

# Otoimmün Büllöz Hastalıkların Etyopatogenezi

## The Etiopathogenesis of Autoimmune Bullous Diseases

Şebnem Aktan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

Otoimmün büllöz hastalıklar, epidermis içinde veya epidermisin dermise bağlantısında işlev gören hedef antijenlere karşı gelişmiş patojenik antikolarla karakterize deri ve mukozaları tutan nadir görülen tablolardır. Son yıllarda bu hastalıkların patogenezi ileri tetkikler kullanılarak yapılan çalışmalarla yoğun olarak araştırılmıştır. Bu derlemede temel otoimmün büllöz hastalıklardan pemfigus, büllöz pemfigoid, anti-p200 pemfigoid, sikatrisyel pemfigoid, pemfigoid gestasyonu, dermatitis herpetiformis, lineer IgA hastalığı ve edinsel epidermolizis büllözün etyopatogenezi üzerinde durulacaktır. (*Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 1: 8-15*)

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün büllöz hastalık, pemfigus, büllöz pemfigoid, anti-p200 pemfigoid, sikatrisyel pemfigoid, pemfigoid gestasyonu, dermatitis herpetiformis, lineer IgA hastalığı, edinsel epidermolizis büllöz

### Summary

Autoimmune bullous diseases are rare disorders affecting skin and mucous membranes which are mediated by pathogenic autoantibodies against target antigens whose function is adhesion within the epidermis or adhesion of epidermis to dermis. The pathogenesis of these disorders has been extensively investigated with advanced techniques in recent years. This review focuses on the etiopathogenesis of main autoimmune bullous disorders including pemphigus, bullous pemphigoid, anti-p200 pemphigoid, cicatricial pemphigoid, pemphigoid gestationis, dermatitis herpetiformis, linear IgA bullous dermatosis and epidermolysis bullosa acquisita. (*Turkderm 2011; 45 Suppl 1: 8-15*)

**Key Words:** Autoimmune disease, skin diseases, vesiculobullous, pemphigus, pemphigoid, bullous, benign mucous membrane, laminin gamma 1, pemphigoid gestationis, dermatitis herpetiformis, immunoglobulin A, dermatosis, epidermolysis bullosa acquisita

### Giriş

Otoimmün büllöz hastalıklar, epidermis içindeki hücreler arası bağlantıda veya epidermisin dermise veya mezenşime bağlantısında işlev gören hedef antijenlere karşı gelişmiş patojenik antikolarla karakterize deri ve mukozaları tutan nadir görülen tablolardır<sup>1,2</sup> (Tablo 1). Epidermiste keratinositler arası adezyon desmozomlarca sağlanırken, dermoepidermal bileşkede hemidesmozomlar epidermisi dermise bağlar. Desmozom, komşu keratinositlerin hücre membranlarının hemen altında yer alan iki paralel hücre içi plak içerir. İki keratinositin

desmozom düzeyinde paylaştığı dar hücre dışı aralık desmozomal merkezi oluşturur. Desmozomal plaklar hücre içi sitokeratinlerin bağlanma noktaları olup desmoplakin, plakoglobin, plakofilin gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerden oluşurlar. Desmozom merkezinde ise desmozomal kaderinler olarak bilinen kalsiyuma bağımlı transmembran adezyon molekülleri yer alır; bunlar desmogleinler (Dsg1-4) ve desmokolinerdir (Dsc1-3)<sup>1-3</sup> (Şekil 1). Desmozomal kaderinlerin ekspresyonu diferansiyasyon sırasında farklılık gösterir. Dsg3 ve Dsc3 başlıca epidermiste bazal ve suprabazal tabakalarca ekspresyon edilirken, Dsg1 ve Dsc1 tüm epidermiste özellikle üst

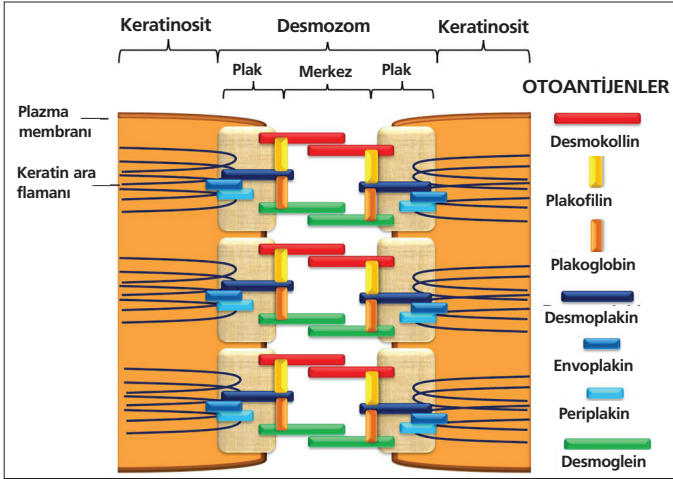
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Şebnem Aktan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Inciraltı, İzmir, Türkiye E-posta: sebnem.aktan@deu.edu.tr

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

katmanlarda bulunur. Mukozada Dsg3 ekspresyonu kuvvetli iken Dsg1 çok az bulunur<sup>4</sup>. Hemidesmozomlar lamina densaya anchoring filamanlarla bağlanarak bazal keratinositlerin alttaki bazal membranla birleşmelerini sağlarlar. Hemidesmozom sitoplazmik, membranöz ve hücre dışı bileşenlerden oluşur. Sitoplazmik bileşenlerinden büllöz pemfigoid antijeni 230 (BP230; BPAG1) hemidesmozomları keratin ara filamanlarına bağlar. Diğer hücre içi protein olan plektin hemidesmozomların iç kısmını hücre dışı ara filamanlarla birleştirir. Transmembran proteinlerini  $\alpha_6\beta_4$  integrin ve büllöz pemfigoid antijeni 180 (Kollajen XVI; BP180; BPAG2) oluşturur.  $\alpha_6\beta_4$  integrin anchoring filamanların bir parçası olan laminin 5 (yeni adı laminin 332) için reseptör görevi görür. Lamina lüsüdada laminin 5 ve 6 dışında kollajen IV, perlekan ve nidojen bulunur. Dermoepidermal bileşenin lamina densa bölgesinin altındaki anchoring fibrillerin başlıca bileşeni kollajen VII oluşturur<sup>1,2</sup> (Şekil 2).

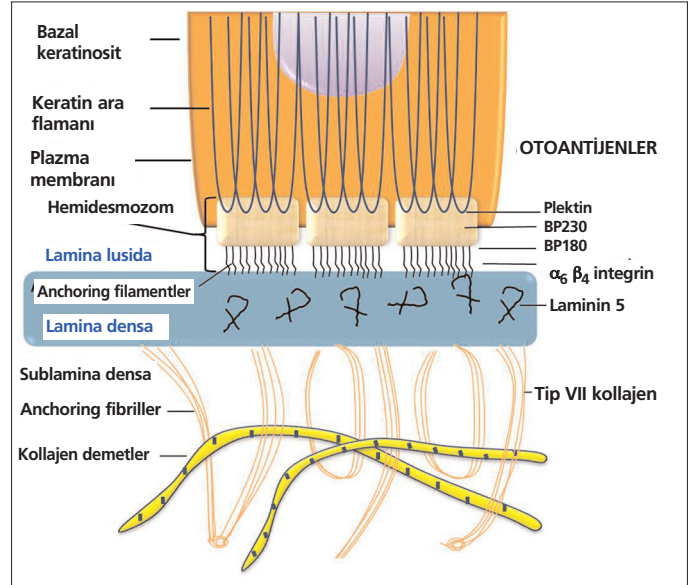
## Pemfigus

Hücreler arası adezyon yapılarına karşı gelişen otoantikolar sonucu keratinositlerin birbirlerinden ayrılması olan akantoliz tüm pemfigus formlarında saptanan en temel olaydır. Hücreler arası maddenin çözülmesini izleyen desmozomlardaki ayrışma sonucu intraepidermal bül gelişir<sup>5-7</sup>.



