

OTOİMMÜN VEZİKÜLOBÜLLÖZ HASTALIKLAR

Bu hastalıklarda vezikülobüllöz lezyonlar primer elemanter lezyonlardır. Bu hastalıklarda temel patolojik değişiklikler epidermiste, epidermal-dermal bileşkede veya dermisin üst kısmındadır. Vezikülobüllöz hastalıkların patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Viral enfeksiyonlarda inflamasyon, yanıkta travma normal proteinleri değiştirerek antijenik yapabilir. Yapısal proteinlerde genetik varyasyonlar olabilir. Self toleransın kaybı sonucu otoimmün prosesin tetiklenmesi çeşitli yapısal moleküllere karşı oto antikörlerin gelişmesine neden olabilir. Bu hastalıkların bir kısmı konjenital olup, anormal yapısal proteinlere bağlıdır. Keratin genlerinde mutasyonlar herediter vezikülobüllöz hastalıklara neden olur. Diğer bir kısmı akkiz olup, epidermisin ve/veya epidermal-dermal bileşkenin yapısal komponentlerine karşı antikörler vardır. Bunlar otoimmün vezikülobüllöz hastalıklar olarak tanımlanırlar.

Canlı epidermal hücreleri bir arada tutan yapılar desmozomlardır. Hücrelerin bazal tabakadan stratum korneuma hareketinin başlangıcı sırasında oluşan bu yapılar hücreler stratum korneuma ulaştıklarında ortadan kalkarlar. Desmozomlar en iyi elektron mikroskobu ile bakıldığında görülürler. İntrasellüler ve ekstrasellüler komponentlerden oluşurlar. Bir desmozom; sitoplazmik plak, hücre membranı bölümü, intersellüler bağlantılar, hücre membranı bölümü ve sitoplazmik plaktan oluşur.

Desmozomlar canlı epitel hücrelerinin spesifik karakteridir. Bu nedenle bir kutanöz malin tümörde desmozomların bulunması yassı hücreli karsinoma anlamına gelir.

Desmozomal yapılara karşı oto antikörler veya bu yapılarda kalıtsal defekt hastalıklara neden olur.

Epitelyal hücreler arasında desmozomlar, bazal hücreler ile bazal membran arasında hemidesmozomlar vardır. Hemidesmozomların hemen altında elektron lüsid bir alan olan lamina lucida, bunun altında elektron dens bir alan olan lamina densa, en altta ankorin fibriller ve üst dermisin diğer fibröz yapılarından oluşmuş sublamina densa zonu bulunur. Tüm bu yapılar epidermis ile dermis arasında sağlam ve esnek bir bağlantı oluştururlar.

Otoimmün vezikülobüllöz hastalıkların tanısı klinik, histopatolojik özellikler ve immünolojik bulgularla konur.

PEMFİGUS GRUBU HASTALIKLAR

Pemfigus deri ve mukozaları tutan, yaşamı tehdit eden, kronik seyirli bir grup vezikülobüllöz hastalığı içerir.

Bu gruptaki hastalıklar intraepidermal vezikülobüller ve akantolizis ile karakterizedirler. Epidermal hücreler arasındaki adezyonlar otoimmün mekanizmalar ile yok olmuştur. Tzanck smearde bül sıvısında serbest yüzen akantolitik keratinositler saptanır. Perilezyonal derinin direkt immunofloresans muayenesinde ve hasta serumunun indirekt immunofloresans muayenesinde çeşitli epidermal adezyon bileşiklerine karşı antikörler saptanır.

Pemfigus grubu hastalıklar

1. Pemfigus vulgaris, P. vejetans
2. Pemfigus foliaceus, P. eritematozus, Endemik Brazilian pemfigus (Fogo selvagem)
3. IgA Pemfigus
4. Paraneoplastik pemfigus

Majör Pemfigus formlarında hedef antijenler

Hastalık formu	Hedef antijenler
P. Vulgaris	Desmoglein 3
P. Foliaceus	Desmoglein 1
Paraneoplastik pemfigus	Desmoglein 1-3, plakin proteinleri ve diğerleri

Pemfigusun dünyadaki yıllık insidansı bölgeden bölgeye değişmekte olup, milyonda 0.76-9.3 arasında değişmektedir. En sık P. vulgaris gözlenmektedir.

