

Otoimmün Büllöz Deri Hastalıklarının Tanısal Laboratuvar Özellikleri

DIAGNOSTIC LABORATORY FEATURES OF AUTOIMMUNE BULLOUS SKIN DISEASES

Kıymet BAZ*, Güliz İKİZOĞLU**

* Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD,

**Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, MERSİN

Özet

Otoimmün büllöz deri hastalıkları klinik olarak deri ve/veya müköz membranlarda büller veya kurutlu erozyonlar ile karakterize bir grup hastalıktan oluşur. İmmünojenik olarak epiderminin farklı adezyon molekülleri, dermoepidermal bazal membran veya dermisen ankorin fibrillerini hedef alan, dokuya bağlı ve/veya dolaşan otoantikörlerin varlığı ile karakterizedir. Bu hastalıkların doğru tanısı için klinik, histolojik ve immüнопатolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün büllöz deri hastalıkları, Laboratuvar özellikler, Tanı

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:255-260

Summary

Autoimmune bullous skin diseases comprise a group of severe disorders characterized by blisters or crusty erosions on the skin and/or mucous membranes. Immunologically, they are characterized by the presence of tissue-binding and circulating autoantibodies targeting distinct adhesion structures of the epidermis, dermoepidermal basement membrane or anchoring fibrils of the dermis. The accurate diagnosis of these diseases requires evaluation of clinical, histologic, and immunopathologic findings.

Key Words: Autoimmune bullous skin diseases, Laboratory features, Diagnosis

T Klin J Med Sci 2003, 23:255-260

Otoimmün büllöz deri hastalıkları (OBDH) klinik olarak deri ve mukozalarda bül ve/veya veziküller ve kurutlu erozyonlar ile seyreden, immünojenik olarak dolaşımda ve perilezyonel epitelyal dokuda depolanan otoantikörlerin varlığı ile karakterize bir grup hastalıktır (1-4). Oluşan otoantikörler, epiderminin farklı adezyon molekülleri, dermoepidermal bazal membran veya dermisen ankorin fibrillerini hedef alır (Tablo 1). Otoantikörlerin bu hedef antijenlere bağlanması ile adezyon fonksiyonları bozulur, ayrılma ve takiben bül gelişimi gözlenir (1,2). OBDH, oluşan bülün histolojik lokalizasyonuna göre intraepidermal ve subepidermal olarak iki grupta incelenir ve her bir grupta klinik, histolojik ve immünofloresan bulgularına göre farklı klinik antiteler tanımlanmıştır (1,3-6).

Laboratuvar Tanı Yöntemleri

OBDH'nin tanısında en sık kullanılan laboratuvar yöntemler; bül sıvısından sitolojik tetkik (Tzanck testi), histopatoloji, direkt immünofloresan (DİF) ve indirekt immünofloresan (İİF), immunoblotting-immünpresipitasyon, elektron mikroskopi (EM) ve immünoelektron

mikroskopi (İEM)'dir (6).

Tzanck testinde, intakt bül-vezikül sıvısından veya erozyon-ülser tabanından alınan kazıntı materyalinden hazırlanan yaymalar Giemsa ile boyanarak mikroskopta incelenir (7).

Histopatolojik inceleme için örnek, 48 saatten yaşlı olmayan taze bir bülde eğer mümkünse eksizyonel, değilse bül kenarından sağlam deriyi de içerecek şekilde insizyonel biyopsi şeklinde alınmalıdır (7).

İmmünofloresan inceleme, floresein ile işaretli anti-human antikörler aracılığı ile doku ve dolaşımdaki otoantikörlerin tespiti için kullanılır, OBDH tanısında en önemli tanı yöntemi olup tek başına tanı koydurabilir. DİF ile dokuda depolanmış, İİF ile dolaşımdaki otoantikörler tespit edilir. DİF için bül kenarındaki normal görünümli sağlam deri veya mukozadan alınan doku örneklerinin frozen kesitleri doğrudan floresein konjugat ile inkübe edilir. İİF'de ise seri dilüsyonları yapılmış hasta serum örnekleri önce bir substrat ile (maymun özofagusu, normal insan derisi veya sıçan özofagusu gibi), ardından floresein konjugat ile enkübe edilir. Hazırlana preparatlar UV mikroskopi ile incelenir (7). *Salt-split skin (Tuz ayrıştırma*

