

Bisoprolol ile İlişkili Liken Planus Pemfigoides

Lichen Planus Pemphigoides Associated with Bisoprolol

Turna İlknur, Sevgi Akarsu, Ceylan Canbaz Avcı, Saim Çarşanbalı, Banu Lebe*, Emel Fetil

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

Özet

Liken planus pemfigoides (LPP) klinik olarak gerek liken planus lezyonları üzerinde gerekse tutulmamış deri bölgelerinde yerleşimli gergin büller ile karakterize iken, histopatolojik olarak likenoid infiltrasyon ve subepidermal bül oluşumu yanında direkt immünofloresan incelemede bazal membran boyunca lineer Ig G ve C3 birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Nadir görülen bu büllöz dermatoz genellikle idiyopatik olmakla birlikte literatürde hepatit B, maliniteler, fototerapi ve ramipril, kaptopril, sinnerazin ve simvastatin gibi bazı ilaçlar ile tetiklenen az sayıda olgu bildirilmiştir. Burada bisoprolol kullanımı ile tetiklendiği düşünülen LPP'li 35 yaşında bir kadın olgu sunulmaktadır. (Türkderm 2012; 46: 101-3)

Anahtar Kelimeler: Beta blokerler, bisoprolol, liken planus pemfigoides, likenoid ilaç erupsiyonu

Summary

Lichen planus pemphigoides (LPP) is a disease characterized by tense bullae arising on lichen planus papules and on clinically uninvolved skin, lichenoid infiltration and subepidermal bulla in histopathology, and linear deposits of IgG and C3 along basal membrane zone on direct immunofluorescence. This rare bullous dermatosis is usually idiopathic. However, in a few cases in the literature, it has been reported to be induced by hepatitis B, malignancies, phototherapy and some medications such as ramipril, captopril, cinnarizine and simvastatin. We reported a 35-year-old woman with LPP possibly induced by bisoprolol. (Türkderm 2012; 46: 101-3)

Key Words: Beta blockers, bisoprolol, lichen planus pemphigoides, lichenoid drug eruption

Giriş

İlk kez 1982 yılında Kaposi tarafından büllöz lezyonların eşlik ettiği liken planus (LP) tablosu tanımlanmış, daha sonra Schreiner tarafından bu klinik antite LP vezikülozis ve LP pemfigoides (LPP) olmak üzere ikiye ayrılmıştır^{1,2}. Hem LP lezyonları üzerinde hem de normal deri üzerinde görülebilen gergin vezikül ve büllerle karakterize olan LPP'li olgularda likenoid papüllerden alınan biyopsinin histopatolojisinde tipik LP özellikleri görülürken, vezikülobüllöz lezyonlardan alınan örneklerde subepidermal bül oluşumu izlenir. Direkt immünofloresan incelemede ise epidermal bazal membran boyunca C3 ve/veya IgG birikimi gözlenir¹⁻⁴. Nadir görülen bu büllöz dermatoz genellikle idiyopatik olsa da, literatürde hepatit B, maliniteler, fototerapi ve bazı ilaçlar ile tetiklenen az

sayıda olgu bildirilmiştir⁵⁻¹⁶. Burada bisoprolol kullanımı sonrası LPP lezyonları oluşan bir kadın olgu bildirilmektedir.

Olgu

Bacaklarındaki kaşıntılı kızamık kabarıklıklar ve kabarcıklar yakınması ile başvuran 35 yaşındaki kadın olgu bu yakınmasının yaklaşık 1,5 ay önce her iki ayak tabanı ve ayak sırtında başladığını ve zamanla bacaklarda daha yoğun olmak üzere, kollara ve gövdeye yayıldığını tanımlamıştır. Olgunun özgeçmişinden iki ay önce kardiyak aritmi nedeniyle bisoprolol tablet başladığı ve iki hafta sonrasında mevcut lezyonlarının ortaya çıktığı öğrenilmiştir. Hasta ayrıca yedi yıl önce multipl skleroz tanısı aldığını ve o zamandan beri gün aşırı subkutan olarak interferon beta 1b enjeksiyonu yapıldığını tanımlamıştır.