Keratinosit adezyonunun kaybolması sonucu keratinositlerin birbirlerinden ayrılması (akantolizis) tüm pemfigus formlarında saptanan en temel patolojidir. Bu olaya epidermal hücre yüzey antijenlerine karşı gelişmiş olan antikorlar sebep olur. Bu antikorlar genellikle IgG tipindedir.

PEMFİGUS VULGARİS

Normal görünümlü deri ve mukozalarda vezikül ve büllerin gelişmesi ile karakterize, kronik seyirli, patojenik antikorlarla oluşan otoimmün bir hastalıktır. Tedavi edilmezse sıklıkla ölümlü sonuçlanır.

En sık 30-60 yaşları arasında başlar ve kadınlarda daha sıktır. Akdeniz havzasında ve Yahudilerde özellikle daha sık olup, HLA DR4/DRw6 ile güçlü birliktelik vardır.

Pemfigus epidermal keratinositlerde bulunan ve bir desmozomal adezyon molekülü olan desmogleinin ekstrasellüler kısmına karşı gelişen otoantikorlar tarafından oluşturulur. Desmozom yapısındaki desmogleinlere karşı IgG yapısında oto antikorlar vardır. Desmoglein-1 primer olarak epidermin üst kısımlarında, desmoglein 3 ise tüm epidermiste ve mukozada bulunur.

Pemfigus antikorları desmogleinin ekstrasellüler kısmını parçalayarak keratinositler arasındaki bağlantıyı zayıflatırlar. Hastaların çoğunda antikor titresi hastalığın klinik şiddeti ile paralellik gösterir.

Pemfiguslu anneden doğan bebekler anneden plasenta yoluyla aldıkları pemfigus antikorları nedeniyle geçici akantolitik deri lezyonlarına (neonatal pemfigus) sahip olabilirler.

Klinik Bulgular: P. vulgaris sıklıkla sinsi başlar. Hastalık olguların yarısından çoğunda ağız mukozasında başlar. Oral mukozadan başlamasa bile oral tutulum hastaların neredeyse tamamında gözlenir. Hastalığın tipik gevşek vezikülobüllöz lezyonları konuşma ve çiğneme hareketleri sonucu hızlı bir şekilde patladığı için ağızda sağlam vezikül-bül nadiren görülebilir, nonspesifik tedavilere yanıt vermeyen kronik inatçı ağrılı erozyonlar vardır. Bazı erozyonların kenarlarında bül artıkları gözlenebilir. Nazal, özefagal ve laringeal tutulum pemfigus vulgarisli hastalarda sıktır. Buna bağlı olarak ses kısıklığı, boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü olur. Nadiren hastalık oküler mukozadan başlayabilir ve bu olgular kronik konjunktivit veya blefarit ile başvurabilirler.

Hastalık olguların yaklaşık %30'unda deriden başlar. Deride en sık saçlı deriden başlar ve iyileşmeyen sulantılı ekzema görünümündedir.

Olguların çoğunda deri lezyonları oral tutulumdan haftalar-aylar sonra ortaya çıkar. Deride sıklıkla göbekte küçük, gevşek bülle başlayabilir. Aksilla, göğüs altları ve kasıklar gibi intertriginöz alanlar başta olmak üzere deride büller gelişir. Periferi eritematöz olan büller gevşek ve berraktırlar. Duvarı ince olan büller kolayca patlarlar. Bu nedenle yer yer krutlarla kaplı erode alanlar temel klinik tabloyu oluştururlar.

Bül yakınındaki sağlam deriye parmakla kaydırma şeklinde basınç uygulandığında epidermin üst kısmının kaydığı görülür. Sağlam büllere yandan basınç uygulandığında ise büllerin genişlediği görülür. Her iki durum Nikolsky belirtisi olarak bilinir. Nikolsky belirtisi remisyon dönemlerinde negatifleşir.

