

Klinik olarak nörodermatitle karışan ve romatoid artrit ile birlikte olan akkiz epidermolizis bülloza olgusu*

Berna Aksoy¹, Hüseyin Üstün², Mahi Balcı³, Nilgün Atakan⁴

TDV 29 Mayıs Özel Ankara Hastanesi ¹Dermatoloji ve ³Patoloji Klinikleri, Ankara

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Ankara

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Akkiz Epidermolizis Bülloza (EBA) kronik, büllöz, bazal membran tabakasındaki anchoring fibrillere karşı gelişen otoantikörlerin sonucu oluşan otoimmün bir hastalıktır. **Olgu sunumu:** Yetmiş yaşındaki kadın hasta polikliniğimize 10 yıldır deride soyulma ve morarma şikayeti ile başvurdu. Olgumuz daha önce nörodermatit tanısıyla başarısız şekilde topikal steroid ve topikal üre içeren tedaviler kullanmıştı. Olgunun dermatolojik muayenesinde bilateral dizler, ayak bileklerinde morumsu eritemli, likenifiye, hafif skuamli, üzerinde milium kistleri bulunan, düzensiz sınırlı, yama ve plaklar ve sağ üst kolda ve ayak parmak üzerlerinde erode, yer yer hemorajik kurutlu alanlar mevcuttu. Olgumuzun 15 yıldır romatoid artrit (RA) öyküsü mevcuttu. Hastaya histopatolojik ve klinik bulgularla EBA tanısı konuldu. **Sonuç:** Bu makalede kronik skar gelişimi olan ve bu skarları çeşitli merkezlerde nörodermatit olarak yorumlanarak tedavi verilen, RA' i olan bir EBA olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Akkiz epidermolizis bülloza, büllöz dermatoz, nörodermatit, romatoid artrit

A case of epidermolysis bullosa acquisita clinically confused with neurodermatitis and associated with rheumatoid arthritis

Objective: Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) is a chronic, bullous, otoimmune disease resulting from autoantibodies developed against anchoring fibrils located in the basement membrane. **Case Report:** A 70-year-old female patient applied to the outpatient clinic with a complaint of skin peeling and purple discoloration for 10 years. She has been treated unsuccessfully with topical corticosteroids and urea preparations in the past with a diagnosis of neurodermatitis. In the dermatologic examination purplish erythematous, lichenified, slightly scaly, irregular patches and plaques containing milium cysts were present in both knees and ankles bilaterally and erosions and hemorrhagic crusts were present on her right upper arm and toes. She had a history of rheumatoid arthritis (RA) present for 15 years. A diagnosis of EBA was concluded on the grounds of clinical and histopathological findings. **Conclusion:** A case of EBA associated with RA, and causing chronic scar development which was interpreted and treated as neurodermatitis in different clinics is presented in this report.

Key words: Epidermolysis bülloza acquisita, bullous dermatosis, neurodermatitis, rheumatoid arthritis

Genel Tıp Derg 2009;19(3):129-132

*Bu olgu 14-18 Ekim 2008 tarihlerinde Konya'da düzenlenen "22. Ulusal Dermatoloji Kongresi"nde sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr.Berna Aksoy, Aydınlar Mah. Cahit Sıtkı Sok. No: 26/10, Dikmen 06460 Çankaya/Ankara

e-posta: bmaksoy@mynet.com

Akkiz Epidermolizis Bülloza (EBA) terimi hayatın ileri dönemlerinde başlayan, kalıtsal özellik göstermeyen, klinik olarak kalıtsal distrofik epidermolizis büllozayı hatırlatan klinik tabloyu tanımlamak için kullanılmaktadır. EBA, hastaların bazal membran tabakasındaki anchoring fibrillere karşı geliştirdiği otoantikörlerin sonucu olan otoimmün bir hastalıktır (1). EBA kronik, büllöz,

otoimmün bir hastalıktır ve histopatolojik olarak az miktarda inflamatuvar infiltrat ile birlikte olan subepidermal, sublamina densa bölgesinde gelişen bül oluşumu ile karakterizedir (1,2). Aynı bölgede tekrarlayan bül oluşumu sonucu skar gelişimi görülebilir. Hastaların % 50'sinde oral lezyonlar görülebilir (1).

Bu olgu sunumunda kronik skar gelişimi olan ve bu skarları çeşitli merkezlerde nörodermatit olarak yorumlanarak tedavi verilen romatoid artriti (RA) olan bir EBA olgusu sunulması amaçlanmıştır.