Şekil 1. Desmozom yapısı. Pemfigusun farklı klinik formlarında farklı desmozom bileşenleri otoantijen olarak saptanabilmektedir (Prof. Dr. Michael Hertl ve J Clin Invest izniyle kullanılmıştır)<sup>31</sup>

Tüm pemfigus formlarında keratinosit yüzey antijenlerine karşı gelişmiş intersellüler antikolar deride ve dolaşımda saptanabilirler. Aktif hastalığı olan hastaların yaklaşık %80'inde dolaşımda saptanabilen intersellüler antikoların titreleri de genellikle hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Yine hastaların %90'unda lezyonda ve lezyona komşu sağlam deride depolanmış intersellüler antikolar saptanabilir. Bu antikolar genellikle IgG tipinde olmakla birlikte bazen IgM, IgA ve kompleman proteini C3 depolanması da gözlemlenir<sup>5,6</sup>. Dolaşımdaki bu antikoların patojenitesini düşündürülen veriler olarak antikoların insan deri kültüründe akantolize neden olmaları, hastalık aktivitesinin antikor titresiyle korelasyon göstermesi, başlıca IgG4 subtipinde olmak üzere maternal pemfigus vulgaris antikolarlarının transplasental transferinin yenidoğanda geçici bül oluşumuna neden olması ve neonatal fare modelinde pemfigus vulgaris IgG'sinin pasif transferinin suprabazal akantolize yol açması sayılabilir<sup>2,5-8</sup>. Pemfigusta intersellüler antikolar keratinosit hücre yüzeyindeki antijenlere karşı gelişirler. Bu adezyon moleküllerinden desmoglein 1 (Dsg1) ve desmoglein 3 (Dsg3) en iyi tanımlan-



Şekil 2. Hemidesmozom ve dermoepidermal bazal membran bileşenleri (Prof. Dr. Michael Hertl ve J Clin Invest izniyle kullanılmıştır)<sup>31</sup>

Tablo 1. Otoimmün büllöz hastalıklarda başlıca hedef antijenler ve serum otoantikor tipleri

Otoimmün büllöz dermatoz	Hedef antijen	Otoantikolar
Pemfigus foliaceus	Dsg 1	
Pemfigus vulgaris	Dsg3 ve 1, desmokolliin, desmoplakin	IgG1, IgG4, IgE
Paraneoplastik pemfigus	Dsg3 ve 1, plakinler, BP180, BP230, 210 kDa, 170 kDa antijen	
Büllöz pemfigoid	BP180, BP230	IgG1, IgG4, IgE
Pemfigoid gestasyon	BP180, BP230	IgG1, IgG3
Sikatriyel pemfigoid	BP180, $\beta_4$ integrin, laminin 5/6	IgG4, IgA
Lineer IgA hastalığı	Kollajen VII, BP180, BP230, 97kDa, 120kDa, 285kDa antijen	IgA1, IgA4, IgG
Dermatitis herpetiformis	Epidermal transglutaminaz	IgA
Edinsel epidermolizis büllöza	Kollajen VII	IgG

miş olanlardır. Otoantikorlar bu moleküllerin ekstrasellüler kısımlarına karşı gelişirler ve aynı moleküldeki birden fazla sayıda epitop hedef olabilmektedir<sup>6,9,10</sup>. Pemfigus formlarında hedef antijenler farklılık gösterir. Pemfigus vulgariste antikorlar ağırlıklı olarak Dsg3 ve daha az olarak Dsg1'e karşı gelişirken, pemfigus foliaseusta ana antijen Dsg1'dir<sup>5,6</sup>. Pemfigus vulgarisli hastalarda ayrıca desmokolliin, desmoplakin ve keratinositlerdeki asetil kolin reseptörlerine karşı otoantikorlar da saptanmıştır<sup>11,12</sup>. Son yıllarda bazı pemfigus vulgarisli hasta serumunun Dsg1 ve Dsg3 ile benzer özellikler taşıyan Dsg4 ile reaktivite gösterdiği saptanmışsa da anti-Dsg4'ün patojenik niteliği belirsizdir<sup>13</sup>.

Pemfigusta intersellüler antikorların klinik hastalıkla ilişkisi antikör yanıtının tipi ile ilgilidir. Poliklonal olan otoantikör üretimi aktif hastalıkta genellikle IgG4 antikörler şeklindedir. Remisyonadaki hastalarda ise daha çok IgG1 antikörler bulunur. Pemfigus vulgarisli hastalarda serum Dsg3 reaktif IgG4 antikörleri düzeyleri, hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Yine pemfigus vulgarisli hastaların sağlıklı akrabalarında ve HLA klas II allelini taşıyan sağlıklı bireylerde serumda düşük titrede IgG1 otoantikörleri saptanabilir<sup>5,7,9</sup>. Akut başlangıçlı ve aktif pemfigus vulgarisli hastalarda IgG4 yanında Dsg3 reaktif IgE otoantikörlerinin de bulunduğu ve IgE serum düzeylerinin akut başlangıçla korele olduğu bildirilmiştir<sup>14</sup>.

Dsg3 ekstrasellüler 5 farklı kısmından (EC1-5) ilk ikisine özellikle EC2 epitopuna karşı gelişmiş IgG4 antikörlerinin akantolize nasıl yol açtığı açık değildir. Antikörlerin desmogleindeki ve diğer adezyon moleküllerindeki bağlanma alanlarını fiziksel olarak bloke edebileceği (yapısal engelleme) veya kompleks yapısal veya işlevsel bozukluklara yol açabileceği düşünülmektedir<sup>3,5,6</sup>. Proteolitik enzimlerin salınımının uyarılması da diğer bir olasılıktır<sup>5,6</sup>. Yine antikör bağlanması keratinosit şekil ve yapısında değişikliğe yol açarak desmozomal adezyonu bozabilir<sup>16</sup>. Antikolinerjik reseptörlere karşı gelişmiş antikörlerin de desmozomal kaderinleri etkileyerek akantolize yol açabileceği ileri sürülmüştür<sup>17</sup>. Pemfigus vulgariste keratinositlere bağlanan IgG'nin indüklediği ani kalsiyum yüksekliğinin antikör aracılı sinyal iletiminde değişikliğe yol açarak hücre adezyon kaybına yol açtığı düşünülmüştür<sup>5,7</sup>. Son yıllarda ileri sürülmüş olan diğer bir mekanizma otoantikörlerin keratinositlerde epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) aktive ederek Fas apoptotik yolağının indüksiyonu ile akantolize tetiklemeleridir<sup>18</sup>. Ancak EGFR sinyal yolağının pemfigusta akantolize katkıda bulunmakla birlikte kritik öneminin bulunmadığı bildirilmiştir<sup>19</sup>. Pemfigus vulgariste IgG'nin Fas-ligandı ve TNF- $\alpha$  yardımıyla bazal hücre büzüşmesi yoluyla akantolize indüklediği ileri sürülmüştür<sup>20</sup>. Apoptotik sistemin pemfigus patogenezindeki rolü kabul edilmekle birlikte akantolizin apoptoz yokluğunda da gözlenebildiği bildirilmiştir<sup>21</sup>.

İntersellüler antikörlerin nasıl geliştiği ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Çoğu hastada olay idiyopatiktir. Bazı hastalarda tiyol grubu ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri yanı sıra penisilin ve sefalosporinler gibi antibiyotikler ve pirazolon grubu analjezikler tetikleyici olabilmektedir<sup>22,23</sup>. Yine viral infeksiyonlar pemfigus için uyarıcı olabilir<sup>24</sup>. Besinlerden ise tiyol (soğan, sarımsak, pırasa), fenol (karabiber, kırmızı bi-

ber), tanin (çay, kırmızı şarap, baharat) ve isotiyosiyanat (hardal, karnabahar, turp) içerenler suçlanmaktadır<sup>25</sup>.

