



OLGU BİLDİRİSİ

Lineer IgA Büllöz Dermatozu ve Karsinoma Ex Pleomorfik Adenomun Birlikteliği

Yard. Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz¹, Yard. Doç. Dr. Gökür Özaydın Yavuz¹, Dr. Hülya Savaş¹,
Yard. Doç. Dr. Remzi Erten², Doç. Dr. Serap Güneş Bilgili¹

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Anabilim Dalı, Van

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Van

Yazışma Adresi: Dr. İbrahim Halil Yavuz, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Van

E-posta. ihaliyavuz@gmail.com

Özet

Lineer IgA Büllöz Dermatozu ve Karsinoma Ex Pleomorfik Adenomun Birlikteliği

Lineer IgA büllöz dermatozu subepidermal bül oluşumu ve dermoepidermal bileşkede lineer paternde IgA depolanması ile karakterize, nadir görülen otoimmün büllöz bir deri hastalığıdır. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, ilaçlar, gastrointestinal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar ve maligniteler ile ilişkisi bildirilmiştir. Lineer IgA büllöz dermatozu tanısı konulan 69 yaşındaki kadın hastada karsinoma ex pleomorfik adenom saptandı. Olgu Lineer IgA büllöz dermatozunun nadir görülmesi ve solid maligniteler ile nadir birlikteliğinden dolayı bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lineer IgA büllöz dermatozu, karsinoma ex pleomorfik adenom

Abstract

Linear IgA Bullous Dermatitis Associated with Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma

Linear IgA bullous dermatosis is a rare autoimmune bullous skin disease characterized by subepidermal bullae formation and IgA deposition in a linear pattern in the dermoepidermal compartment. Although the exact cause is unknown, the association with drugs, gastrointestinal diseases, autoimmune diseases, infections and malignancies has been reported. A 69-year-old woman with a diagnosis of linear IgA bullous dermatosis is diagnosed with carcinoma ex pleomorphic adenoma. We reported this case due to the rarity of linear IgA bullous dermatosis and its rare association with solid malignancies.

Keywords: Linear IgA bullous dermatosis, carcinoma ex pleomorphic adenoma

Giriş

Lineer IgA büllöz dermatozu (LAD) subepidermal bül oluşumu ve dermoepidermal bileşkede lineer paternde IgA depolanması ile karakterize, nadir görülen otoimmün büllöz bir deri hastalığıdır (1). Hastalık deri ve mukozaları tutar. Klinik olarak grup yapmış papül, ürtikeryal plak, vezikül veya büller izlenebilmekle birlikte farklı klinik görünümmler tanımlanmıştır (2). Lezyonlar tipik olarak ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde lokalizedir ve gövde çoğunlukla tutulmuştur. Hastalık idiyopatik görülebileceği gibi infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve en sık vankomisin olmak üzere çeşitli ilaçlar ile de ortaya çıkabilir (3,4).

Olgu

Altmış dokuz yaşında kadın hasta tüm vücutta yaygın içi su dolu kabarcık şeklinde kaşıntılı yara şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hikayesinden şikayetlerinin yaklaşık 2 ay önce gövdeden başlayıp bacaklara doğru yayıldığı, gittiği hekimler tarafından dermatit tanısı ile oral antihistaminik ve topikal kortikosteroid verildiği ancak tedaviden fayda görmediği öğrenildi. Özgeçmişinde diyabet (30 yıl), hipertansiyon (30 yıl), kalp yetmezliği (12 yıl), astım (6 yıl) ve 8 yıl önce geçirdiği pulmoner emboli öyküsü mevcuttu. Ayrıca hasta 12 yıl önce mikozis fungoides tanısı ile 6 yıl topikal steroid ve fotokemoterapi tedavisi almıştı. Son 6 yıldır tedavi almayan hasta remisyondaydı. Hasta diyabet için pioglitazon hidroklorür 15 mg, sitagliptin 100 mg, hipertansiyon için kandesartan + hidroklorotiyazid, doksazosin mesilat 4 mg, kalp yetmezliği ve geçirilmiş pulmoner emboli öyküsü için karvedilol 6.25 mg, asetilsalisilik asit 300



Resim 1. Karın bölgesinde bazılarının periferinde küçük veziküllerin olduğu eritemli plaklar