Olgu sunumu

Yetmiş yaşında kadın hasta polikliniğimize deride soyulma şikayeti ile başvurdu. Hasta diz ve ayak bileklerinde morarma ve kıyafetlerin değdiği yerlerde su toplaması ve soyulma tariflemekteydi. Hastanın şikayetleri 10 yıldır mevcuttu. Daha önce biyopsi yapıldığını, ancak sonucunda psoriasis bulunmadığının söylendiğini belirtti. Olgumuz daha önce nörodermatit tanılarıyla çeşitli kliniklerce takip edilmişti ve fayda görmediği topikal steroid ve topikal üre içeren tedaviler kullanmıştı. Olgunun dermatolojik muayenesinde bilateral dizler, ayak bilekleri, bilateral uyluk anteroinferior kısımlarda morumsu eritemli, likenifiye, skuamli, üzerinde milium kistleri bulunan, düzensiz sınırlı yama ve plaklar ve sağ üst kolda ve ayak parmak üzerlerinde erode yer yer hemorajik kurutlu alanlar mevcuttu (Şekil 1). Oral, konjunktival, nazal ve vajinal mukoza doğaldı.

Hastanın sistem sorgulamasında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Olgumuz 16 yıldır menopozdaydı, 15 yıldır inaktif RA ve koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Olgunun ailesinde benzer hastalık öyküsü yoktu. Yapılan laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, kan lipitleri, tam idrar tetkiki, TSH normal sınırlarda ve sedimentasyon ise 40 mm/saat değerindeydi.

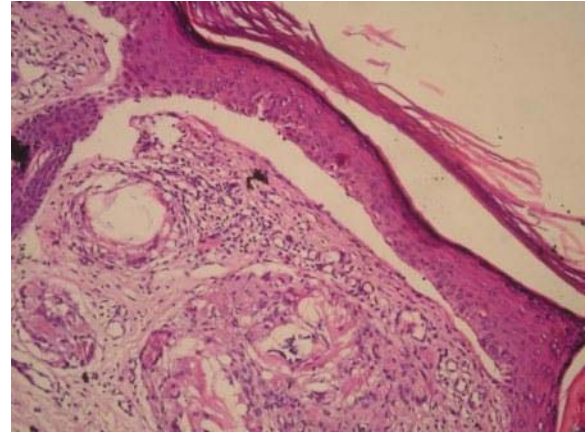
Hastanın sağ ayak bileği lateralinden alınan punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde yüzeyde ortokeratoz gösteren epidermin papiller dermisten subbazal tabakada ayrıldığı ve bu alanda eozinofilik proteinasöz sıvı birikimi ile birlikte seyrek lenfosit varlığının dikkati çektiği bül oluşumu izlenmekteydi.

Dermiste yer yer artmış vaskülarizasyon, yanı sıra perivasküler hafif lenfositler iltihabi hücre infiltrasyonu görülmekteydi (Şekil 2). Serumda dolaşan deriye spesifik otoantikolar saptanmadı.

Hastaya klinik ve histopatolojik özellikleri birlikte değerlendirilerek EBA tanısı konuldu. Hastaya oral 4,5 mg/kg/gün dozda (300 mg/gün) siklosporin A tedavisi başlandı. Bu tedavi ile 15. günde plak tarzı lezyonlarda hafif gerileme ve bül oluşumunun engellendiği ve bu etkinin dördüncü ayda da devam ettiği gözlemlendi.



Şekil 1. Olgunun sağ aşil tendon üzerinde milium kistleri içeren morumsu eritemli ragadlar içeren plak lezyonu görülmektedir.



Şekil 2. Alınan punch biyopside yüzeyde ortokeratoz gösteren epidermin papiller dermisten subbazal tabakada ayrıldığı ve bu alanda seyrek lenfosit varlığının dikkati çektiği bül oluşumu, dermiste yer yer artmış vaskülarizasyon, yanı sıra perivasküler hafif lenfositler iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (H&E, x200).

Tartışma

EBA deri ve mukozal bölgeleri tutan kronik, otoimmün, büllü, ender görülen bir hastalıktır. Sıklığı 0,25/1.000.000 olarak bildirilmiştir (3). EBA hastaları artmış deri frajilitesinden yakınmalar ve travmaya maruz kalan bölgelerde lezyonlar oluşur (2,3). Lezyonlar en sık üst ve alt ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, dirsek, diz, el ve ayak parmaklarında görülür (3). Olgumuzun lezyonları da ekstremitelerde travmaya maruz kalan bölgelerde özellikle de diz, ayak bilek, topuk arkasında ve ayak parmaklarında yerleşmişti. Lezyonlar sıklıkla seröz ve hemorajik olabilen gergin büller ve erozyonlar şeklinde olup milia oluşumu ile birlikte skar bırakarak iyileşirler (3). Olgumuzun tekrarlayan lezyonlar sonrası alt ekstremitelerde, kalın, morumsu, milia içeren, nörodermatite klinik olarak benzeyen skar dokuları mevcuttu. Olgumuzda mukozal tutulum yoktu.

