

Otoimmün Büllöz Hastalıklar

Autoimmune Bullous Diseases

Soner Uzun

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Antalya, Türkiye

Özet

Otoimmün büllöz hastalıklar yaşamı tehdit edebilen veya şiddetli morbidite yaratabilen hastalıklar olmaları nedeniyle diğer deri hastalıkları arasında ayrı bir öneme ve yere sahiptirler. 1960'lı yılların başlarında immünofloresan tekniklerle pemfigus ve büllöz pemfigoid otoantikörlerinin keşfi ve kortikosteroidlerin tedavide kullanılmaya başlanması otoimmün büllöz hastalıkların tanı ve tedavisindeki en önemli dönüm noktalarıdır. 1970'li yıllardan sonra yeni geliştirilen ileri teknikler sayesinde bu grup hastalıkların etyopatogenezini daha iyi anlar hale geldik ve bunun sonucu olarak daha etkili ve modern tedavi yöntemlerinin de önü açıldı. Ancak tedavide kullanılan ilaçların gerçek etkinliğini belirleyecek yeterli sayıda randomize kontrollü çalışmaların olmaması en önemli sorunlardan birisidir. *Türkderm* dergisinin bu özel sayısında otoimmün büllöz hastalıkların epidemiyolojisi, etyopatogenezini, tanısı ve tedavisi Türkiye'nin farklı dermatoloji kliniklerinden deneyimli yazarlar tarafından tartışılmıştır. (*Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 1: 1-2*)

Anahtar Kelimeler: Otoimmün, büllöz hastalıklar

Summary

As they are potentially life threatening and a significant cause of morbidity, autoimmune bullous diseases have a special place and importance among the other skin disorders. Discovery of autoantibodies of pemphigus and bullous pemphigoid by immunofluorescence techniques and first clinical use of corticosteroids are two major milestones in the history of development processes in diagnosis and treatment of autoimmune bullous diseases in early 1960s. After 1970s with development of new and further research tools led to help us better understand of etiopathogenesis of autoimmune bullous diseases and opened the way of more effective and modern treatment modalities. However, today, the limited number of randomized controlled trials about the effectiveness of certain available drugs using in the treatments of autoimmune bullous diseases is still major problem. In this special issue of *Turkderm* the epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis and treatment of autoimmune bullous diseases are discussed by experienced authors from different dermatology clinics in Turkey. (*Turkderm 2011; 45 Suppl 1: 1-2*)

Key Words: Autoimmune, bullous diseases

Bül, primer elementer lezyon olarak ya da erozyon-ülser gibi sekonder görünümü ile hem hasta hem de doktor açısından oldukça dikkat çekici bir lezyondur. Dolayısıyla insanoğlunun kendi vücudunu tanımaya başlamasıyla birlikte, temel elementer lezyonu vezikül ve/veya bül olan ve yaşamı doğrudan tehdit edebilecek etkilere sahip otoimmün büllöz hastalıklar (OBH) tüm deri hastalıkları içerisinde farklı bir yere ve öneme sahip olmuşlardır. Etnik gurup ve coğrafik bölgelere göre farklılıklar görülmekle birlikte sıklık açısından ge-

nellikle nadir sayılan hastalıklardır. Ancak sözü edilen özellikleri nedeniyle OBH'lere tıp tarihi boyunca pek çok klinisyen ve araştırmacı yakın ilgi göstermiştir. Bu ilgi nedeniyledir ki bazen aynı hastalık için bile (terminoloji karmaşasına yol açacak biçimde) birden fazla klinik tanımlama yapılmıştır. OBH'lerin ayrışmanın anatomik lokalizasyonuna göre sınıflamaları ancak 60 yıl önce yapılabilmiş ve böylece o tarihe kadar bir pemfigus varyantı zannedilen büllöz pemfigoidin gerçekte farklı bir OBH olduğu ortaya konmuştur. Özel-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Soner Uzun, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı 07059 Antalya, Türkiye Tel: +90 242 249 67 00 E-posta: sonuzun@akdeniz.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.*