Lezyonlarda ağrı dışında genellikle hastalar asemptomatiktir. Epitel bulunan tüm alanların tutulabilmesi (serviks, larinks, özefagus, rektum ve üretral tutulum gibi) sistemik belirtilere neden olabilir.

Yeni gelişen bir bül veya büllün kenarından biyopsi yapıldığında akantolitik keratinositleri içeren intraepidermal ayrışma görülür. Büllün tabanında sıklıkla bazal hücreler vardır ve mezar taşı görünümünü verirler.

Taze bül açılıp, tabanından alınan smearde akantolitik hücreler görülür (Tzanck smear). Bu akantolitik keratinositler perinuklear açık zona ve koyu tek nukleusa sahiptirler.

Direkt immunofloresans muayenede perilezyonal deride başlıca IgG (özellikle IgG4) olmak üzere immunoglobulinlerin ve komplemanın (C1, C3, C4) birikimi epitel hücreleri arasında görülür.

Dolaşımdaki antikorlar indirekt immunfloresan inceleme ile gösterilebilir. Olağan substrat olarak maymun özefagusu kullanılır ve karakteristik olarak ağ şeklinde intersellüler boyama paterni görülür. Antikor titresi remisyonlarda düşer, alevlenmelerde artar.

Desmoglein ELISA pemfigus grubu hastalıkların tanısında büyük kolaylıklar sağlamıştır. Bu test ticari amaçla üretilen ve birçok laboratuarda uygulanan, kantitatif değerli bir testtir. Bu testte; eğer serum örneği desmoglein-3'e karşı pozitifse tanı *P. vulgaris*, desmoglein-1'e karşı pozitif ve desmoglein-3'e karşı negatifse tanı *P. foliaceus*.

Sekonder enfeksiyonlar, sıvı-elektrolit imbalansı ve beslenme bozukluğunu değerlendirmek için diğer laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır.

Seyir ve Prognoz: Pemfigus erozyonlarının iyileşme eğilimi düşüktür. Pemfigus tedavisiz bırakıldığında genellikle yeni lezyon çıkışları devam eder. Sistemik kortikosteroidlerin tedavide kullanılmasından önce hastalık genellikle 1-3 yılda mortalite ile sonuçlanmaktaydı. Ölümün majör nedenleri enfeksiyonlar, sıvı-elektrolit kaybı ve malnutrisyondur. Mukozal erozyonlar ağrı nedeniyle hastayı ileri derecede rahatsız edebilir. Pemfigus tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin 1950'li yıllardan itibaren kullanımı ile mortalite oranı dramatik şekilde azalmıştır. Son yıllarda sistemik kortikosteroidlerin azatiyoprin başta olmak üzere immunosupresiflerle kombinasyonu sonucu mortalite %5 civarına inmiştir. Günümüzde tedavi gören hastalarda pemfigustan ölüm nadir olup, ölümün en önemli nedeni tedavinin komplikasyonlarıdır.

Ayırıcı Tanı: Desmoglein ELISA ile *P. vulgaris* ile *P. foliaceus* birbirinden ayrılabilir. Büllöz ilaç reaksiyonları ve eritema multiforme ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Sadece oral lezyonlar olduğunda lupus eritematozus ve liken planusun erozif lezyonları ile karışabilir. Günümüzde immunfloresan muayene ve ELISA testi ile spesifik antidesmoglein antikolar saptanmaktadır.

Pemfigus Vulgaris ile Büllöz Pemfigoid Arasındaki Majör Farklar

Özellik	PV	BP
Yaş	Orta yaş	Yaşlı
Bül	Gevşek, berrak, kolay patlar	Gergin, sağlam, sıklıkla hemorajik
Oral tutulum	Sık	Sık değil
Nikolsky	+	-
Tzanck smear	Akantolizis	Akantolizis yok
İmmunfloresan	intersellüler birikim	BMZ'da birikim
Majör antijenler	Desmoglein 3 ve 1	BPAG1, BPAG2

Pemfigus vulgaris tanısı klinik, histopatolojik özellikler ve immünolojik bulgularla konur. Klinik olarak oral mukozada kronik inatçı erozyonlar, deride gevşek vezikülobüller ve erozyonlar, pozitif Nikolsky belirtisi tanıda önemlidir.

