

Çocuklukta Başlayan ve İleri Yaşta Tanı Koyulan IgA Pemfigus

IgA PEMPHIGUS STARTED IN CHILDHOOD AND DIAGNOSED IN OLD AGE

Dr. Turna İLKNUR,^a Dr. Emel FETİL,^a Dr. Uğur PABUÇÇUOĞLU,^b
Dr. Melda DEMİRTAŞOĞLU,^a Dr. Banu LEBE,^b Dr. Ali Tahsin GÜNEŞ^a

^aDermatoloji AD, ^bPatoloji AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

IgA pemfigus histopatolojik olarak nötrofil lökosit infiltrasyonu, akantoliz ve intersellüler IgA birikimi ile karakterize, intraepidermal vezikülopüstüler erupsiyon oluşumuyla giden, otoimmün, yeni tanımlanmış ve nadir görülen bir hastalıktır. IgA pemfigus her ne kadar çocukluk yaş grubunda seyrek olarak bildirilmiş olsa da, genellikle orta ve ileri yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Burada hastalığı çocukluk döneminde başlayan IgA pemfiguslu 65 yaşında kadın bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: IgA pemfigus, IgA pemfigus foliaceus, pemfigus

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:139-142

Abstract

IgA pemphigus is a rare and newly defined disease in the group of autoimmune intraepidermal blistering diseases presenting with a vesiculopustular eruption, histopathologically characterized by neutrophilic infiltration, acantholysis, and IgA deposition in the intercellular substance of the epidermis. IgA pemphigus usually occurs in middle-aged or elderly persons, although occasional reports of the disease in childhood have been described. We report here a case of 65-year-old woman with IgA pemphigus whose disease started in childhood.

Key Words: IgA pemphigus, IgA pemphigus foliaceus, pemphigus

IgA pemfigus, otoimmün kabarcık oluşumuyla giden, histopatolojik olarak nötrofilik infiltrasyon, akantoliz ve epidermiste hücreler arası mesafede IgA depolanması gösteren, yeni tanımlanmış bir hastalıktır.¹ İlk kez 1982 yılında Wallach ve arkadaşları tarafından subkorneal püstüler dermatoz ve monoklonal IgA adıyla tanımlanmış olsa da, epidermiste IgA varlığını ilk kez 1979 yılında, her ne kadar olgularını subkorneal püstüler dermatoz olarak tanımlamış olsalar da, Varigos ile Sneddon ve Wilkinson göstermişlerdir.^{1,2} Bunu izleyen yıllarda IgA pemfigus, IgA pemfigus foliaceus, IgA herpetiform pemfigus, intraepidermal IgA püstüloz, intraepidermal nötrofilik IgA dermatoz, intersellüler IgA

dermatoz, intersellüler IgA vezikulo-püstüler dermatoz ve subkorneal IgA birikimli atipik nötrofilik dermatoz adlarıyla benzer olgular tanımlanmıştır.¹⁻³ Burada çocukluk yaş grubunda başlamasına rağmen ancak ileri yaşta tanı alan IgA pemfiguslu bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Altmış beş yaşında kadın hasta vücudundaki kaşıntılı kabarcıklar ve yaralar yakınması ile polikliniğimize başvurmuştur. Öyküsünden bu şikayetlerinin ilk kez 7 yaşında başlayarak günümüze kadar sürdüğü öğrenilen hastanın başvurduğu hekimler tarafından egzema tanısıyla önerilen çeşitli kortikoidli kremler kullandığı ve kullandığı dönemlerde yakınmalarında gerileme olduğu öğrenilmiştir. Bacak üst kısımları ve gövde ön ve arka yüz dışında başka alanlarda oluşmayan bu yakınmalarının yıllar içinde belirgin bir artış ve azalış göstermediğini ama zaman zaman daha yaygın olduğunu tanımlayan ve bu dönemlerde topikal

Geliş Tarihi/Received: 01.11.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 20.01.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Emel FETİL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, 35340, İnciraltı, İZMİR
emel.fetil@deu.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16

