



ARAŞTIRMA

Otoimmün Büllü Hastalıkların Spektrumu: 331 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi

Prof. Dr. Mukaddes Kavala¹, Doç. Dr. İlkin Zindancı², Doç. Dr. Zafer Türkoğlu³,
Yard. Doç. Dr. Emin Özlü⁴, Doç. Dr. Burçe Can Kuru², Dr. Mehmet Şimşek²

¹Kafkas Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul

⁴Düzce Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Düzce

Yazışma Adresi: Dr. Emin Özlü, Düzce Üniversitesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Düzce

E-posta: edermatolog@gmail.com

Özet

Otoimmün Büllü Hastalıkların Spektrumu: 331 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Otoimmün büllü hastalıklar deri ve mukozaları tutan, doku ve serumda hastalığa özgü hedef antijenlere karşı gelişen otoantikörler ile karakterize nadir görülen bir hastalık grubudur. Bu çalışmada, büllü hastalıklar polikliniğinde takip edilen hastalarda farklı otoimmün büllü hastalıkların sıklığı araştırıldı.

Gereçler ve Yöntem: Ocak 1995-Haziran 2013 yılları arasında otoimmün büllü hastalık tanısı alan toplam 331 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda tanı histopatolojik inceleme, direkt ve indirekt immüno Floresan yöntemler ile doğrulandı. Subepidermal otoimmün büllü hastalığı olanlarda salt-split immüno Floresan yöntemi kullanıldı.

Bulgular: En sık rastlanan otoimmün büllü hastalık pemfigus (% 59.5) idi. Bunu pemfigoid grubu (% 30.5), lineer Ig A hastalığı (% 3), akkiz epidermolizis büllöza (% 2.1), dermatitis herpetiformis (% 1.8), Hailey Hailey hastalığı (% 1.8) ve çocukluk çağı kronik büllöz dermatozu (% 1.2) izledi. Pemfigusun pemfigoide oranı 1.9/1 idi. Pemfigus grubunda ortalama hastalık başlangıç yaşı 55.6, pemfigoid grubunda 68.3 yıl; kadın/erkek oranı pemfigus grubunda 1.5/1, pemfigoid grubunda 1.4/1 olarak bulundu. Pemfigus grubunda pemfigus vulgaris (% 85.7) ilk sırada yer alırken; bunu pemfigus foliaceus (% 5.5), paraneoplastik pemfigus (% 3.5), pemfigus eritematozus (% 3), pemfigus herpetiformis (% 1.5) ve pemfigus vegetans (% 0.5) izledi. Pemfigoid grubunda en sık büllöz pemfigoid (% 89.9) görüldü. Pemfigus vulgarisin büllöz pemfigoide oranı 1.8/1 olarak bulundu.

Sonuç: Otoimmün büllü hastalıklar arasında pemfigus vulgarisin ilk sırada yer aldığı bunu büllöz pemfigoidin izlediği görüldü. Pemfigusun pemfigoide göre daha erken yaşlarda başladığı ve her iki hastalığın kadın cinsiyeti daha sık etkilediği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün büllü hastalıklar, pemfigus, pemfigoid, immüno Floresan

Kavala M, Zindancı İ, Türkoğlu Z, Özlü E, Can Kuru B, Şimşek M. Otoimmün büllü hastalıkların spektrumu: 331 Hastanın retrospektif değerlendirilmesi. Dermatoz 2017; 8 (4): dermatoz17084a1

Abstract

Spectrum of Autoimmune Bullous Diseases: Evaluation Of 331 Patients Retrospectively

Background: Autoimmune bullous diseases (ABDs) are a rare group of disorders that affect the skin and mucous membranes and characterized by antibodies against the specific antigens in the sera and tissue. In this study, the frequency of different autoimmune bullous diseases was investigated in patients who were followed up in our autoimmune bullous diseases outpatient clinic.