Tedavi: Sistemik tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturur. Genellikle tedaviye 1-2 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon ile başlanır. Yeni bül çıkışı durup, remisyon sağlandıktan sonra (genellikle bu süre 4-6 hafta sürer) doz aşamalı olarak azaltılarak günlük 5-15 mg arasında değişen idame dozuyla tedavi sürdürülür veya yeni bül çıkışı durup, remisyon sağlandıktan sonra alternate gün tedavisine geçilerek tedavi sürdürülür.

Sistemik kortikosteroidlerin hemen hemen tüm organlarla ilişkili çok sayıda yan etkileri vardır. Bu yan etkilerden kısmen sakınmak amacıyla adjuvan tedaviler önerilmektedir. Bu adjuvan tedaviler; azathioprine, siklofosamid, mikofenolat mofetil, yüksek doz İV IgG, plazmaferezisi içerir.

Topikal tedavi 2. derece yanıklardaki gibi yapılır. Sıvı elektrolit dengesi sağlanır. Proteinden zengin tuzsuz gıdalar verilir. Antiseptik yağ pansumanlar yapılır ve derideki erozyonlara gümüş sulfadiyazin içeren merhemler uygulanır. Oral lezyonlara topikal anestezi ajanları uygulanabilir. Sekonder bakteriyel ve kandidal enfeksiyonlar açısından dikkatli davranılmalıdır.

Tedavi ile lezyon çıkışı durur, erozyonlar kabuklanarak ve epitelize olarak iyileşir. Lezyon yerinde postinflamatuar hiperpigmentasyon gelişebilir.

PEMFİGUS FOLİASEUS

Epidermiste çok yüzeysel akantoliz nedeniyle vezikülobüllerden çok erozyonlar vardır. Majör antijen desmoglein-1'dir. İlaçların indüklediği pemfigus olgularının çoğu klinik olarak pemfigus foliaseustur.

Sıklıkla saçlı deri, yüz, sternum veya göğüs yan yüzlerinden başlar. Başlangıç lezyonları olan yüzeysel düz büller kolayca patladıkları için ince skuamlar ve krutlarla kaplı, çoğunlukla madeni para büyüklüğünde, çok sayıda, kaşıntılı nemli alanlar vardır. Müköz membran tutulumu neredeyse hiç gözlenmez. Bakteriyel kolonizasyon kötü kokuya yol açabilir. Erüpsiyon yaygın olduğunda klinik eksfoliyatif dermatit şeklindedir.

Histopatolojik bulgular: Akantoliz epidermisin üst yarısındadır. Özellikle epidermisin üst yarısında desmoglein-1'e karşı antikorlar vardır.

Hastalık kronik bir seyir gösterir. Bazı hastalarda yaz aylarında alevlenmeler görülür.

Seboreik dermatit, impetigo ve diğer eksfoliyatif dermatit nedenlerinden histopatolojik ve immunofloresans bulguları ile kolayca ayrılır.

Tedavi: P. vulgaristekinden daha düşük dozlarda sistemik steroide yanıt verir. Hafif olgular dapsona yanıt verebilir. Sınırlı lezyonlar topikal kortikosteroidler ile kontrol altına alınabilir. Yaygın erozyonların varlığında KMnO4 içeren yaş pansumanlar da yapılmalıdır.

PARANEOPLASTİK PEMFİGUS

Başta akantolitik büller olmak üzere polimorfik lezyonlarla karakterize, mukozal tutulum ve pemfigus antikorlarının bulunduğu ve neoplazilere eşlik eden pemfigus formudur.

En sık non-Hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemi gibi hematolojik malignensilere eşlik eder. Daha az sıklıkta Castleman hastalığı (Giant lenf nodu hiperplazisi), Waldenström makroglobulinemisi, timoma, myasthenia gravis, sarkom ve karsinomlara eşlik edebilir. Tümörün sentezini indüklediği antikorlar çeşitli epitelyal yapılarla reaksiyona girer. Bu hastaların tümünde desmoglein-3'e karşı antikorlar ve çoğunda desmoglein-1'e karşı antikorlar vardır. Ayrıca plakin proteinlerine, plectin'e ve BPAG1'e karşı antikorlar bulunabilir.