Farklı pemfigus formlarında lezyonların dağılımı, değişik desmoglein izoformlarının epidermisteki dağılımı ile uyumludur. Sadece Dsg3 antikörleri olan pemfigus vulgarisli hastalarda lezyonlar müköz membranlara sınırlıyken her iki desmozoma karşı otoantikoru olan hastalarda yaygın mukokutanöz lezyonlar görülmektedir<sup>26</sup>. Desmoglein kompensasyon teorisine göre Dsg1 ve Dsg3 keratinosit adezyonunun sürekliliğini birlikte sağlarlar. Her ikisinin de ekspresye edildiği alanlarda bir Dsg diğerinin antikora bağlı işlev kaybını kompanse eder. Buna göre pemfigus vulgariste lezyonlar derin yerleşimlidir çünkü bu tabakalarda Dsg3'ü kompanse edebilecek Dsg1 yoktur. Pemfigus foliaseusta ise derinin yüzeysel tabakalarında Dsg1'e karşı gelişmiş antikör yanıtını kompanse edebilecek Dsg3 bulunmadığından lezyonlar yüzeyledir<sup>4,6,27</sup>. Ancak bu teori hem Dsg1 hem de Dsg3'e karşı antikoru olan bazı pemfigus vulgarisli hastalarda deride bül görülmemesini açıklayamamaktadır<sup>6</sup>.

Pemfigusta otoreaktif T hücreleri patojenik otoantikörlerin üretiminde B hücrelerine yardımcı olurlar. Hastalardan elde edilen periferik T hücrelerinin çoğunluğunun CD4+ hafıza fenotipi az bir kısmının da CD8 reseptör taşıdığı belirlenmiştir. Pemfigus vulgarisli hastalarda hem Th1 ve hem Th2 benzeri Dsg3 spesifik T hücreleri saptanmıştır<sup>7,28</sup>. Th2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-13 aktive B hücrelerinden IgG4 ve IgE salınımını regüle ederken, Th1 sitokini IFN- $\gamma$  ise IgG1 salınımını indükler. Yani Dsg3 reaktif Th2 hücreleri klinik olarak aktif pemfigusla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle pemfigus vulgarisin Th2 tarafından yönlendirilen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Pemfigus vulgaris hastalarında akut başlangıç ile Dsg3 spesifik IgE ve IgG4 antikörlerinin ilişkisinin saptanması da bu görüşü desteklemektedir<sup>14</sup>.

Pemfigus vulgarisli hastalar ve sağlıklı bireylerdeki otoreaktif T hücrelerinin Dsg3'ün benzer epitoplarını tanıması pemfigusun B hücre düzeyinde bir tolerans kaybının sonucu olduğunu düşündürmüştür<sup>29</sup>. Dsg3-reaktif sağlıklı bireylerde pemfigus vulgarisli hastalara göre daha yüksek düzeyde Dsg3 spesifik T regülatuar hücrelerin saptanması, bu hücrelerin de Dsg3'e karşı periferik toleransın idamesinde kritik önemi olduğunu doğrulamıştır<sup>30</sup>. Özetle pemfigus vulgarisin patogenezinde Dsg3-reaktif Th2 hücreleri ve regülatuar T hücreleri arasındaki dengesizliğin de rolü olduğu düşünülmektedir<sup>31</sup>.

Pemfigusun bir formu olan ve paraneoplastik otoimmün multi-organ sendromu olarak da adlandırılan paraneoplastik pemfigusta baskın antikörler IgG1 tipi antiplakin antikörleridir<sup>2</sup>. Serum reaktivitesi değişken olan bu hastalarda neoplazinin otoimmüniteyi nasıl tetiklediği bilinmemekle birlikte tümörün başlattığı immün disregülasyon ve epitop yayılımı öne sürülmektedir<sup>7,8</sup>. Paraneoplastik pemfigusta saptanmış olan antijenler plakin protein ailesinden olan desmoplakin 1 ve 2, envoplakin, perioplakin, plektin ve 230-kDa büllöz pemfigoid antijeni ve 170 kD ağırlığında bilinmeyen bir proteindir<sup>2,8,32</sup>. Bazı hastalarda antidesmoglein antikörler de belirlenmiştir. Rituksimab tedavisi alan lenfoproliferatif neoplazmları olan paraneoplastik pemfiguslu hastalarda seronegativitenin saptanması hücre kaynaklı faktörlerin de patogenezinde rol oynadığını düşündürmüştür<sup>33</sup>. Multisistemik bir hastalık olan paraneoplastik pemfi-

gusta hasta serumlarının farelere pasif transferi ile deri, üst gastrointestinal sistem ve solunum yolu epiteli, böbrek, mesane, düz ve çizgili kaslarda antikor depolanması belirlenmiştir<sup>34</sup>. Pemfigus herpetiformiste Dsg1 ve Dsg3'ü hedefleyen IgG otoantikorlarının nötrofiller için kemoatraktan olan IL-8'in üretim ve sekresyonunu arttırdıkları ve nötrofillerin protaz salınımı ile bül oluşumuna katkıda buldukları düşünülmektedir<sup>8</sup>. Bazı olgularda desmozollin antikorları da saptanmıştır<sup>5</sup>. IgA pemfigusu ise hücre yüzey bileşenlerini hedefleyen IgA otoantikorlarıyla ortaya çıkar. Hedef antijen subkorneal püstüller dermatoz benzeri tipte Dsc1 iken, intraepidermal nötrofilik tipte tam bilinmemektedir. Bazı hastalarda Dsg1 veya Dsg3'e karşı gelişmiş IgA otoantikorları belirlenmiştir<sup>8,32</sup>. IgA antikorlarının püstül oluşumundaki patojenik rolleri tam bilinmemekle birlikte in-situ bağlı IgA1 otoantikorlarının nötrofiller için sabit bir bağlanma noktası oluşturdukları ileri sürülmektedir<sup>8</sup>. Antijen lokalizasyonu ile ilgili ultrastrüktürel bir çalışmada depolanmanın başlıca keratinositlerin arasındaki hücre dışı alanda desmozomlarda olduğu gösterilmiştir<sup>35</sup>.

## Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid (BP), bazal membran bileşenlerine karşı gelişen otoantikorların indüklediği otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün etyolojiyi ortaya koyan klinik gözlemler ve deneysel kanıtlar olarak BP'li hastalarda kişinin kendi antijenlerine karşı gelişmiş otoantikorlar ve otoreaktif T hücrelerinin bulunması, doku hasarının antijen-antikor kompleksleri varlığında ortaya çıkması, in vitro ve in vivo hayvan modellerinde hastalık indüksiyonunda otoantikor patojenitesinin gözlenmesi, gestasyonel pemfigoidde anneden fetusa transplasental otoantikor geçişinin fetusta geçici bir büllöz erüpsiyona neden olması, BP'in bazı HLA genotipleriyle birliktelik göstermesi, hastalarda BP180 proteininin kollajen olmayan 16A kısmına karşı gelişmiş antikorun serum düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermesi ve immünsupresif tedaviye yanıt alınması sayılabilir<sup>36</sup>. BP hastalarındaki otoantikorlar genellikle normal deri epidermal özerindeki 180 kDa veya 230 kDa proteinleriyle etkileşirler<sup>37,38</sup>. BP230 (BPAG1) olarak isimlendirilen 230 kDa protein başlangıçta BP ana antijeni olarak tanımlanmıştır. BP230, plaklin ailesinden olup hemidesmozomların sitoplazmik bir bileşenidir; hücre içindeki keratin ara filamentlerini hemidesmozom proteinleri olan  $\alpha 6\beta 4$  integrin ve BP180 proteinlerine bağlar. BP'li hastaların %80'inden fazlasında ELİSA ve western blot ile BP230 antijeni saptanır<sup>39</sup>. Günümüzde BP hastalarındaki anti-BP230 otoantikorlarının bül oluşumuna doğrudan mı katıldıkları yoksa sadece hastalık yayılımıyla ilişkili epitop saçılım yan ürünü mü oldukları konusu açık değildir; ancak bazı çalışmalarda BP230 patojenitesi gösterilmiştir<sup>37,40</sup>. Bugün BP'de ana patojenik otoantijen olarak 180 kDa proteini (kollajen XVII; BP180; BPAG2) kabul edilmektedir<sup>37</sup>. BP180 bir transmembran hemidesmozomal glikoproteindir; hücre içi bir amino terminali ve lamina lüsidaaya taştan hücre dışı bir karboksi terminalinden oluşur<sup>41</sup>. Hücre dışındaki kısım birbirinden kollajen içermeyen sekanslarla ayrılan 15 kollajen yapı içerir ve bu hücre dışı bileşenin kollajen kuyruk kısmının en az bir ilmeği lamina densaya uzanır<sup>36,37,41</sup>. BP için başlıca patojenik epitop BP180'in membran proksimal bölgesinde yerleşen

kollajen olmayan 16A kısmıdır (NC16A); BP180 proteininin değişik parçaları kullanılarak yapılan epitop haritalandırılmasında BP hastalarının çoğunun serumunun NC16A'yı tanıdığı gösterilmiştir<sup>37,42</sup>. Ayrıca BP'li hasta serumlarının %94-96'sının BP180 NC16A peptidleriyle reaksiyona girdiği saptanmıştır<sup>37,43</sup>. Yine aktif fazda BP hastalarının T ve B hücrelerinin BP180 dış kısmındaki epitoplara tanıdığı gösterilmiş ve bu bulgunun BP180'e karşı gelişmiş otoimmünitenin BP gelişiminde başlangıç ve kritik basamak olduğunu desteklediği düşünülmüştür<sup>44</sup>. BP180NC16A spesifik antikorlar IgE, IgG1 ve IgG4 alt tipindedir. Serum BP180 NC16A otoantikor düzeylerinin hastalık aktivitesiyle de korele olduğu gösterilmiştir<sup>37,45</sup>. BP180 dış kısmının amino terminaline karşı T ve B hücre reaktivitesinin şiddetli BP ile ilişkili olduğu bilinmektedir<sup>31</sup>. Bazı BP'li hasta serumlarında BP180 hücre dışı karboksi terminal bölgelerine karşı gelişmiş otoantikorlar da saptanmış ve hücre dışı amino ve karboksi terminal kısımlarına karşı gelişmiş otoantikorların birlikte bulunmasının mukozal lezyonlarla ilişkili olduğu vurgulanmıştır<sup>36,46</sup>. BP180 hücre dışı santral kısmına ve BP230'a karşı IgG reaktivitesinin ise sınırlı lezyonlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir<sup>46</sup>. BP patogenezinde IgE antikorlarının da önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Anti-BP180 IgE antikorlarının dermal mast hücrelerinin degranülasyonuna yol açarak inflamatuvar kaskadı tetiklediği ileri sürülmektedir<sup>47</sup>. Tedavi almayan BP'li olguların %70'inde total IgE düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu olguların %86'inde BP180'e karşı gelişmiş IgE antikorları saptanmıştır<sup>48</sup>. Bu veriler BP'de sık görülen serum IgE düzeylerindeki artış, bazal membran zonunda bazen gözlenen IgE depolanması ile serum ve dokudaki eozinofiliyi açıklamaktadır<sup>38</sup>. BP180'e karşı gelişmiş IgE antikorlarının varlığının, şiddetli BP formlarıyla ilişkili olduğu ve bu olgularda remisyon için uzun süreli tedavi ve yüksek doz prednizolonun gerekli olduğu bildirilmiştir<sup>49</sup>. Ayrıca BP olgularındaki IgE antikorlarının BP180 NC16A dışında BP180'in hücre içi kısmının diğer bölgelerini tanıdığı saptanmış ve bunun hastalık progresyonu sırasında intramoleküler epitop yayılımını gösterdiği düşünülmüştür<sup>50</sup>. BP'li hastalardaki otoreaktif T hücreleri hem Th1 hem de Th2 sitokinleri üretirler. Th hücreleri hastalığın gelişiminde ve idamesinde rol oynarlar ancak BP'de spesifik T hücre aktivasyonunun moleküler mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir<sup>47</sup>. Hastalığın BP antijenlerine periferel toleransın bozulması sonucu geliştiği düşünülmektedir<sup>36</sup>. BP'li hastaların çoğunda BP180 hücre dışı kısmında lokalize epitoplara başlıca da NC16A'yı tanıyan otoreaktif T hücreleri bulunur. Bu otoreaktif hücreler normal bireylerde de bulunabilmektedir. BP180 dış kısmına otoreaktif yanıt DQ $\beta$ 1\*0301 MHC II allelini taşıyanlarda görülür<sup>51,52</sup>. Bu T lenfositler CD4 hafıza T hücre yüzey belirteçleri eksprese ederler ve hem Th1 hem de Th2 sitokin profili gösterirler. INF $\gamma$  gibi Th1 sitokinleri IgG1 ve IgG2 sekresyonunu indüklerken, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 sitokinler IgG4 ve IgE sekresyonunu regüle ederler. BP'li hastalarda IgG1, IgG4 ve IgE izotipinde anti-BP 180 ve anti-BP230 antikorların saptanması BP hedef antijenlerine yanıtın regülasyonunda hem Th1 hem de Th2 otoreaktif hücrelerin rol oynadığını düşündürmektedir<sup>36</sup>. Hastalığın başlangıcında komplemanı fiske eden IgG1 üretimi ile Th1 hücreleri ön plandayken, kronik evrede IgG4 ve IgE üretimi ile Th2 hücreleri daha aktif rol oynar<sup>47</sup>. BP'li hastalarda serum Th1 ve Th2 sitokin düzeylerinin de hastalık aktivi-

tesiyile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. BP'de BP180 spesifik T hücre klonlarının çoğunluğunun Th2 sitokin salgılaması, hastalığın CD4 pozitif çoğu Th2-benzeri otoreaktif T hücre varlığı ile karakterize T hücre bağımlı otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürmektedir<sup>36</sup>.