Tablo 1. Otoimmün büllöz deri hastalıklarında otoantijenler

Hastalık	Otoantijen
Pemfigus vulgaris/ Pemfigus vejetans	Desmoglein 3((130kDa) Desmoglein 1*
Pemfigus foliaceus Paraneoplastik pemfigus	Desmoglein 1(165kDa) Envoplakin(210kDa)** Periplakin(190kDa)** Desmoplakin 1(250kDa) BPAGI(230kDa) 170 kDa antijen
IgA pemfigusu	Desmocollin I(115kDa)* Desmocollin II(105kDa)*
Büllöz pemfigoid	BPAGI(230kDa) BPAG2(180kDa) 518kDa*
Anti-p105 pemfigoidi Anti-p200 pemfigoidi Sikatrisyel pemfigoid	105kDa 200kDa Laminin 5(epiligrin) BPAG2(180kDa) β4-integrin BPAG1(230kDa) 168,45,205,160 ve 85kDa* BPAG2(NC16A) BPAG1
Herpes gestasyones	Tip VII kollajen (290kDa, NCI kısmı) 145kDa(290kDa degradasyon ürünü) Tip VII kollajen (290kDa) 97/120kDa
Akkiz epidermolizis büllöza	285/290kDa(tip VII kollajen) BPAGI(230* BPAG2(180)* Bilinmiyor
Büllöz SLE Lineer IgA büllöz dermatozu Çocukluk çağı kronik büllöz dermatozu	
Dermatitis herpetiformis	

* Az sayıda olguda, **Hastalık için tanı kriteri olarak kabul edilen

deri testi) immünfloresan yönteminde ise immünfloresan için alınan biopsi örneği önce 1 mol/L NaCl içinde 48-72 saat +4 derecede inkübe edilir, böylece epidermis dermisten lamina lusida boyunca ayrılarak yapay bir bül oluşturulur. Daha sonra bu materyal dondurularak kriyokesitler alınır, DİF ya da İİF incelemede bu kesitler substrat olarak kullanılarak immünoreaktanların bağlanma bölgeleri tespit edilir (8).

İmmünoblotting-immünopresipitasyon yöntemi, eriyebilen antijen ile antikorun kompleks yapması esasına dayanır ve otoantikorların hedef aldığı antijenik moleküllerin belirlenmesi amacı ile kullanılır (7,8).

EM- İEM, dermoepidermal ayrılmanın anatomik lokalizasyonunu ultrastrüktürel düzeyde tespit etmek için kullanılır, özellikle subepidermal büllü hastalıkların tanımlanması ve birbirinden ayrılmasında önemlidir (8).

A. İntraepidermal Otoimmün Büllü Hastalıklar

Bu grupta pemfigus grubu hastalıklar yer alır. Bunlar; Pemfigus vulgaris (PV), Pemfigus vejetans, Pemfigus

foliaceus (PF), Pemfigus eritematozus (PE), Fogo selvagem (FS), Paraneoplastik pemfigus (PNP) ve ilaçlara bağlı pemfigus'tur (1,3,6). Bu hastalıklarda keratinositler arası bağlantıyı sağlayan dezmozomal proteinlere karşı otoantikorlar gelişir (6,9).

Klinik Özellikler

PV: Deri ve mukozalarda gevşek intraepidermal büller ile karakterizedir (1,4,10-13). Lezyonlar genellikle normal görünümüne bazen de eritemli deri üzerinde gelişirken, genellikle ağrılı, nadiren kaşıntılıdır ve Nikolsky belirtisi pozitifdir. *Pemfigus vejetans* ise PV'nin özellikle intertriginöz bölgelerde verrüköz ve vejetan plaklar ile karakterize formudur (1,6,11-13).

PF: Özellikle erken dönemde seboreik bölgelerde yerleşen, eritem, kepeklenme ve kurutlu erozyonlar ile karakterize, pemfigusun daha yüzeysel bir formudur. Mukozal tutulum nadirdir. *FS* ise Brezilya'nın kırsal kesimlerinde sık görülen endemik PF'dir. *PE* veya Snear-Usher sendromu da nadir görülen, lupus eritematozus ile klinik ve immünoopatolojik olarak örtüşme gösteren bir pemfigus varyantıdır. Tipik olarak yüzde kelebek tarzında eritemli, kepekli lezyonlar ve gövdede lokalize veya yaygın PF lezyonları görülür (1,6,11,13).

PNP: Genellikle lösemi, lenfoma, timoma veya benign lenfoid tümörleri içeren lenfoid doku neoplazmları ile birlikte görülen otoimmün bir akantoliz formudur. Başlıca tanı kriterleri; eşlik eden lenfoproliferatif bir hastalık olması, sıçan mesanesi kullanılarak yapılan İİF'de otoantikorların varlığı ve immünoblotting ile periplakin ve envoplakine karşı otoantikorların tespit edilmesidir (14). Ciddi oral ve konjonktival mukozal tutulum ile seyredir. Yaygın deri lezyonları polimorfik olma eğiliminde olup bazen toksik epidermal nekroliz veya eritema multiforme benzeri lezyonlar, pruritik papüloskuamöz ve likenoid lezyonlar görülebilir (1,13,15,16).