En önemli klinik bulgu şiddetli, sıklıkla hemorajik ve ağrılı oral erozyonlardır. Dudaklarda kalın kurutlu erozyonlar tipiktir. Konjunktiva, genital bölge, perianal bölge ve hatta tırnak yataklarında ağrılı erozyonlar gelişebilir. Avuç içi ve ayak tabanları, gövdenin üst kısmı ve ekstremiteler predileksiyon yerleridir. Lezyonlar oldukça polimorf olup, büllöz pemfigoid veya eritema multiforme benzeyebilir. Nikolsky belirtisi pozitif olabilir. Rozet formatında lezyonlar ve likenoid papüller görülebilir.

Histopatolojik olarak supra ve/veya subepidermal büller, bazal tabakada vakuolar hasar ile birlikte likenoid dermal lenfositik infiltrat vardır.

Seyir ve prognoz altta yatan tümöre bağlıdır. Tümör beninse çıkarıldığında dramatik iyileşme görülür. Malin tümörlerde prognoz kötüdür.

Tedavisi zordur. Oral lezyonlar oldukça dirençlidir. Pemfigus vulgaristeki tedavi denenebilir. Son zamanlarda adjuvan IVIG tedavisi önerilmektedir.

PEMFİGOİD GRUBU HASTALIKLAR

Pemfigoid grubunda büller bazal membranın lamina lucidasında oluşur. Bu büllerin çatısını tüm epidermis oluşturur. Büller sıklıkla hemorajik ve gergindirler. Akantoliz olmadığı için Tzanck test ve Nikolsky belirtisi negatiftir. Bazal membran zonu (BMZ)'nin çeşitli komponentlerine karşı antikorlar vardır.

Subepidermal Otoimmün Büllü Hastalıklarda Antijenler

Hastalık	Antijen
Büllöz pemfigoid	BPAG2, BPAG1
Herpes gestasyones	BPAG2
Sikatriyel pemfigoid	BPAG2, laminin 5 ve 6, İntegrinler
Linear IgA dermatozu	BPAG2, laminin, integrinler, tip VII kollajen
Epidermolizis büllöza acquisita	Tip VII kollajen
D. herpetiformis	Bilinmiyor

BÜLLÖZ PEMFIGÖID

Eritematöz bir zeminde gergin büllerle karakterize, genellikle yaşlılarda görülen, kronik büllü otoimmün bir hastalıktır. Çocuk olgular çocukluk çağının kronik büllöz hastalığı olarak isimlendirilmiştir.

Bu hastalıkta hemidesmozomlarda 2 hedef antijen saptanmıştır. Bu antijenler 230-kDa BPAG1 ve 180 kDa BPAG2 (Tip XVII kollajen)'dir.

IgG yapısındaki oto antikorların antijene bağlanması komplemanı aktive ederek subepidermal bülle sonuçlanan inflamatuvar reaksiyonu tetikler.

Büllöz pemfigoid paraneoplastik marker olabilir. Antihipertansif ajanlar ve furasemid gibi diüretikler hastalığa neden olabilir. UV, PUVA ve X-ışınları hastalığı tetikleyebilir.

BP ile dermatomyozit, SLE, pemfigus, dermatitis herpetiformis, ülseratif kolitis, romatoid artrit, liken planus ve psoriasis gibi hastalıkların birlikteliği bildirilmiştir.

Klinik bulgular: Başlangıç lezyonları sıklıkla kaşıntılı urtikarial lezyonlar şeklindedir. Daha sonra özellikle boyun, aksilla, kasıklar, uylukların iç yüzü ve karında büller ortaya çıkar. Büyük ve gergin olan büller hem urtikarial plaklar üzerinde hem de normal deride ortaya çıkarlar. Bazı büllerin hemorajik olması güçlü bir şekilde BP'i akla getirmelidir. Büller gergin ve sağlamdır. Rüptüre olduklarında erozyonlar görülür. Erozyonların periferinde yeni büllerin gelişmesi subepidermal büllü hastalıklarda görülen bül rozetlerine neden olur. Erozyonlar hemorajik krutludur. Mukozal lezyonlar nadirdir.