BP otoantikörlerinin patojenik mekanizmaları içinde kompleman aktivasyonu, inflamatuvar hücre göçü, proteolitik enzimlerin ortaya çıkması ve otoantijenlerin adezyon işlevinin doğrudan etkilenmesi sayılabilir. BP antikörleri komplemanı hem klasik hem alternatif yolla aktive etmektedir<sup>36</sup>. Hastalıkta doku hasarında mast hücreleri, nötrofiller ve eozinofiller önemli rol oynarlar. Mast hücrelerinin kompleman aktivasyonunu takiben BP'deki inflamatuvar kaskatta görev aldıkları düşünülmektedir<sup>53</sup>. Nötrofillerin hedef bölgeye göçünde mast hücreleri önemli rol oynarlar. BP'li olgularda inflamatuvar infiltratta eozinofiller egemendir; çoğu olguda kan eozinofil düzeyleri de yüksektir. Yine olgularda bül sıvısında yüksek düzeylerde IL-5, eotaxin ve eozinofil katyonik proteini saptanmıştır<sup>54,55</sup>. Bu veriler klinik olarak lezyonların tabanının ürtikeryal nitelikte olabilmesini ve hastalığın başlangıçta sadece pruritus veya ürtiker benzeri lezyonlarla seyredebilmesini açıklamaktadır<sup>38</sup>. BP'li hastaların lezyonel / perilezyonel biyopsilerinde ve bül sıvılarında nötrofil elastaz (NE), katepsin G, kollagenaz, plazminojen aktivatörleri, plazmin, matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2), MMP-9 ve MMP-13 gibi proteolitik enzimler de yüksek düzeylerde saptanmıştır<sup>36</sup>. Aktivasyon sonrası hücre dışındaki aralığa salınan bu enzimler, özellikle de nötrofil ve eozinofillerce yüksek miktarlarda eksprese edilen MMP-9 ve NE, hücre dışı matriks proteinlerini ve BP180 hücre dışı kısmını proteolitik olarak parçalarlar<sup>36</sup>. İnflamatuvar hücreler ve proteolitik enzimler dışında doku hasarı ve bül oluşumunda direkt mekanizmalar da rol oynamaktadır. Otoantikörlerin Fc kısmından bağımsız antijene direkt bağlanmasıyla da hücre matriks adezyonunun bozulabildiğini düşündüren kanıtlar bulunmaktadır. Antikörün BP180 dış alanına basitçe bağlanması, doğal ligandla yarışma ve BP180 antijeni boyunca bağlanma alanlarını bloke etmek yoluyla bu molekülün işlevini bozarak bül oluşumunu tetikleyebilmektedir<sup>36</sup>. Otoantikörlerle bül oluşumunda hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu da rol oynar; bu aktivasyon hemidesmozomal ayrışma veya pro-inflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu ile sonuçlanır. BP180 proteinine karşı gelişmiş otoantikörlerin keratinosit kültürlerinde IL-6 ve IL-8 ekspresyonunu ayarladıkları gösterilmiştir<sup>57</sup>.

**Anti-p200 Pemfigoid (Anti-Laminin  $\gamma$ 1 Pemfigoid):** Anti-p200 pemfigoid ilk kez 1996'da dermoepidermal bileşenin 200-kDa bileşenine karşı gelişmiş otoantikörler ve nötrofilik inflamatuvar infiltratla karakterize subepidermal bir otoimmün büllöz hastalık olarak tanımlanmıştır<sup>58</sup>. p200'ün bazal membranda lamina lüsida alt kısmında lokalize asidik nonkollajenöz bir glikoprotein olduğu bilinmesine karşın uzun süre orijini belirlenememiştir<sup>59</sup>. Daha sonra hasta serumlarının lamina densa bileşeni olan laminin  $\gamma$ 1 ile reaksiyon vermesi ile p200'ün laminin  $\gamma$ 1 olabileceği düşünülmüş ve hastalığın anti-laminin  $\gamma$ 1 pemfigoid olarak isimlendirilmesi önerilmiştir<sup>60-62</sup>. Laminin  $\gamma$ 1, hemidesmozomların dışında dermoepidermal adezyona katkı sağlayan bazal membranda bulunan laminin 311/321 (laminin 6/7) ve 511 (laminin 10) gibi laminin heterotrimerlerinin değişik formlarının bir bileşendir. Alfa, beta ve  $\gamma$  zincirlerinden oluşan laminin proteininin  $\alpha$

zincirinin globular kısmı ve  $\gamma$ 1 zincirinin karboksi ucu laminin-integrin moleküler etkileşiminden sorumludur. Laminin  $\gamma$ 1'in nidojen ile etkileşimi laminin  $\gamma$ 1'i bazal membrandaki tip IV kollajene bağlar. Anti-laminin  $\gamma$ 1 otoantikörlerinin laminin-integrin etkileşimini değiştirdiği düşünülmektedir<sup>62,63</sup>. Bu glikoprotein vücutta tüm bazal membranlarda eksprese edilmesine karşın anti-laminin  $\gamma$ 1 pemfigoidli hastalarda sadece deride büllerin oluşması laminin  $\gamma$ 1 proteininin karboksi ucuna lokalize epitopun organlar arasında yapısal farklılık göstermesine bağlanmaktadır. Anti-laminin  $\gamma$ 1 antikörlerinin integrin sinyal yollarını aktive ederek nötrofiller için kemoatraktanların üretimine yol açabileceği düşünülmektedir<sup>62</sup>. Anti-laminin  $\gamma$ 1 pemfigoidli hastaların yaklaşık üçte biri psoriyazise eşlik etmektedir<sup>59,62</sup>. Psoriyatik hastalarda laminin  $\gamma$ 1 ekspresyonundaki kalitatif veya kantitatif değişikliklerin, integrin ekspresyonundaki değişikliklerin anti-laminin  $\gamma$ 1 otoantikörlerinin üretimi ile anti-laminin  $\gamma$ 1 pemfigoid gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir. Yine psoriyaziste başta MMP-9 olmak üzere MMP'lerin laminini parçalayarak anti-laminin  $\gamma$ 1 otoantikörlerinin oluşumunu başlatabileceği düşünülmektedir<sup>62</sup>.

## Sikatriyel Pemfigoid

Müköz membran pemfigoidi olarak da bilinen sikatriyel pemfigoidin (SP) patogenezi büllöz pemfigoide benzer. Antijenler birçok hastada büllöz pemfigoidle benzer olmasına karşın otoantikörlerin bağlanma yeri hemidesmozomlardan çok anchoring filaman ve anchoring fibrillerdir<sup>2</sup>. Son yıllardaki araştırmalarda bu hastaların çoğunda dolaşımda bulunan düşük ila orta titrelerdeki otoantikörlerin bazal membrandaki farklı otoantijenleri hedeflediği, her SP hastasındaki otoantikörlerin hastalık sürecinde aynı otoantijeni hedefleme eğiliminde olduğu ve bazı otoantijenlerin bazal membranın önemli adezyon proteinleri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle SP'nin tek bir hastalık olmaktan çok bazal membranın otoantikör merkezli oluşan doku hasarı sonucu gelişen bir fenotip olduğu kabul edilmektedir<sup>47</sup>. İmmünokimyasal tetkiklerle SP'de saptanmış olan başlıca antijenler laminin 5, BP180 ve  $\beta$ 4 intergrin subünitesidir. Farklı hedef antijenlerle ilişkili değişik klinik fenotipler tanımlanmıştır. Sadece oküler tutulumun görüldüğü hastalarda daha çok  $\beta$ 4 intergrin subünitesine karşı IgG veya bilinmeyen 45 kDa bir antijenle reaksiyon veren IgA'lar görülürken, mukozal ve deri lezyonları birlikte ortaya çıkan hastalarda ise dolaşımda BP antijenlerine yönelmiş IgG ve IgA'lar birlikte gözlenir<sup>64</sup>. Birçok hastada dolaşımda BP180 proteinine karşı gelişmiş IgG antikörleri bulunur. Bu otoantikörler tipik olarak bu transmembran proteininin distal hücre dışı alanı yanı sıra NC16A alanına bağlanırlar. İmmünelektron mikroskopik araştırmalar bu hastalardaki anti-BP180 IgG'nin lamina lüsida alt kısmında lamina densa ile birleşimine yakın yerleşimde olduğu göstermiştir; bu yerleşim bazal membranda BP180 distal hücre dışı kısmına uymaktadır<sup>65</sup>. Bu gözlem de SP hastalarındaki skar oluşumuna yatkınlığı açıklamaktadır<sup>47</sup>. Bazı SP hastalarında ise lamina densanın üst yüzeyine bağlanan otoantikörler saptanmaktadır. Moleküler çalışmalarda bu hastalardaki IgG anti-bazal membran antikörlerinin keratinositlerce üretilen disülfidbağlı polipeptidlere karşı geliştiği ortaya konmuştur. Başlangıçta epiligrin olarak tanımlanan bu antijenin daha sonraki

araştırmalarda laminin 5'in izoformu olduğu belirlenmiştir ve otoantikolar bu proteinin  $\alpha$  alt ünitesine bağlanırlar<sup>66</sup>. Bu alt ünite laminin 6'da da bulunduğu hastalardaki otoantikolar laminin 6'yı da tanırlar. Anti-laminin 5 SP'li hastalarda internal malignite riski artmıştır<sup>67</sup>. Sadece oral mukozanın tutulduğu hastalarda ise dolaşımda integrin  $\alpha$ -6 subünitesinde yer alan epitopa karşı gelişmiş antikolar belirlenmiştir<sup>68</sup>. Anchoring fibrillerdeki Tip VII kollajene karşı otoantikoların gözleendiği formda ise hastalarda baskın mukoza lezyonları görülür<sup>47</sup>.