Methods: The 331 cases of ABDs seen during the period of January 1995 to June 2013 were studied retrospectively. The diagnosis in all cases was confirmed by histopathological examination, direct and indirect methods in immunofluorescence. The salt split technique of immunofluorescence was used in patients with subepidermal ABDs.

Results: Pemphigus was observed to be the most common ABD (59.5%), followed by pemphigoid (30.5%), linear Ig A bullous dermatosis (3%), epidermolysis bullosa acquisita (2.1%), dermatitis herpetiformis (1.8%), and Hailey Hailey disease (1.8%) and chronic bullous disease of childhood (1.2%). The ratio of pemphigus to pemphigoid was found to be 1.9/1. The mean age at diagnosis and female/male ratios were 55.6 years and 1.5/1, and 68.3 years and 1.4/1 for pemphigus and pemphigoid, respectively. In pemphigus group, pemphigus vulgaris was the most frequent type (85.7%), followed by pemphigus foliaceus (5.5%), paraneoplastic pemphigus (3.5%), pemphigus erythematous (3%), pemphigus herpetiformis (1.5%), pemphigus vegetans (0.5%). In the pemphigoid group, bullous pemphigoid was the most prevalent (89.9%). Pemphigus vulgaris/bullous pemphigoid ratio was found to be 1.8/1.

Conclusion: Pemphigus vulgaris was the most common ABD, followed by bullous pemphigoid. Pemphigus patients were observed to have a younger age of onset than pemphigoid patients. It was observed that both diseases affected female gender more frequently than males.

Keywords: Autoimmune bullous diseases, pemphigus, pemphigoid, immunofluorescence

Giriş

Otoimmün büllü hastalıklar (OBH) deri ve mukozaları tutan, doku ve serumda hastalığa özgü hedef antijenlere karşı gelişen otoantikörler ile karakterize, nadir görülen bir hastalık grubudur (1). Bül oluşumunun seviyesine bağlı olarak intraepidermal ve subepidermal büllöz hastalıklar olmak üzere iki ana gruba ayrılır (2). İntraepidermal bülle seyreden OBH'ları başlıca pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF), pemfigus vejetans (PVeg), pemfigus eritematosus (PE), paraneoplastik pemfigus (PnP), pemfigus herpetiformis (PH), IgA pemfigusu (IgAP) ve ilaca bağlı pemfigusu içeren pemfigus grubu hastalıklar oluşturur. Bu grupta hedef antijenler epidermiste keratinositler arasındaki adezyonu sağlayan desmogleinlerdir. Subepidermal bülle seyreden OBH'lar grubunu ise büllöz pemfigoid (BP), sikatriyel pemfigoid (SP), herpes gestasyonis (HG), akkiz epidermolizis büllöza (AEB), lineer IgA dermatozu (LIAD), l iken planus pemfigoides (LPP), çocukluk çağı kronik büllöz dermatozundan (ÇÇKBD) oluşan pemfigoid grubu hastalıklar ve dermatitis herpetiformis (DH) oluşturur. Hedef antijenler pemfigoid grubu OBH'da dermoepidermal bileşkede yer alırken, DH'de epidermal transglutaminazdır (1-5). Hailey –Hailey hastalığı (HH) ise otozomal dominant geçişli, erode büllerin özellikle intertrijinal alanlara yerleşmesi ile karakterize bir genodermatozdur (5).

Çalışmamızda hastanemiz büllü hastalıklar polikliniğinde takip edilen farklı OBH'ların görülme sıklığı ve hastaların demografik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Ocak 1995- Haziran 2013 yılları arasında OBH tanısı alan toplam 331 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya; tanısı klinik, histopatolojik ve immünofloresan incelemele ile doğrulanan hastalar dahil edildi. Hastalar pemfigus grubu, pemfigoid grubu ve diğerleri olmak üzere üç gruba ayrıldı. Histopatolojik olarak subepidermal bül, immünhistokimyasal incelemede IgG ve C3 birikimi ile karakterize BP, SP ve HG, pemfigoid grubu olarak nitelendirildi. Subepidermal bül oluşumu ile seyretmekle birlikte DH, LIAD, CCKBD, AEB hem çok daha

nadir görülmesi hem de immünglobulin birikimlerinde farklılıklar bulunması nedeni ile HH ile birlikte diğer OBH grubunda değerlendirildi.