Histopatolojik olarak subepidermal bül vardır. Büllün tavanını tüm epidermis oluşturur. Perilezyonal derinin immunfloresan muayenesinde bazal membran zonunda Linear C3 ve IgG birikimi vardır.

Seyir ve Prognoz: Hastalık kronik seyirli olup, sistemik kortikosteroidler ile genellikle kontrol edilebilir. Kortikosteroid tedavisinden önce mortalite yaklaşık % 40 olarak bildirilmiştir. Hastalık yıllar süren bir peryoddan sonra hafifleyebilir. Mortalite tedavinin yan etkilerine bağlıdır.

Ayırıcı tanı: Pemfigus vulgaris, dermatitis herpetiformis, linear IgA dermatozu, akkiz epidermolizis büllöza, eritema multiforme, artropod ısırığına bağlı büllöz reaksiyonlar ve diyabetin büllü hastalığından ayırım yapılmalıdır.

Tedavi: Tedavinin temelini sistemik kortikosteroidler oluşturur. Genellikle günlük 30-60 mg prednizolon yeterli olur. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra alternate gün tedavisi veya steroid tamamen kesilerek Azathioprine gibi ajanlarla tedavi sürdürülür.

Dapson, tetrasiklin ile nikotinamid kombinasyonu ve plazmaferezis klinik iyileşme oluşturabilir.

Erken eritematöz lezyonlara potent steroidlerin uygulanması bül çıkışını engelleyebilir.

Erozyonlar P. vulgaristeki gibi tedavi edilmelidir.

HERPES GESTASYONES

Klinik olarak büllöz pemfigoide benzeyen ve gebeliğe eşlik eden büllöz bir hastalıktır. İnsidans 50 bin gebelikte bir olarak tahmin edilmektedir. Hastaların çoğunda BPAG2'ye karşı serumda IgG antikorlar vardır. Bu antikorlar komplemanı aktive ederek bazal membran zonunda immun kompleksler oluştururlar. Komplemanı bağlayan bu antikorlar herpes gestasyonis faktör olarak ta bilinirler. Bu antikorlar plasentadan geçerek infantlarda geçici hastalığa neden olabilir.

Klinik bulgular: Gebeliğin 2. veya 3. trimesterında başlayan çok kaşıntılı erüpsiyon genellikle karında urtikarial lezyonlarla başlar. Günler sonra erüpsiyon yüz ve mukozalar dışında generalize olur. Büyük, gergin, sıklıkla hemorajik büller, küçük herpetiform veziküller ve urtikarial plaklar vardır. Hastalık doğumdan sonra aşamalı olarak azalır ve kaybolur. Menstruasyon sırasında hafif alevlenmeler olabilir. Oral kontraseptifler hastalığı tetikleyebilir. Hastalık sonraki gebeliklerde sıklıkla tekrarlar. Bu hastalar başta Graves hastalığı olmak üzere diğer otoimmün hastalıklar açısından risklidirler.

Olguların en az %10'unda hipertiroidizm gelişir.

Histopatolojik olarak BP'tekinden daha inflamatuvar büller vardır. Bül sıvısında eozinofiller dominant olabilir. DİF muayenesinde BMZ'unda C3 birikimine ilave olarak olguların % 50'sinde IgG ve hatta IgA birikimi vardır. Salt-split skin'de C3 birikimi ayrılmanın epidermal tarafındadır.

Bu hastalarda tiroid fonksiyon testleri düzenli yapılmalıdır. Periferik eozinofili olabilir.

Seyir ve prognoz: Gebelik olmaz ve oral kontraseptif alınmazsa doğumdan sonra birkaç hafif menstrual alevlenmeden sonra iyileşme olur. Prematuriteye neden olabilir.

Tedavi: Gebeliğin geç dönemlerinde sistemik kortikosteroidler güvenle kullanılabilir. Günlük 20-40 mg prednizolon yeterlidir. Günlük 400-900 mg pyridoxine, dapson etkili olabilir. Pruritus için difenhidramin kullanılabilir. Nonhormonal kontrasepsiyon önerilmelidir. Topikal kortikosteroidler semptomları ve sistemik tedavi ihtiyacını azaltabilir.