İlaçlara Bağlı Pemfigus: Özellikle reaktif sülfidril grubu içeren ve bu nedenle dezmozomal proteinlerden desmoglein 1 ve 3'teki sülfidril grupları ile etkileşen, penisillamin ve kaptopril gibi bazı ilaçların kullanımı sonrası gelişir. Sıklıkla PF tipinde olup PV tipinde de gelişebilmektedir (1,6,11-13).

IgA pemfigusu: Klinik ve histolojik olarak subkorneal püstüler dermatoz ve PF'ye benzer. Ancak PF'den farklı olarak epidermal hücre yüzeyine bağlanan otoantikorlar IgA tipindedir (1,6,11).

Laboratuvar Özellikler

PV histopatolojisinde akantolizle birlikte suprabazal ayrışma (kleft oluşumu) tipiktir. Bazal hücre tabakasının hemen üstünde epidermal hücreler arası bağlantı kaybolmuştur, bazal hücreler arası bağlantı da kaybolmakla birlikte bazal membran bağlantısı sağlamdır ve bu bül

tabanında 'mezartaşı dizisi' görünümüne neden olur. Genellikle bül sıvısı veya bül tabanından alınan kazıntından hazırlanan Tzanck preparatında akantolitik hücreler görülür. Pemfigus vejetansta ise suprabazal ayrışma ile birlikte papillomatöz, epidermal girintilerde dermisin içine doğru büyüme, hiperkeratoz, kepek-kurut formasyonu, bazen de eozinofilik intraepidermal abse formasyonu görülür. Dermiste az sayıda nötrofil içeren yoğun lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu vardır (6,13). PF'de stratum korneumun hemen altında ve granüler tabakada akantoliz vardır, daha alt seviyede epidermis sağlamdır. Ayrıca subkorneal püstül ve bül kavitesinde akantolitik hücreler görülür. PV ve PF erken dönem lezyonlarında eozinofilik spongiyöz görülebilir (6,13). PNP'de ise histolojik olarak PV ve eritema multiformenin özellikleri; bazal hücre vakuolizasyonu, lenfositik eksositoz ile birlikte epidermis boyunca dağılmış diskeratotik keratinositler bulunabilirken, nadiren de BP'nin özelliklerine rastlanır (17,18).

DİF ile PV, pemfigus vejetans ve PF'de tüm olgularda keratinosit hücre yüzeyi ve intersellüler alanda IgG (en sık IgG1 ve IgG4) ve bazı olgularda ek olarak C3 ve daha az oranda IgM, IgA depozisyonu görülür (6-11,13). İlaçlara bağlı pemfigusta DİF %80 olguda pozitifdir. IgA pemfigusunda ise %50 olguda intersellüler IgA depolanması görülür (7). PNP ve PE'de ise intersellüler alanda IgG ve genellikle C3 birikimine ek olarak bazal membran boyunca lineer IgG ve/veya C3 depozisyonu görülür (6,13). PE'de ek olarak olguların %80'inde lupus bant testi pozitifdir (7).

İİF ile kullanılan substrata göre değişmekle birlikte pemfiguslu olguların %75-90'ında hastalığın aktif döneminde, dolanan IgG antikorları saptanır ve genellikle antikor titreleri ile hastalık aktivitesi arasında paralellik vardır (9,10,13). İlaçlara bağlı pemfigusta İİF %65 olguda pozitifdir (13). PNP'de, İİF ile %75 olguda sıçan mesanesi epiteline karşı dolanan IgG antikorları tespit edilir (7,11,14,15).

İmmüno blotting çalışmalarında PV ve pemfigus vejetansta hedef antijen dezmoğlein 3 (130 kDa)'tır, ancak bazı hastalarda dezmoğlein 1'e karşı antikor gelişimi de saptanmıştır. PF'de ise hedef antijen dezmoğlein 1(165 kDa)'dır (6,10,19-22). IgA pemfigusunda ise bazı hastalarda dezmoğlein I ve II hedef antijen olarak tespit edilmiştir (23). PNP'de otoantikorların hedef antijenleri; dezmoğlein 1(250 kDa), envoplakin (210 kDa), büllöz pemfigoid antijeni BPAG 1 (230 kDa), 190 kDa protein (periplakin) ve henüz karakteri belirlenmemiş 170 kDa bir moleküldür (14,15).

