

# Otoimmün Büllöz Hastalıkların Klinik Tanısı

## The Clinical Diagnosis of Autoimmune Bullous Diseases

Rıfkiye Küçüköğlü, Goncagül Babuna

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Otoimmün büllöz hastalıkların tanısı, henüz immunolojik tetkikler mevcut değilken klinik ve histopatolojik yöntemlerle konulmaktaydı. Ancak immünolojinin gelişmesiyle hastalıkların klinik özellikleri değişirse de sınıflamaları değişmiştir. Buna göre pemfigus grubu hastalıklar içinde pemfigus vulgaris, pemfigus vegetans, pemfigus foliaceus, pemfigus eritematozus, endemik pemfigus, IgA pemfigusu, pemfigus herpetiformis, paraneoplastik pemfigus ve ilaca bağlı pemfigus yer almaktadır. Subepidermal büllöz hastalıklar; pemfigoid grubu hastalıklar, edinsel epidermolizis büllöza, dermatitis herpetiformis ve lineer IgA dermatozu olarak sınıflandırılmış olup bunlardan pemfigoid grubu içinde büllöz pemfigoid, çocukluk çağıının büllöz pemfigoidi, lokalize büllöz pemfigoid, ilaca bağlı pemfigoid, anti p200 pemfigoid, gestasyonel pemfigoid, pemfigoid nodularis ve sikatrisyel pemfigoid yer almaktadır.

Bu yazıda, otoimmün büllöz hastalıkların klinik özellikleri, yukarıdaki sınıflamaya göre anlatılmıştır. (*Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 1: 16-25*)

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün büllöz hastalıklar, pemfigus, pemfigoid, edinsel epidermolizis büllöza, dermatitis herpetiformis, lineer IgA dermatozu, klinik tanı

### Summary

The autoimmune bullous diseases were diagnosed on the clinical and histopathological basis, before the introduction of the immunological assays. However, not the clinical features, but the classification of the diseases has recently changed during the immunological development. According to this new classification, pemphigus group diseases include, pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans, pemphigus foliaceus, pemphigus erythematosus, endemic pemphigus, IgA pemphigus, pemphigus herpetiformis, paraneoplastic pemphigus, and drug-induced pemphigus. The subepidermal bullous diseases are classified as pemphigoid group diseases, epidermolysis bullosa acquisita, dermatitis herpetiformis, and linear IgA bullous dermatosis. The pemphigoid-group diseases consist of bullous pemphigoid, childhood bullous pemphigoid, localised bullous pemphigoid, drug-induced pemphigoid, anti p200 pemphigoid, pemphigoid gestationes, pemphigoid nodularis, and cicatricial pemphigoid.

In this review, the clinical features of the autoimmune bullous diseases are discussed according to the above mentioned classification. (*Turkderm 2010; 45 Suppl 1: 16-25*)

**Key Words:** Autoimmune bullous diseases, pemphigus, pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, dermatitis herpetiformis, linear IgA bullous dermatosis, clinical diagnosis

### Pemfigus Grubu Hastalıklar

Pemfigusun derin ve yüzeysel formları arasındaki farklılıklar, antijenlerin eksprese edildikleri anatomik bölgeler ve otoantikör profili ile ilişkilidir. Lezyonlar, antijen dağılımının en yoğun olduğu saçlı deri, yüz ve üst

gövdede daha sık, alt ekstremitelerde daha nadir yerleşim göstermektedir<sup>1,2</sup>.

Tavanı ince olan gevşek büller ve veziküller basıya oldukça dayanıksız olup travmalara bağlı olarak kolaylıkla yırtılarak erozyonlara ve yer yer erozyonların üzerini örten krutlanmalara dönüşmektedirler.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Rıfkiye Küçüköğlü, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye E-posta: rsarica@istanbul.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

Akantolizin klinik karşılığı olan Nikolsky belirtisi intraepidermal büllü hastalıklar ile subepidermal büllü hastalıkların klinik olarak birbirinden ayrılmasına yardımcı olmaktadır. Nikolsky belirtisi, başta pemfigus olmak üzere toksik epidermal nekroliz ve stafilokokal haşlanmış deri sendromu gibi intraepidermal büllü hastalıklarda pozitif iken büllöz pemfigoid gibi subepidermal büllü hastalıklarda negatiftir. Büll çatısından veya kenarındaki büll artığından yukarıya doğru çekildiğinde, deri boyunca sıyrılabilmesi ya da kenarındaki normal görünümü deriye burgu biçiminde bastırıldığında erozyon oluşması marjinal Nikolsky belirtisi; büll veya erozyondan uzaktaki normal görünümü deriye burgu biçiminde bir bası uygulandığında erozyon oluşması ise direkt Nikolsky belirtisi olarak bilinmektedir. Marjinal Nikolsky belirtisi yüksek bir sensitiviteye, direkt Nikolsky belirtisi düşük sensitivite fakat oldukça yüksek bir spesifiteye sahiptir. Uzun ve arkadaşları marjinal Nikolsky bulgusunun sensitivitesini %69, spesifitesini %94, direkt Nikolsky bulgusunun ise sensitivitesini %38, spesifitesini %100 olarak saptamışlardır<sup>3</sup>. Hastaların yaklaşık yarısında saptanabilen direkt Nikolsky belirtisi, pemfigus tanısını neredeyse kesin olarak koydurmaktadır. Prognostik değeri de olan Nikolsky belirtisinin tedavi sürecinde negatifleşmesi remisyonun işareti sayılırken tedavi sonrası pozitifleşmesi ise klinik olarak bir nüksün habercisi olabilmektedir<sup>1,3</sup>.

## Pemfigus Vulgaris

Pemfigus vulgariste (PV), oral mukoza genellikle ilk ve en sık tutulan bölgedir. Yayınlarda lezyonların %60-82 oranında ilk olarak oral mukozadan başladığı bildirilmiştir. Mukozalarda birden fazla, yüzeysel, düzensiz sınırlı, ağrılı, kendiliğinden iyileşmeyen ülserler görülür (Resim 1). Bazen erozyon veya ülserasyonların kenarında büll artığı görülebilirken sağlam büll görülmesi nadirdir<sup>2,4,5</sup>. Farinks, larinks ve özofagus mukozalarının tutulumu odinofaji, disfaji, ses kısıklığına, nazal mukoza tutulumu nazal konjesyon, mukoz burun akıntısı, epistaksise yol açabilmektedir. Beslenmenin bozulması kilo kaybı ile sonuçlanabilmektedir<sup>2,6,7</sup>. Ayrıca konjonktiva, üretra, rektum ve genital



Resim 1. Pemfigus vulgaris

mukozalarda da erozyon ve ülserasyonlar görülebilir<sup>2,7,8</sup>. Oral mukoza dışı mukoza tutulumunun sanıldığından daha sık olduğu düşünülmektedir. Hale ve arkadaşları nazal ve laringeal lezyonların PV'li hastalarda yaklaşık %49 oranında saptanabildiğini belirtmişlerdir<sup>6</sup>. Bazı olgularda sınırlı mukoza ve deri tutulumunun gözlenebilmesi ve topikal steroid tedavisi ile lezyonların gerileyebilmesi nedeniyle hastalığın başlangıç bulguları ile kesin tanı konulması arasındaki sürenin nadiren 7 yıla kadar uzayabileceği bildirilmiştir<sup>9</sup>. Kliniğin oral mukoza ile sınırlı kaldığı hastalarda tanının gecikmesine sık rastlanması nedeniyle, bir aydan uzun süredir iyileşmeyen, özellikle birden çok oral ülserin varlığında pemfigus vulgaris akla gelmelidir<sup>1,2,4</sup>.