SİKATRİSYEL PEMFIGÖİD (Benin Mukozal Membran Pemfigoidi)

Başta konjunktiva olmak üzere mukozalar ve deriyi tutan, skar bırakan kronik büllü bir hastalıktır. Primer olarak yaşlıların hastalığı olup, kadınlarda daha siktir. Olguların % 90'dan fazlası oral lezyonlara, % 70'i okular lezyonlara ve % 25 kadarı deri lezyonlarına sahiptir. Oral tutulum kronik periodontal hastalığa benzer. Lezyonların skar bırakma özelliği vardır. Deri lezyonları yerlerinde hiperpigmente atrofik petçler bırakarak iyileşirler. Hastalık gözde subkonjunktival fibrozis, bulbar ve palpebral konjunktiva arasında yapışıklığa neden olur. Hastalık başlangıçta sadece bir gözü tutabilir. Hastaların çoğunda tanı skar aşamasında konur. Entropiyon, trikiasis, korneal vaskularizasyon, keratit ve hatta körlük gelişebilir. Lakrimal kanalın tıkanması gözde kurumanın nedenidir. Hastaların yaklaşık % 25'inde glokom gelişir. Ağızda ağrılı erozyonlar vardır. Larinks, özefagus ve genital mukoza tutulabilir. Mukozalarda yapışıklıklar ve strüktürler problem oluşturur.

Histopatolojik olarak subepidermal ayrışma ve inflamatuvar hücrelerden oluşan inflamasyon vardır. Geç dönemde fibrosis ve vasküler proliferasyon oluşur.

Perilezyonal deriden yapılan biyopsinin DİF incelemesinde olguların % 60'ında BMZ'nda IgG, C3 ve bazen IgA birikimi saptanır. IIF olguların % 50'sinden azında pozitifdir.

Seyir ve Prognoz: Okular SP sıkıntı verici bir hastalıktır. Tedavi zor olup, olguların % 20-60'ında körlük gelişir. Ağızdaki ağrılı erozyonlar beslenmeyi etkiler. Larinks ve farinksteki stenoz hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir. Mukozal skar üzerinde yassı hücreli kanser gelişebilir.

Tedavi: Sistemik steroidler deri lezyonlarında özellikle etkilidir. Siklofosamid en etkili immunosuppressif ajandır. Sistemik steroidlerle birlikte azathioprine kullanılabilir. Dapson ve retinoidler etkili olabilir. Siklosporinin etkili olduğu olgular bildirilmiştir.

Topikal olarak steroidler ve siklosporin kullanılabilir. İntralezyonal triamsinolon asetonid enjeksiyonları denenebilir.

AKKİZ EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA

BMZ'nda tip VII kollajene karşı antikorlarla karakterize, skar bırakan, kronik büllü bir hastalıktır. Olguların yaklaşık yarısı noninflamatuvar tipte olup, klinik olarak porfiriya kutanea tardaya benzer. Fakat idrar ve serumda porfirin negatifdir. Özellikle güneş gören alanlarda büller gelişir ve bunlar iyileşirken yerlerinde milia oluşur. Diz, dirsek gibi basınca maruz kalan yerlerde de büller gelişir. Alopesi ve tırnak distrofileri gelişebilir.

İnflamatuvar tipte ise urtikarial lezyonlar, büyük gergin büller ve kaşıntı vardır. Bunlarda skar gelişim eğilimi azdır. Özellikle gövde ve ekstremitelerin fleksural yüzlerinde büller gelişir. Klinik olarak BP'e benzer, fakat tedavisi daha dirençlidir.

DİF muayenede perilezyonal deride BMZ'unda IgG birikimi saptanır. İmmun elektron mikroskopisinde birikim hem lamina densa hem de ankorin fibrillerde görülür. Kesin tanı salt-split skin incelemede konur. Akkiz EB'da antijen ayrışmanın tabanında, BP'de ise tavanındadır. Büllöz SLE'tan immunfloresan bulgularla ayırım yapmak zordur.