Resim 2. Ayak bileğinde üzerinde sağlam veziküller bulunan eritemli plak.

mg, isosorbit mononitrat 40 mg, trimetazidin hidroklorür 20 mg, furosemid 40 mg, bemiparin sodyum 10000 IU kullanılmaktaydı. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Dermatolojik muayenesinde karın bölgesinde daha yoğun olmak üzere gövde ön yüzde, uyluklarda, bacaklarda ve ayak dorsumlarında bazılarının üzerinde berrak, seröz içerebilen gergin vezikül ve büllerin olduğu polisiklik şekilli eritemli plaklar mevcuttu (**Resim 1,2**). Oral mukozada, sert damak üstünde birkaç adet intakt vezikül vardı.

Laboratuvar incelemesinde hemogram, kan biyokimyası, tam idrar tetkiki ve akciğer grafisi doğaldı. C-reaktif protein 16 mg/l (0-5 mg/l) ve sedimentasyon 28 mm/h (0-20 mm/h) yüksekti. Hastadan fotoğraf çekimi ve biyopsi için bilgilendirilmiş olur formu alındı. Ayak dorsumundaki sağlam vezikülden lezyonel ve perilezyonel olmak üzere alınan iki adet punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde lenfosit ve nötrofil ekzositozu, subepidermal ayrışma ve bu alanda fibrin birikimi, dermiste interstisyel ve perivasküler alanda lenfosit zengin nötrofillerin de eşlik ettiği hafif mikst iltihabi infiltrat görüldü (**Resim 3**). Perilezyonel derinin direkt immunfloresan incelemesinde dermoepidermal bileşkede bazal membran zonu (BMZ) boyunca 2 (+) lineer dizilimli IgA depolanması izlendi (**Resim 4**). IgM ve IgG, C3 birikimi yoktu. Bulgular lineer IgA büllöz dermatozu ile uyumlu olarak değerlendirildi.

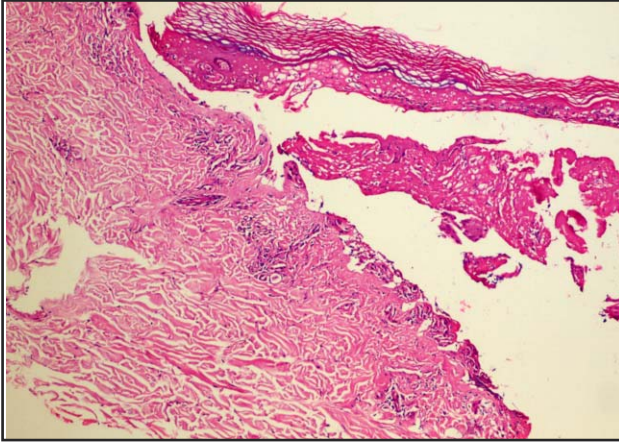
Hastanın 9 yıldır mevcut olan boğaz ağrısı şikayetinden dolayı dış merkezde yapılan boyun bilgisayarlı tomografide sol parotis inferiorunda 20x13 mm'lik lenf nodu saptanmıştı. KBB kliniği ile konsulte edilen hastadan girişimsel radyoloji tarafından ince iğne aspirasyon biyopsisi alındı ve biyopsi sonucu karsinoma ex plemorfik adenom (KxPA) ile uyumlu geldi. KBB kliniği tarafından hastaya komorbiditelerinden dolayı cerrahi planlanmadı, takip önerildi.

Klinik ve histopatolojik bulgular ile LAD tanısı konulan olgumuza dapson 100 mg/gün başlanması planlandı ancak ilaç temin edilene kadar kliniğimizde sistemik prednizolon 50 mg/gün ve topikal mometazon furoat krem başlandı. Hastaya prednizolon tedavisinden yaklaşık 20 gün sonra dapson 100 mg/gün başlandı ve prednizolon dozu kademeli olarak azaltılarak stoplandı. Hastaya dapson 100 mg/gün başlandıktan sonra yeni lezyon çıkışı olmadı ve takiplerde lezyonlarda belirgin iyileşme saptandı.