PV'in olağan klinik seyri ilk olarak oral mukozada oluşan lezyonlar daha sonra 4-8 ay arasında değişebilen bir süre içerisinde deride görülürler<sup>4</sup>. PV'nin %7 ile %24 arasında değişen oranlarda eroziv deskvamatif gingivostomatit tablosu şeklinde oral mukozaya sınırlı kalarak deride lezyon oluşturmadan devam ettiği bildirilmiştir<sup>4,9,10</sup>. Hastaların %6,4'ü ile %47,7'si arasında değişen oranlarda ise hastalığın mukoza tutulumu yapmadan sadece deri lezyonları ile seyrettiği gösterilmiştir<sup>8,11,12,13</sup>. Lezyonlar normal görünümü, bazen de eritemli deride, birkaç günde kolayca patlayıp açılarak yüzeysel erozyonlar oluşturan, içi berrak bir sıvı ile dolu gevşek büller şeklinde başlar<sup>2</sup>. Derinin her yerinde görülebilmekle birlikte lezyonlar antijen dağılımı ile uyumlu olarak en sık sağlıklı deri, sırt, gövdenin üst kısmı ve yüzde oluşurlar<sup>2</sup>. Lezyonlar gövdenin iç ve merkezi kısımlarında yan kısımlardan daha sık görülme eğilimindedir<sup>12</sup>. Burun ve yanak derisi gibi belirli bölgeleri özellikle etkileyip sadece bu alanlara sınırlı kalabilmektedirler<sup>14</sup>. PV'de %40'a varan oranlarda tırnak tutulumu görülmektedir. En yaygın tırnak tutulumu kronik paronişi ve onikomadezistir<sup>15,16</sup>. Paronişi pemfigusun ilk bulgusu veya hastalığın alevlenme belirtisi bile olabilmektedir<sup>17</sup>.

Tedavisiz hastalarda büll ve erozyonlar çevreye doğru yayılıp genişleyerek, tıpkı yanıklarda olduğu gibi ölümle sonuçlanan ciddi infeksiyonlar ve/veya metabolik bozukluklara yol açabilirler. Sistemik kortikosteroidlerin tedavide kullanılmadığı dönemlerde PV'li hastaların yaklaşık %75'i bir yıl içerisinde kaybedilmekteydi. Günümüzde gelişmiş tanı yöntemleri ve uygun tedavi yaklaşımları ile çok şiddetli formlarda bile, kötüye gidişi durdurmak ve klinik seyri tersine çevirmek mümkün olabilmektedir. Tedavi ile PV lezyonları genellikle sikatris bırakmadan ancak lezyon bölgesinde geçici postinflamatuvar hiperpigmentasyonla iyileşirler<sup>2</sup>.

## Pemfigus Vejetans

Pemfigus vejetans (PVej), verrüköz ve papillomatöz vejetasyonlara dönüşme eğiliminde olan büll ve püstüllerle karakterize olup PV'nin daha az agresif bir klinik varyantıdır<sup>1,2,5</sup>. Lezyonlar tipik olarak aksilla, inguinal bölge ve meme altı gibi kıvrım yerlerinde lokalizedir. Sağlıklı deri, yüz ve mukozalarda da lezyonlar görülebilmektedir<sup>18</sup>. Gevşek büll ya da püstül olarak başlayan lezyonlar zamanla vejetatif plaklara dönüşürler. Dilde serebriform morfolojik değişiklikler gözlenebilir. Neu-

mann tipi ve Hallopeau tipi olmak üzere iki klinik formu vardır. Daha şiddetli bir klinik seyir gösteren Neumann tipinde yaygın olabilen vejetan kitleler, Hallopeau tipinde lokalize olma eğilimindedir. Oral mukoza tutulumu Hallopeau tipinde oldukça nadirdir. Lezyonlar sekonder infeksiyonun da eklenmesiyle tedaviye oldukça dirençli olabilmektedirler<sup>1,2,19,20</sup>.

### Pemfigus Foliaseus

Pemfigusun yüzeysel formudur. Pemfigus foliaseusta (PF) akan-tolizin subkorneal alanda veya stratum granulosum tabakasında olması nedeniyle klinik olarak sağlam bül görmek mümkün olmamaktadır. Hastalık yüz, saçlı deri, gövdenin üst kısmı gibi seboreik bölgelerde sınırlı olma eğiliminde olan skuamli ve krutlu erozyonlar ile karakterizedir (Resim 2). Deri lezyonlarına kaşıntı, yanma, ağrı şikayetleri eşlik edebilir. Şiddetli olgularda lezyonlar birleşip tüm deriye yayılarak ekfoliyatif eritrodermi tablosuna dönüşebilirler. Dsg1'in oral mukozada daha az sayıda bulunması nedeniyle bu formda PV'nin aksine mukoza tutulumu oldukça nadirdir<sup>1,2,4</sup>.

PF'nin, pemfigus eritematozus ve fogo selvagem olmak üzere iki klinik varyantı bulunmaktadır.

### Pemfigus Eritematozus (Seneur-Usher Sendromu)

Pemfigus eritematozus (PE) PF'nin daha selim seyirli olan lokalize bir varyantıdır. 1925 yılında Seneur ve Usher tarafından lupus eritematozusun bazı klinik ve immünolojik özelliklerini de içeren, pemfigusun farklı bir tipi olarak tanımlanmıştır. Güneş gören yerlerde özellikle yüz ve gövdenin üst kısmında, keskin sınırlı eritemli skuamli plaklarla karakterizedir<sup>1,2</sup>.

Lezyonlar lupus eritematozusta olduğu gibi yüzde kelebek şeklinde bir dağılım gösterebilirler. PE'li hastaların %30'unda düşük titrasyonda ANA pozitifliği gözlenirken %80'inde lupus bant testi pozitifliği saptanması ve direkt immünofloresan (DIF) incelemede intersellüler alanda IgG ve C3 depolanmasına ilaveten özellikle güneş gören bölgelerden alınan biyopsilerde dermoepidermal bileşkede granüler immünoreaktan birikiminin



Resim 2. Pemfigus foliaseus

de eşlik etmesi PE'nin pemfigus ile lupus arasında bir geçiş sendromu olabileceğini düşündürmektedir<sup>1,5</sup>. PE ve lupus birlikteliği ise az sayıda hastada bildirilmiştir<sup>1,2,21</sup>.

### Fogo Selvagem (Endemik Pemfigus, Brezilya Pemfigus Foliaseusu)

PF ile klinik, histopatolojik ve immünolojik özellikleri aynı olan, Güney Amerika başta olmak üzere dünyanın belli tropikal kırsal bölgelerinde endemik olarak görülebilen, sıklıkla genç erişkinlerin etkilendiği bir formdur<sup>1,2</sup>.

### IgA Pemfigusu

İlk olarak 1982 yılında Wallach ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Klinik olarak normal ya da eritemli deride vezikülöpüstüller erüpsiyonla karakterize olup adını intersellüler aralıkta depolanan immunglobulin tipinden almaktadır. Vezikülöpüstüller anüler ve sirsine dizilim eğiliminde olup lezyonların ortası krutludur. Lezyonlar kıvrım bölgeleri, gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yerleşme eğilimindedir. Mukoza tutulumu nadirdir<sup>21,22</sup>. Subkorneal püstüller dermatoz ve intraepidermal nötrofilik tip olmak üzere iki alt formu tanımlanmıştır. İntraepidermal nötrofilik tip IgA pemfigusunda püstüllerin "ayçiçeği" konfigürasyonu göstermesi tipiktir. IgA pemfigusunda pruritus hastaların günlük yaşamlarını etkileyen önemli bir semptomdur<sup>21,23,24</sup>. Azizlerli ve arkadaşları tarafından Türk literatüründeki ilk vaka 1993'te bildirilmiştir<sup>25</sup>.

### Pemfigus Herpetiformis

Pemfigus herpetiformis (PH), dermatitis herpetiformisin kliniğine ve pemfigusun immünolojik özelliklerine sahip olan bir pemfigus varyantıdır. Kliniği eritematöz ürtikeryal plaklar, inflamatuvar papüller ve herpetiform paternli veziküller ile ortaya çıkmaktadır. Şiddetli pruritus sık rastlanan bir semptomdur. Mukoza tutulumu nadiren görülebilmektedir. Klinik olarak dermatitis herpetiformis, büllöz pemfigoid, lineer IgA dermatozu, PF başta olmak üzere birçok büllü hastalığı taklit edebilmektedir<sup>21,23</sup>.

