



ARAŞTIRMA

Büllöz Pemfigoid; Yetmişyedi Hastanın Klinikopatolojik Retrospektif Değerlendirilmesi

Doç. Dr. Mukaddes Kavala,¹ Doç. Dr. İlkin Zindancı,¹ Doç. Dr. Zafer Türkoğlu,¹
Doç. Dr. Ebru Zemheri,² Doç. Dr. Burçe Can Kuru,¹ Uzm. Dr. Emin Özlü³

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İstanbul

³Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kayseri

Yazışma Adresi: Dr. Emin Özlü, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kayseri

E-posta: dermatolog@gmail.com

Özet

Büllöz Pemfigoid; Yetmişyedi Hastanın Klinikopatolojik Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Büllöz pemfigoid (BP) genellikle ileri yaşlarda görülen otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada BP'li hastalarda demografik özellikler, klinikopatolojik bulgular ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Onbeş yıllık sürede BP tanısı alan 77 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, hastalık şiddeti, klinik, histolojik, immünofloresan bulgular, malignite ve tedaviye yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: BP'li hastaların 40'ı (%52) kadın, 37'si (%48) erkek, kadın/erkek oranı: 1.08/1, ortalama yaş 69.5±/-14.3 yıl ve tanı konana kadar geçen ortalama süre 7.2±/-10 ay idi. Hastaların 68'i (%88.2) orta ve şiddetli hastalığa sahipti. Mukozal tutulum 20 (%25.9) hastada görüldü. Histopatolojik incelemede 46 (%59.7) hastada eozinofil infiltrasyonu görüldü ve kaşıntı, dokuda eozinofil infiltrasyonu görülen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Beş hastada (%6.4) internal malignite saptandı. Toplam 17 (%31.4) hastanın eks olduğu ve ölüm yaşının ortalama 78.3±/-12.4 yıl olduğu görüldü. 18 (%33.3) hastada ortalama 1.8 yılda tam remisyona sağlandı.

Sonuç: Çalışmamızda BP'nin pemfigustan sonra en sık rastlanan ikinci otoimmün büllöz dermatoz olduğu görüldü. Tedaviye yanıtın iyi olduğu gözlenmekle birlikte, ileri yaş hastalarda ölüm oranı yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Büllöz pemfigoid, retrospektif, otoimmün büllöz hastalık

Abstract

Bullous Pemphigoid; A Retrospective Clinicopathological Evaluation of Seventyseven Cases

Objective: Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune bullous disorder most commonly seen in the elderly. The aim of this study was to determine the demographic and clinicopathological features, and course of BP.

Material and Methods: Seventyseven patients with BP were evaluated retrospectively. We assessed the demographic findings, severity of disease, clinical and histological features, immunofluorescence findings, presence of malignancy, and response to treatment.

Results: There were 40 (52%) females and 37 (48%) males, with a female to male ratio of 1.08/1. The mean age of the patients and mean duration until the diagnosis was 69.5±14.3 years and 7.2±10 months, respectively. Most of the patients (88.2%) had moderate to severe disease. Mucosal involvement was seen in 20 (25.9%) patients. Histopathological findings showed an eosinophilic infiltrate in 46 (59.7%) patients and positive correlation between pruritus and eosinophilic infiltrate was statistically significant (p<0.05). Five (6.4%) of our cases were diagnosed as having internal malignancy. A total of 17 (31.4%) patients died and the mean age of death was 78.3±12.4 years. 18 (33.3%) patients with a mean treatment duration of 1.8 years were in complete remission.

Conclusion: BP was observed to be the second most common autoimmune bullous disease after pemphigus in our study. Even though response to treatment is satisfactory, the mortality in elderly was found to be high.

Keywords: Bullous pemphigoid, retrospective, autoimmune bullous disease

Giriş

Bullöz pemfigoid (BP), subepidermal gergin büller ve kaşıntılı ürtikaryen plaklarla karakterize, ileri yaşlarda görülen, otoimmün büllü bir hastalıktır. Otoantikorlar bazal membrandaki hemidesmozomal BP230 ve BP180 glikoproteinine karşı gelişir. Bu çalışmada hastanemiz otoimmün büllü hastalıklar polikliniğinde takip edilen BP'li hastaların demografik özellikleri, klinikopatolojik bulguları ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Otoimmün büllü hastalıklar polikliniğinde, Ocak 1996-Aralık 2013 yılları arasında 15 yıllık sürede BP tanısı alan 77 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık şiddeti, subjektif bulgu ve eşlik eden sistemik hastalıkların varlığı, laboratuvar, histolojik ve immünfloresan bulguları ile tedaviye yanıt değerlendirildi. Hastalığın şiddeti, lezyonların dağılım alanları dikkate alınarak skorlandı. Vücut; gövde, mukoza, alt ve üst ekstremiteler olarak dört bölüme ayrıldı. Tek bölge tutulumu hafif şiddetli, iki bölge tutulumu orta şiddetli, üç ve üzeri bölge tutulumu şiddetli hastalık olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak pemfigus ve pemfigoid dışı tanımlar interne edilerek malignite taraması yapılan benzer yaş ve cinsiyetteki 80 hasta alındı. Tedaviye yanıt değerlendirilirken bir yıldır ilaç kullanmayan ve lezyonsuz hastalar tam remisyonda kabul edildi. İstatistiksel analizlerde Oneway Anova testi, student t testi, Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı.