likle Lever'in 1950'li yılların başında histolojik bulguların ışığında yaptığı bu çalışmalar sayesinde tanı ve terminolojideki karmaşa büyük oranda giderilmiştir¹. 1960'lı yılların ortasından itibaren ise Jordon ve Beutner o zaman için yeni bir teknoloji olan immünofloresan teknikleri kullanarak önce pemfigusun ardından da büllöz pemfigoidin otoantikörlerini tanımlamışlardır^{2,3}. OBH'lerin patogenezi konusunda tam bir dönüm noktası olan bu keşif şu anki bilgilerimizin de büyük oranda temelini oluşturmaktadır.

İlerleyen süreçte özellikle 1970-1990 yılları arasında elektronmikroskopi, imünoelektronmikroskopi, immünoblotting, immünopresipitasyon ve moleküler genetik analizler gibi ileri tekniklerin kullanıma girmesi ile OBH'lerin daha iyi anlaşılmasına yönelik araştırmalar yeni bir ivme kazanmıştır. Başta pemfigus ve büllöz pemfigoid olmak üzere pek çok OBH'de antikörlerin hedef aldığı antijenler belirlenmiş, özellikleri ortaya konmuş ve sorumlu genleri tespit edilmiştir. Bu antijenlerin rekombinan formlarının üretilmesi de sorumlu antijenlerin fonksiyonlarına yönelik çalışmaların ve daha spesifik tanımlara ulaşabilmenin yolunu açmıştır. Son yıllarda rutine giren ve sözü edilen rekombinan antijenlerin kullanıldığı ELİSA yöntemleri OBH'lerin tanısında bir devrim olarak kabul edilmektedir. Günümüzde ELİSA yalnızca tanı koydurucu özelliği nedeniyle değil tedavi takiplerindeki prognostik değeri nedeniyle de giderek artan oranlarda başvuru olan bir test haline gelmiştir⁴. Bu ihtiyaç nedeniyledir ki uzun süredir kullanılmakta olan desmoglein (Dsg1 ve Dsg3) ve büllöz pemfigoid antijenlerine (BP180 ve BP230) ilaveten ticari olarak mevcut antijen sayısı da artmıştır.

OBH'lerin tanısında klinik özellikler ve histolojik muayene günümüzde de önemlerini korumakta olup halen pek çok dermatoloji kliniğinde klinikopatolojik incelemelere ek olarak direkt immünofloresan uygulamalarının yapılması rutin tanı yaklaşımıdır. Tuzda-ayrıştırılmış deri örneklerinin kullanıldığı immünofloresan yöntemler ise antikörün bazal membran zonundaki depolanma yerini belirlemede yararlıdır. 1M NaCl solüsyonunda bekletme ile lamina lusida boyunca ayrıştırılan normal deri örneğinde depolanmanın tavanda veya tabanda olmasına dayanan test, özellikle subepidermal OBH'lerin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Ancak günümüzde hedef antijenler seviyesinde hatta patogeneze rol oynayan antikörlerin bağlandıkları epitoplara seviyesinde bile oldukça ince ayrımlar yapılabilmektedir. Yukarıda sözü edilen ileri tetkikler ile yapılabilen bu mikroanalizler; özellikle OBH'lerin kendi aralarındaki (örneğin lineer IgA dermatozu ile dermatitis herpetiformis arasındaki) veya genel olarak büllöz hastalıklardaki (örneğin pemfigus foliaceus ile stafilkoksik haşlanmış deri sendromu arasındaki) klinikopatolojik örtüşmeleri ayırt etmek için ihtiyaç duyulan analizlerdir.