SP'deki otoantikolar genellikle IgG ve/veya IgA tipinde olabilir; en sık IgG4 saptanır. IgG ve IgA otoantikoların birlikte görülmesi şiddetli hastalığın göstergesidir<sup>69</sup>. Histolojik olarak lenfositik infiltratın hem CD4+ hem CD8+ hücreler içermesi ve HLA-DQ allelleriyle birliktelik SP patogenezinde T hücrelerinin rolünü göstermektedir. Yine hasta serumlarında antijen spesifik oloreaktif T hücreleri de saptanmıştır<sup>70</sup>. Anti-laminin 5 IgG otoantikolarının kompleman, mast hücresi veya T hücre içermeyen farelerde de benzer lezyonlar oluşturması nedeniyle bu antikoların in vivo noninflamatuvar ve direkt yolla epidermal ayrışmaya yol açabileceği düşünülmüştür<sup>47</sup>.

## Pemfigoid Gestasyon

Pemfigoid gestasyonun (PG) fetoplasental ünitenin anne tarafından allojenik olarak tanınmasını önleyen koruyucu immün mekanizmanın ortadan kalkmasına bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>71</sup>. BP'e benzer şekilde BP180 ve daha az sıklıkla BP230 hemidesmozom hedef antijenlerine karşı otoantikolar gelişir. Yine en önemli epitop NC16A'dır ve otoantikolar ve T hücreleri aynı epitoplara tanırlar<sup>2</sup>. BP180 proteini, hem deri hem de plasentanın bir bileşenidir ve plasentada normal dışı MHC klas II moleküllerin ekspresyonunun bu proteinin antijen olarak algılanmasına neden olarak otoimmün yanıtı tetiklediği ileri sürülmektedir. Derideki BP180 ile çapraz reaksiyon oluşturan otoantikolar immün kompleksler oluşturarak komplemanı aktive ederler ve inflamatuvar hücrelerin göçüne neden olurlar<sup>71</sup>. Otoantikolar ikinci trimestirden itibaren amnion plasenta bazal membranı ile reaksiyona girerler ve fetal deri ve kordon kanında saptanabilirler<sup>2</sup>. PG'nin gebelik, menstrüasyon ve oral kontraseptif kullanımı ile birlikteliği yanında HLA yatkınlığı hormonal regülasyon ve genetik yatkınlığın yönlendirdiği kompleks patojenik mekanizmaları düşündürmektedir<sup>71</sup>. Otoantikolar IgG1 ve IgG3 alt tipinde olan IgG antikolarıdır<sup>72</sup>. IgG1 ve IgG3 antijene bağlanma sonrası C1 aktivasyonu ile klasik kompleman yolağını aktive ederler. Kompleman kaskadının tetiklenmesi doku hasarı ve bül oluşumuna yol açar<sup>73</sup>.

## Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis herpetiformis (DH) dermoepidermal bileşkede granüler IgA depolanması göstermesi nedeniyle bir otoimmün büllöz hastalık olarak düşünülmüyorsa da, bu otoantikoların hedeflediği bir bazal membran veya üst dermis antijeninin bulunmaması ve DH'li hastaların IgA antikolarının pasif transfer deneylerinde bül oluşturamaması nedeniyle diğer otoimmün büllöz hastalıklardan ayrılmaktadır<sup>8,74,75</sup>. DH ve çölyak hastalığı (ÇH) arasında sıkı bir bağlantı vardır. Tüm DH'li hastalarda

ÇH'de de gözlenen HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 ekspresyonu görülür<sup>8</sup>. Çoğunda belirgin gastrointestinal bulgular olmasa da, tüm DH'li hastalarda ÇH'nin olduğu kabul edilmektedir<sup>76</sup>. DH ve ÇH'de endomisyal dokuya karşı saptanan otoantikoların daha sonra spesifik olarak doku transglutaminazına (dTG) karşı geliştiği saptanmıştır<sup>77</sup>. ÇH taramasında dolaşımda anti-dTG IgA varlığına bakılmaktadır<sup>78</sup>. DH'li hastalarda da anti-dTG IgA antikoları enteropatiyi gösteren bir tanısal araçtır<sup>79</sup>.

DH'de otoantijen epidermal transglutaminazdır (eTG) ve hastaların çoğunda serolojik olarak eTG'ye karşı gelişmiş IgA otoantikoları saptanır. Yine DH'de deride eTG, granüler IgA depoları ile aynı alanda saptanmıştır<sup>80</sup>. Bazı hastalarda eTG'ye karşı gelişmiş antikor düzeylerinin glutensiz diyetle bile düşmediği ve bu olgularda daha kronik seyirli olduğu bildirilmiştir<sup>81</sup>. Bugün DH'nin eTG ve IgA'nın oluşturduğu immüno komplekslerin depolanmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir<sup>75</sup>.

Genetik olarak yatkın bireylerde hem ince barsak hem de deri hastalığını uyaran gliadin ince barsaktaki dTG'nin en önemli substratı olup, bu enzimle irreversibl olarak bağlanır. dTG, transglutaminaz ailesinden olup düşük moleküler ağırlıklı aminlerden protein oluşumunu veya polipeptidler arasında izopeptid bağlarının oluşumunu katalizler. dTG, gliadin amidlerini parçalayarak DQ2'ye bağlanan yeni bir epitop oluşturur ve bu epitop barsak kaynaklı T hücrelerince tanınır. eTG ise keratinositlerde sentezlenir ve kornifikasyonda rol oynar. Özellikle epidermin üst spinöz ve granüler tabakalarında eksprese edilir<sup>74</sup>.

Glutene bağlı patolojik süreçte lamina propriadaki T hücrelerinin aktivasyonu, otoantikoların oluşumu ve kompleman aktivasyonu rol oynar. IgA birikimleri nötrofillere kemoatraktandır. C5a da nötrofiller için kemoatraktan olup, papilla uçlarındaki inflamatuvar değişikliklere katkıda bulunur. Nötrofiller dışında lenfositler de inflamatuvar kaskadın başlamasında rol oynarlar<sup>2</sup>.