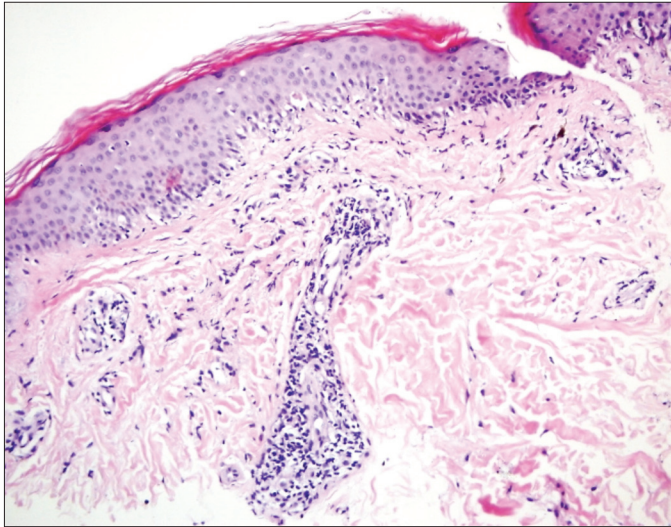
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevgi Akarsu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 412 38 60 E-posta: sevgi.akarsu@deu.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 31.12.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.01.2011

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

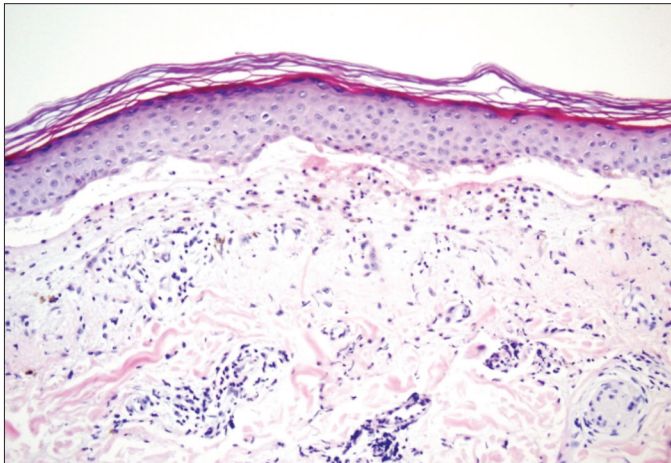




Resim 1. Liken planus pemfigoidesi tanımlayan gerek eritemli papüller ve gerekse normal deri üzerinde yerleşimli vezikülobüllöz lezyonlar



Resim 2. Epidermal bazal vakuoler değişiklikler ve nekrotik keratinositler, dermal lenfositik vaskülit paterni (HE x 20)



Resim 3. Belirgin subepidermal ayrışma ve büll formasyonu, dermal ödem ve likenoid lenfositik hücre infiltrasyonu ile eşlik eden melanofajlar (HE x 20)

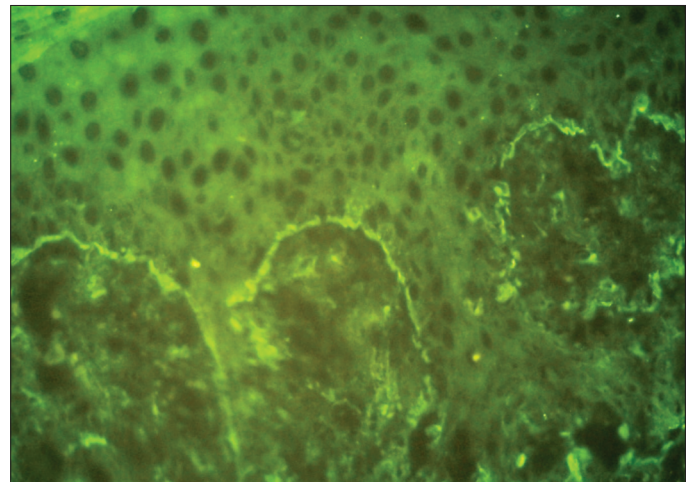
Olgunun soygeçmişinde ailesel hiperlipidemi dışında bir özellik belirlenmemiştir. Saçlı deri, tırnaklar, oral mukoza ve intertriginöz bölgeleri normal olarak belirlenen olgunun sistem sorgulaması ve fizik muayenesinde herhangi bir özellik saptanmamıştır.