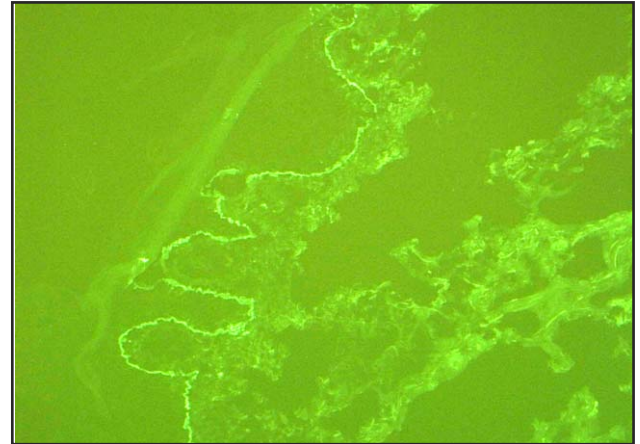
Tartışma

Lineer IgA büllöz dermatozu subepidermal bül oluşumu ve dermoepidermal bileşkede lineer paternde IgA depolanması ile karakterize, nadir görülen otoimmün büllöz bir hastalıktır (1). Hem erişkinleri hem de çocukları etkileyebilir. Çocuklarda görülen formu çocukluk çağının kronik büllöz hastalığı (ÇKBH) olarak da adlandırılır. LAD, erişkinlerde ortalama 60 yaşında ortaya çıkarken, çocukluk çağının kronik büllöz hastalığı genellikle 5 yaşından önce görülür (2). Hastalığın gerçek insidansı bilinmemekle birlikte Fransa'da yapılan bir araştırmada erişkinlerdeki sıklığı 0.13/250.000 olarak saptanmıştır. Bazı vaka serilerinde hafif bir kadın baskınlığı bildirilmiştir. Kadın-erkek oranı 1.6:1'dir (5). Olgumuz 69 yaşında kadın hastaydı.

LAD oldukça geniş bir klinik spektruma sahiptir. Hastalık deri ve mukozaları tutar. Başta dermatitis herpetiformis olmak üzere, akkiz epidermolizis büllöza, büllöz pemfigoid veya sikatrisyel pemfigoidi taklit eden klinik bulgularla seyredebilir. Eritemli



Resim 3. Fibrin ve nötrofillerin de eşlik ettiği subepidermal ayrışma (Hematoksilen-Eozin x100)



Resim 4. Bazal membran boyunca lineer IgA birikimi (İmmunfloresan IgA x200).

veya normal deri zemininde veya ürtikeryal plak üzerinde yerleşen ve "inci dizisi" olarak da adlandırılan, anüler veya herpetiform desenler oluşturan vezikülobüllöz lezyonlar, LAD için karakteristiktir. Ayrıca, sağlam deri zemininde yerleşen büyük gergin büller, kaşıntıya sekonder oluşan ekskoriyasyonlar ve hemorajik krutlar da görülebilir (3,4). Olgumuzda hem tipik deri tutulumu hem de oral mukoza tutulumu mevcuttu.

Hastalık idiyopatik olabileceği gibi, çeşitli faktörlerle de tetiklenebilir. Bunlar arasında infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve başta vankomisin olmak üzere çeşitli ilaçlar yer alır. Etiyolojide özellikle otoimmünite üzerinde durulmuştur. En sık saptanan hedef antijenler dermoepidermal bileşkede yer alan, 180 kDa'da büllöz pemfigoid antijeni-2 (BP180) olarak da bilinen kollajen tip XVII'nin 97-kDa (LADB97) ve 120-kDa'lık (LAD-1) bölümleridir (6). Vankomisin lineer IgA dermatozu ile ilişkili olduğu 17 olgu sunumu bildirilmiştir. Vankomisin bildirilen tüm nedensel ilaçlardan, literatürde en iyi kanıtlanmış ajandır. Diğer neden olan potansiyel ilaçlar amiodaron, ampisilin sodyum, kaptopril, sefamandol nafat, siklosporin, depo sülfonamid, diklofenak, glibenklamid, interferon gama ve inter

lökin 2, kontrastre iyot ajanları, lityum karbonat, penisilin sodyum, fenitoin sodyum, somatostatin, sulfametoksazol/trimetoprim, sülfizoksazol, moksifloksasin, amoksisilin-klavulanat ve vigabatrindir (7). Yakın zamanda infliksimaba bağlı LAD

gelişimi bildirilmiştir (8). Olgumuzun kullandığı ilaçlar arasında LAD etyolojisinde yer alan ilaçlar yoktu.