Hastalık kronik seyirli olup, tedavisi çok zor olabilir.

İnflamatuvar tipte 1 mg/kg/gün prednizolon ile tedaviye başlanır. Bu etkili olmazsa siklosporin 5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Diğer tedavi seçenekleri dapson, IVIG, kolşisin, günde 600-1200 mg vitamin E ve plazmaferezistir.

DERMATİTİS HERPETİFORMİS (Duhring Hastalığı)

Kronik, çok kaşıntılı, polimorfik lezyonları olan, dermal papillalarda granüller IgA birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle adolesan veya genç erişkinlik dönemlerinde başlar. Hastalık güçlü bir HLA predispozisyonu gösterir. Klasik patern HLA-A1 (% 75), HLA-B8 (% 88), HLA-DR3 (%95), HLA-DQA1/DQB1 (% 95) şeklindedir. Aynı HLA profili Celiac hastalığında da vardır ve d. herpetiformisli birçok hastada glüten enteropatisi vardır. Bu hastaların % 10'u GİS

semptomlarına, % 25'i malabsorpsiyon bulgularına, % 60-70'i ince barsak biyopsilerinde villuslarda atrofi ve lenfositik infiltrata sahiptirler. Hastalar glütenden zengin diyet yediklerinde hastalıklarında kötüleşmeyi fark edebilirler.

IgA yapısındaki oto antikorlar doku transglutaminazına, gliadine ve retiküline karşıdır. Retiküline karşı gelişen oto antikorlar düz kas endomisyumu ile de reaksiyon verirler.

Bu hastalarda diğer otoimmün hastalıklar daha sıktır. Bu olguların yaklaşık % 40'ında tiroid antimikrozomal antikorları vardır. Yarısından fazlasında gastrik parietal hücre antikorları vardır, gastrik atrofi ve hipoklorhidri sıktır. Sjögren snd., SLE, RA, dermatomyozit ve myastenia gravis ile birliktelik bildirilmiştir. Gastrointestinal lenfoma riski yüksektir.

Bu hastalar halojen tuzlara, özellikle KI'e karşı duyarlıdırlar. Aşırı iyot alınması hastalıkta alevlenmelere neden olabilir.

Ekstremitelerin özellikle ekstensör yüzlerinde ve diğer deri alanlarında simetrik yerleşimli, tekrarlayan ve kaşıntılı makül, papül, vezikül başta olmak üzere polimorf lezyonlar vardır. Tipik olgularda dizler, dirsekler, omuzlar, saçlı deri ve kalçalarda kaşıntılı eritematöz makül ve papüller gelişir. Urtikarial ve veziküller lezyonlar da vardır. Kaşıntı nedeniyle kurutlu erozyonlar ve ekskoriasyonlar vardır.

Histopatolojik olarak papiller mikroabseler ve subepidermal bül vardır. Bu abseler başlıca nötrofil içerirler.

DİF incelemede olguların yaklaşık % 90'ında dermal papillalarda granüler IgA birikimi vardır. Biyopsi aktif lezyon yoksa kalçadan, aktif lezyon varsa perilezyonal deriden yapılmalıdır.

Seyir ve Prognoz: Hastalık kronik seyirlidir. İntestinal lenfoma ve otoimmün hastalık riski nedeniyle hastalar izlenmelidir.

Linear IgA dermatozu, papüller urtiker, skabies ve atopik dermatitten ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Tedavi: Günlük 50-150 mg dapson ile tedaviye başlanır. Hastalık kontrol altına alınınca doz azaltılır ve uzun süre gūnaşırı 50 mg ile tedavi sürdürülür.

Dapson verilen hastalarda hematolojik, hepatik ve renal testler yapılmalıdır. G6PD eksikliğinde methemoglobinemi ve hemoliz gelişir. Periferik nöropati, lökopeni, agranülositozis, hepatit, kolestatik sarılık ve renal hasar gibi idiosynkratik reaksiyonlar nadirdir.

Dapson tolere edilmediğinde sulfapyridin 500-2000 mg/gün dozunda verilmelidir.

Glütensiz diyet verilmelidir.