### Paraneoplastik Pemfigus

Anhalt ve arkadaşları tarafından 1990 yılında beş hastada klinik, histopatolojik ve immünolojik özellikler ile eşlik eden neoplaziler ortaya konulmuş ve tablo, paraneoplastik pemfigus (PNP) olarak adlandırılmıştır<sup>26</sup>. Klinik tablo oldukça değişkendir. Sıklıkla şiddetli, ağrılı ve tedaviye dirençli oral lezyonlar ile başlar. Dudakların hemorajik krutlu erozyon ve ülserasyon gösteren görünümü tipiktir. Farinks, larinks, ösofagus, konjonktiva, nazal ve genital bölge mukozalarının tutulumuna pemfigusun diğer formlarından daha sık rastlanmaktadır<sup>27</sup>. Hastalarda %30-40 oranında bronşiyal epitelin akantolizi sonucu gelişen pulmoner hasar, infeksiyonların da eklenmesiyle fatal seyredebilmektedir<sup>28</sup>. Deri lezyonları oldukça polimorf görünümde olup genellikle büller, erozyonlar ve hedef tahtası benzeri lez-

yonlarla ortaya çıkmaktadır. Büllöz pemfigoid ya da eritema multiforme de görülen gergin büller ve hedef tahtası görünümünde lezyonların yanısıra likenoid erüpsiyon, veya graft versus host hastalığı benzeri bir döküntü de görülebilmektedir. Palmoplantar bölgede yerleşen büller ve likenoid lezyonlar, bu bölgeyi nadiren tutan PV'den ayırmada önemli bir ipucudur. Kronik likenoid erüpsiyonu olan hastalarda ise sıklıkla ağrılı, ülseratif paronışiyal lezyonlar görülebilmektedir<sup>23</sup>.

PNP'de malin ya da selim olabilen neoplazi üçte iki olguda deri tutulumundan önce, üçte bir olguda ise deri tutulumundan sonra saptanmaktadır. Bu sebeple PNP şüphesi olan olgularda toraks, abdomen ve pelvisin bilgisayarlı tomografi incelemesi yapılmalıdır<sup>23</sup>. Eşlik eden neoplaziler başta non-Hodgkin lenfoma olmak üzere KLL, Castleman hastalığı ve Waldenström makroglobulinemisi gibi lenfoproliferatif hastalıklardır. Nadiren de sarkom, karsinom (akciğer ve hepatoselüler), timoma gibi solid, lenfoid olmayan organ neoplazileri görülebilmektedir<sup>29</sup>.

Camisa ve Helm, 1993 yılında PNP'de neoplazinin tam remisyona girdikten sonra bile mukokutanöz lezyonların devam edebilmesine dayanarak "neoplazi nedenli pemfigus" adını kullanmayı tercih etmişler ve bu pemfigus varyantı için tanı kriterleri geliştirmiştir. Buna göre tanı için 3 majör veya 2 majör ve 2 minör kriter gerekmektedir<sup>30</sup> (Tablo 1).

PNP eşlik eden neoplazinin tedavisine rağmen hastaların büyük çoğunluğunda progresif bir klinik seyir göstererek sıklıkla fatal seyretmektedir<sup>31,32</sup>.

## İlaça Bağlı Pemfigus

Klinik ve laboratuvar özellikleri idyopatik pemfigus ile aynı olan pemfigusun iyi tanımlanmış bir varyantıdır. 1950'lerin başlarında penisilin tedavisini takiben, 1960'lı yıllarda da Wilson hastalarında penisilamin kullanımı sonrasında aktive olan pemfigus olguları bildirilmiştir<sup>33</sup>. Pemfigusu başlatan ya da alevlendiren ilaçların büyük çoğunluğu penisilamin, kaptopril, busilamin, tiyopronin gibi tiyol ilaçlardır. Tiyol ilaçlar ile aylar içinde, non-tiyol ilaçlarla ise haftalar içinde başlayan klinik tablo, başlangıcında yaygın ürtikeryal ya da morbiliform tipte ilaç erüpsiyonu benzeri bir döküntü ile ortaya çıkmaktadır<sup>33,34</sup>. Tiyol ilaçlar nedeniyle gelişen pemfigus hastaların üçte ikisinde klinik olarak PF'e benzer, non-tiyol ilaçlar ise oral mukoza tutulumu yaparak PV tipine benzer tablolar oluşturmaktadır<sup>33</sup>. Şüpheli ilacın kesilmesi ile tiyol ilaçlara bağlı pemfigusta

%40 ile %50 oranında, non-tiyol ilaçlara bağlı pemfigusta ise %15 oranında spontan iyileşme gözlenmektedir<sup>22,34</sup>.

## Pemfigoid Grubu Hastalıklar

### Büllöz Pemfigoid

Klasik büllöz pemfigoid (BP), normal deri üstünde ve/veya eritemli ürtikeryal plaklar üzerinde büyük, gergin büller ve kaşıntı ile seyredir<sup>35-37</sup>. Büller genellikle şeffaf sıvı ile doludur ancak bazen hemorajik de olabilir. Büllerde pemfigus vulgaristen farklı olarak Nikolsky fenomeni gözlenmez<sup>37</sup>.

Lezyonlar değişken büyüklükte olup, gruplaşma ve simetrik olma eğiliminde değildir. Koltuk altı, kasık, dirsek bükümü gibi fleksural yüzeylerde görülme eğilimi vardır<sup>35,36,37</sup>. İyileşirken skar bırakmaz ancak postlezyonel pigmentasyon değişiklikleri ve milia oluşumu görülebilir<sup>36</sup>. Hastalığın prodromal dönemi non-büllöz, nonspesifik bulgularla seyredebilir; hafiften şiddetli dereceye varabilen kaşıntı, ekzematöz, kaşıntılı papüller veya ürtikeryal lezyonlar şeklinde haftalar, aylar sürebilir<sup>35,38</sup>. Mukozal lezyonlar klasik BP'li hastaların %10-30'unda oluşur<sup>35,37</sup>. Mukozal tutulum çoğunlukla oral mukozayı kapsar<sup>36</sup>. Göz, burun, farenks, özofagus ve anogenital bölge mukozası nadiren etkilenir<sup>37</sup>.

Klasik BP lezyonlarının yanı sıra lokalize BP, veziküler BP, polimorfik BP, palmoplantar bölgede dishidroziform BP, dermatitis herpetiformis benzeri BP, prurigo nodularis benzeri ve eritrodermik BP de tanımlanmıştır<sup>38-43</sup>. Bunların dışında yakın zamanda tanımlanan anti-p200 pemfigoid, anti-p105 pemfigoid ve anti-p450 pemfigoid olguları da bulunmaktadır<sup>44,45</sup>.

### Prodromal veya Erken Evre BP

Prodromal veya erken evre BP ilk olarak 1985 yılında Asbrink ve Hovmark<sup>46</sup> tarafından tanımlanmış olup, bül veya vezikül olmaksızın yaygın pruritus, yaygın ürtikeryal plaklar, eritemli plaklar, prurigo nodularis tipi lezyonlar veya eritrodermi ile seyreden olgular bildirilmiştir. Prodromal BP ile ilgili değişik yorumlar vardır. Klasik BP'in erken evresi mi yoksa ayrı bir antite mi olduğuna dair çelişkiler devam etmektedir<sup>39</sup>.

### Veziküler BP

Veziküler BP, ilk kez multipl vezikülleri olan ve atipik dermatitis herpetiformis düşünülen bir olgunun 1976'da Bean ve arkadaşla-

**Tablo 1. Camisa ve Helm tarafından PNP tanısı için önerilen tanı kriterleri<sup>30</sup>**

#### Majör kriterler

- Polimorfik kutanöz döküntü
- Eşlik eden internal neoplazi
- Serumda spesifik immunopresipitasyon paterni

#### Minör kriterler

- Histolojik olarak akantolizin gösterilmesi
- DİF incelemede IgG ve C3 ile intersellüler ve bazal membranda depolanma
- Substrat olarak sıçan mesanesinin kullanıldığı indirekt immunfloresan (İİF) incelemede intersellüler depolanma (desmoplakin antikorları)

rı<sup>40</sup> tarafından bildirilmesiyle tanımlanmıştır. Klinik olarak bu tip BP'de skar oluşumu gözlenmemiş, hafif lökositoz ve eosinofili gözlenmiş, immunoblot analizde ise 230 kDa, 180 kDa, 97 kDa ve 45 kDa ağırlığında proteinlere karşı dolaşan antikolar saptanmış, tedavide metilprednizolon ve minosikline hızlı yanıt alınmıştır. Geyer ve arkadaşları<sup>47</sup> ise, varisella enfeksiyonunu taklit eden yaygın veziküllerle seyreden 16 yaşında bir çocuk olgu bildirmişlerdir.