Tüm hastaların demografik verileri ve tanıları kayıt edildi. Hastalıkların görülme sıklığı, yaş, cinsiyet dağılımı ve birbirlerine oranları değerlendirildi

Bulgular

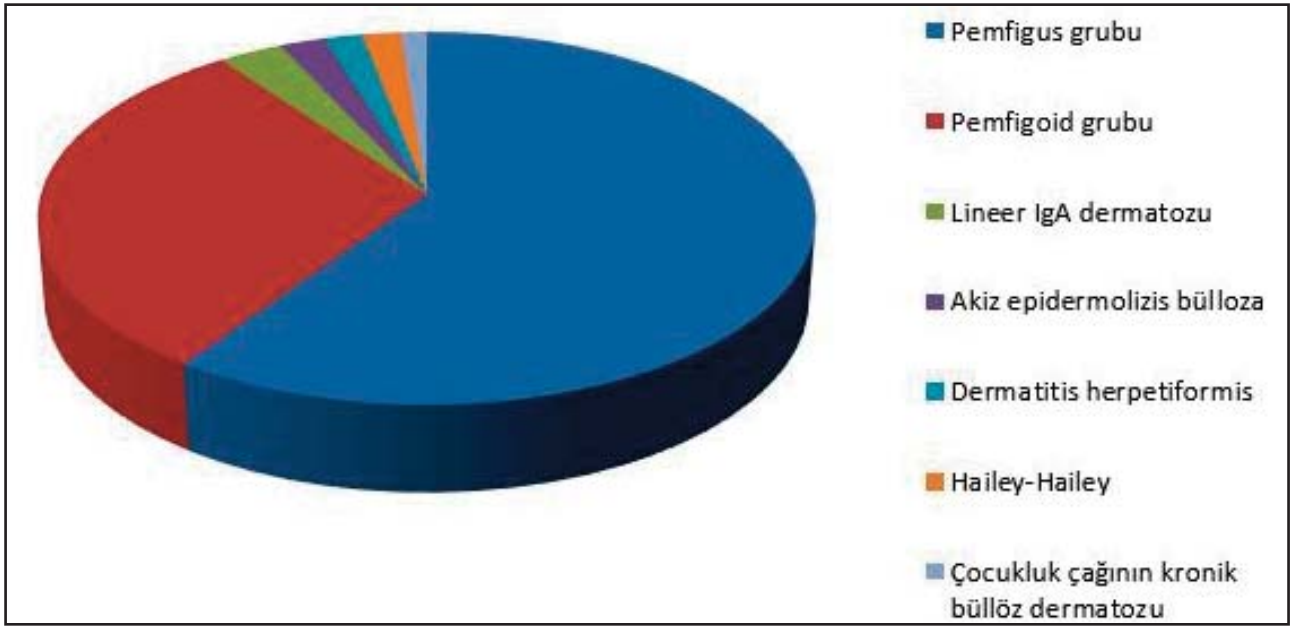
Toplam 331 hastanın 196'sı (%59.2) kadın, 135'i (%40.7) erkekti. Kadın/erkek oranı: 1.4/1 olarak bulundu. Tanı konduğu sırada tüm büllü hastalarda yaş ortalaması 58.6 olup, kadınlarda 57.9 ve erkeklerde 59.5 yıl olarak saptandı.