139

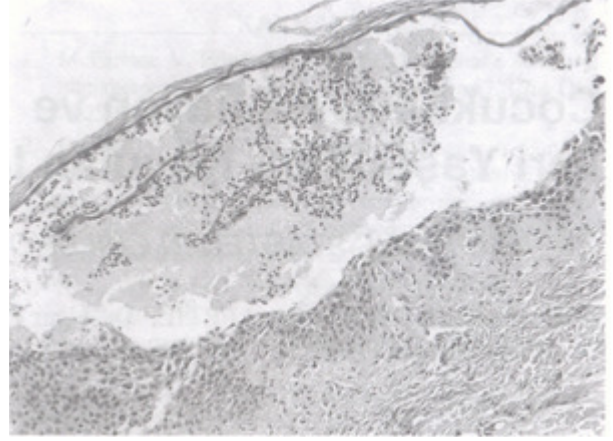
kortikoidli kremler kullanan hasta yaklaşık 10 yıldır bu şikayeti nedeniyle muayene olmadığını belirtmiştir. Ayrıca yaklaşık 7 ay önce, 1 aydır tanımladığı karında şişlik, halsizlik, iştahsızlık şikayetleri nedeniyle yapılan incelemeleri sonucunda over karsinomu ve peritonitis karsinomatosa tanısı koyulan hasta 6 ay önce total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + paraaortik lenf nodu diseksiyonu + omentektomi + apendektomi + rektosigmoid rezeksiyon operasyonu geçirmiştir. Ağrılarına yönelik naproksen tablet kullanan ve kemoterapi programına alınması planlanan hastanın son 15 gündür vücudunda tekrarlayan kabarcık ve yaralardan yakındığı belirlenmiştir.

Deribilim bakısında; karın yan kısımları, sırt ve belde merkezden perifere genişleme eğilimi gösteren, merkezinde krustalar, periferinde püstüller ve vezikülalar izlenen, nummular, plak ve plakard büyüklüklerde eritemli sirsine lezyonlar izlenmiştir (Resim 1). Nikolsky fenomeni olumsuz olarak belirlenen hastanın oral ve genital mukoza bakısı normal olarak değerlendirilmiştir.

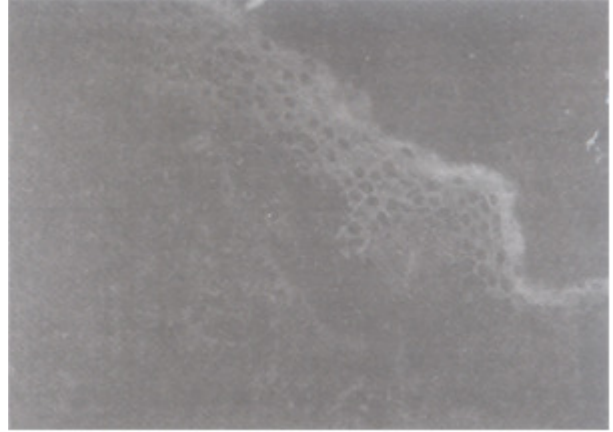
Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı 30 mm/saat ve tam kan sayımında hemogloblin düzeyi 11.5 g/dL olarak saptanan hastanın, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal tetkiklerinde alkalen fosfataz ve gama glutamiltransferaz değerleri yüksek saptanırken, protein elektroforez, immünelektroforez ve rutin idrar incelemeleri normal olarak belirlenmiştir.



Resim 1. Sırt yan kısımlarda merkezden perifere genişleme eğilimi gösteren, merkezinde krustalar, periferinde püstüller ve vezikülalar izlenen eritemli lezyonlar



Resim 2. Epidermiste belirgin subkorneal püstül formasyonu ve akantolitik hücreler (Hematoksilen & eosin, orijinal büyütme, X200).



Resim 3. Epidermiste tüm düzeylerde interselüler IgA depolanması (Direkt immünofloresan teknik, IgA antikoru, orijinal büyütme, X200).

Karın yan duvardaki lezyondan alınan biyopsinin ışık mikroskopik incelemesinde subkorneal yerleşimli püstül formasyonu, püstül içinde polimorf nükleuslu lökositler ve az sayıda eozinofil lökositler yanısıra akantolitik hücreler, dermiste superfisyel perivasküler ve interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu ile az sayıda eozinofil lökositler izlenmiştir (Resim 2). Püstül periferinden alınan biyopsinin direkt immunofloresans incelenmesinde ise epidermiste interselüler IgA ve IgG birikimi saptanmıştır (Resim 3).

Onkolojik şikayetine yönelik sistemik kortikoid (40 mg/gün prednisolon) + karboplatin +

paklitaksel kemoterapisi başlanan hastada lezyonlara yönelik mometozon furoat krem başlanmış ve hastanın var olan lezyonlarının 2 hafta içinde yerlerinde hiperpigmentasyon bırakarak gerilediği belirlenmiştir. Sonraki 2 aylık klinik izleminde de yeni lezyon gelişimi saptanmamıştır.