Olgunun dermatolojik muayenesinde her iki ayak tabanı, ayak sırtı, kollar, bacaklar, gluteal ve abdominal bölgede çok sayıda eritemli ve viyolase renkli papüler lezyonlar, özellikle papüler lezyonların üzerinde olmakla birlikte normal deriyi de tutan yer yer seröz ve hemorajik karakterli gergin vezikül ve büller ile yer yer üzerinde hemorajik kurutları olan eksülserasyon alanları belirlenmiştir (Resim 1).

Yapılan laboratuvar incelemelerinde LDL-kolesterol yüksekliği dışında tam kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tümör belirteçleri ve hepatit serolojisi normal olarak saptanmıştır. Akciğer grafisi normal olan hastanın abdominopelvik ultrasonografisinde hepatomegali, basit karaciğer kisti ve kolelitiazis saptanmıştır.

Bacak ön yüzdeki likenoid papülden alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde epidermiste ortokeratoz, bazal tabakada belirgin vakuoler değişiklikler, intraspinoz dağılmış nekrotik keratinositler izlenirken epidermiste biyopsinin yarısında belirgin subepidermal ayrışma ve büll formasyonu dikkati çekmiştir. Dermiste ödem ile dermal damarlarda lenfositik vaskülit paterni yanı sıra dermiste süperfisyal perivasküler ve likenoid tarzda lenfositik hücreler ve eşlik eden çok sayıda melanofaj da izlenmiştir (Resim 2). Bu bulgular ışığında histopatolojik tanı likenoid ilaç erupsiyonu ile uyumlu olabilecek likenoid dermatit olarak rapor edilmiştir. Ayak sırtındaki viyolase papül üzerindeki büllöz bir lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde ise epidermiste fokal parakeratoz, belirgin subepidermal ayrışma ve büll formasyonu, dermal papillalarda süperfisyal perivasküler lenfositler, nötrofiller ve arada melanofajlar izlenmiştir (Resim 3). Perilezyonel bölgeden alınan biyopsinin direkt immüno Floresan incelemesinde epidermal bazal membranda lineer IgG ve fibrinojen birikimi ile fokal granüler C3 birikimi saptanmıştır (Resim 4).

Klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde bisoprolol ile uyarılan LPP tanısı konulan olguya lezyonların yaygın olması nedeniyle bisoprololün kesilmesine ek olarak 1 mg/kg/gün dozunda sistemik prednizolon ve topikal diflukortolon valerat + klorkinaldol içeren krem tedavisi başlanmıştır. Klinik izleminde tedavinin 6. gününden itibaren yeni lezyon çıkışı olmayan olgunun mevcut lezyonlarında gerileme izlenmesi üzerine prednizolon dozu 3. haftadan itibaren kademeli olarak



Resim 4. Epidermal bazal membranda lineer IgG birikimi (direkt immüno Floresan teknik, IgG antikor, x40)

düşürülmeye başlanmıştır. Daha sonraki klinik izleminde tedavinin 1. ayından itibaren lezyonlarda postinflamatuar hiperpigmentasyon bırakarak tamamen gerileme belirlenen olgunun prednizolon tedavisi 3. ayın sonunda kesilmiştir.

Tartışma

Nadir görülen, edinsel, immünobüllöz bir dermatoz olan LPP'de olgumuzda da izlendiği gibi lezyonlar daha yoğun olarak ekstremitelerde lokalize olmaktadır. Şu ana kadar tanımlanan olgularda genellikle önce likenoid lezyonların oluştuğu sonra bül gelişiminin klinik tabloya eklendiği bildirilmiş olsa da, bül oluşumunun likenoid lezyonlardan önce gözlemlendiği ya da bizim olgumuzda olduğu gibi likenoid papüller ve vezikülobüllöz lezyonların eşzamanlı başladığı olgular da bildirilmiştir¹⁴. Bizim olgumuzda gözlenmesi de, bazı olgularda oral mukozada retiküler beyaz plakların ve yüzeysel ülserasyon alanlarının görüldüğünden de bahsedilmiştir^{13,14,16}.