### Çocukluk Çağının Büllöz Pemfigoidi

Çocukluk çağının büllöz pemfigoidi ilk olarak 1970 yılında Be-an ve arkadaşları<sup>48</sup> tarafından tanımlanmıştır. Nemeth ve arkadaşları<sup>49</sup> çocukluk çağının büllöz pemfigoidi tanısı koymak için bazı kriterler önermişlerdir.

- 1- On sekiz yaş altında,
- 2- Klinik olarak gergin büllerin görünümü,
- 3- Histopatolojik incelemede eosinofil ile birlikte subepidermal ayrışma saptanması,
- 4- Direkt immunfloresan incelemede bazal membranda lineer IgG ve C3 pozitifliği ya da indirekt immunfloresan incelemede dolaşan antikoların tespit edilmesi.

Çocuklardaki BP'nin klinik insidansı bilinmemektedir. BP erişkinlerde kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülürken, çocuklarda, kız çocukları daha sık etkilenmektedir.

Klinik olarak da bazı farklılıklar göstermektedir;

- Bir yaş altında yüz, avuç içi, ayak tabanı sık tutulurken daha büyük çocuklarda bu bölgeler nadiren etkilenmektedir,
- Yeni doğanda genital bölge tutulumu nadir görülürken daha büyük çocukların %50'sinde görülür ve çoğunlukla kız çocuklarında ve genital bölgeyle sınırlı olabilmektedir<sup>50</sup>.

Yayınlarda karma aşı (tetanoz, difteri, boğmaca ve polio) ve hepatit aşısı sonrası 24 saat ile 1 hafta arasında büllöz lezyonlar geliştiği bildirilmiştir<sup>51-53</sup>. Bir hastada tedavi ile tüm lezyonlarda iyileşme sağlandıktan ve aynı aşular ile 2. doz aşılamadan sonra tekrar büllöz lezyonlar oluşmuştur<sup>51</sup>.

### Lokalize BP

Lezyonlar nadiren lokalize kalabilmektedir; pretibial bölgede, parali olmuştur ekstremitede, palmoplantar bölgede<sup>54</sup>, radyasyona maruz kalmış deride<sup>55</sup>, stoma çevresinde<sup>56</sup> görülebilmektedir.

### İlaça Bağlı Pemfigoid

Bazı hastalarda sistemik ilaç kullanımı pemfigoid gelişimini tetikleyebilir. İlaçlarla uyarılan pemfigoidin klinik, histopatolojik, immunopatolojik özellikleri idiyopatik form ile benzerdir<sup>35,57</sup>. Klinik görünümü değişkenlik gösterebilmekte, klasik BP'de olduğu gibi eritemli ürtikeryal plaklar üzerinde büyük, sağlam, gergin büllerin yanı sıra ekskoriyasyon, eritema multiforme benzeri, eritemsiz az sayıda büller şeklinde de görülebilmek<sup>35,58</sup>. Akut ve kronik olarak iki tipi bulunmaktadır. Akut tip, tedavi ile veya tedavisiz, sorumlu olduğu düşünülen ilacın kesilmesinden sonra spontan olarak gerilemekte ve nüks olmaktadır. Kronik tip ise klasik BP özelliklerini taşımaktadır<sup>58-60</sup>.

### Anti p200 Pemfigoid

Anti p200 pemfigoid Zillikens ve arkadaşları<sup>61</sup> tarafından 1996'da tanımlanan subepidermal büllü bir hastalıktır. 1M NaCl ile ayrıştırılan derinin immunfloresan incelemesinde dermal tarafta IgG otoantikolarının varlığı ve aynı zamanda bu otoantikoların immunoblot analizinde 200 kDa ağırlığındaki yeni bir antijenle reaktivitesi gözlenmiştir. Bazı hastalarda otoantikoların hem dermal hem de epidermal bölgede olduğu görülmüş, bu hastaların serumundan yapılan immunoblot analizde sadece p200 değil BP180 ve BP230'a karşı da reaktivite saptanmıştır<sup>62</sup>.

Anti-p200 pemfigoidin klinik görünümü nonspesifiktir. Büllöz pemfigoide, lineer IgA dermatozuna, dermatitis herpetiformise veya akiz epidermolizis büllözaya benzeyebilir<sup>62,63</sup>. Büllöz pemfigoide benzer tipi en yaygın görülenidir. Kaşıntılı ürtikeryal papül ve plaklar sıklıkla gövde ve ekstremitelerde görülür. Dermatitis herpetiformise benzer tipte ekstansör bölgelerde kaşıntılı papülo-veziküller görülür. Hastaların %20'sinde mukozal tutulum da görülebilir. İyileşirken sikatris bırakmaz ancak milia oluşumu izlenebilir<sup>62</sup>.

### Pemfigoid Gestasyones

Pemfigoid gestasyones gebelikte meydana gelen özel bir BP tipidir. Hastalık gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterinde, bazen de doğum sonrasında başlayabilir. Büller iyileşirken skar bırakmaz ancak postinflamatuar değişiklikler ve nadiren milia oluşumu ile seyredebilir. Postinflamatuar değişiklikler hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon şeklinde olabilir<sup>35,37</sup>. Eritem periumbilikal ve abdominal bölgede başlar ve vücudun tamamına yayılır. Pruritik papüller ve ürtikeryal lezyonları vezikül ve büll oluşumu takip eder.

### Pemfigoid Nodularis

1981 yılında Yung ve arkadaşları<sup>43</sup> tarafından tanımlanmıştır. Nadir görülen, hem prurigo nodularis benzeri lezyonlar hem de pemfigoid benzeri büllerin bir arada görüldüğü olgular olabileceği gibi büller olmaksızın sadece prurigo nodularis benzeri lezyonlarla seyreden olgular da bildirilmiştir. Büllerin ve nodüler lezyonların yanındaki sağlam deriden alınan biyopsilerin immunfloresan incelemesinde bazal tabaka boyunca lineer IgG ve C3 birikimi saptanmıştır<sup>43</sup>.

### Sikatrisyel Pemfigoid

Sikatrisyel pemfigoid (SP) özellikle mukozaları, bazen deriyi de tutabilen kronik büllü bir hastalıktır. Sıklıkla oral mukoza ve konjonktivada tutulum görülür, ancak nazal mukoza, larinks, farinks, özofagus, penis, vulva, vajina ve anüste de yerleşebilir. Hastaların %85'inde yalnızca oral kavitede yerleşen büller, sıklıkla jinjiva, yanak ve damakta gözlenirse de dil ve dudaklarda da ortaya çıkabilir<sup>64</sup>.

Oral mukoza tutulumu, en sık eroziv gingivitis şeklinde erozyonlar veya küçük sağlam büller şeklinde görülür. Periodon-

tal bağların hasarı sonucu diş kayıpları, damakta ağrılı kronik erozyonlar, uvula ve tonsiller bölgede yapışıklıklar gözlenebilir. İyileşen lezyonların yerinde beyaz, retiküler çizgi lenmeler kalır<sup>65</sup>.

Konjonktiva tutulumu da sık görülür ve bazen körlükle sonuçlanabilir. Unilateral olarak başlayan hastalık, olguların çoğunda her iki gözü de tutmuştur. Oküler SP, nonspesifik konjunktivit şeklinde başlar; yanma, akıntı, yabancı cisim hissi veya hassasiyet subjektif bulgulardır. Alevlenme ve remisyonlarla seyreden hastalıkta konjonktival fibroz gelişir. Kronik inflamasyon sonucu gelişen skar dokusu bulbar ve palpebral yüzeyler arasında simblefaron denilen yapışıklığa neden olur<sup>66</sup>. Nazofaringeal tutulum, ülserasyonlara, epistaksise ve havayolu daralmasına; farinks tutulumu disfajiye, larinks tutulumu seste kabalaşmaya, ses kaybına, hatta hayatı tehdit eden stenozaya neden olabilir<sup>67</sup>. Özofagus tutulumu genellikle asemptomatik seyrederek, ancak bazı olgularda striktür ve stenozaya bağlı disfaji ve kilo kaybı gelişebilir.