En sık rastalanan OBH, pemfigus grubu hastalıklar (%59.5) idi. Pemfigoid grubu OBH'lar ise %30.5 oranında görüldü. Hastalıklar bazında değerlendirildiğinde ise ilk sırada PV (%51)'in yer aldığı bunu BP (%27)'in izlediği görüldü. Diğer dermatozlara ise daha nadir olarak rastlandı ve sırasıyla şu oranlarda görüldü: PF (%3.3), LIAD (%3), SP (%2.4), AEB ve PnP (%2.1), DH, HH ve PE (%1.8) , ÇÇKBD (%1.2) , PH (%0.9) ve Pveg (%0.3). İlaça bağlı pemfigusa rastlanmadı (Resim 1).

OBH'ların en büyük çoğunluğunu oluşturan pemfigus grubunda 120 (%60.9) kadın, 77 (%39) erkek toplam 197 hasta mevcuttu. Pemfigus subtipleri değerlendirildiğinde en sık PV (%85.7) görüldü. Bunu PF (%5.5), PnP (%3.5), PE (%3), PH (%1.5) ve Pveg (%0.5) izledi (Resim 2). Bu grupta ortalama yaş 55.6 ve kadın/erkek oranı 1.5/1 olarak saptandı.

Pemfigoid grubunda 60 kadın ve 41 erkek toplam 101 hasta mevcuttu. Bu grupta en sık görülen hastalık BP (%89.1) idi ve bunu SP (%7.9) ve HG (%2.9) 'in izlediği görüldü. Hastalarda ortalama yaş 68.3 olup kadın/erkek oranı: 1.4/1 olarak bulundu. PV'in BP'e göre 1.8 kat fazla olduğu gözlemlendi.

OBH'ların cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında kadın/erkek oranının pemfigusta 1.5/1, pemfigoid grubunda 1.4/1 ve diğer OBH'da sırasıyla 1.5/1 olduğu bulundu ve çalışmamızda kadın hakimiyeti dikkat çekti.



Resim 1. Bilateral dizlerde ve bacaklarda ortasında keratotik tıkaç bulunan papüller

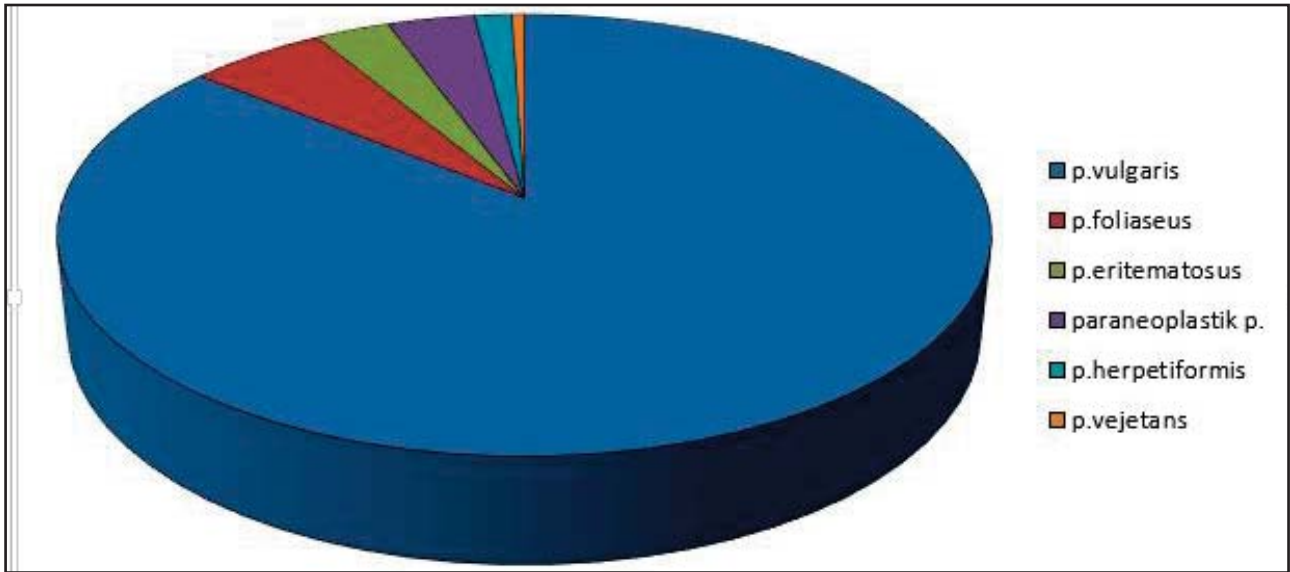
OBH polikliniğinde takip edilen tüm pemfigus, pemfigoid grubu ve diğer OBH'ların demografik verileri (Tablo 1)' de özetlenmiştir.

