

## TÜRKDERM

**Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi**  
**Yıl:2002 Cilt:36 Sayı:1**

### **Sistemik Steroide Yanıt Vermeyen Bir Pemfigoid Gestasyonu Olgusunda Plazmaferezin Etkinliği**

Seydo Homan\*, Soner Uzun\*, Nil Banu Kılıç\*\*, Ayşe Akman\*,  
Hamdi R. Memişoğlu\*, Y.Gül Denli\*

\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

\*\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi Sorumlusu, Adana

#### **Özet**

Pemfigoid gestasyonu (PG) büllöz pemfigoidin klinik ve histopatolojik özelliklerini gösteren bir gebelik dermatozudur. Eritemli-ürtikeryal zeminde grup oluşturmaya eğilimli, anüler ve sirsine dizilim gösteren vezikülobüllöz ve target benzeri lezyonlar ile karakterizedir. Tedavisinde prednizolon 40-60 mg/gün genellikle yeterli olduğu halde şiddetli olgularda immünosüpresifler, dapson ve plazmaferez de kullanılabilir. Bu raporda şiddetli klinik seyir gösteren ve sistemik kortikosteroidlere yanıt vermeyen, postpartum gelişmiş şiddetli bir PG olgusunda plazmaferezin etkinliği değerlendirilmiş, bu yöntemin güvenilir ve etkili bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pemfigoid gestasyonu, herpes gestasyonu, plazmaferez

Homan S, Uzun S, Kılıç NB, Akman A, Memişoğlu RH, Denli YG. Sistemik steroidlere yanıt vermeyen bir pemfigoid gestasyonu olgusunda plazmaferezin etkinliği. TÜRKDERM 2002; 36: 44-47.

#### **Summary**

Pemphigoid gestationis (PG) is a pregnancy dermatosis which has clinical and histopathological characteristics of bullous pemphigoid. The lesions which occur during PG have a tendency to make annular, vesiculobullous groups on erythematous-urticarial bases. Although 40-60 mg/day prednisolone treatment is mostly enough to suppress the new blister formation, in severe cases immunosuppressive drugs, dapsone and plasmapheresis are needed. In this report, the efficiency of plasmapheresis is evaluated in a case with postpartum PG who had severe clinical manifestations and did not respond to high dose systemic corticosteroid treatment. We stressed that plasmapheresis could be a safe and effective method as alternatively in the treatment of severe PG.

Key Words: Pemphigoid gestationis, herpes gestationis, plasmapheresis

Homan S, Uzun S, Kılıç NB, Akman A, Memişoğlu RH, Denli YG. The efficiency of plasmapheresis in a case with pemphigoid gestationis resistant to systemic corticotherapy. TÜRKDERM 2002; 36: 44-47.

Pemfigoid gestasyones (PG) büllöz pemfigoidin klinik ve histopatolojik özelliklerini gösteren bir gebelik dermatozudur. Nadir görülen bu tablonun sıklığı 1/50000 olarak verilmektedir1.