Genital ve anal mukozaya tutulumu nadirdir. Kadın hastalarda atrofik skarlar vagina ağzında, erkeklerde ise sünnet derisi ile glans penis arasında görülür. Anal tutulum ise anüste daralma ile sonlanabilir.

Deri tutulumuna SP'li hastaların %25-30'unda raslanır. Sağlı deri, boyun, yüz veya gövdenin üst bölümünde yerleşen eritemli plaklar üstünde ortaya çıkan büller ve erozyonlar daha sonra atrofik skarlara dönüşür. Yayılım ve sayıları genellikle sınırlıdır. SP'nin Brunsting-Perry pemfigoidi denilen tipinde, baş ve boyunda az sayıda deri lezyonları bulunur ve mukozaya tutulumu az veya hiç yoktur. Sağlı deride skarlara bağlı sikatriyel alopesi görülür<sup>68</sup>.

## Edinsel Epidermolizis Büllöza

Edinsel epidermolizis büllöza (EEB), nadir görülen, kronik otoimmün büllöz bir hastalık olup, edinsel olarak ortaya çıkar<sup>35,69-71</sup>. Genellikle erişkinleri etkileyen bir hastalık olarak kabul edilse de, aslında süt çocukluğu dönemi de dahil olmak üzere, her yaşta görülebilir<sup>69,70</sup>. EEB'de görülen klinik, histolojik ve immünolojik bulgulardan sorumlu olan patojenik otoantikolar, tip VII kolajeni hedeflemektedir<sup>71,72</sup>. Tip VII kolajen, deri ve mukozaların dermo-epidermal bileşkesinde yer alan çapa atan (anchoring) fibrillerin ana bileşeni olduğu için, EEB hem deri hem de mukozaları etkileyebilir ve subepidermal yerleşim gösteren büllerle seyrederek<sup>35,69-72</sup>.

EEB'nin Roenigk ve arkadaşları<sup>73</sup> tarafından 1971'de oluşturulan ilk tanı kriterleri arasında, klinik özelliklerine de yer verilmiştir. O dönemde EEB, mekanobüllöz bir hastalık olan herediter distrofik epidermolizis büllözaya benzer şekilde, özellikle travma bölgelerinde ortaya çıkan ve atrofik sikatris ve milyum oluşumu ile gerileyen büll ve erozyonlar ile seyreden bir hastalık olarak tarif edilmiştir<sup>71,73,74</sup>. Ancak günümüze gelindiğinde, o tarihlerde sanılandan çok daha geniş bir klinik spektruma sahip olduğu anlaşılmıştır<sup>71</sup>. İlk olarak tarif edilen ve herediter distrofik epidermolizis büllözaya benzeyen klasik klinik tipine ek olarak, büllöz pemfigoid, sikatriyel pemfigoid, Brunsting-Perry pemfigoidi ve lineer IgA dermatozu gibi di-

ğer büllöz hastalıkları da taklit edebilen çeşitli klinik tipleri tanımlanmıştır<sup>75-77</sup>.

EEB'nin en sık görülen klasik tipi, inflamatuvar olmayan, mekanobüllöz tipi olup, klinik özellikleriyle herediter distrofik epidermolizis büllözaya benzeyen tip olarak da bilinir. İnflamasyon bulguları olmayan normal deri üzerinde veya sikatris dokusu zemininde yerleşim gösteren, genellikle seröz veya daha nadiren hemorajik karakterde gergin büller ve bu büllerin açılmasıyla ortaya çıkan erozyonlar ile seyrederek<sup>35,71</sup>. Artmış deri frajilitesine bağlı olarak, minör travmaya açık alanların özellikle ekstansör yüzeyleri sık tutulur; el, ayak gibi akrall bölgelerin dorsali ile diz, dirsek ve gluteal alan gibi kemik çıkıntılarının bulunduğu basınç noktaları özellikle risk altındadır (Resim 3). Lezyonların atrofik sikatris, milyum ve hipo- veya hiperpigmentasyon bırakarak gerilemesi karakteristiktir<sup>35,70,71</sup>. Akrall tutulum şiddetli seyrettiğinde, parmak deformiteleri veya sindaktili ile sonuçlanabilir; kontraktürlere veya tırnak distrofisine yol açabilir. Sağlı deri tutulumu sikatrisan alopesi ile sonuçlanabilir<sup>35,71,78,79</sup>. EEB'nin bu klasik tipi, şiddetli seyrettiğinde ve deformitelere yol açtığına herediter distrofik epidermolizis büllöza; özellikle el gibi güneş gören bölgelerin tutulumu ile seyrettiğinde ise, porfiryaya kutane tarda ile klinik olarak ayırıcı tanıya girmektedir<sup>35,69</sup>. Aile anamnezinin olmaması, hastalığın ileri yaşta ortaya çıkması ve pozitif immünofloresan bulgularının gözlenmesi ile herediter distrofik epidermolizis büllözadan; lezyonların güneş görmeyen bölgelerde de yerleşim göstermesi ve üriner porfirin düzeylerinin normal bulunması ile de, porfiryaya kutane tardadan ayrılır<sup>35</sup>.

EEB'nin mekanobüllöz olmayan inflamatuvar tipi, büllöz pemfigoide benzer şekilde, normal veya eritemli deri üzerinde veya ürtikeryal plak zemininde yerleşim gösteren, genellikle kaşıntının eşlik ettiği, gergin vezikülobüllöz lezyonlarla seyrederek; büll olmaksızın eritemli alanlara veya ürtikeryal lezyonlara da rastlanabilir. Lezyonlar özellikle intertrijinal ve fleksural bölgeler ile gövdeyi tutarak, yaygın bir yerleşim gösterirler. Deri frajilitesine rastlanmaması, lezyon oluşumunda travmanın etken olmaması ve lezyonların milyum veya atrofik sikatris bırakmayarak gerilemesi, EEB'nin büllöz pemfigoide benzeyen bu tipini, klasik tipinden ayıran önemli klinik özelliklerdir. Bununla birlikte,



Resim 3. Edinsel epidermolizis büllöza

zamanla bu tipten klasik tipe geçiş de görülebileceği gibi; bazı hastalarda her iki tipin klinik özellikleri bir arada bulunabilir<sup>35,80</sup>. EEB'nin bu inflamatuvar tipi, büllöz pemfigoid dışındaki hastalıkları da klinik olarak taklit edebilir; buna örnek olacak şekilde, toksik epidermal nekroliz ve büllöz eritema multiforme benzeri eritem ile akrall büllöz ve hedef benzeri lezyonlarla ortaya çıkarak, klinik seyirinde dermatitis herpetiformis benzeri kaşıntılı polimorfik lezyonlar geliştiren, histopatolojik ve immünolojik bulgularla EEB tanısı konulan bir olgu bildirilmiştir<sup>81</sup>.

EEB'de deri tutulumuna ek olarak, erozyonlar veya sağlam vezikülobüller şeklinde konjonktiva, oral mukoza, larinks, özofagus, ürogenital veya anal mukoza tutulumu da görülebilmektedir<sup>35,79</sup>. Bunun yanında, EEB'nin baskın olarak mukoza tutulumu ile seyreden ve klinik olarak sikatrisyel pemfigoide benzerlik gösteren üçüncü bir klinik tipi de mevcuttur<sup>35,71,79</sup>. Mukoza tutulumu kronik ve progresif bir seyir izleyerek, sikatris, sineşi, darlık, yara kontraksiyonu ve doku kaybı ile sonuçlanabilir. Körlük, özofagial veya larengial stenoz gibi önemli ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle mukoza tutulumu, EEB'de hastalık morbiditesini belirleyen en önemli faktörlerden biri olarak görülmektedir<sup>80</sup>. EEB daha nadiren, sikatrisyel pemfigoidin yüz, baş ve boyun bölgesine lokalize, kronik vezikülobüllöz lezyonlarla seyreden ve atrofik sikatrisle gerileyen tipi olan Brunsting-Perry pemfigoidine veya anüler desenler oluşturan, kaşıntılı vezikülobüllöz lezyonlarla seyreden lineer IgA dermatozuna benzeyen bir klinik görünümle de ortaya çıkabilir<sup>76,77</sup>. Hastalık seyirinde, hem BP'nin, hem de SP'nin klinik özellikleri bir arada görülebilir<sup>82</sup>. Öte yandan, büllöz lezyonlarla seyreden klinik tipleri dışında, atipik şekillerde de görülebileceği; pemfigoid nodülerise veya epidermolizis büllöza pruriginozaya benzer şekilde nodüler lezyonlarla seyredebileceği veya bilateral göz kapağı ekzeması şeklinde ortaya çıkabileceği de bildirilmiştir<sup>83,84</sup>.