Tartışma

Terminoloji konusunda fikir birliğine ulaşılamamakla beraber, IgA pemfigusun biri IgA pemfigus foliaceus veya subkorneal püstüler dermatoz tipi olarak isimlendirilen ve diğeri IgA pemfigus vulgaris veya intraepidermal nötrofilik tipi olarak isimlendirilen 2 farklı tipi tanımlanmıştır. Her 2 tipinde de normal veya eritemli zeminde gevşek vezikular veya püstüller oluşmaktadır.¹ Eritemli zeminde vezikula yada bullalardan oluşan lezyon hızla gevşek püstülelere, sonrasında krustalı erozyo veya skuamli eritem alanlarına dönüşmektedir.³ Püstüller merkezde krustalar bulunan annular veya sirsine paternde birleşmeye eğilimlidirler.^{1,3} Merkezden periferer ileleme gösteren lezyonlarda lezyonun merkezi iyileşirken periferinde yeni vezikuların oluştuğu gözlenmektedir olup, farklı alanlardaki lezyonlar farklı klinik dönemlerde izlenebilmektedir.³ Kaşıntının önemli bir bulgu olduğu hastalıkta, mukoza tutulumu oldukça seyrekir.¹ Aksilla ve inguinal alanları tutmaya eğilimli olsa da, bizim olgumuzda da izlendiği şekilde gövde, proksimal ekstremiteler, batin alt kısım da sıklıkla tutulan alanlardır.¹⁻³ Genellikle akut alevlenmeler gösterse de kronik ve benign seyirli olan hastalık genellikle orta ve ileri yaş grubunda tanımlanmakla birlikte, nadiren çocukluk yaş grubunda da bildirilmiştir.¹⁻⁶ Olgumuz her ne kadar ileri yaş grubunda tanı almış olsa da hastalık küçük yaşlarda başlamış ve tanımlandığı gibi kronik ve benign bir seyir göstermiştir.

Histopatolojik değerlendirmede IgA pemfigusun 2 farklı tipinde intraepidermal püstül veya kabarcığın yerleşim alanları farklılıklar göstermektedir. İntraepidermal nötrofilik tipinde alt veya tüm epidermiste suprabazal püstüleler oluşurken, bizim olgumuzda da izlenen subkorneal püstüler dermatoz tipinde püstüleler üst epidermiste subkorneal olarak lokalizedir. Her 2 tipinde de

dağınık yerleşimli yüzeysel akantoliz ve belirgin bir nötrofilik infiltrasyon tabloya eşlik etmektedir. Tüm IgA pemfigus olgularında perilezyonel deriden alınan biyopsinin direkt immunofluoresans incelenmesinde pemfigus paterninde interselluler IgA depolanması vardır.¹ Olguların bir bölümünde ise, bizim olgumuzda da görüldüğü gibi, başta IgG olmak üzere IgM ve kompleman birikimleri de IgA birikimlerine eşlik etmektedir.^{3,7} Hastaların yaklaşık %50'sinde ise indirekt immunofluoresans incelemede dolaşımda otoantikolar saptanmaktadır.¹

IgA pemfigus; klinik olarak benign seyirli olması, Nikolsky fenomeninin izlenmemesi, histopatolojik olarak belirgin nötrofilik ile hafif akantolizin varlığı, immunolojik olarak C3 birikiminin nadiren eşlik etmesi, dolaşımda düşük düzeyde antikorların bulunması ve çoğu hastanın dapsona iyi yanıt vermesi ile pemfigustan ayrılır.^{3,8} Ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar subkorneal püstüler dermatoz, lineer IgA dermatoz, dermatitis herpetiformis ve impetigo olup, bakteriyel kültür ve histopatolojik değerlendirme ayırıcı tanıda yardımcıdır.^{3,5}

IgA pemfigus diğer bazı hastalıklarla da ilişkili olarak bildirilmiştir. Şu ana kadar en çok IgA gammopatisi ile ilişkilendirilmiş olup, bu gammopatilerin biri B hücreli limfoma, biri kronik limfositik lösemi, ikisi myeloma ile bağlantılı bulunmuştur.⁹⁻¹⁴ Kaynaklarda ikinci sıklıkta HIV enfeksiyonu ile ilişkili olgular bildirilen hastalıkta,¹⁴⁻¹⁶ ayrıca akciğer kanseri, Sjögren sendromu, akut poliartrit, romatoid artrit, kolit, Crohn hastalığı ve gluten sensitif enteropati ile ilişkili olgular da bildirilmiştir.^{1-3,17,18} Bizim olgumuzda da over karsinomu ve peritonitis karsinomatosa saptanmış olsa da, IgA pemfigus klinik tablosunun maligniteden on yıllar önce başlamış olması ve son dönemlerde hastanın yakınmalarında belirgin bir artış tanımlanmaması aralarında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