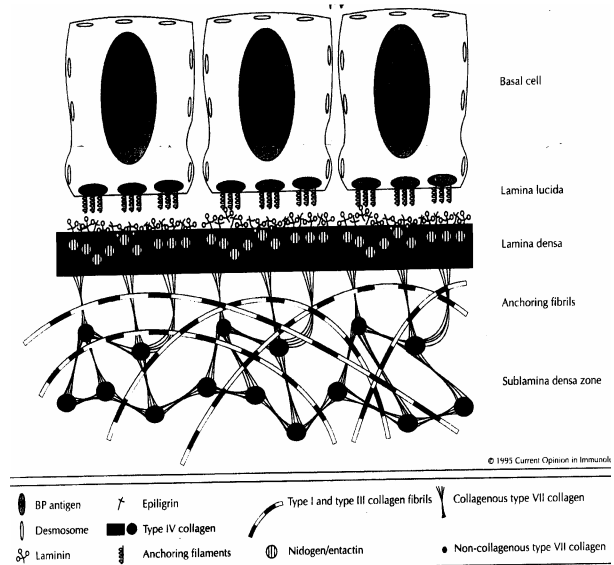
B. Subepidermal Otoimmün Büllü Hastalıklar

Dermo-epidermal bileşke: Bazal membran zon (BMZ), büyük ölçüde hemidezmozomlar aracılığı ile

epidermal hücreleri dermise bağlayan kompleks bir yapısal protein tabakasıdır (1). Hemidezmozomlar bazal keratinositlerin dermal kısmına polarize organeller olup, intrasellüler plak ve lamina lusida ile devam eden ekstrasellüler kısımdan oluşur (1,9). Epidermisin bazal tabakasına komşu elektron lüsent tabaka, lamina lusida olarak adlandırılır. Hemidezmozomlardan uzanan ankorin filamentler lamina lusidayı geçerek tip IV kollajenden zengin lamina densaya ulaşır. Ankorin filamentler laminin 5 (epiligrin) ile ilişkilidir. Lamina densadan dermise uzanan ankorin fibrillerin bir kısmı lamina densa ile diğerleri ise dermal ankorin plaklarla bağlantılıdır. Ankorin fibriller tip VII kollajen içerirler (1). (Şekil 1).

Subepidermal otoimmün büllü hastalıklar, histolojik olarak subepidermal bül ve dermatitis herpetiformis dışında BMZ'da IgG ve/veya C3 birikimi ile karakterizedir (6). Bu grupta yer alan hastalıklar; Büllöz pemfigoid (BP), Skatrisyel pemfigoid (SP), Herpes gestasyones (HG), Akkiz epidermolizis büllöza (AEB), Büllöz sistemik lupus eritematozus (Büllöz SLE), Lineer IgA büllöz dermatozu (LABD), Çocukluk çağı kronik büllöz dermatozu (ÇKBD) ve Dermatitis herpetiformis (DH)'tir (1,6).

BP: Genellikle yaşlılarda görülen, klinik olarak inflame veya ürtikeryal zeminde gergin büller ile karakterize, en sık görülen subepidermal otoimmün büllü hastalıktır. İnternal maligniteler ile birliktelik ve bazı ilaçların kullanımına bağlı gelişen olgular bildirilmiştir (9-12,15,19,24). Lezyonlar genellikle alt abdomen, kalçalar ve ekstremitelerin fleksör yüzlerine yerleşir, travmatize veya enfekte olmadıkça skar gelişimi gözlenmez. Mukozaya tutulumu %10-40 oranında görülür ve oral mukozaya sınırlıdır (15). Histolojik olarak subepidermal bül ile



Şekil 1. Dezmozom, hemidezmozom ve dermo-epidermal bileşke (1).

birlikte eozinofilik dermal infiltrat ile karakterizedir (9-11). DİF ile BMZ'de lineer tarzda %50-90 IgG, %100 C3, bazen de IgA, IgM ve fibrin depolanması görülür. İİF ile %70-90 olguda tuz ayrıştırma deri testi ile oluşturulan yapay bülün sadece veya ağırlıklı olarak tavan (epidermal) kısmına bağlanan IgG antikorları tespit edilir. Bu bulgu dermal tarafta depozisyonun görüldüğü AEB'den ayrılmasında önemlidir (6,11,15). EM ile bülün lamina lusida yerleşimli olduğu görülürken, İEM ile lamina lusidada ve özellikle hemidezmozomlar çevresinde otoantikor depolanması görülür (6). İmmüno blotting ile tespit edilen hedef antijenler hemidezmozomun plak kısmında yer alan 230 kDa (BPAG1) ve ekstrasellüler kısmında yer alan 180 kDa (BPAG2) polipeptitlerdir (1,2,6,9,11,15). Son zamanlarda özellikle BPAG2'nin patogenezele direk ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,9,10,25). Epitop haritalama çalışmalarında olguların %90'ında BPAG2'nin ekstrasellüler kollajenöz olmayan 16A (NC16A) kısmına karşı otoantikor geliştiği ve oluşan IgG4, IgE otoantikor serum seviyelerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu bildirilmiştir (26). Başka bir çalışmada ise BPAG2'nin hem ekstrasellüler hem de intrasellüler kısmına karşı oluşmuş IgG1 ve IgG4 antikorların patogenezele rol oynadığı tespit edilmiştir (27). Bazı hastalarda hemidezmozomal 518 kDa molekül (plektin)'e karşı otoantikor gelişimi de tespit edilmiştir (28). Son zamanlarda lamina lusidanın alt kısımlarında yeralan 105 kDa ve 200 kDa proteinlere karşı oluşan otoantikorlar sonucu BP benzeri yeni otoimmün subepidermal büllöz hastalıklar tanımlanmış, bunlar sırasıyla, anti-p 105 pemfigoidi ve anti-p 200 pemfigoidi olarak adlandırılmışlardır (4,15,29-30).