Deri lezyonlarının histopatolojisinde subepidermal bül oluşumu, nötrofiller ve daha az olarak eozinofiller ile mononükleer hücrelerden oluşan yüzeysel dermal infiltrat görülür. Direkt immunfloresan inceleme ise tanıda altın standart yöntemdir ve hastaların tamamında lineer IgA depolanması saptanır. Bazen IgA ile birlikte IG, IgM ve C3 depolanması da görülebilir (1,4). Dolaşan antiepidermal BMZ antikorları hastaların %50-60'ında tespit edilebilir (1). Hastamızda direkt immunfloresan incelemede bazal membran boyunca lineer tarzda IgA ile 2(+) boyanma izlendi. IG, IgM ve C3 ile birikim izlenmedi.

Ayrırcı tanıda büllöz pemfigoid, sikatrisyel pemfigoid, dermatitis herpetiformis, eritema multiforme, herpes simpleks, herpes zoster, impetigo, büllöz lupus eritematozus, pemfigus foliaceus ve pemfigus vulgaris düşünülmelidir. Bu hastalıklardan ayırımı direkt immunfloresan incelemede IgA'nın bazal membran boyunca lineer birikimi ve granüler depolanmanın olmamasıyla yapılır. Ürtikeryal zeminde büllerin görülmesi sebebiyle eritema multiforme ve büllöz SLE ile de ayrırcı tanı yapılmalıdır. Eritema multiformede spesifik direkt immunfloresan bulguları izlenmez. Büllöz SLE'de lineer ve granüler depolanma izlenir (4).

LAD'ın malignite ile ilişkisi olguların %5'inde bildirilmiştir (9). Özellikle Hodgkin lenfoma, non-

Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklar ve kronik lenfositik lösemi ile birlikteliği tanımlanmıştır. Aynı zamanda mesane karsinomu gibi solid organ tümörleri bildirilmiştir. Diğer ilişkili maligniteler polisitemiya vera, plazmositoma, multipl myelom, okuler melanom, özefagusun skuamöz hücreli karsinomu, meme, tiroid, kolon ve uterus karsinomları, ektrin karsinom, metastatik skuamöz hücreli karsinom ve metastatik hipernefromadır (9). Olgumuzda 12 yıl önce konulan mikozis fungoides tanısı mevcuttu. 6 yıl boyunca tedavi verilen hasta son 6 yıldır remisyondaydı.

Olguda ayrıca LAD gelişiminden önce klinik olarak bulgu vermeye başlayan ve LAD ile eş zamanlı tanı konulan KxPA saptandı. Pleomorfik adenom, tükürük bezi tümörleri arasında en sık rastlanılanıdır ve benign tümörler grubundadır. En sık parotis bezinde görülür ve ağrısız kitle şeklinde ortaya çıkar. Parotis yerleşimli olanların % 90'ı yüzeysel lob, % 10'u ise derin lob kaynaklıdır. Bu tümörlerde malign transformasyon nadir bir durumdur ve olguların % 3-4'ünde görülmektedir. KxPA olarak adlandırılan malign tip sıklıkla uzun süreli veya rekürrens durumlarında görülmektedir (10). KxPA, primer (de novo) veya rekürren benign pleomorfik adenom zemininde gelişen nadir bir tümördür. KxPA tüm tükürük bezi tümörlerinin % 3,6'sını, malign tükürük bezi tümörlerinin ise % 11,6'sını oluşturur. KxPA çoğunlukla 6. ve 7. dekatta ortaya çıkar ve kadınlarda biraz daha sık görülür. En sık parotis tükürük bezinden köken alır. KxPA'nın en önemli klinik özelliği, sıklıkla boyutu uzun süre büyümeyen asemptomatik sert kitlenin kısa süre içerisinde hızla büyümesidir. Ağrı genellikle neoplazmanın komşu yumuşak ve sert dokulara lokal olarak genişlemesinden kaynaklanır (11). Olgumuzda uzun yıllar süren boğaz ağrısı mevcut olup nadir görülen KxPA saptandı.