Bulgular

Onbeş yıllık sürede pemfigus vulgaris tanısı konan 169 hastaya karşılık, 77 BP'li hasta saptandı (2.1/1). BP'li hastaların 40'ı (%52) kadın, 37'si (%48) erkekti ve kadın/erkek oranı: 1.08/1, ortalama yaş 69.5 ± 14.3 yıl, ve tanı konana kadar geçen ortalama süre 7.2 ± 10 ay idi. Hastaların 9'u (%11.6) hafif şiddette, 12'si (%15.5) orta şiddette ve 56'sı (%72.7) şiddetli hastalığa sahipti. Mukozal tutulum 20 (%25.9) hastada görüldü. En sık subjektif yakınma kaşıntı olup hastaların 48'inde (%62.3) mevcuttu.

Histopatolojik incelemede hastaların tümünde subepidermal ayrışma (%100) ve 46'sında (%59.7) eozinofil infiltrasyonu görüldü. Kaşıntı, dokuda eo-

zinofil infiltrasyonu gözlenen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Direkt immünfloresan incelemede (DİF) dermoepidermal bileşkede; 7 (%9) hastada IgG, 3 (%3.8) hastada C3 birikimi görülürken, 67 (%87) hastada IgG ve C3 birlikte görüldü. İndirekt immünfloresan (İİF) inceleme toplam 42 hastaya yapılabildi ve 23'ünde (%54.7) IgG ile pozitif reaksiyon izlendi.

BP grubunda biri prostat kanseri, biri meme kanseri ve üçü transizyonel hücreli mesane kanseri olmak üzere toplam beş (%6.4) hastada, kontrol grubunda ise dört (%5) hastada malignite saptandı. Malignite görülme sıklığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Malignite varlığı ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık şiddeti, mukoza tutulumu, DİF ve İİF pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Eşlik eden sistemik hastalıklar değerlendirildiğinde hastaların 14'ünde hipertansiyon, 10'unda diabetes mellitus, altısında Alzheimer hastalığı, dördünde kalp yetmezliği, beşinde kronik obstruktif akciğer hastalığı, 11'inde geçirilmiş serebrovasküler hastalık (SVH), ikisinde epilepsi, beşinde Parkinson hastalığı, dördünde peptik ülser, ikisinde romatoid artrit, ikisinde ülseratif kolit, ikisinde renal parankimal hastalık, yedisinde tiroid hastalığı, dördünde psöriasis, üçünde vitiligo olduğu görüldü. SVH ile eozinofil infiltrasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

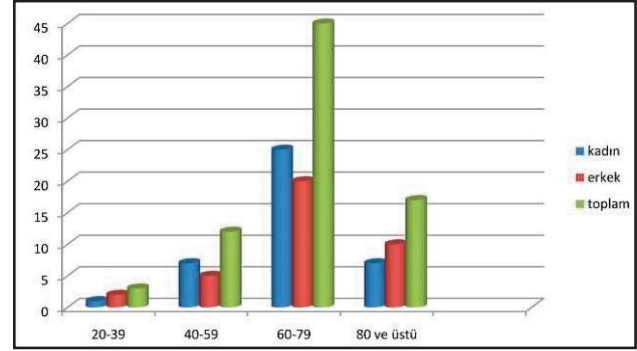
Tedavide hastalığın şiddetine göre hastaların birinde topikal kortikosteroid, ikisinde dapson, dokuzunda tetrasiklin ve nikotinik asit, 23'ünde tek basına sistemik steroid, 27'sinde sistemik steroid+azotiyopürin ve 15'inde sistemik steroid+dapson kullanıldı. 14'ü (%18) ilk bir yıl içinde olmak üzere toplam 17 (%22) hasta eks oldu. Ölüm yaşının ortalama 78.3 ± 12.4 yıl olduğu görüldü. 18 (%33.3) hastada ortalama 1.8 yılda tam remisyona sağlandı. 19 (%24.6) hastanın devam eden tedavi altında remisyonda olduğu, 23 (%29.8) hastanın ise takibe gelmediği saptandı. Tüm hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Bullöz Pemfigoid Hastalarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hasta sayısı	77
Kadın / Erkek oranı:	40/37, 1.08/1
Ortalama yaş ve yaş aralığı	69.5±14.3 (21-108)
Kadın	56.9±14.4 (21-90)
Erkek	59.9±13.3 (30-108)
Hastalık süresi	7.2±10 ay
Oral mukoza tutulumu	20 (%25.9)
Hastalık şiddeti	
Hafif	9 (%11.6)
Orta	12 (%15.5)
Şiddetli	56 (%72.7)
Kaşıntı	48 (%62.3)
Malignite	5 (%6.4)
Histopatoloji	
Subepidermal ayrışma	77 (%100)
Eozinofilik infiltrasyon	46 (%59.7)
Pozitif direkt immünfloresan	
IgG ve C3	67 (%87.7)
IgG	7 (%9.09)
C3	3 (%3.8)
Pozitif indirekt immünfloresan	
IgG	23/47 (%54.7)
Takip	
Tam remisyon	18/54 (%33.3)
Tedavisi devam eden	19/77 (%24.6)
Takipten çıkan	23/77 (%29.88)
Eks	17/54 (%31.4)