SP: Başlıca konjonktivalar olmak üzere mukozalar ve nadiren deride yerleşen, skar gelişimi ve dolayısıyla disfonksiyonlara neden olan kronik büllöz bir hastalıktır. Deri lezyonları BP'ye benzer ancak skar ile iyileşir (1,6,11,12,15). Histopatolojik olarak subepidermal bül ile birlikte lenfosit, histiyosit ve seyrek olarak nötrofil ve eozinofillerden oluşan mikst inflamatuvar infiltrat gözlenir. Oral lezyonlar tipik olarak plazma hücresi içerirken nadiren eozinofil gözlenir. Kronik lezyonlarda diffüz inflamatuvar infiltrat ve sıklıkla üst dermiste fibrozis izlenir (15). DIF ile olguların %80-100'ünde BZM'de lineer, sıklıkla IgG ve C3, daha az oranda IgA ve IgM depolanması görülür. İIF ile ilk çalışmalarda %5-%25 hastada düşük titrede dolaşan IgG tipi anti-BMZ antikorları tespit edilirken, daha sonra tuz ayrıştırma deri testi ile yapılan çalışmalarda %100'e varan oranlarda IgG ve/veya IgA tipi dolaşan otoantikorlar saptanmıştır. IgG tipi otoantikorların IgG4 ve IgG1, daha az görülen IgA antikorlarının ise IgA1 alt gruplarında oldukları belirlenmiştir (6,11,15). EM ile bül lamina lusidada iken, İEM ile lamina lusida yanı sıra lamina densada da immün

depolanma saptanır (6). İmmüno blotting ile tespit edilen major hedef antijenler; laminin-5 (epiligrin), BPAG 2 ve β 4-integrin'dir (1,15). Ayrıca 230 kDa, 168kDa, 45kDa, 205kDa, 160kDa ve 85kDa'ya karşı otoantikor tespit edilen olgular da bildirilmiştir (15,31). Otoantikorlar BP'de BPAG2'nin hemidezmozomun hemen altında yer alan üst lamina lusidadaki kısmına karşı gelişirken, SP'de BPAG2'nin ekstrasellüler kısmının alt lamina lusida ve lamina densada lokalize kısmına bağlanır, bu da hastalarda skar gelişimini açıklar (2,15).

HG: Hamileliğin geç 2.trimestir veya 3. trimestirinde ortaya çıkan, doğumdan sonra gerileyen, ayrıca trofoblastik tümörler, hidatiform mol ve koryokarsinomlarla birlikte görülebilen deride kaşıntılı vezikülo-büllöz lezyonlar ile karakterize bir otoimmün büllü hastalıktır (1,6,11,32). Histolojik bulgular PB'ye benzer. DİF ile BMZ'de bant tarzında tüm olgularda C3, daha az sıklıkta IgG depolanması tespit edilir. İİF ile %25 olguda anti-BMZ IgG antikorları, %75 olguda da kompleman fikse eden IgG1 tipi anti -BMZ antikorlar (HG faktör) tespit edilir (7,11). İEM ile başlıca lamina lusida olmak üzere BMZ boyunca otoantikor depolanması görülür (6). İmmüno blotting ile saptanan major antijen BPAG2'dir (1,7,8). İmmünolojik olarak BP'ye benzemesi ve ayrıca doğumdan sonra gerilemeyen olguların varlığı nedeniyle BP ve HG'nin aslında aynı hastalığın devamı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak aralarında farklılıklar vardır; HG'de otoantikorlar IgG1 alt grubunda iken BP'de çoğunlukla IgG4'tür. Ayrıca her ikisinde de majör antijen BPAG2 olmakla birlikte HG'de antijenik epitoplara bu proteinin sadece NC16A kısmına sınırlı iken BP'de daha az sınırlıdır ve hem intrasellüler hem de ekstrasellüler kısım antijenik özellik taşıır (33).