Klinik, histopatolojik ve immünolojik olarak LP ve büllöz pemfigoidin karışımı olarak karşımıza çıkan LPP'nin ayrı bir immünolojik antite mi yoksa basit bir LP ve büllöz pemfigoid birlikteliği mi olduğu tartışmalıdır. Yapılan immün elektron mikroskopik çalışmalar bu dermatozun heterojen bir hastalık olduğunu destekler nitelikte olup, LP'un en sık büllöz pemfigoidle ilişkili olduğu gözlenirse de sikatriyel pemfigoid ve edinsel epidermolizis büllöza gibi farklı subepidermal otoimmün büllöz dermatozlarla ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür¹.

LPP'in klinik olarak ayırıcı tanısında büllöz LP, büllöz pemfigoid ve diğer büllöz hastalıkların göz önünde tutulması gerekmektedir. Bu hastalık büllöz LP'tan klinik olarak sağlam deri üzerinden bül gelişimi yanında direkt immüno Floresan incelemede bazal membran zonu boyunca lineer IgG ve/veya C3 depolanmasının görülmesi ile ayırt edilebilir. Klasik büllöz pemfigoidde LP lezyonlarının görülmemesi, büllerin daha yoğun olarak gövdede görülmesi, seyirinin LPP'e göre daha şiddetli olması ve nispeten daha yaşlı popülasyonu etkilemesi, ayrıca LPP'de görülen bazal membran zonu boyunca fibrinojende saçaklı depolanmanın izlenmemesi ayırıcı tanıda yardımcıdır^{1,2}. Olgumuzda indirekt immüno Floresan ve immünoblotting incelemeler yapılamamış olmasına rağmen klinik, histopatolojik ve direkt immüno Floresan bulgular LPP ile uyumludur.

Genellikle idiyopatik olmakla birlikte literatürde hepatit B virüsü enfeksiyonu, maliniteler, dar band UVB, PUVA ve bazı ilaçlarla ilişkili olarak ortaya çıkan LPP olguları bildirilmiştir⁵⁻¹⁶. LPP oluşumunda suçlanan ilaçlar arasında sinnerizin, ramipril, kaptopril, simvastatin, furosemid, parasetamol, ibuprofen ve paroksetin bulunmaktadır⁷⁻¹⁶. İlaçlar ile tetiklenen LPP'in patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı teoriler vardır. Son zamanlarda ortaya atılan "epitop yayılma" fenomeninin ilaçların neden olduğu otoantikor oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. İlaçlar bazal membranda bulunan keratinositlerde hasarlanma oluşturarak bazal membran zonu antijenlerinin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bunlara yönelik uyarılan otoantikor yanıtı büllöz lezyonlara ve büllöz pemfigoid benzeri immüno Floresan paterni oluşumuna yol açmaktadır. Bununla birlikte bu teorinin ilaçlarla uyarılan LPP olgularındaki klinik seyirle uyumlu olmasına rağmen, eğer ilacın verilmesinden sonra otoantikor titrelerindeki kademeli artışın gösterilmesi mümkün olsaydı daha tatmin edici olabileceğinden söz edilmiştir^{1,7}.

Her ne kadar likenoid ilaç erupsiyonlarında daha uzun olabilsede, ilaç alımı ile erupsiyon başlangıcı arasındaki süre bizim olgumuzda da olduğu gibi genelde 1-2 hafta olup bazen bir ayı bulabilmektedir.