Tartışma

Çalışmamızda BP, pemfigus vulgaristen sonra ikinci sıklıkta rastlanan otoimmün bullöz dermatoz olarak saptanmış ve bu bulgu literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (1, 2). Bir ileri yaş hastalığı olduğu bilinen BP çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak, her iki cinsiyette de özellikle 60-80 yaşlar arasında daha fazla görülmüştür (Şekil 1) (3-5). Çalışmamızda 80 yaş üstü hasta sayısının daha az olması, ülkemizde ortalama yaşam süresinin 70



Şekil 1. Bullöz pemfigoid hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımı

yaş civarında olması ile açıklanabilir. Cinsiyet dağılımındaki kadın üstünlüğü literatürde bildirilenler kadar yüksek olmamakla birlikte, çalışmamızda da saptanmış ve kadın/erkek oranı: 1,08/1 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda bu oran 5.1/1, 2/1, 1.5/1 olarak bildirilmiştir (3-5). Taiwan'da yapılan bir çalışmada ise 1/9.75 şeklinde erkek cinsiyet üstünlüğü saptanmakla birlikte bu bulgu bizim ve çoğu serinin sonuçları ile paralellik göstermemektedir (6).

Bullöz pemfigoide eşlik eden malignite oranı literatürde tartışmalıdır. Çalışmamızda %6.4 olarak saptadığımız malignite oranı Ogawa ve arkadaşlarının çalışmasındaki %5.8'lik sonuca çok yakın bulunmuştur (7). Ancak her iki hastalığın da ileri yaşlarda daha sık görülmesi nedeniyle fikir birliğine varılamamıştır. Çalışmamızda klinik ve laboratuvar bulgular ile malignite varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde mortalite oranı %19 ile %41 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (3-6). Serimizde %17 olarak saptanan bu oranın literatürden daha düşük olmasının takipten çıkan hasta sayısının fazla olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. İleri yaş, mortalite oranını etkileyen en önemli faktör olarak karşımıza çıkmış ve anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

Bazı çalışmalarda doku eozinofilisinin koagülasyon kaskadını aktive edebileceği ve bu hastalarda tromboz riskinin artabileceği bildirilmiştir (7). Çalışmamızda SVH ile eozinofili arasında ilişki saptanmaması bu teoriyi desteklemeyen bir bulgu

olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız sonunda BP adjuvanla veya tek başına kullanılan orta doz sistemik steroidde iyi yanıt veren bir dermatoz olarak değerlendirilmiş ve tam remisyon %33.3 oranında görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda; BP'nin pemfigus vulgaristen sonra en sık rastlanan ikinci otoimmün bullöz dermatoz olduğu görülmüş, tedaviye yanıtın iyi olduğu gözlenmekle birlikte ileri yaş hastalarda ölüm oranı yüksek bulunmuştur. Yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalar geniş demografik verilerin elde edilmesi, prognostik faktörlerin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Uzun S, Durdu M, Akman A. ve ark. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 147: 523-528.
2. Daneshpazhooch M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P. ve ark. Spectrum of autoimmune bullous disease in Iran: a 10 year review *Int J Dermatol* 2012; 51: 35-41.
3. Nanda A, Al-Saeid K, Al-Sabah H ve ark. Clinicopathological features and course of 43 cases of bullous pemphigoid in Kuwait. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 339-342.
4. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol* 2002; 147: 476-480.
5. Akay BN, Bodamyalı P, Sanlı H ve ark. Bullöz pemfigoidli olgularda 10 yıllık gözlem. *Türkderm* 2010; 44: 61-64.
6. Chang YT, Liu HN, Wong CK. Bullous pemphigoid-a report of 86 cases from Taiwan. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 20-22.
7. Marzano Av, Tedeschi A, Fanoni D. ve ark. Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophil and local and systemic implications. *Br J Dermatol* 2009; 160: 266-272.