AEB: Genellikle yetişkinlerde, nadiren de çocukluk çağında görülebilen, klinik olarak özellikle travma bölgelerinde yerleşmeye meyilli bül oluşumu ile karakterize bir subepidermal otoimmün büllü hastalıktır (1,6,11,15,32). HLA-DR2 fenotipi ile ilişkilidir (1). Olguların %50'sinde müköz membranlar, bazı olgularda da tırnak tutulumu görülebilir. Bazen SP'de olduğu gibi şiddetli mukozal tutulumla bağlı olarak konjunktiva ve korneada skarlar ve sonunda körlük gelişebilir (6,11,15). Histolojik olarak subepidermal bül ile inflamatuvar lezyonlarda daha belirgin olmak üzere perivasküler ve interstisyel alanda mikst inflamatuvar hücre infiltratı ve kronik lezyonlarda fibrozis ile karakterizedir (8,15,32). DİF ile olguların tamamına yakınında BMZ'de lineer IgG ve C3 daha nadir olarak IgM ve IgA depolanması görülür (7,8). İİF ile olguların yaklaşık %50'sinde genellikle IgG tipi dolaşan otoantikorlar tespit edilir (6,11,15). Son bir çalışmada hasta serumlarında %100 oranında IgG tipi otoantikor yanı sıra, %80 oranında IgA otoantikor pozitifliği saptanmıştır (34). Tuz ayrıştırma deri testi ile

yapılan DİF ile dermal tarafta IgG depolanması tespit edilir. Bu bulgu AEB'nin, immünoaktanların epidermal veya hem epidermal hem de dermal yerleştiği BP ve HG ile çoğu SP'li olgudan ayrılmasında önemlidir (6,11,35). İEM ile üst dermiste ve sublamina densada IgG depozisyonu görülür (6,8). İmmünoblotting ile tespit edilen hedef antijenler 290 ve 145 kDa proteinlerdir (1,7-9,13). 290 kDa antijenin ankorin fibrillerin bir bileşeni olan tip VII kollajen, 145 kDa'nın da aynı molekülün degradasyon ürünü olduğu belirlenmiştir (15).

Büllöz SLE: Nadiren sistemik lupus eritematozuslu hastalarda subepidermal yerleşimli büller gelişebilmekte ve bu tablo büllöz SLE olarak adlandırılmaktadır. Klinik olarak güneş gören alanlarda yerleşmeye meyilli, yaygın eritemli makül papül ve plaklar ile eritemli zeminde gelişen ve skarsız iyileşen büller ile karakterizedir. Deri lezyonları ile sistemik hastalığın seyri paralellik göstermez (6,15). Histolojisinde LE'nin rutin bulguları gözlenmez. Bazal tabakada vakuolizasyon ve subepidermal bül, subepidermal bül ve eşlik eden lökositoklastik vaskülit (%25 olguda), en sık olarak ise dermatitis herpetiformis benzeri bulgular olmak üzere üç tip histolojik patern gözlenebilir (7). DİF ile tüm olgularda lezyonel ve perilezyonel deride bazal membran zonda lineer ve/veya granüler IgG ve C3 birikimi, üçte iki olguda IgA ve yarısında da IgM tespit edilir. İİF normal deride nadiren pozitifdir. Tuz ayrıştırma deri testi oldukça duyarlıdır ve AEB'de olduğu gibi dermal tarafta reaksiyon izlenir. İEM ile BMZ'de sublamina densada immün depozitler saptanır (8). İmmünoblotting ile tespit edilen hedef antijenler 290 ve 145 kDa molekülüdür (1,7,8,15).

LABD: Son zamanlara kadar DH'nin bir varyantı olarak düşünülen hastalığın ortalama başlangıç yaşı 60-65'tir. ÇKBH'de, yetişkinlerin LABD ile aynı hastalıktır (15). Son zamanlarda vankomisin ve diğer bazı ilaçlara bağlı geçici bir tipi de bildirilmiştir (11,36,37). Klinik olarak DH ve/veya BP'ye benzer, normal veya eritemli deride sıklıkla herpetiform gruplar oluşturan yaygın, gergin vezikül ve büller görülür, kaşıntı değişkendir ve skar gelişmez. Oral mukoza tutulumu görülebilmekle birlikte oküler tutulum nadirdir (11,15). Histolojik olarak, subepidermal bül ve papiller dermiste nötrofillerden yoğun inflamasyon görülür (8). DİF ile BMZ'de tüm olgularda lineer bant tarzı IgA, düşük oranda da IgG, IgM ve C3 depolanması saptanır (8,15). İİF ile %30 olguda dolaşan anti-BMZ IgA antikorları saptanır (7,8). İEM ile lamina lusidada daha yoğun olmakla birlikte, sublamina densada da immün depolanma görülür (6,7). İmmünoblotting ile tespit edilen major antijenler BPAG2 epitopu olan 97kDa ile 285 kDa ve 290 kDa molekülüdür (1, 7,8,15,38,39). Ayrıca BPAG1 ve BPAG2'ye karşı da otoantikor geliştiği bildirilmiştir (15,39). Son zamanlarda 97 kDa'nın keratinosit hücre kültürlerinde 120 kDa peptit olarak sekrete edilen bir bir ankorin