Hiçbir deri hastalığı grubu OBH'ler kadar başarılı sonuçlarla araştırılmamıştır. Böylece Hipokrat döneminden itibaren iyi bilinen bu hastalıklarla ilişkili olarak, ilk klinik tanımlamaların yapıldığı 1700'li yılların sonundan itibaren pek çok keşif yapılmış ve yeni antiteler tanımlanmıştır. Özellikle son 30 yılda geliştirilen tanı teknikleri sayesinde, OBH'lerin "tanı ağacı" yeni dallar kazanarak daha da büyümüştür. Hatta son 10 yıl içerisinde bile (anti-laminin gamma-1 pemfigoid/anti p-200 pemfigoid, anti-epiligrin skatrisyel pemfigoid/antilaminin-332 müköz membran pemfigoidi gibi) çok sayıda hastalık tanımlanmıştır. Gerçekten baş döndürücü bir hızda elde edilen

heyecan verici gelişmeler sonucunda bu alandaki temel bilgilerimizde bir patlama olmuştur. Bu da söz konusu hastalıkları daha iyi anlamamıza ve halâ yeni antitelerin tanımlanabilmesine olanak sağlamıştır. Özellikle etyopatogeneze yönelik olan bu gelişmeler daha etkili ve modern tedavi yöntemlerinin de önünü açmıştır. Ancak bu grup hastalıkların tedavisindeki esas dönüm noktası diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi 1940'lı yılların sonunda kortikosteroidlerin keşfi olmuştur⁵. Deri hastalıklarında özellikle de OBH'lerde 1960'lı yılların başından itibaren kullanılmaya başlanan kortikosteroidler sayesinde nerdeyse bir mucize gerçekleşmiş ve örneğin %90'a varan mortalite ile grubun en fatal hastalığı olan pemfigus vulgariste bile bu oran kısa sürede %30'a kadar indirilmiştir. Ardından kortikosteroid yan etkilerinin ve özellikle bu grup hastalıklardaki en önemli ölüm nedeni olan enfeksiyonların yeni antibiyotiklerle daha etkili biçimde tedavi edilebilmesi sonucu mortalite oranı günümüzde %5'e kadar çekilmiştir. Hatta yakın bir gelecekte örneğin rituksimab gibi yeni ve etkili ilaçlar ve immünoadsorbsiyon gibi yöntemler sayesinde minimal morbidite ve "sıfır" mortalite hedefinin gerçekleşmesi pekte uzak bir olasılık gibi görülmemektedir. Ancak başta pemfigus ve büllöz pemfigoid olmak üzere bu grupta hastalıklara ilişkin tedavi araştırmalarının halen temel sorunu nadir ve yaşamı tehdit eden hastalıklar olmaları itibarıyla randomize kontrollü çalışmaların yeteri kadar yapılamaması, dolayısıyla tedavide kullanılan ilaç ve yöntemlerin gerçek etkinliklerinin tam olarak belirlenememesidir.

Okuyucu Türkderm dergisinin bu özel sayısı ile otoimmün büllöz hastalıkların epidemiyolojisi, etyopatogenezi, tanı ve tedavisi konusunda ülkemizin farklı kliniklerinden alanlarında deneyimli ve yetkin yazarlar tarafından derlenmiş oldukça kapsamlı ve güncel bilgilere toplu olarak ulaşma imkânına sahip olacaktır. Bu özel sayının Türkderm okuyucularının otoimmün büllöz hastalıklar konusundaki klinik pratiklerine katkısı olması dileği ile bilgi ve deneyimlerini paylaşan tüm meslektaşlarına, özel sayı yapılması düşüncesi ve bu düşüncenin gerçekleşmesi için verdiği değerli katkılar nedeniyle Türkderm Dergisi Editörü Prof.Dr. Nahide Onsun'a teşekkürlerimi sunarım.

Kaynaklar

1. Lever WF: Historical perspective of bullous pemphigoid. Clin Dermatol 1987;5:1-5.
2. Beutner EH, Lever WF, Witebsky E, Jordon R, Chertock B: Autoantibodies in pemphigus vulgaris: response to an intercellular substance of epidermis. JAMA 1965;192:682-8.
3. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, et al.: Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. JAMA 1967;200:751-6.
4. Harman KE, Gratian MJ, Seed PT, et al.: Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. Clin Exp Dermatol 2000;25:236-40.
5. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF: Adrenocortical Hormone in Arthritis: Preliminary Report. Ann Rheum Dis 1949;8:97-104.