EBA hastalarında otoantikörlerin 290 kDA matriks molekülü olan anchoring fibrillerin tip VII kollajenine karşı geliştiği gösterilmiştir. Tip VII kollajen non-kollajenöz N- ve C- terminaller ve santral kollajenöz bölgelerden oluşur. Otoantikörlerin bu bölgelerden N-terminal non-kollajen bölgedeki bazı epitoplara tanıdığı ve bu epitoplara anchoring fibrillerin dermal uçlarında ve anchoring plaklarda yerleştiği gösterilmiştir (1). Chen ve ark (4) tip VII kollajenin NC1 bölgesindeki bu antijenik epitoplardan olan kartilaj matriks proteine benzeyen subdomainine karşı gelişen otoantikörlerin patojenik olduğunu ve bül oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir. Bül oluşumunun patogenezinde otoantikörlerin anchoring fibrillere bağlanması ve sonucunda alternatif yoldan kompleman aktivasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir. Bu mekanizmada tip VII kollajene karşı gelişen otoantikörler kompleman sisteminin aktivasyonu ve/veya deriye göç eden lökositlerin üzerindeki FcR'lere yapışarak gelişecek olayların kaskadını tetiklerler. Doku yıkımı için gerekli olan sitokinleri de içeren potent inflamatuvar mediatörler, reaktif oksijen türleri ve granülositlerden salınan proteazlar lokal inflamasyonu artırır. Antikor aracılı bül oluşumunda pivotal rolün alternatif kompleman yolağının aktivasyonu ile oluşan bu otoimmün mekanizma aynı zamanda diğer otoantikör aracılı artrit, vitiligo, kriyoglobulinemi, büllöz pemfigoid ve

antifosfolipid sendromu gibi hastalıkların efektör fazına benzerlikler göstermektedir. Ancak pemfigus gibi diğer otoimmün hastalıklarda komplemanlar otoantikör aracılı patojenik etkilerde rol almamaktadır (5).

EBA hastalarının tamamında direk immünofloresan incelemede dokuda lamina densa ve sublamina densa tabakalarında antikor ve kompleman depolanması gösterilmiştir. Deri ve mukozada perilezyoner alanda yoğun IgG bazen de IgA ve IgM bağlanması görülür. İndirek immünofloresan incelemelerde antikor bağlanması split derinin dermal tarafında görülür (1,2). Biz teknik olanaksızlıklar nedeniyle immünofloresan inceleme yapamadık.

Dolaşımda bulunan bazal membrana karşı gelişmiş otoantikörler hastaların yarısından fazlasında tespit edilebilir ve hastalığın evresi ile değişkenlik gösterir (1). Biz olgumuzda dolaşımda bulunan patojenik otoantikör saptayamadık.

EBA ayırıcı tanısında büllöz pemfigoid, skatrisyel pemfigoid, linear IgA dermatozu ve porfiria kutanea tarda düşünülmelidir (3). Bunlardan büllöz pemfigoid ve skatrisyel pemfigoid klinik özellikler ve dolaşımda anti-skin antikörlerin bulunmaması ile ayırt edilmiştir. Olgumuzda skar dokuları, milia oluşumu, travmaya maruz bölgelerde tutulum bulunması ve mukozal tutulumun bulunmaması bu tanılardan klinik olarak uzaklaştırmıştır. Linear IgA dermatozu klinik olarak ve histopatolojide papilla uçlarında nötrofillerin ve bazal hücrelerde vakuolizasyonun bulunmaması ile ekarte edilmiştir. Porfiria kutanea tarda ise lezyonların güneşe maruz kalan yerlerde yerleşmemesi ve daha çok travmaya maruz kalan yerlerde yerleşmesi, hipertrikoz, skarlı alopesi gibi bulguların bulunmaması, fotosensitivitenin bulunmaması gibi klinik özelliklerle ekarte edilmiştir. Hastanın yapılan tüm laboratuvar testleri normaldi. İdrarın wood lambası ile incelemesinde kırmızı-pembe renk değişikliği saptanmadı.

EBA'nın günümüze kadar psoriasis, vitiligo, sistemik lupus eritematoz, inflamatuvar barsak hastalıkları, amiloidoz, tekrarlayan polikondrit, tiroidit, diyabet, nefrotik sendrom, multipl endokrinopati sendromları, multipl myelom ve B-hücre lenfoproliferatif hastalıkları ile birlikteliği bildirilmiştir (3,6-11).