filament proteini olduğu ve BPAG2'nin ekstrasellüler solübl kısmıyla idantik olduğu tespit edilmiştir (2,15,38). 285/290 kDa proteine karşı gelişen otoantikorların, tip VII kollajene karşı bir IgA cevabı olduğu gösterilmiştir (39).

DH: Genellikle adolesan ve genç yetişkinlerde ve kadınlarda daha sık görülen, dermal papillalarda granüler tarzda IgA depolanması ve klinik olarak ekstansör yüzlerde şiddetli kaşıntılı papüloveziküler lezyonlarla karakterize, kronik seyirli bir hastalıktır. Lezyonlar simetrik ve polimorfik olma eğiliminde olup eritematöz, ürtikeryal, papüler, veziküler veya büllöz olabilir. Olguların tamamına yakınında histolojik olarak gluten sensitif enteropati mevcut olmakla birlikte yalnızca %10'u semptomatiktir (1,6,11,32). Histolojik olarak, taze veziküllerin kenarından ya da henüz vezikül oluşmamış eritemli lezyonlardan alınan biyopside, subepidermal vezikül ve dermal papillalarda nötrofil ve eozinofillerden oluşmuş mikroapseler görülür (1,6,7,8). DİF ile tüm olgularda dermal papillalarda granüler IgA, bazen de C3 depozitleri görülür (7,8). IgA genellikle IgA1 alt grubundadır. EM ile vezikülün BMZ altında, üst dermiste olduğu görülür (8,9). İİF ve immünoblotting, deri bileşenlerine karşı IgA otoantikorları olmadığı için negatiftir. Bununla birlikte IgA immünkompleksleri, antiretikülün, anti gliadin ve antiendomiziyal IgA antikorları genellikle mevcuttur (1,6,11).

OBDH, başta PV olmak üzere çoğunlukla uzun süreli ve komplikasyon riski yüksek tedaviler gerektirir. Dolayısıyla etkin tedavi için doğru ve kesin tanı şarttır. Bunun için de klinik, histolojik ve immünoopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Nousari HC, Anhalt GJ. Bullous skin diseases. Curr Opin Immunol 1995;7:844-52.
2. Hertl M. Humoral and cellular autoimmunity in autoimmune bullous disorders. Int Allergy Immunol 2000;122:91-100.
3. Memişoğlu HR, Uzun S. İmmünobüllöz Dermatolozlarda Tedavi. XIII. Prof.Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Ana Konular, Gürgey E editör. Nürol Matbaacılık: Ankara, 1997: 99-116.
4. Mascaro JM, Zillikens D, Giudice GJ, Caux F, Fleming MG, Katz HM, et al. A subepidermal bullous eruption associated with IgG autoantibodies to a 200 kd dermal antigen: The first case report from the United States. J Am Acad Dermatol 2000; 42:309-15.
5. Kirtsching G, Wojnarowska F. Autoimmun blistering disease: an up-date of diagnostic methods and investigations. Clin Exp Dermatol 1994;19:97-112.
6. Wojnarowska F, Jeady RAI, Burge SM. Bullous eruptions. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM eds, Textbook of dermatology, 6th ed. Oxford: Blacwell Science, 1998: 1817-99.
7. Uzun S. Otoimmün büllöz hastalıklarda laboratuvar tanı. Dermatose 2002;2:42-6.
8. Oskay T, Anadolu R, Erdem C. Subepidermal büllöz hastalıklarda bazal membran bölgesi. T Klin Dermatoloji 2000;10:275-82.
9. Lin MS, Mascaro JM, Liu Z, Espana A, Diaz LA. The desmosome and hemidesmosome in cutaneous autoimmunity.