## Lineer IgA Hastalığı

Bazal membranda lineer IgA depolanması ile karakterize bir subepidermal büllöz hastalık olan Lineer IgA hastalığında serumdaki IgA otoantikolarının birçok antijenik peptidle reaksiyona girdiği belirlenmiştir<sup>1,82</sup>. Elektron mikroskopik çalışmalarda hasta serumlarının lamina lusida dışında sublamina densaya da bağlandığı saptanmıştır<sup>83</sup>. Bu hastalığın başlıca formu olan lamina lusida tipinde en sık saptanan antijenik peptidler BP180 polipeptidinin proteolitik parçaları olduğu düşünülen 97 kDa proteini (LABD97) ve 120 kDa antijenidir (LAD-1)<sup>84</sup>. Diğer hedef antijenler BP230, LAD285 ve kollajen VII'dir<sup>3</sup>. Bu hastalardaki otoantikolar genellikle IgA1 alt tipinde ve monomerik olmakla birlikte nadiren IgA2 otoantikolar da görülebilmektedir. IgG otoantikoları da saptanabilmektedir; ancak bunların patojen olmadıkları düşünülmektedir<sup>3</sup>. Lineer IgA hastalığında bül oluşum mekanizması tam bilinmemekle birlikte IgA1'in, komplemanla yönlenen nötrofil kemotaksisinin ve nötrofillerden salınan protezların rol oynadığı ileri sürülmektedir<sup>8,47</sup>. Hastalığın vankomisinle sık tetiklenmesi, IgA sekresyonu ile sonuçlanan bir çeşit aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğunu düşündürmüştür. Başlıca antikorun IgA olması Th2 tipi immün yanıtı işaret etmektedir<sup>8</sup>.

## Edinsel Epidermolizis Büllöza

Edinsel epidermolizis büllözada (EEB) hedef antijen subbazal lamina densa bölgesindeki anchoring fibrillerdeki tip VII kollajendir. EEB otoantikörleri, tip VII kollajenin amino terminalindeki nonkollajen alanında bulunan dört ana epitoplara reaksiyona girerler. Otoantikörlerle bağlanma sonrası tip VII kollajen molekülünün dimer yapısının engellendiği veya laminin 5 ve fibronektin gibi ligandlarıyla ilişkisinin bozulduğu düşünülmektedir<sup>1</sup>. Otoantikörlerle komplemanın aktivasyonunun nötrofil göçü ile inflamasyonu ve bül oluşumunu indüklediği ileri sürülmüştür<sup>2,85</sup>. Neonatal farelere enjekte edilen EEB IgG otoantikörlerinin, lamina densa altında mikroskopik subepidermal bül oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir<sup>86</sup>.

## Kaynaklar

- Li N, Liu Z, Hilario-Vargas J, Diaz LA: Bullous skin diseases: pemphigus pemphigoid. The Autoimmune Diseases. Ed. Rose NR, Mackay IR. 4'üncü Baskı. St. Louis, Elsevier Academic Press, 2006;789-806.
- Wojnarowska F, Venning VA: Rook's Textbook of Dermatology. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 8'inci Baskı. Oxford, Wiley-Blackwell, 2010;40.1-40.62.
- Chaudhari P, Marinkovich MP: What's new in blistering disorders? Curr Allergy Asthma Rep 2007;7:255-63.
- Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR: Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. J Clin Invest 1999;103:461-8.
- Uzun S: Pemfigus. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3'üncü Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;807-32.
- Bystryn JC, Rudolph JL: Pemphigus. Lancet 2005; 366: 61-73.
- Hertl M: Pemphigus. Autoimmune Diseases of the Skin. Ed. Hertl M. 2'nci Baskı. Austria, SpringerWienNewYork, 2005;45-70.
- Chan L: Blistering skin diseases. London, Manson Publishing, 2009;26-81.
- Karıncaoğlu Y: Pemfigus: epidemiyoloji ve patogenezi. Turkderm 2008;42 Özel Sayı 1:1-4.
- Hacker MK, Janson M, Fairley JA, Lin MS: Isotypes and antigenic profiles of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies. Clin Immunol 2002;105: 64-74.
- Vu TN, Lee TX, Ndove A, et al.: The pathophysiological significance of non-desmoglein targets of pemphigus autoimmunity: pemphigus vulgaris and foliaceus patients develop antibodies against keratinocyte cholinergic receptors. Arch Dermatol 1998;134:971-80.
- Nguyen VT, Ndove A, Shultz LD, Pittelkow MR, Grando SA: Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. J Clin Invest 2000;106:1467-79.
- Nishifuji K, Nagasaka T, Ota T, Whittock NV, Amagai M: Is desmoglein 4 involved in blister formation in pemphigus or impetigo? J Invest Dermatol 2004;122:33.
- Nagel A, Lang A, Engel D, et al.: Clinical activity of pemphigus vulgaris relates to IgE antibodies against desmoglein 3. Clin Immunol 2010;134:320-30.
- Ohata Y, Amagai M, Ishii K, Hashimoto T: Immunoreactivity against intracellular domains of desmogleins in pemphigus. J Dermatol Sci 2001;25:64-71.
- Bystryn JC, Grando SA: A novel explanation for acantholysis in pemphigus vulgaris: the basal cell shrinkage hypothesis. J Am Acad Dermatol 2006;54:513-6.
- Lanza A, Cirillo N, Femiano F, Gombos F: How does acantholysis occur in pemphigus vulgaris: a critical review. J Cutan Pathol 2006;33:401-12.
- Frusiç-Zlotkin M, Raichenberg D, Wang X, David M, Michel B, Milner Y: Apoptotic mechanism in pemphigus autoimmunoglobulins-induced acantholysis-possible involvement of EGF receptor. Autoimmunity 2006;39:563-75.
- Heupel WM, Engerer P, Schmidt E, Waschke J: Pemphigus vulgaris IgG cause loss of desmoglein-mediated adhesion and keratinocyte dissociation independent of epidermal growth factor receptor. Am J Pathol 2009;174:475-85.
- Orlov MD, Chernyavsky AI, Arredondo J, Grando SA: Synergistic actions of pemphigus vulgaris IgG, Fas-ligand and tumor necrosis factor- during induction of basal cell shrinkage and acantholysis. Autoimmunity 2006;39:557-62.
- Schmidt E, Waschke J: Apoptosis in pemphigus. Autoimm Rev 2009;8:533-7.
- Ruocco E, Aurilia A, Ruocco V: Precautions and suggestions for pemphigus patients. Dermatology 2001;203:201-7.
- Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V: Drug-induced pemphigus. Clin Dermatol 1998;16:393-7.
- Sagi L, Sherer Y, Trau H, Shoenfeld Y: Pemphigus and infectious agents. Autoimm Rev 2008;8:33-5.
- Fedeles F, Murphy M, Rothe MJ, Grant-Kels JM: Nutrition and autoimmune skin diseases. Clin Dermatol 2010;28:627-43.
- Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T: The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. J Am Acad Dermatol 1999;40:167-70.
- Hanakawa Y, Matsuyoshi N, Stanley JR: Expression of desmoglein 1 compensates for genetic loss of desmoglein 3 in keratinocyte adhesion. J Invest Dermatol 2002;119:27-31.
- Hertl M, Amagai M, Ishii K, Stanley J, Sundaram H, Katz SI: Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in pemphigus vulgaris patients and normals. J Invest Dermatol 1998;110:62-6.
- Veldman C, Gebhard KL, Uter W, et al.: T cell recognition of desmoglein 3 peptides in patients with pemphigus vulgaris and healthy individuals. J Immunol 2004;172:3883-92.
- Veldman C, Hohne A, Dieckmann D, Schuler G, Hertl M: Type I regulatory T cells specific for desmoglein 3 are more frequently detected in healthy individuals than in patients with pemphigus vulgaris. J Immunol 2004;172:6468-75.
- Hertl M, Eming R, Veldman C: T cell control in autoimmune bullous skin disorders. J Clin Invest 2006;116:1159-66.
- Amagai M: Pemphigus family of diseases. Gaspari AA, Tying SK (eds): Clinical and Basic Immunodermatology. London, Springer-Verlag, 2008: 739-751.
- Cummins S, Mimouni D, Tzu J, Owens N, Anhalt GJ, Meyerle JH: Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. J Am Acad Dermatol 2007;56:153-9.
- Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. Arch Dermatol 2001;137:193-206.
- Ishii N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T. Immunolocalization of target autoantibodies in IgA pemphigus. Clin Exp Dermatol 2004;29:62-6.
- Kasperkiewicz M, Zillikens D: The pathophysiology of bullous pemphigoid. Clin Rev Allergy Immunol 2007;33:67-77.
- Ujii H, Shibaki A, Nishie W, Shimizu H: What's new in bullous pemphigoid? J Dermatol 2010;37:194-204.
- Seçkin D: Büllöz pemfigoid. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3'üncü Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:833-848.
- Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, et al.: BP230- and BP180-specific auto-antibodies in bullous pemphigoid. J Invest Dermatol 2004;122:1413-22.
- Kiss M, Husz S, Janossy T, et al.: Experimental bullous pemphigoid generated in mice with an antigenic epitope of the human hemidesmosomal protein BP230. J Autoimmun 2005;24:1-10.
- Nelson K, Li N, Liu Z, Diaz LA: The pemphigoid spectrum. Gaspari AA, Tying SK (eds): Clinical and Basic Immunodermatology. London, Springer-Verlag, 2008: 751-761.
- Giudice GJ, Emery DJ, Zelickson BD, Anhalt GJ, Liu Z, Diaz LA: Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain. J Immunol 1993;151:5742-50.
- Nakatani C, Muramatsu T, Shirai T: Immunoreactivity of bullous pemphigoid (BP) autoantibodies against the NC16A and C-terminal domains of the 180 kDa BP antigen (BP180): immunoblot analysis and enzyme-linked immunosorbent assay using BP180 recombinant proteins. Br J Dermatol 1998;139:365-70.

44. Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Schuler G, Borradori L, Hertl M: Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. *J Immunol* 2006;176:2015-23.
45. Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I, Leverkus B, Bröcker EB, Zillikens D: IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:577-83.
46. Hofmann S, Thoma-Uszynski S, Hunziker T, et al.: Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH2- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. *J Invest Dermatol* 2002;119:1065-73.
47. Olasz EB, Yancey KB: Bullous pemphigoid and related subepidermal autoimmune blistering diseases. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:141-66.
48. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, et al.: Identification of a potential effector function for IgE antibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2003;120:784-8.
49. Iwata Y, Komura K, Kodera M, et al.: Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008;144:41-8.
50. Dresow SK, Sitaru C, Recke A, Oostingh GJ, Zillikens D, Gibbs BF: IgE antibodies against the intracellular domain of BP180. *Br J Dermatol* 2009;160:429-32.
51. Büdinger L, Borradori L, Yee C, et al.: Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1998;102:2082-9.
52. Lin MS, Fu CL, Giudice GJ, et al.: Epitopes targeted by bullous pemphigoid T lymphocytes and autoantibodies map to the same sites on the bullous pemphigoid 180 ectodomain. *J Invest Dermatol* 2000;115:955-61.
53. Chen R, Ning G, Zhao ML, et al.: Mast cells play a key role in neutrophil recruitment in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 2001;108:1151-8.
54. Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, et al.: Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid: correlation with tissue eosinophilia. *Br J Dermatol* 2000;143:112-6.
55. D'Auria L, Pietravalle M, Mastroianni A, et al.: IL-5 levels in the serum and blister fluid of patients with bullous pemphigoid: correlations with eosinophil cationic protein, RANTES, IgE and disease severity. *Arch Dermatol Res* 1998;290:25-7.
56. Verraes S, Horneback W, Polette M, Borradori L, Bernard P: Respective contribution of neutrophil elastase and matrix metalloproteinase 9 in the degradation of BP180 (type XVII collagen) in human bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2001;117:1091-6.
57. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, et al.: Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000;115:842-8.
58. Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, et al.: A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basal membrane zone. *J Invest Dermatol* 1996;106:465-70.
59. 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.
60. Dainichi T, Kurono S, Oyama B, et al.: Laminin gamma-1 is a major autoantigen in anti-p-200 pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2008;128:21.
61. Dainichi T, Kurono S, Ohyama B, et al.: Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2009;106:2800-5.
62. Dainichi T, Koga H, Tsuji T, et al.: From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin A 1 pemphigoid. *J Dermatol* 2010;37:231-8.
63. Takagi J, Yang Y, Liu JH, Wang JH, Springer TA: Complex between nidogen and laminin fragments reveals a paradigmatic beta-propeller interface. *Nature* 2003;424:969-74.
64. Bruch-Gerharz D, Hertl M, Ruzicka T: Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy. *Eur J Dermatol* 2007;17:191-200.
65. Bedane C, McMillan JR, Balding SD, et al.: Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid autoantibodies react with ultrastructurally separable epitopes on the BP180 ectodomain: evidence that BP180 spans the lamina lucida. *J Invest Dermatol* 1997;108:901-7.
66. Kirtschig G, Marinkovich MP, Burgeson RE, Yancey KB: Anti-basement membrane autoantibodies in patients with anti-epilegrin cicatricial pemphigoid bind the alpha subunit of laminin subunit of laminin 5. *J Invest Dermatol* 1995;105:543-8.
67. Egan CA, Lazarova S, Darling TN, Yee C, Cote T, Yancey KB: Anti-epilegrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 2001;357:1850-1.
68. Rashid KA, Stern JNH, Ahmed AR: Identification of an epitope within human integrin  $\alpha 6$  subunit for the binding of autoantibody and its role in the basement membrane separation in oral pemphigoid. *J Immunol* 2006;176:1968-77.
69. Setterfield J, Shirlaw PJ, Kerr-Muir M, et al.: Mucous membrane pemphigoid: a dual circulating antibody response with IgG and IgA signifies a more severe and persistent disease. *Br J Dermatol* 1998;138:602-10.
70. Black APB, Seneviratne SL, Jones L, et al.: Rapid effector function of circulating NC16A-specific T cells in individuals with mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 2004;151:1160-4.
71. Semkova K, Black M: Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:138144.
72. Kelly SE, Cerio R, Bhogal BS, Black MM: The distribution of IgG subclasses in pemphigoid gestationis: PG factor is an IgG1 autoantibody. *J Invest Dermatol* 1989;92:695-8.
73. Sitaru C, Mihai S, Zillikens D: The relevance of the IgG subclass of autoantibodies for blister induction in autoimmune bullous skin diseases. *Arch Dermatol Res* 2007;299:1-8.
74. Karpati S: Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90.
75. Rose C, Bröcker EB, Zillikens D: Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Dühring. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:265-70.
76. Rose C, Zillikens D: Dermatitis herpetiformis Dühring. *Autoimmune Diseases of the Skin*. Ed. Hertl M. Austria, SpringerWienNewYork, 2005;95-109.
77. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al.: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Med* 1997;3:797-801.
78. James SP: This month of NIH: Final statement of NIH Consensus Conference on celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:6.
79. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Rajadhyaksha M, Jablonska S: Tissue transglutaminase and endomysial antibodies-diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol* 2001;98:378-82.
80. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N: Epidermal transglutaminase (Tgase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002;195:747-57.
81. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl BW, Zillikens D, Shimanovich I: Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:39-43.
82. Akman A: Lineer IgA dermatozu ve çocukluk çağının kronik büllü hastalığı. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Güler MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3'üncü Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:874-80.
83. Ishiko A, Shimizu H, Masunaga T, et al.: 97-kDa linear IgA bullous dermatosis (LAD) antigen localizes to the lamina lucida of the epidermal basement membrane. *J Invest Dermatol* 1996;106:739-43.
84. Zone JJ, Egan CA, Taylor TB, Meyer LJ: IgA autoimmune disorders: development of a passive transfer mouse model. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:47-51.
85. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, et al.: Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? *J Dermatol* 2010;37:220-30.
86. Sitaru C, Mihai S, Otto C, et al.: Induction of dermal-epidermal separation in mice by passive transfer of antibodies to type VII collagen. *J Clin Invest* 2005;115:870-8.