IgA pemfigusta dapson ilk basamak tedavi seçimidir.^{1,2} Bazı hastalarda topikal kortikoidlerle tedaviye iyi yanıt alınırken, bazı olgular sistemik kortikoide iyi yanıt vermiştir.¹ Ayrıca etretinat, kolşisin, siklofosamid, PUVA ve plazmaferez ile tedaviye yanıt alınan olgular da bildirilmiştir.¹⁻³

Dapson tedavisini tolere edemeyen hastalarda sulfapridin ile kortikoid kombinasyonu veya PUVA ile etretinat kombinasyonu da alternatif tedavilerdir. Kronik, benign seyirli olan bu hastalık genellikle uygun tedaviyle sikatris bırakmadan iyileşmektedir.¹ Malignite nedeniyle başlanacak kemoterapi protokolü sistemik kortikoid içeren hastamızda tedaviye sadece yerel kortikoid eklenmiş ve hastanın lezyonlarında hızla gerileme izlenmiştir. Sonuç olarak, kronik ve benign seyirli vezikülobulboz hastalıklar arasında İgA pemfigus olasılığının da düşünülmesi erken tanı ve tedavi sürecinin sağlanabilmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:649-71.
2. Wallach D. Intraepidermal İgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:993-1000.
3. Ongenaes KC, Temmerman LJ, Vermander F, Naeyaert JM. Intercellular İgA dermatosis. *Eur J Dermatol* 1999;9:85-94.
4. Saurat JH, Mérot Y, Salomon D, Didierjean L. Pemphigus-like İgA deposits and vesiculo-pustular dermatosis in a 10-year-old girl. *Dermatologica* 1987;175:96-100.
5. Caputo R, Pistrutto G, Gianni E, Carminati G, Crupi A, Berti E, Gelmetti C, Croci S. İgA pemphigus in a child. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:383-6.
6. Teraki Y, Amagai N, Hashimoto T, Kusunoki T, Nishikawa T. Intercellular İgA dermatosis of childhood. Selective deposition of monomer İgA1 in the intercellular space of the epidermis. *Arch Dermatol* 1991;127:221-4.
7. Beutner EH, Chorzelski TP, Wilson RM, Kumar V, Michel B, Helm F, Jablonska S. İgA pemphigus foliaceus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:89-97.
8. Hodak E, David M, Ingber A, Rotem A, Hazaz B, Shamai-Lubovitz O, Sandbank M. The clinical and histopathological spectrum of İgA-pemphigus-report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:433-7.
9. Wallach D, Cottenot F, Pelbois G, Cavelier B, Didierjean L, Saurat JH. Subcorneal pustular dermatosis and monoclonal İgA. *Br J Dermatol* 1982;107:229-34.
10. Todd DJ, Bingham EA, Walsh M, Burrows D. Subcorneal pustular dermatosis and İgA paraproteinaemia: response to both etretinate and PUVA. *Br J Dermatol* 1991;125:387-9.
11. Takata M, Inaoki M, Shodo M, Hirone T, Kaya H. Subcorneal pustular dermatosis associated with İgA myeloma and intraepidermal İgA deposits. *Dermatology* 1994;189 (Suppl 1):111-4.
12. Ohno H, Miyagawa S, Hashimoto T, Nakagawa A, Watanabe K, Nishikawa T, Shirai T. Atypical pemphigus with concomitant İgG and İgA anti-intercellular autoantibodies associated with monoclonal İgA gammopathy. *Dermatology* 1994;189 (Suppl 1):115-6.
13. Miyagawa S, Hashimoto T, Ohno H, Nakagawa A, Watanabe K, Nishikawa T, Shirai T. Atypical pemphigus associated with monoclonal İgA gammopathy. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:352-7.
14. Barnadas MA, Nadal C, Verger G, Gelpi C, Rodriguez JL, de Moragas JM. Intraepidermal İgA pustulosis associated with monoclonal İgA gammopathy in an HIV-infected patient. *Dermatology* 1997;194:308-9.
15. Myers SA, Rico MJ. Intraepidermal neutrophilic İgA dermatosis in an HIV-infected patient. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:502-4.
16. Muldrow ME, Orr LK, Huff JC. Intraepidermal neutrophilic İgA dermatosis in a patient with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1997;133:667-8.
17. Wright S, Phillips T, Ryan J, Leigh IM. Intra-epidermal neutrophilic İgA dermatosis with colitis. *Br J Dermatol* 1989;120:113-9.
18. Borradori L, Saada V, Rybojad M, Flageul B, Kuffer R, Lemann M, Verola O, Modigliani R, Morel P. Oral intraepidermal İgA pustulosis and Crohn's disease. *Br J Dermatol* 1992;126:383-6.