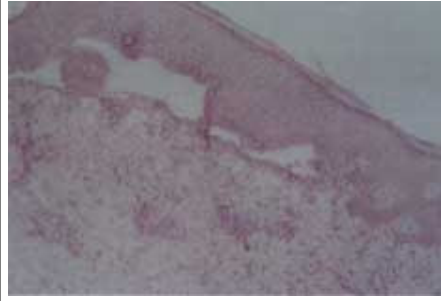
## **Olgu**

26 yaşında kadın olgu doğumdan 1 gün sonra başlayan şiddetli kaşıntı, kızarıklık ve içi su dolu kabarcıklar şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Olgunun ilk gebeliği ve ilk doğumu olduğu, doğumunun genel anestezi altında sezeryan ile gerçekleştiği, gebeliği döneminde ve yaşamının herhangi bir döneminde benzer bulgular ile seyreden bir deri hastalığı geçirmediği belirlendi. Hastanın anamnezinde ürtikeryal plaklar şeklinde başlayan lezyonların önce ayak bileklerinde ortaya çıktığı, daha sonra gövdesine, yüz, baş, kol ve bacaklarına yayıldığı ve zamanla bu eritematöz plakların olduğu yerlerde ve çevrelerinde vezikülobüllöz lezyonlar geliştiği öğrenildi. Yenidoğanda ise annesindeki benzer herhangi bir lezyon gözlenmemiştir. Kliniğimize başvurmadan önce olguya yaklaşık 10 gün süreyle sistemik olarak 48 mg/gün metilprednizolon tedavisi uygulanmış. Bu tedaviye yanıt alınamaması üzerine kliniğimize başvuran ve hospitalize edilen hastanın öz geçmişinde herhangi bir özellik yoktu, ancak soy geçmişinde babasında diabetes mellitus mevcuttu. Sistemik muayenesi doğal olarak saptanırken, yapılan dermatolojik muayenede; saçlı derisinde üzeri krutlarla kaplı ve sulantılı yaygın erozyonlar, oral mukozasında kenarlarında büll artıkları bulunan erozyonlar ve intakt hemorajik büller, yüz, gövde, ekstremitelerde ve özellikle göbek etrafında yaygın olarak tabanı eritemli anüler ve sirsine dizilim gösteren, grup yapmış, yer yer hemorajik vezikülobüllöz, yer yer target benzeri lezyonlar saptandı (şekil 1). Olgunun rutin yapılan laboratuvar incelemelerinde; 200-410 mg/dl arasında değişen açlık kan şekeri değerleri, demir eksikliği anemisi ve 10.400-21.000 arasında değişen lökositöz değerleri, deri sürüntü kültürlerinde; staphylococcus aureus, acinetobacter baumannii, pseudomonas aeruginosa, enterococcus cloaca, kan kültürlerinde; staphylococcus epidermidis, acinetobacter baumannii bakterileri saptandı. Mevcut klinik özellikleri ile PG düşünülen olgudan klinik tanıyı doğrulamak için büllü kapsayacak şekilde perilezyonel insizyonel biyopsi alındı. Alınan örneğin hematoksilen-eozinle yapılan rutin histopatolojik incelemesinde; subepidermal ayrışma ve büll formasyonu, büllün içerisinde, etrafında ve perivasküler alanlarda eozinofilik lökositlerden zengin mikstipte iltihabi hücre infiltrasyonu, ayrışmanın etrafında epidermal eozinofilik spongiyozis ve özellikle papiller dermiste ödem gözlemlendi (şekil 2). Perilezyonel deriye ve hasta serumuna uygulanan immünofloresan (İF) tetkiklerinde; direkt İF'da bazal membran zonunda (BMZ) homojen ve lineer paternde C3 birikimi (şekil 3), yine BMZ'da lineer IgG ve IgA birikimleri saptandı. Direkt salt-split İF testinde ise ayrışmanın hem tavanında, hem de tabanında BMZ'u boyunca lineer depolanmalar tespit edildi. İndirekt İF ile antikor titrasyonu 1/80 idi. PG kesin tanısı konan 55 kg ağırlığındaki olguya 48 mg/gün metilprednizolon başlandı. Yaklaşık 1 ay süreyle uygulanan sistemik kortikoterapiye yanıt alınamadı ve yeni büll çıkışı baskılanamadı. Buna ilaveten yüksek doz kortikosteroid nedeniyle manifest hale gelen latent diabetinin insülin tedavisine rağmen regüle edilememesi, yaygın deri enfeksiyonunun gelişmesi ve kan kültürlerinde üreme saptanması üzerine bu tedavi kesildi. Deri enfeksiyonu ve sepsis tablosu vankomisin (2 gr/gün) ve amikasin (1 gr/gün) kombinasyonu ile tedavi edildi. Olguyu steroid ve immünosüpresyonun söz konusu yan etkilerinden korumak için plazmaferez tedavisi uygun görüldü. Bu tedaviye dramatik sayılabilecek bir hızda yanıt veren olguda, yeni lezyon çıkışı yaklaşık 1

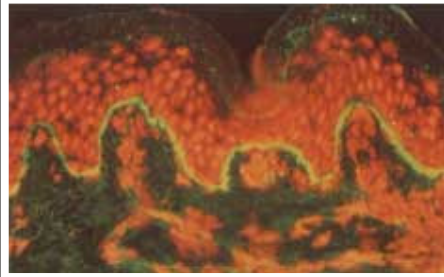
hafta içerisinde baskılandı. Plazmaferez tedavisi sırasında çok şiddetli olmamakla beraber, rekürrensler gözlenmesi ve olgunun sepsis tablosunun da düzelmesi üzerine 2.5 mg/kg/gün azatiyoprin mevcut tedaviye ilave edildi. Hastalığın aktivasyonunun tamamen baskılanması ile her iki tedavi de sonlandırıldı. Hastanın halen adet dönemlerinde ortaya çıkan ve topikal kortikosteroid tedavisine yanıt veren birkaç adet grupe, eritematöz papüller şeklinde nüks lezyonları gözlenmektedir.