- Clin Exp Immunol 1997;107(suppl. 1):9-15.
10. Sami N, Ahmed AR. Dual diagnosis of pemphigus and pemphigoid. *Dermatology* 2001;202:293-301.
 11. Habif TB: *Clinical dermatology*. 3th edition. St.Luis: Times Mirror Company, 1996:499-530.
 12. Tüzün Y, Mat C. Büllü hastalıklar. Tüzün Y, Katoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. editörler. *Dermatoloji*, 2. baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 1994:353-77.
 13. Stanley JR. Pemphigus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, Fitzpatrick TB eds, *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 654-66.
 14. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:619-26.
 15. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:571-91.
 16. Marzano AV, Grammatica A, Cozzani E, Terracina M, Berti E. Paraneoplastic pemphigus. A report of two cases associated with chronic B-cell lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol* 2001;145:127-31.
 17. Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992; 128:1091-5.
 18. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999 May;40(5 Pt 1):649-71.
 19. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 2000;142:1135-9.
 20. Ishii K, Amagai M, Ohata Y, Shimizu H, Hashimoto T, Ohya K, Nishikawa T. Development of pemphigus vulgaris in a patient with pemphigus foliaceus: Antidesmoglein antibody profile shift confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:859-61.
 21. Karpati S, Amagai M, Prussick R. Pemphigus vulgaris antigen, a desmoglein type of cadherin, is localized within keratinocyte desmosomes. *J Cell Biol* 1993;122:409-15.
 22. Eyre RV, Stanley JR. Identification of pemphigus vulgaris antigen extracted from normal human epidermis and comparison with pemphigus foliaceus antigen. *J Clin Invest* 1988;81:807-12.
 23. Ebihara T, Hashimoto T, Iwatsuki K, Takigawa M, Ando M, Ohkawara A, et al. Autoantigens for IgA anti-intercellular antibodies of intercellular IgA vesiculopustular dermatosis. *J Invest Dermatol* 1991;97:742-5.
 24. Baz K, İkizoğlu G, Kaya TI, Koca A. Furosemide induced bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002 Jan; 16(1): 81-2.
 25. Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I, Leverkus M. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in bullous pemphigoid: Serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:577-83.
 26. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patient with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2000;136(2): 174-8.
 27. Laffitte E, Skaria M, Jaunin F, Tamm K, Saurat JH, Favre B, et al. Autoantibodies to extracellular and intracellular domain of bullous pemphigoid 180, the putative key autoantigen in bullous pemphigoid, belong predominantly to the IgG1 and IgG4 subclasses. *Br J Dermatol* 2001;144:760-8.
 28. Laffitte E, Favre B, Fontao L, Riou S, Jaunin E, Tamm K, et al. Plectin, an unusual target antigen in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2001;144:136-8.
 29. Zillikens D, Ishiko A, Jonkman ME, Chimanowitch I, Shimizu H, Hashimoto T, et al. Autoantibodies in anti-p200 pemphigoid stain skin lacking laminin 5 and type VII collagen. *Br J Dermatol* 2000;143:1043-9.
 30. Egan CA, Yee C, Zillikens D, Yancey KB. Anti-p200 pemphigoid: Diagnosis and treatment of a case presenting as an inflammatory subepidermal blistering disease. *J Am Acad Dermatol* 2002 May;46(5 Pt 1):786-9.
 31. Leverkus M, Bhol K, Hirako Y, Pas H, Sitaru C, Baier G, et al. Cicatricial pemphigoid with circulating autoantibodies to β 4 integrin, bullous pemphigoid 180 and bullous pemphigoid 230. *Br J Dermatol* 2001;145:998-1004.
 32. Falco OB, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC eds. *Dermatology*. 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag, 1996:650-95.
 33. Gee BC, Allen J, Khumalo NP, Wojnarowska F. Bullous pemphigoid in pregnancy: contrasting behaviour in two patients. *Br J Dermatol* 2001; 145: 994-7.
 34. Lee CW. Serum IgA autoantibodies in patients with epidermolysis bullosa acquisita: A high frequency of detection. *Dermatology* 2000;200:83-4.
 35. Gammon WR, Briggaman RA. Epidermolysis bullosa acquisita and bullous lupus erythematosus: diseases of autoimmunity to type VII collagen. *Dermatol Clin* 1993; 11: 535-47.
 36. Kuehle MK, Stegemeir, E, Maynard B, Gibson LE, Leiferman KM, Peters MS. Drug induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:187-92.
 37. Clein PA, Callen JP. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis after vancomycin discontinuance in a patient with renal insufficiency. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:16-23.
 38. Roh JY, Yee C, Lazarova Z, Hall RP, Yancey KB. The 120-kDa soluble ectodomain of type XVII collagen is recognized by autoantibodies in patients with pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 2000; 143:104-11.
 39. Hashimoto T, Ishiko A, Shimizu H, Tanaka T, Dood HJ. A case of linear IgA bullous dermatosis with IgA anti-type VII collagen autoantibodies. *Br J Dermatol* 1996;134:336-9.

Geliş Tarihi: 07.06.2002

Yazışma Adresi: Dr.Kıymet BAZ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Dermatoloji AD
33079 Zeytinlibahçe, MERSİN
drkbaz@hotmail.com.