Tartışma

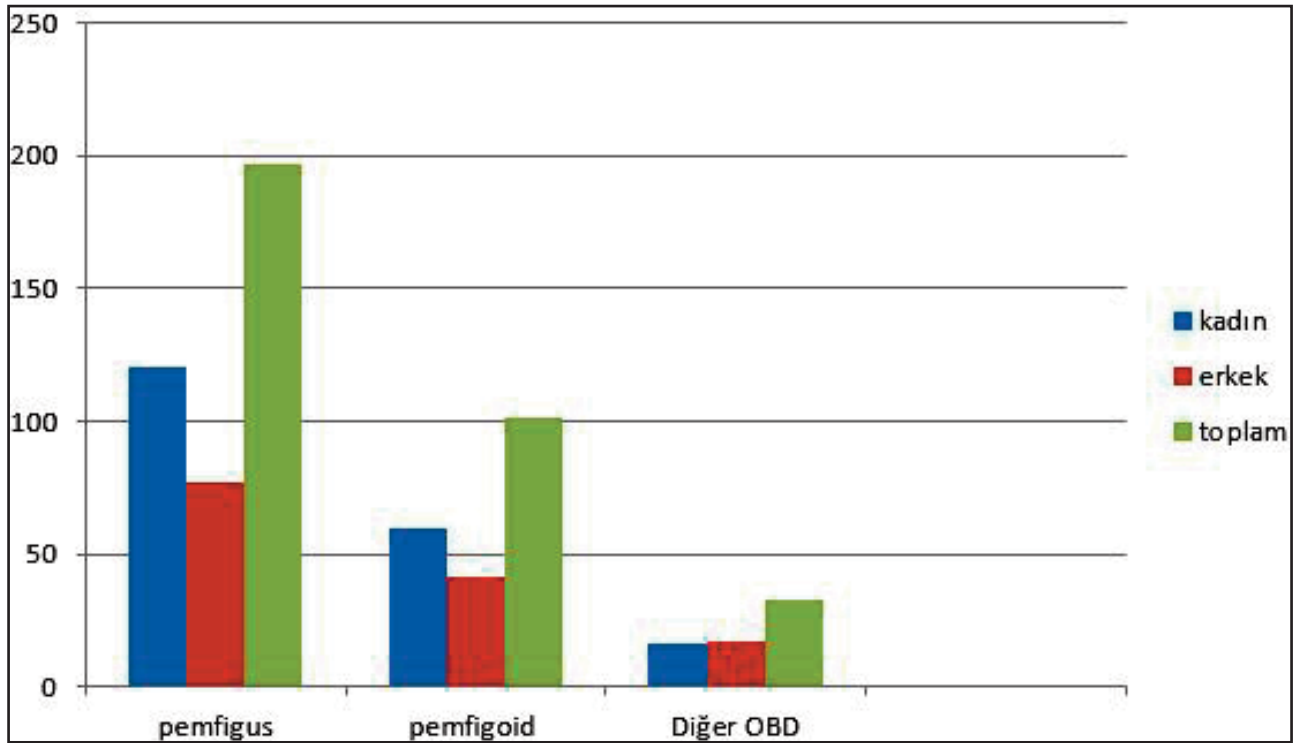
Kendilerine özgü otoantijenlerle karakterize OBH, dermatoloji kliniklerinde tanı, takip ve tedavi açısından önemli bir grubu oluştururlar. Demografik veriler her hastalık için ayrı ayrı bulunmakla birlikte

tüm OBH'ları içeren sayısal veriler ülkemizde az sayıdadır (4-7).