Şekil1: Olgunun tedaviöncesi görünümü; tüm vücudukaplayan eritematöz plaklar intakt büller ve geniş erode alanlar



Şekil 2: Subepidermal bül, spongiyozis ve üst dermiste lenfoezinofilik infiltrasyon (H-E\*150)



Şekil 3: Direkt İFde bazal membran boyunca lineer C3 depolanması



Şekil4: Olgunun tedavisonrası görünümü

## Tartışma

PG en çok gebeliğin ikinci trimesterinde görülmesine rağmen, gebeliğin herhangi bir zamanında ve postpartum dönemde de görülebilen şiddetli kaşıntılı, polimorfizm gösteren büllü bir hastalıktır<sup>2,3</sup>. Etiyolojisinde renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, over hipofonksiyonu, Rh faktörüne karşı otoimmünizasyon, viral toksemi, hormonlara karşı aşırı duyarlılık ileri sürülmüştür<sup>3</sup>. Hemidesmosomal yerleşimli 180 kD'luk büllöz pemfigoid antijenine karşı gelişen otoantikolar hastalığın patogenezinde önemli rol oynar<sup>4</sup>. Olayın her gebelikte yinelenmesi, oral kontraseptif kullanımı ve menstruasyon sonrası alevlenmeler göstermesi hormonların etiyojideki rolünü düşündürmektedir<sup>3,4</sup>. Ayrıca bu hastalık mol hidatiform, trofoblastik hastalık ve koryokarsinoma ile asosiye olabilmektedir<sup>3,5</sup>. Lezyonel, perilezyonel ve sağlam deriden alınan biyopsi örneklerinin direkt İF incelemesinde; BMZ'da C3 ve IgG birikimi, serumda da HG faktör adı verilen komplemanı fikse eden anti BMZ IgG'nin gösterilmesi patogeneizde bazı immünolojik faktörlerin de rol aldığını düşündürmektedir<sup>2,3,4</sup>. PG'in primer lezyonları genellikle eritemli, ürtikeryal zeminde gelişen papüloveziküler lezyonlardır. Target lezyonlar, plaklar, anüler görünümde ödemli papüller görülebilir. Hastalık çok kaşıntılı olduğundan çok sayıda krut ve ekzoriyasyon görülmektedir<sup>3</sup>. Olguların çoğunda doğuma yakın tablo hafiflemeyle beraber, doğum sonrası alevlenme de gözlenmektedir<sup>3,5</sup>. Genellikle postpartum 1-2 ay içinde spontan olarak düzelmeye olmaktadır. Az sayıda olguda tablo remisyon ve hecmelerle yıllarca devam etmektedir. Hastaların çoğunda tablo sonraki gebeliklerde de tekrarlamaktadır. Bu yinelenmeler daha erken ortaya çıktıkları gibi daha da ağır bir seyir göstermektedirler. PG'li annelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve prematürite riski yüksek bulunmuştur<sup>3,4</sup>.

Histopatolojik olarak; subepidermal bül, epidermiste ve dermal papillalarda ödemle beraber, perivasküler miks tipte iltihabi hücre infiltrasyonu, epidermiste spongiyozis, dermal papilla uçlarındaki hücrelerde fokal nekroz saptanabilmektedir<sup>3,4,5</sup>.

Tedavide hafif olgularda mümkün olduğunca sistemik tedaviden kaçınılır. Islak pansuman, antihistaminikler, topikal kortikosteroidler genellikle yeterlidir. Büllöz evre başladıktan sonra sistemik kortikosteroid başlanmalıdır<sup>4</sup>.

Genellikle ağır olgularda bile 20-40 mg/gün prednizolon yeterli olabilmektedir. Doğumda ve menstruasyon dönemlerinde ataklar görüldüğü için sistemik kortikosteroid dozu artırılabilir<sup>4</sup>. ACTH, dapson, piridoksin, azatiyoprin, plazmaferez uygulanabilen diğer tedavilerdir. Dapsonun bebekte hemolitik anemi riski ve teratojenite yaratabilmesi, immünoşüpresiflerin ise yine teratojenite nedeniyle gebelerde kullanılması kontrendikedir<sup>5</sup>.