LAD ile inflamatuvar barsak hastalıklardan ülseratif kolitin (ÜK) ilişkisi iyi bilinmektedir fakat bildirilen olgu sayısı eksiktir. Bildirilen olgularda inflamatuvar barsak hastalıklarının, LAD gelişiminden önce görülmesi immunobüllöz deri hastalığının gelişimi ve kutanöz dokulara karşı immun yanıtın başlamasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (12, 13, 14). Ayrıca inflamatuvar barsak hastalıklarında oral ülser ve angüler keilit gibi nonspesifik bulgular

sık görülür. LAD seyrinde oral mukozal tutulumun da olması nedeni ile kesin tanı için mutlaka biyopsi yapılmalıdır.

LAD tedavisinde en çok kullanılan ajan dapsondur. Dapson 4,4 diamino-difenil sülfon türevidir. Dapson özellikle nötrofilik infiltrasyonun olduğu hastalıklarda çok etkilidir. Nötrofillerin kemoatraktanlara cevabını ve üretimini baskılar. Ayrıca nötrofilin LTB4 ile bağlanmasını ve LTB4'ün nötrofil kemo-taksisini inhibe eder. Dapsona karşı hipersensivitesi, kardiyopulmoner ve hematolojik hastalık riski olan ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bulunanlarda kullanılmamak gerekir. Erişkinlerde günlük 25-100 mg, çocuklarda 1-2 mg/kg dozunda kullanılır (4). Topikal veya sistemik steroid, tetrasiklin, nikotinamid, mikofenolat mofetil, IVIG, kolşisin, eritromisin, trimethoprim, interferon-alfa tedavide kullanılan diğer ajanlardır (4). Olgumuza önce prednizolon 50 mg ve topikal orta potent kortikosteroid başlanılıp yaklaşık 20 gün sonra dapson 100 mg/gün tedavisine geçildi. Hastanın takiplerinde lezyonlarda iyileşme izlendi.

Sonuç olarak LAD nadir de olsa solid organ tümörleri, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte görülebilir. Hastaların eşlik edebilecek malignite yönünden değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla olguyu sunmayı uygun gördük.

Kaynaklar

1. Yegin F, Vahaboğlu G, Ekşioğlu M, Durunay M, Arda N, Baydar DE ve ark. Lineer IgA büllöz dermatozu ve IgA nefropati birlikteliği. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 124-127.
2. Venning VA. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. Dermatol Clin 2011; 29: 453-458.
3. Borradori L, Bernard P. Vesiculobullous diseases: pemphigoid group. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2. Baskı. New York, Mosby Elsevier, 2008; 431-445.
4. Altunisik N, Sener S, Gencoglu Ş. Lineer IgA büllöz dermatozu: olgu sunumu. Medicine Science 2016; 5: 845-850.
5. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP ve ark. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol 1995; 131: 48-52.

6. Parker SRS, MacKelfresh J. Autoimmune blistering diseases in the elderly. *Clin Dermatol* 2011; 29: 69-79.
7. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Caeiro JP, Anhalt GJ. Clinical, demographic, and immunohistologic features of vancomycin-induced linear IgA bullous disease of the skin. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 1-8.
8. Hoffmann J, Hadaschik E, Enk A, Stremmel W, Gauss A. Linear IgA bullous dermatosis secondary to infliximab therapy in a patient with ulcerative colitis. *Dermatology* 2015; 231: 112-115.
9. Yhim HY, Kwon DH, Lee NR, Song EK, Yim CY, Kwak JY. Linear IgA bullous dermatosis following autologous PBSC transplantation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 156-158.
10. Okuyucu Ş, Kocatürk S, Han Ü, Köybaşıoğlu F, Arıkök AT, Yıldırım A. Karsinoma ex - pleomorfik adenom: olgu sunumu. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 35-38.
11. Antony J, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a comprehensive review of clinical, pathological and molecular data. *Head Neck Pathol* 2012; 6: 1-9.
12. Watchorn RE, Ma S, Gulmann C, Keogan M, O'Kane M. Linear IgA disease associated with ulcerative colitis: the role of surgery. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 327-329.
13. Sotiriou MC, Foo CW, Scholes CT, Zone JJ. Immunobullous disease and ulcerative colitis: a case series of six patients. *Br J Dermatol* 2015; 173: 792-796.
14. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 5655-5667.