OBH'ların görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve etnisitelere göre değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda OBH içinde pemfigus grubu hastalıklar ve bu grup içinde de PV en sık görülen büllü dermatoz olarak karşımıza çıkmıştır. Literatürde de benzer şekilde PV en sık rastlanan OBH olarak görülmektedir. PV görülme oranı İran'da %81.2, ülkemizde ise %51.75 ve %37.6 olarak bildirilmiştir (4, 5, 8).



Resim 2. Pemfigus hastalarının subtiplerine göre dağılımı



Resim 3. Otoimmün büllöz dermatozlarda cinsiyet dağılımı

Bizim çalışmamızdaki %51'lik sonuç *Gül* ve ark.'larının çalışmasına benzer niteliktedir (4). İsviçre'de yapılan prospektif bir çalışmada ise BP (%83.3), pemfigus grubu hastalıklara göre daha sık saptanmış ve son 10 yılda BP insidansının 2-5 kat arttığı bildi-

rilmiştir (9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda BP oranı sırasıyla %27.7 ve %34.4 olarak bildirilmiştir (4,5). Bizim çalışmamızda saptadığımız %27.7'lik BP görülme oranı literatürde bildirilen oranların altında kalmıştır. *Marazza* ve ark.'nın bir ileri yaş has-

Tablo 1. OBH'nin görülme sıklığı, yaş dağılımı ve cinsiyet dağılımı

Otoimmün Büllöz Hastalıklar	Kadın	Ekek	Toplam	Görüne Oranı %	Ortalama yaş	Yaş sınırı	K/E oranı
Pemfigus grubu	120	77	197	59.5	58.9	17-96	1.5/1
P. vulgaris	102	67	169	51.	55.6	17-91	1.5/1
P. foliaceus	8	3	11	3.3	69.1	50-96	2.6/1
P. eritematosus	2	4	6	1.8	59	50-70	1/2
Paraneoplastik p.	5	2	7	2.1	58.8	32-73	2.5/1
P. herpetiformis	3	0	3	0.9	57	40-75	3/1
P. vejetans	0	1	1	0.3	54	54-54	0/1
Pemfigoid grubu	60	41	101	30.5	68.3	21-108	1.4/1
Büllöz pemfigoid	50	40	90	27.1	70.6	21-108	1.2/1
Sikatriyel pemfigoid	7	1	8	2.4	57.4	25-74	7/1
Herpes Gestasyones	3	0	3	0.9	33.6	30-39	3/1
Diğer	16	17	33	9.9	47.9	2-78	1/1.06
Lineer IgA Dermatozu	6	4	10	3	63.7	18-77	1.5/1
Akiz Epidermolizis Büllöza	3	4	7	2.1	68.4	48-78	1/1.3
Dermatitis Herpetiformis	3	3	6	1.8	51.1	38-77	1/1
Hailey-Hailey	2	4	6	1.8	49	28-66	1/2
ÇÇKBD	2	2	4	1.2	7.7	2-14	1/1
TOPLAM	196	135	331	100	58.6	17-108	1.4/1

talığı olan BP'i İsviçre'de daha fazla saptamaları, bu ülkede insan ömrünün daha uzun olması ile açıklanabilir.

Uzun ve ark. yaptıkları çalışmada PV insidansını Akdeniz bölgesinde her 100.000 kişide 0.24 olarak bildirmişler ve PV/BP görülme oranının 5.1/1 olarak saptamışlardır (7). İran'da yapılan çalışmada bu oran 6.9/1 olarak bildirilmiştir (8). Singapur'da yapılan bir çalışmada ise BP'in PV'e göre üç kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (10). Çalışmamızda ise PV/BP oranı 1.8 olarak bulunmuş ve Uzun ve ark. ve Daneshpazhoob ve ark. yaptıkları çalışmaları destekler nitelikte değerlendirilmiştir (7, 8). Ancak ülkemizde BP nadir görülmediğinden bu oran daha düşük kalmıştır.