Birçok hastalığın EEB'ye eşlik edebileceği bilinmektedir; bunlar arasında inflamatuvar barsak hastalıkları (özellikle Crohn hastalığı), sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, amiloidoz, tiroidit, diabetes mellitus, multipl miyelom, kriyoglobulinemi, multipl endokrinopati sendromu ve psoriasis yer almaktadır<sup>35,71,79</sup>.

## Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis herpetiformis (DH), kronik ve tekrarlayıcı bir seyir izleyen, inflamatuvar otoimmün bir deri hastalığıdır<sup>85</sup>. En tipik klinik özelliği, genellikle şiddetli kaşıntının eşlik ettiği polimorfik deri lezyonları ile seyretmesidir<sup>35,70,85-88</sup>. Deri lezyonları nadiren asemptomatiktir. Yanma ve batma hissinin eşlik ettiği şiddetli kaşıntı, deri döküntüsü sırasında görülebileceği gibi, yeni lezyon çıkışının habercisi de olabilir. Bazı hastalar, deri döküntüsü ortaya çıkmadan 8-12 saat kadar önce, lokalize yanma, batma ve kaşıntı hissi tarifleyebilirler<sup>85,86</sup>. Eritematöz, ürtikeryal, papüler, veziküler, vezikülobüllöz, büllöz veya ekzematöz karakterde olabilen deri lezyonları, genellikle yaygın ve simetrik bir yerleşim gösterirler. Dirseklerin (%90) ve dizlerin (%30) ekstansör yüzleri ile kal-

çalar ve sırt bölgesi en karakteristik tutulum yerleridir; bunlara ek olarak omuzlar, aksiller ve sakral bölge; daha nadiren de saçlı deri, yüz, ense ve kasık bölgesi tutulabilir<sup>35,70,74,85-88</sup>. El parmaklarında ve palmar bölgede lineer peteşiyel lezyonlar, vaskülit benzeri purpuralar ve krutlanmış erozyonlar da görülebilir<sup>74,87</sup>. Özellikle, uzun-sürelili hastalığı olanlarda, dapson tedavisi kesildikten sonra daha büyük büllöz lezyonlar ortaya çıkabilir<sup>88</sup>. Mukoza tutulumu ise nadir görülen bir bulgudur<sup>70,74,86</sup>. DH'nin erken lezyonları genellikle eritemli plaklar üzerinde gruplaşmış halde yerleşerek, "herpetiform" görünüm oluşturan küçük veziküller şeklindedir; ancak bu lezyonlar şiddetli kaşıntıya bağlı olarak sıklıkla hızla ekskoriye olurlar (Resim 4). Bu nedenle, dermatolojik muayene esnasında her zaman sağlam veziküller saptanamayabilir; erozyonlar, ekskoriyasyonlar veya hemorajik krutlar görülebilir<sup>35,70,74,85-88</sup>. Ayrıca lezyonlar gerilerken postlezyonel hipoveya hiperpigmentasyon bırakabilirler<sup>85,86,88</sup>.

DH, remisyon ve relapslarla giden dalgalı bir klinik seyir izler. Pirinç ve mısır dışındaki tahıllarda bulunan bir protein olan glutenin diyetten çıkarılması, ancak uzun süreli ve katı bir şekilde uygulandığında, deri hastalığında remisyon sağlayabilir; gluten içeren gıdaların tüketilmesi ise, relapslarla sonuçlanır. Bununla birlikte, deri hastalığında spontan remisyonlar görülebilir; ancak aynı şey barsak hastalığı için söz konusu değildir. DH, ultraviyole ışınlarından fayda gördüğü için, seyri mevsimsel farklılıklar gösterebilir. Perimenstrüel dönemde alevlenmeler görülebilir. Dapson tedavisine dramatik yanıt alınması, tipik bir bulgudur; öte yandan oral iyodürler klinik alevlenmelere yol açabilir<sup>35,74,87</sup>.

Birçok hastalık klinik olarak DH ile ayırıcı tanıya girebilir. Bunlar arasında başta lineer IgA dermatozu olmak üzere, büllöz pemfigoid, eritema multiforme, büllöz lupus eritematozus, atopik dermatit, kontakt dermatit, numuler ekzema, nörotik ekskoriyasyonlar, ürtiker, skabiyez, pikür ve çocukluk çağıının kronik büllöz hastalığı sayılabilir<sup>35,74,85</sup>.

DH'e, insülin-bağımlı (Tip I) diabetes mellitus, otoimmün tiroidit ve diğer tiroid anomalileri, pernisiyöz anemi, Sjögren sen-



Resim 4. Dermatitis herpetiformis

dromu, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, Addison hastalığı, dermatomiyozit, otoimmün kronik aktif hepatit, romatoid artrit, vitiligo, sarkoidoz, psoriasis ve myastenia gravis gibi pek çok hastalık eşlik edebilir<sup>35,85,86,90</sup>. Bununla birlikte, dermatitis herpetiformisli hastalarda hem B-hücreli hem de enteropati-ilişkili T-hücreli lenfoma bildirilmiştir<sup>91</sup>. Öte yandan, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, dermatitis herpetiformisli hastalarda lenfoma gelişim riskinin toplum genelinden daha yüksek olmadığı bulunmuştur<sup>92</sup>.

## Lineer IgA Dermatozu

Lineer IgA dermatozu (LAD), nadir görülen, subepidermal kronik otoimmün büllöz bir hastalık olup; hem erişkinleri hem de çocukları etkileyebilir<sup>35,69,70</sup>. Çocuklarda görülen formu çocukluk çağıının kronik büllöz hastalığı (ÇKBH) olarak ta adlandırılır<sup>70</sup>. LAD, erişkinlerde ortalama 60 yaşında ortaya çıkarken; çocukluk çağıının kronik büllöz hastalığı genellikle 5 yaşından önce görülür<sup>69,70</sup>. Hastalık idiyopatik olabileceği gibi, çeşitli faktörlerle de tetiklenebilir. Bunlar arasında enfeksiyonlar, maliniteler ve başta vankomisin olmak üzere çeşitli ilaçlar yer alır<sup>35,86,93,94</sup>.

LAD oldukça geniş bir klinik spektruma sahiptir; başta dermatitis herpetiformis olmak üzere, akiz epidermolizis büllöza, büllöz pemfigoid veya sikatrisyel pemfigoidi taklit eden klinik bulgularla seyredebilir<sup>35</sup>. Eritemli 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, anüler ve polisiklik plaklar, kaşıntıya sekonder oluşan ekskoriyasyonlar ve hemorajik krutlar da görülebilir. Bazen, büllöz pemfigoidi veya akiz epidermolizis büllözayı andırır tarzda, inflamatuvar veya normal deri zemininde yerleşen hemorajik büyük büllerle seyrederek. Simetri gösteren lezyonlar, özellikle diz ve dirseklerin ekstansör yüzleri ile kalçaları tutma eğilimi gösterirler<sup>35,69,79,86,95</sup>.

ÇKBH ise, aniden ortaya çıkan, normal deri veya ürtikeryal plak zemininde yerleşim gösteren, gergin vezikülobüllöz lezyonlarla seyrederek. Özellikle genital bölge civarında yerleşen lezyonlar, yüzü (özellikle perioral bölgeyi), gövdenin alt kısmını, alt ekstremiteleri ve saçlı deriyi de tutabilir ve gruplaşma eğilimi gösterirler. Eski lezyonların kenarında yeni veziküllerin ortaya çıkması ile, periferinde berrak içerikli vezikül veya büller bulunan, anüler veya polisiklik şekilli ürtikeryal papül ve plaklardan oluşan tipik lezyonlar, "inci dizisi" veya "mücevher kümesi" şeklinde tanımlanırlar. Bazen sağlam deri zemininde yerleşen büyük büller de görülebilir. Lezyonlara kaşıntı ve yanma yanında, ateş ve anoreksi gibi sistemik semptomlar da eşlik edebilir<sup>35,70,86,95</sup>.