Ancak literatürde EBA'nın RA ile birlikteliği tanımlanmamıştır.

Olgumuz 15 yıldır RA tanısı ile takip edilmişti ve 10 yıldan uzun süre metotreksat kullanmıştı. RA, sinovyal inflamasyon ve jukstaartiküler kemik ve kartilajın yıkımına yüksek meyil ile karakterizedir. Etiyolojisi hala bilinmemektedir. RA'de genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra, kadınlarda daha fazla görünmesi nedeniyle hormonal faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin etkisi sonucunda enfeksiyöz ajanların da katkısı ile Toll-benzeri reseptörlerin de dahil olduğu doğal immün sistemin aktivasyonu sonucu RA geliştiği düşünülmektedir (12). Ji ve ark (13) artrit reaksiyonunun anti-glukoz-6-fosfat izomeraza karşı gelişen otoantikora karşı gelişen reaksiyonda alternatif kompleman yolağının rol oynadığını göstermişlerdir. Bu bulgu göstermektedir ki EBA'da olduğu gibi RA'de de benzer otoimmün mekanizmalar sonucu klinik bulgular oluşmaktadır. Bu iki hastalığın aynı hastada görülmesinin nedeni benzer patojenik mekanizmalar sonucu olabilir.

EBA tedavisi güç ve zorlayıcıdır. Tedavide çeşitli sistemik tedaviler kullanılabilir. Siklosporin tedavisinin başarısının düşük olduğu bildirilmiş olsa da olgumuzda belirgin etki gözlenmiştir (3).

Sonuç

Bu makalede klinik olarak nörodermatitle karışan ve RA ile birlikte olan bir EBA olgusu sunulmuştur. EBA ve RA'in etyopatogenezinde otoimmün mekanizmalar rol oynamakta ve bu mekanizmaların temelinde alternatif kompleman sisteminin aktivasyonu yer almaktadır. Benzer oluşum mekanizmaları iki hastalığın bir arada görülmesini açıklayabilir. Literatürde EBA ve RA birlikteliği daha önce tanımlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Dabelsteen E. Molecular biological aspects of acquired bullous diseases. Crit Rev Oral Biol Med 1998;9:162-78.
2. Baz K, İkizoğlu G. Otoimmün büllöz deri hastalıklarının tanılabilir laboratuvar özellikleri. T Klin Tıp Bilimleri 2003;23:255-60.
3. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Ahmed AR. Blistering disorders: Diagnosis and treatment. Dermatol Ther 2003;16:214-23.
4. Chen M, Doostan A, Bandyopadhyay P, Remington J, Wang X, Hou Y et al. The cartilage matrix protein subdomain of type VII collagen is pathogenic for epidermolysis bullosa acquisita. Am J Pathol 2007;170:2009-17.
5. Mihai S, Chiriac MT, Takahashi K, Thurman JM, Holers VM, Zillikens D, et al. The alternative pathway of complement activation is critical for blister induction in experimental epidermolysis bullosa acquisita. J Immunol 2007;178:6514-21.
6. Radfar L, Fatahzadeh M, Shahamat Y, Sirois D. Paraneoplastic epidermolysis bullosa acquisita associated with multiple myeloma. Spec Care Dentist 2006;26:159-63.
7. Papa CA, Maroon MS, Tyler WB. Epidermolysis bullosa acquisita associated with relapsing polychondritis: An association with eosinophilia? Cutis 2000;66:65-8.
8. Endo Y, Tamura A, Ishikawa O, Miyachi Y, Hashimoto T. Psoriasis vulgaris coexistent with epidermolysis bullosa acquisita. Br J Dermatol 1997;137:783-6.
9. Aractingi S, Bachmeyer C, Prost C, Caux F, Flageul B, Fermanand JP. Subepidermal autoimmune bullous skin diseases associated with B-cell lymphoproliferative disorders. Medicine 1999;78:228-35.
10. Bakar Ö, Demirçay Z, Ergün T. Epidermolysis bullosa acquisita associated with vitiligo, Graves' disease and nephrotic syndrome. Int J Dermatol 2004;43:378-80.
11. Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J, Mahmud N, Kelleher D, Weir D, et al. The epidermolysis bullosa acquisita antigen (type VII collagen) is present in human colon and patients with Crohn's disease have autoantibodies to type VII collagen. J Invest Dermatol 2002;118:1059-64.
12. Smolen J, Aletaha D. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: A medical overview. Eur J Health Econ 2008;8(suppl 2): S39-S47.
13. Ji H, Ohmura K, Mahmood U, Lee DM, Hofhuis FMA, Boackle SA, et al. Arthritis critically dependent on innate immune system players. Immunity 2002;16:157-68.