Pemfigus daha çok 40-60 yaş arasında izlenmektedir (1,4). PV tanı yaşı ülkemizde çeşitli çalışmalarda 48.3, 43 ve 45.9 olarak bildirilmiştir (4-6). Çalışmamızda PV'de yaş ortalaması 55.6 saptanmış olup, PE hariç diğer pemfigus formlarında da %54 ile %58.9 arasında değiştiği görülmüştür. Bu durum literatürle uyumlu olmakla birlikte ülkemiz ortalamasından daha yüksek bulunmuştur.

BP daha çok 60-80 yaş arasında ortaya çıkar, bir ileri yaş hastalığı olarak bilinir (3). Bu yaş İran'da 59.4, ülkemizde Konya bölgesinde yapılan bir çalışmada 70 olarak bildirilmiştir (5,8). Bizim serimizde ise 70.6 bulunmuş olup literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Pemfigus grubu hastalıklar sıklıkla kadın ve erkekleri eşit tutar (1). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise bir kadın hakimiyeti söz konusudur (5,7). Çalışmamızın sonunda cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde HH ve ÇÇKBD'nda kadın erkek dağılımının eşit olduğu görüldü. PE, AEB ve HH de erkek cinsiyet, diğer OBH'da ise kadın cinsiyet hakimiyeti ön planda idi (Resim 3).

Diğer OBH'lardan LIAD çalışmamızda %3 oranında görüldü, literatürde bildirilen %0.5 değerinden yüksek olmakla birlikte nadir görülen bir

dermatoz olarak değerlendirildi (8). Serimizde SP, HG, ÇÇKBD hastalıklarının görülme oranları oldukça düşük bulundu. Bu durum hastaların bir kısmının kadın doğum, göz hastalıkları ve çocuk kliniklerine başvurmaları ve bu kliniklerce takip edilmeleri ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda OBH'lar içinde en sık rastlanan hastalığın PV olduğu ve bunu BP'in izlediği görülmüştür. Pemfigusun pemfigoide göre daha erken yaşta başladığı ve her iki hastalıkta da kadın cinsiyetinin daha sık etkilendiği saptanmıştır. Ülke genelinde OBH epidemiyolojik verilerini elde edebilmek için daha geniş seriler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Amagai M. Pemphigus. *Dermatology*. Ed Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP ve ark. 2. Baskı. Elsevier 2008; 417-429.
2. Küçükoglu R, Babuna G. Otoimmün büllöz hastalıkların klinik tanısı. *Türkderm* 2011; 45: 16-25.
3. Borradori L, Bernard P. Pemphigoid group. *Dermatology*. Ed Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP ve ark. 2. Baskı. Elsevier 2008; 431-445.
4. Gül Ü, Kılıç A, Çakmak SK ve ark. Otoimmün büllöz hastalıkların klinik ve demografik özellikleri: 85 hastanın retrospektif analizi. *Türkderm* 2014; 48: 7-12.
5. Daye M, Mevlitoğlu İ, Esener S. Konya ilinde büllöz hastalıklar: 93 olgu üzerine bir çalışma. *Türkderm* 2013; 47: 200-204.
6. Bozdağ K, Bilgin İ. Epidemiology of pemphigus in western region of Turkey. A study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 523-528.
7. Uzun S, Durdu M, Akman A ve ark. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 147: 523-528
8. Daneshpazhoob M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P, ve ark. Spectrum of autoimmune bullous disease in Iran: a 10 year review. *Int J Dermatol* 2012; 51: 35-41.
9. Marazza G1, Pham HC, Schärer L, ve ark. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 861-868.
10. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol* 2002; 147: 476-480.