Hem erişkin başlangıçlı LAD'ın, hem de ÇKBH'nin seyrinde, mukoza tutulumu görülebilir. Oral, oküler, nazal, farengeal, özofageal veya genital mukozalar tutulabilir. Mukoza tutulumunun spektrumu geniştir; asemptomatik oral mukoza tutulumundan, sikatrisyel pemfigoide benzer şekilde oral, oküler veya diğer mukozaların tutulumuna kadar uzanır. Oral mukoza tutulumu sıklıkla, büllerin rüptürü ile oluşan ağrılı eroziv ve

ülseratif lezyonlar şeklindedir; kronik deskuamatif gingivitis ise nadiren görülen bir tablodur<sup>35,86,96</sup>.

İlaça bağlı gelişen LAD, sorumlu ilacın alınmasını takiben, 7-14 gün içinde ortaya çıkar. Vankomisin başta olmak üzere, antibiyotikler ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi birçok ilaca bağlı gelişebilir. Klinik olarak idiyopatik formu andırabileceği gibi, büllöz eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz veya morbiliform ilaç erupsiyonu gibi ilaca bağlı diğer deri döküntülerini de taklit edebilir<sup>97-99</sup>. Deri lezyonları, sorumlu ilacın kesilmesiyle, genellikle 3 hafta içinde geriler<sup>99</sup>.

## Kaynaklar

1. Bystryń JC, Rudolph JL: Pemphigus. Lancet 2005;366:61-73.
2. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D: Pemphigus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:1478-96.
3. Uzun S, Durdu M: The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. J Am Acad Dermatol 2006;54:411-5.
4. Uzun S, Durdu M, Akman A, et al.: Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. Int J Dermatol 2006;45:523-8.
5. Odom RB, James WD, Berger TG: Chronic Blistering Dermatoses Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. Ninth Edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000;574-605.
6. Hale EK, Bystryń JC: Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2001;44:609-11.
7. Amichai B, Grunwald MH, Gasper N, Finkelstein E, Halevy S: A case of pemphigus vulgaris with esophageal involvement. J Dermatol 1996;23:214-5.
8. Chams-Davatchi C, Valikhani M, et al.: Pemphigus: analysis of 1209 cases. Int J Dermatol 2005;44:470-6.
9. Micali G, Musumeci ML, Nasca MR: Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. Int J Dermatol 1998;37:197-200.
10. Ishii N, Maeyama Y, Karashima T, et al.: A clinical study of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an 11-year retrospective study (1996-2006). Clin Exp Dermatol 2008;33:641-3.
11. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V: Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). Int J Dermatol 2000;39:104-8.
12. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Dvorak R: Pemphigus in Kuwait. Int J Dermatol 1999;38:351-6.
13. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Garg G: Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: a retrospective study of 54 cases. Int J Dermatol 2005;44:821-7.
14. Baykal C, Azizlerli G, Thoma-Uszynski S, Hertl M: Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks. J Am Acad Dermatol 2002;47:875-80.
15. Schlesinger N, Katz M, Ingber A: Nail involvement in pemphigus vulgaris. Br J Dermatol. 2002;146:836-9.
16. Cahali JB, Kakuda EY, Santi CG, Maruta CW: Nail manifestations in pemphigus vulgaris. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2002;57:229-34.
17. Lee HE, Wong WR, Lee MC, Hong HS: Acute paronychia heralding the exacerbation of pemphigus vulgaris. Int J Clin Pract 2004;58:1174-6.
18. Kottke MD, Delva E, Kowalczyk AP: The desmosome: cell science lessons from human diseases. J Cell Sci 2006;119:797-806.
19. De Almeida HL Jr, Neugebauer MG, Guarenti IM, Aoki V: Pemphigus vegetans associated with verrucous lesions: expanding a phenotype. Clinics (Sao Paulo) 2006;61:279-82.
20. Cozzani E, Christana K, Mastrogiacomo A, et al.: Pemphigus vegetans Neumann type with anti-desmoglein and anti-periplakin autoantibodies. Eur J Dermatol 2007;17:530-3.
21. Amagai M: Pemphigus Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rappi RP. First Edition. London, Mosby Elsevier, 2003;449-62.
22. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2. Baskı. Münih, Springer, 2000;650-95.
23. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS: The new pemphigus variants. J Am Acad Dermatol 1999;40:649-71.