Plazmaferez, anne ve bebeği sistemik ilaçların yan etkilerinden kurtaran, riski az, hızlı iyileşme sağlayabilen basit bir yöntemdir<sup>2</sup>. çok şiddetli vakalarda kullanılabilir<sup>5</sup>. Otoimmün bir çok hastalığın tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır<sup>6</sup>. Tan Lim ve Bystry'nin pemfigus vulgarisli 11 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada plazmaferezin prednizon, siklofosamid veya azatiyoprin ile kombinasyonunun tek başına immünoşüpresif tedaviden daha etkili olduğunu ifade etmişlerdir<sup>6</sup>.

Plazmaferez, damardan çekilen kanın plazmasının şekilli elemanlardan ayrılarak damar dışına çıkartılması ve yerine aynı miktarda 'exchange' solüsyonunun

verilmesidir. 'Exchange' edilen plazmanın yerine albumin, taze donmuş plazma ve sodyum ihtiva eden sıvılar verilebilir. İşlem tamamlandıktan sonra plazmadan uzaklaştırılmak istenen komponent (immünoglobulin, immün kompleks vb.) başlangıç değerinin %35'ine düşer. İşlemin tekrarı hastalığa ve hastalığın şiddetine göre değişir. Plazmaferez bakteriyel sepsis ve rebound gibi birkaç ciddi yan etki riski dışında genel olarak güvenilir bir yöntemdir<sup>7</sup>. Rebound fenomeni, plazmaferezden sonra otoantikörlerin ve immün komplekslerin reaktif olarak dolaşıma aşırı miktarda karışması sonucu meydana gelen ve klinik belirtilerde alevlenme ile karakterize bir tablodur<sup>8</sup>.

Olgumuz yaygın bül ve erozyona bağlı olarak elektrolit imbalansı riski altında olduğundan taze donmuş plazma, human albumine tercih edildi. Hastanın boy ve kilosu her seans ölçülerek uzaklaştırılacak ve replase edilecek plazma miktarı tespit edildi. Hastanın kan grubu, uygulama öncesi ve sonrası indirekt İF ile immünoglobulin titresi, WBC, Hb, HTC, PLT, PTZ, fibrinojen, total protein, albumin, kalsiyum, IgG, IgA, IgM değerleri karşılaştırıldı. Uygulama sonrası IgG titresi, Hb, HTC parametrelerinde azalma saptanırken, diğer parametrelerde bir değişiklik olmadı. Plazma exchange sonrası tekrar biyopsi alındı ve direkt İF ile BMZ'da IgG, C3 birikimlerinde belirgin azalma saptandı.

## Sonuç

Olgu plazmaferez tedavisine dramatik sayılabilecek bir hızda yanıt verdi. Yeni lezyon çıkışı yaklaşık 1 hafta içinde baskılandı (şekil 4). Her ne kadar olgumuzda da olduğu gibi rekürrensler gözlenebilir ve bir immünoşüpresif ajan ile kombine edilme ihtiyacı doğabilir ise de; plazmaferez, özellikle şiddetli olgularda kısa sürede ve komplikasyonsuz olarak remisyon sağlayabildiği için PG'de iyi bir tedavi seçeneği olabilir.

## Kaynaklar

1. Chen SH, Chopra K, Evans TY, Raimer SS: Herpes gestationis in a mother and child. J Am Acad Dermatol 1999; 40:847-49.
2. Van de Wiel A, Hart H CH, Flinterman J, Kerckhaert JAM, Du Boeuf J A, Imhof JW: Plasma exchange in herpes gestationis. Br Med J 1980; 281: 1041-42.
3. Işçimen A: Gebelik ve Deri. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 1994; 471- 482.
4. Katz SI: Epidermis: disorders of epidermal cohesion-vesicular and bullous disorders. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et al. 5th edition. Newyork, Mc Graw-Hill 1999; 631-728.
5. Wojnarowska F, Eady RAJ, Burge SM: Bullous eruptions. Textbook of Dermatology. Ed. RH Champion, JL Burton, DA Burns, SM Breathnach. 6th edition. London, Blackwell Science 1998; 1817-1897.
6. J Bohn, S Jonsson, R Holst: Successful treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with a combination of plasma exchange and cyclophosphamide. Br J Dermatol 1999; 141: 536-540.
7. Mc Cullough J: Transfusion Medicine. Newyork, Mc Graw-Hill, 1998; 453-478.
7. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M; Blood Transfusion Clinical in Medicine. 10th edition, London, Blackwell Science, 1997; 1-36