Histopatolojik olarak klasik LP ve likenoid ilaç erupsiyonunu ayırmak her zaman mümkün olmasa da hücresel infiltratta eozinofil ve plazma hücrelerinin varlığı ve bizim olgumuzda da olduğu gibi fokal parakeratoz ve damar duvarında infiltrasyon izlenmesi likenoid ilaç erupsiyonu için daha tanımlayıcıdır¹⁷. Likenoid ilaç erupsiyonlarında ilacı kestikten sonra spontan gerileme izlenebilmekte ve bu durum tanıyı destekler bir bulgu olsa da, bizim olgumuzda lezyonların yaygınlığı ve şiddeti nedeniyle sistemik tedavi başlanması gerekmektedir. Çünkü ilaç kesilse bile mevcut tablonun ilacın kesilmesini takiben ancak birkaç hafta ile birkaç ay içinde düzelebileceği bildirilmektedir⁸⁻¹⁵. Suçlanan ilaca hastanın tekrar maruz bırakılması ise tehlikeli sonuçlar doğurabileceğinden genellikle önerilmemektedir¹⁷.

Literatürde beta blokerler ile likenoid ilaç erupsiyonları arasında ilişki yıllardır bilinmektedir¹⁷. Fakat bir beta bloker olan bisoprolol ile likenoid ilaç erupsiyonu veya LPP geliştiğine dair bir veriye rastlanmamıştır. Olgumuzda LPP lezyonlarının bisoprolol tedavisinin başlanmasından iki hafta sonra ortaya çıkması ve histopatolojik olarak likenoid ilaç erupsiyonunu tanımlayan bulgular saptanması mevcut tabloyu bir beta bloker olan bisoprololun tetiklediğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Bouloc A, Vignon-Pennamen MD, Caux F, et al: Lichen planus pemphigoides is a heterogeneous disease: a report of five cases studied by immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol* 1998;138:972-80.
2. Swale VJ, Black MM, Bhogal BS: Lichen planus pemphigoides: two case reports. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:132-5.
3. Şentürk N, Seraslan G, Bükülmez G, et al: Liken planus pemphigoides. *Turkdern* 2001;35:334-6.
4. Günaytı S, Tuncer İ, Hasbay B, Denli Y, Uzun S: Liken planus pemphigoidesin klinik, histolojik ve immüno Floresan özellikleri: iki olgu sunumu. *Turk J Dermatol* 2010;4:25-8.
5. Flageul B, Hassan F, Pinquier L, Blanchet-Bardon C, Dubertret L: [Lichen pemphigoid associated with developing hepatitis B in a child]. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:604-7.
6. Hamada T, Fujimoto W, Okazaki F, et al: Lichen planus pemphigoides and multiple keratoacanthomas associated with colon adenocarcinoma. *Br J Dermatol* 2004;151:252-4.
7. Kuramoto N, Kishimoto S, Shibagaki R, Yasuno H: PUVA-induced lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol* 2000;142:509-12.
8. Maoz KB, Brenner S: Lichen planus pemphigoides triggered by narrowband UVB, paracetamol, and ibuprofen, with autoantibodies to 130kDa antigen. *Skinmed* 2008;7:33-6.
9. Miyagawa S, Ohi H, Muramatsu T, et al: Lichen planus pemphigoides-like lesions induced by cinnarizine. *Br J Dermatol* 1985;112:607-13.
10. Ogg GS, Bhogal BS, Hashimoto T, Coleman R, Barker JN: Ramipril-associated lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol* 1997;136:412-4.
11. Demirçay Z, Baykal C, Demirkesen C: Lichen planus pemphigoides: report of two cases. *Int J Dermatol* 2001;40:757-9.
12. Stoebner PE, Michot C, Ligeron C: [Simvastatin-induced lichen planus pemphigoides]. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:187-90.
13. Zhu YI, Fitzpatrick JE, Kornfeld BW: Lichen planus pemphigoides associated with ramipril. *Int J Dermatol* 2006;45:1453-5.
14. Ben Salem C, Chenguel L, Ghariani N: Captopril-induced lichen planus pemphigoides. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:722-4.
15. Xu HH, Xiao T, He CD, et al: Lichen planus pemphigoides associated with Chinese herbs. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:329-32.
16. Flageul B, Folds C, Wallach D, Vignon-Pennamen MD, Cottenot F: Captopril-induced lichen planus pemphigoides with pemphigus-like features. A case report. *Dermatologica* 1986;173:248-55.
17. Halevy S, Shai A: Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:249-55.