24. Wu H, Schapiro B, Harrist TJ: Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. Lever's Histopathology of the Skin. Ed. Elenitsas R., Johnson B.L., Murphy G.F., Elder D.E. 9 th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Publishing, 2005;252-62.
25. Azizlerli G, Sarica R, Othman H, Singer R, Karger C. Bir IgA pemfigus vakası. Turk J Dermatopathol 1993;1:61-2.
26. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al.: Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 1990;323:1729-35.
27. Zhu X, Zhang B: Paraneoplastic pemphigus. J Dermatol 2007;34:503-11.
28. Kimyai-Asadi A, Jih MH: Paraneoplastic pemphigus. Int J Dermatol 2001;40:367-72.
29. Menenakos C, Braumann C, Hartmann J, Jacobi CA: Retroperitoneal Castleman's tumor and paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of the literature. World J Surg Oncol 2007;5:45.
30. Camisa C, Helm TN: Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. Arch Dermatol 1993;129:883-6.
31. Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ: Paraneoplastic pemphigus. Dermatol Clin 1993;11:473-81.
32. Masu T, Okuyama R, Tsunoda T, Hashimoto T, Aiba S: Paraneoplastic pemphigus associated with malignant gastrointestinal stromal tumour. Acta Derm Venereol 2010;90:89-90.
33. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V: Drug-induced pemphigus. Clin Dermatol 1998;16:393-7.
34. Ruocco V, Pisani M: Induced pemphigus. Arch Dermatol Res 1982;274:123-40.
35. Borradori L, Bernard P: Vesiculobullous diseases: Pemphigoid group. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Second Edition. New York, Mosby Elsevier, 2008; 431-45.
36. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. Br J Dermatol 2002;147:214-21.
37. Stanley JR: Epidermis: Disorders of epidermal cohesion-Vesicular and bullous disorders. Bullous pemphigoid. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Sixth edition. USA, McGraw-Hill, 2008;574-80.
38. Korman NJ, Woods SG: Erythrodermic bullous pemphigoid is a clinical variant of bullous pemphigoid. Br J Dermatol 1995;133:967-71.
39. Lamb PM, Abell E, Tharp M, Frye R, Deng JS: Prodromal bullous pemphigoid. Int J Dermatol 2006;45:209-14.
40. Bean SF, Michel B, Furey N, Thorne G, Meltzer L: Vesicular pemphigoid. Arch Dermatol 1976;112:1402-4.
41. Lai FJ, Sheu HM, Lee JY, Cheng CL, Chen W: Vesicular pemphigoid with circulating autoantibodies against 230-kDa and 180-kDa proteins, and additional autoantibodies against 97-kDa and 45-kDa proteins. Int J Dermatol 2007;46:206-9.
42. Gruber GG, Owen LG, Callen JP: Vesicular pemphigoid. J Am Acad Dermatol 1980;3:619-22.
43. Yung CW, Soltani K, Lorincz al.: Pemphigoid nodularis. J Am Acad Dermatol 1981;5:54-60.
44. Schmidt E, Zillikens D: Autoimmune and inherited subepidermal blistering diseases: advances in the clinic and the laboratory. Adv Dermatol 2000;16:113-57.
45. Chan LS, Fine JD, Briggaman RA, et al.: Identification and partial characterization of a novel 105-kDalton lower lamina lucida autoantigen associated with a novel immune-mediated subepidermal blistering disease. J Invest Dermatol 1993;101:262-7.
46. Asbrink E, Hovmark A: Clinical variations in bullous pemphigoid with respect to early symptoms. Acta Derm Venereol 1981;61:417-21.
47. Geyer AS, Zillikens D, Skrobek C, Cohen B, Anhalt GJ, Nousari HC: Vesicular pemphigoid in a 16-year-old boy. J Am Acad Dermatol 2003;49:722-4.
48. Bean SF, Good RA, Windhorst DB: Bullous pemphigoid in an 11-year-old boy. Arch Dermatol 1970;102:205-8.
49. Nemeth AJ, Klein AD, Gould EW, Schachner LA: Childhood bullous pemphigoid. Clinical and immunologic features, treatment, and prognosis. Arch Dermatol 1991;127:378-86.
50. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, et al.: Bullous pemphigoid in infancy: clinical and epidemiologic characteristics. J Am Acad Dermatol 2008;58:41-8.
51. Baykal C, Okan G, Sarica R: Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. J Am Acad Dermatol 2001;44:348-50.
52. Mérida C, Martínez-Escribano JA, Frías JF, Sánchez-Pedreño P, Corbalán R: Bullous pemphigoid in an infant after vaccination. Actas Dermosifiliogr 2005;96:255-7.
53. Erbagci Z: Childhood bullous pemphigoid following hepatitis B immunization. J Dermatol 2002;29:781-5.
54. Chimanovitch I, Hamm H, Georgi M, et al.: Bullous pemphigoid of childhood: autoantibodies target the same epitopes within the NC16A domain of BP180 as autoantibodies in bullous pemphigoid of adulthood. Arch Dermatol 2000;136:527-32.
55. Laimer M, Nischler E, Anderhuber K, Lanschützer CM, Hintner H: Unilateral localized bullous pemphigoid following radiotherapy. Hautarzt 2009;60:494-7.
56. Salomon RJ, Briggaman RA, Wernikoff SY, Kayne al.: Localized bullous pemphigoid. A mimic of acute contact dermatitis. Arch Dermatol 1987;123:389-92.
57. Vassileva S: Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. Clin Dermatol 1998;16:379-87.
58. Ruocco V, Sacerdoti G: Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. Int J Dermatol 1991;30:307-12.
59. Miralles J, Barnadas MA, Baselga E, Gelpí C, Rodríguez JL, de Moragas JM: Bullous pemphigoid-like lesions induced by amoxicillin. Int J Dermatol 1997;36:42-7.
60. Modeste AB, Cordel N, Courville P, Gilbert D, Lauret P, Joly P: Bullous pemphigoid induced by spironolactone. Ann Dermatol Venereol 2002;129:56-8.
61. Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, et al.: A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. J Invest Dermatol 1996;106:1333-8.
62. Dilling A, Rose C, Hashimoto T, Zillikens D, Shimanovich I. Anti-p200 pemphigoid: a novel autoimmune subepidermal blistering disease. J Dermatol 2007;34:1-8.
63. Cho SB, Kim SC: A Korean case of anti-p200 pemphigoid. Yonsei Med J 2003;44:931-4.
64. Hardy KM, Perry HO, Pingree GC, Kirby TJ Jr: Benign mucous membrane pemphigoid. Arch Dermatol 1971;104:467-75.
65. Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS 3rd: Cicatricial pemphigoid. J Am Acad Dermatol 1991;24:987-1001.
66. Fleming TE, Korman NJ: Cicatricial pemphigoid. J Am Acad Dermatol 2000;43:571-91.
67. Gaspar ZS, Wojnarowska F: Cicatricial pemphigoid with severe laryngeal involvement necessitating tracheostomy (laryngeal cicatricial pemphigoid). Clin Exp Dermatol 1996;21:209-10.
68. Brunsting LA, Perry HO: Benign pemphigoid; a report of seven cases with chronic, scarring, herpetiform plaques about the head and neck. AMA Arch Derm 1957;75:489-501.
69. Parker SRS, MacKelfresh J: Autoimmune blistering diseases in the elderly. Clin Dermatol 2011;29:69-79.
70. Lara-Corrales I, Pope E: Autoimmune blistering diseases in children. Semin Cutan Med Surg 2010;29:85-91.
71. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, et al.: Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? J Dermatol 2010;37:220-30.
72. Woodley DT, Chang C, Saadat P, Ram R, Liu Z, Chen M: Evidence that anti-type VII collagen antibodies are pathogenic and responsible for the clinical, histological, and immunological features of epidermolysis bullosa acquisita. J Invest Dermatol 2005;124: 958-64.
73. Roenigk HH Jr, Ryan JG, Bergfeld WF: Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. Arch Dermatol 1971;103:1-10.
74. James WD, Berger TG, Elston DM: Kronik bullü dermatozlar. Andrews' Deri Hastalıkları: Klinik Dermatoloji. Çeviri Ed. Aydemir EH. 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008;459-78.
75. Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT, Heald PW, Wheeler CE Jr: Epidermolysis bullosa acquisita-a pemphigoid-like disease. J Am Acad Dermatol 1984;11:820-32.

76. Tanaka N, Dainichi T, Ohyama B, Yasumoto S, Oono T, Iwatsuki K, et al.: A case of epidermolysis bullosa acquisita with clinical features of Brunsting-Perry pemphigoid showing an excellent response to colchicine. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:715-9.
77. Vodegel RM, de Jong MC, Pas HH, Jonkman MF: IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita: two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:919-25.
78. Meissner C, Hoefeld-Fegeler M, Vetter R, Bellutti M, Vorobyev A, Gollnick H, et al.: Severe acral contractures and nail loss in a patient with mechano-bullous epidermolysis bullosa acquisita. *Eur J Dermatol* 2010;20:543-4.
79. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque Ahmed A: Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2003;16:214-23.
80. Delgado L, Aoki V, Santi C, Gabbi T, Sotto M, Maruta C: Clinical and immunopathological evaluation of epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:12-8.
81. Madan V, Jamieson LA, Bhogal BS, Wong CS: Inflammatory epidermolysis bullosa acquisita mimicking toxic epidermal necrolysis and dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:705-8.
82. Wieme N, Lambert J, Moerman M, Geerts ML, Temmerman L, Naeyaert JM: Epidermolysis bullosa acquisita with combined features of bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Dermatology* 1999;198:310-3.
83. Furukita K, Ansai S, Hida Y, Kubo Y, Arase S, Hashimoto T: A case of epidermolysis bullosa acquisita with unusual clinical features. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:702-4.
84. Kubisch I, Diessenbacher P, Schmidt E, Gollnick H, Leverkus M: Premonitory epidermolysis bullosa acquisita mimicking eyelid dermatitis: successful treatment with rituximab and protein A immunoapheresis. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:289-93.
85. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P; Italian Group for Cutaneous Immunopathology: Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:633-8.
86. Patrício P, Ferreira C, Gomes MM, Filipe P: Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:203-10.
87. Kárpáti S: Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90.
88. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA: Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003;42:588-600.
89. Preisz K, Sárdy M, Horváth A, Kárpáti S: Immunoglobulin, complement and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:74-9.
90. Reunala T, Collin P: Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997;136:315-8.
91. Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T: Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2005;152:82-6.
92. Lewis NR, Logan RF, Hubbard RB, West J: No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27: 1140-7.
93. Onodera H, Mihm MC Jr, Yoshida A, Akasaka T: Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol* 2005;32:759-64.
94. Van der Waal RI, van de Scheur MR, Pas HH, Jonkman MF, Van Groeningen CJ, Nieboer C, et al.: Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2001;144:870-3.
95. Bickle K, Roark TR, Hsu S: Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Am Fam Physician* 2002;65:1861-70.
96. Eguia del Valle A, Aguirre Urizar JM, Martínez Sahuquillo A: Oral manifestations caused by the linear IgA disease. *Med Oral* 2004;9:39-44.
97. Armstrong AW, Fazeli A, Yeh SW, Mackool BT, Liu V: Vancomycin-induced linear IgA disease manifesting as bullous erythema multiforme. *J Cutan Pathol* 2004;31:393-7.
98. Waldman MA, Black DR, Callen JP: Vancomycin-induced linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:633-6.
99. Billet SE, Kortuem KR, Gibson LE, El-Azhary R: A morbilliform variant of vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. *Arch Dermatol* 2008;144:774-8.