de özellikle akılda tutulması gereken hastalıklardandır.^{5,11}

İlk seçenek tedavi ajanı dapsondur. Dapson dermatolojide birçok hastalığın tedavisinde yeri olan sülfon grubu antibakteriyel bir ilaçtır. Nötrofillerin kemotaksisini ve lizozomal enzim aktivasyonunu engellediği, serbest oksijen radikallerinin üretimini azaltarak etki gösterdiği bilinmektedir.^{5,6} Dapsonun kullanım dozu çocuklarda 0,5-2 mg/kg/gün erişkinlerde 50-150 mg/gün'dür. Tedaviye yanıt dramatik olabilir ve ilk birkaç gün içinde iyileşme belirtileri görülür. On dokuz çocuğun monoterapi olarak dapson (1-2 mg/kg/gün) aldığı retrospektif bir çalışmada hastaların %61'inde 8 ile 15 gün arasında lezyonlarda gerileme olduğu saptanmıştır.¹⁰ Akdeniz ve ark. tedavide dapson kullandıklarını ve çok iyi cevap aldıklarını bildirmişlerdir.⁶

Dapson kullanımına bağlı hemolitik anemi, met-hemoglobinemi, lökopeni, periferik nöropati ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Dapsonun tedavide kullanılmadığı hastalarda steroidler, tetrasiklin, nikotinamid, mikofenolat mofetil, intravenöz immüno globulin, kolşisin, eritromisin, trimetoprim, interferon-alfa tedavide denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^{5,6,12} Shimanovich ve ark. dapson kontrendike olduğu için kullanamamış ve bunun yerine kolşisinin tedavide başarılı olduğunu

gösterdikleri bir çalışma bildirmişlerdir.¹³ Gülez ve ark. ise tedavide dapson yerine intravenöz immüno globulin kullandıklarını ve hastada son 1 yıldır yeni lezyon oluşumu saptamadıklarını bildirmişlerdir.⁸ Altunışık ve ark. tedavide dapson ile birlikte topikal kortikosteroid kullandıkları başarılı sonuçlar elde ettikleri bir çalışma bildirmişlerdir.⁵ Olgumuza da dapson ile prednizolon tedavisi başlanmış ve büllerin gerilemesine bağlı olarak, tedavi dozlarında azaltma yapılmıştır. Olgumuzda son 1 yıldır yeni lezyon çıkışı olmamıştır.

Hastalığın, ortalama seyir süresi 3-5 yıl arasında değişir ve olguların çoğu ergenlik öncesi dönemde düzelir. Bununla birlikte hastalık, 10 yıldan daha uzun süre devam edebilir ve uzun remisyon döneminden sonra tekrar edebilir.⁸

Sonuç olarak oldukça nadir görülen bu hastalıkta, olgumuz ülkemizde bu denli erken yaşta bildirilen ilk vakadır. Bu olguların, ilk başvuru yeri çocuk hekimleri olacağından erken tanı ve tedavi için atipik büllöz lezyonları olan olgularda, LAD akılda tutulmalı, dermatoloji konsültasyonu ile cilt biyopsisi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Elif Küçük, Çağatay Nuhoglu; **Tasarım:** Elif Küçük, Çağatay Nuhoglu; **Denetleme/Danışmanlık:** Güldehan Atış, Çağatay Nuhoglu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Elif Küçük, Güldehan Atış, Pembegül Güneş, Çağatay Nuhoglu; **Analiz ve/veya Yorum:** Elif Küçük, Güldehan Atış, Pembegül Güneş, Çağatay Nuhoglu; **Kaynak Taraması:** Elif Küçük; **Makalenin Yazımı:** Elif Küçük; **Eleştirel İnceleme:** Güldehan Atış, Çağatay Nuhoglu.

KAYNAKLAR

1. Yegin F, Vahaboğlu G, Ekşioğlu M, Durunay M, Arda N, Baydar DE, et al. Lineer IgA bulloz dermatozu ve IgA nefropati birlikteliği. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27(1):124-7. [Link]
2. Akman A. Lineer IgA Dermatozu ve Çocukluk Çağının Kronik Büllöz Hastalığı. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. p. 874-80.
3. Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. Clin Dermatol. 2012;30(1):38-50. [Crossref] [PubMed]
4. Venning VA. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. Dermatol Clin. 2011;29(3):453-8, ix. [Crossref] [PubMed]
5. Altunisik N, Sener S, Gencoglu Ş. Lineer IgA büllöz dermatozu: Olgu sunumu [Linear IgA Bullous Dermatitis: A Case Report]. Medicine Science 2016;5(3) 845-50. [Crossref]
6. Akdeniz N, Özkol HU, Çalka Ö, Özen S. Dapsone iyi yanıt veren lineer IgA dermatozlu çocuk olgu. Dermatol. 2012;3(3):95-7. [Link]
7. Powell JJ, Wojnarowska F. Chronic bullous disease of childhood: Linear IgA disease of childhood and mixed immunobullous disease. In: Harper J, Oranje A, Prose N, eds. Textbook of pediatric dermatology. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006. 835-47.
8. Gülez P, Hızarcıoğlu M, Kayserili E, Afşar Ş, Ortaç R, Apa H. Çocukluk Çağının Kronik Büllöz Hastalığı Tanılı Bir Olguda İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi [Intravenous immunoglobulin therapy in a case with chronic bullous disease of childhood]. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2009;10(2):33-5. [Link]
9. Horiguchi Y, Ikoma A, Sakai R, Masatsugu A, Ohta M, Hashimoto T. Linear IgA dermatosis: report of an infantile case and analysis of 213 cases in Japan. J Dermatol. 2008;35(11):737-43. [Crossref] [PubMed]
10. Kenani N, Mebazaa A, Denguezli M, Ghariani N, Sriha B, Belajouza C, et al. Childhood linear IgA bullous dermatosis in Tunisia. Pediatr Dermatol. 2009;26(1):28-33. [Crossref] [PubMed]
11. Lings K, Bygum A. Linear IgA bullous dermatosis: a retrospective study of 23 patients in Denmark. Acta Derm Venereol. 2015;95(4):466-71. [Crossref] [PubMed]
12. Guide SV, Marinkovich MP. Linear IgA bullous dermatosis. Clin Dermatol. 2001;19(6):719-27. [Crossref] [PubMed]
13. Shimanovich I, Rose C, Sitaru C, Bröcker EB, Zillikens D. Localized linear IgA disease induced by ampicillin/sulbactam. J Am Acad Dermatol. 2004;51(1):95-8. [Crossref] [PubMed]