

# Edinsel Epidermolizis Bülloza

Dr. Nurdan CEYLAN (1), Doç. Dr. Mehmet Salih GÜREL (2), Dr. Ümmühan KİREMİTÇİ (3),  
Dr. Ash ERDEMİR (4), Prof. Dr. Cuyan DEMİRKESEN (5)

## ÖZET

Edinsel epidermolizis bülloza (EEB), travmaya maruz kalan deri ve mukoza bölgelerinde subepidermal bül oluşumu ile seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır. 48 yaşında erkek hasta 6 ay önce ağız içi ve vücudunda ortaya çıkan içi su dolu kabarcıklar nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenesinde ağız içinde, her iki el ve ayak iç yüzü ve sırtında, parmakların lateralinde, göğüste ve umblikusta eritemli zeminde Nikolsky (-) intakt büller ve üzeri krutlu erode alanlar, skrotumda ve inguinal bölgede hipopigmente atrofik sikatrisler saptandı. Büllöz pemfigoid, paraneoplastik pemfigus, büllöz SLE ön tanularıyla biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede subepidermal vezikül oluşumu ve DİF incelemesinde ise bazal membran boyunca lineer tarzda IgG ve C3 birikimi izlendi. Bulgular büllöz pemfigoid ile uyumluydu ve 80 mg/gün metil prednizolon başlandı. Yeni bül çıkışı devam eden hastanın tedaviye yanıtızsızlığı nedeniyle perilezyonel deriden salt split skin test için biyopsi alındı. Epidermiste bül tabanında IgG ve C3 birikimi izlenen, tavanda birikim gözlenmeyen hasta EEB olarak değerlendirildi. Bu tedavi ile iki yıl sonunda yeni bül çıkışı olmaması üzerine steroid dozu azaltılarak kesildi. Büllöz pemfigoid ve diğer vezikülobüllöz hastalıklarda tedaviye cevapsızlık durumunda olgumuzda olduğu gibi klinik özelliklerin yeniden değerlendirilmesi ve tanunun gözden geçirilmesi gerekebilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Edinsel epidermolizis bülloza, otoimmün vezikülobüllöz hastalıklar

## SUMMARY

Acquired epidermolysis bullosa is a chronic autoimmune bullous disease which is characterized by formation of subepidermal blister formation on the traumatized skin and mucosa. A 48 year old male patient was admitted to hospital with the complaint of blister formation on the trunk and oral cavity. In the dermatological examination, there are erosions covered with crusts and Nikolsky (-), intact bullae on erythematous skin of the palmoplantar area, dorsum of the hands and feet, lateral aspect of the fingers, thorax and umbilicus and atrophic scars on the scrotum and inguinal area. A punch biopsy was taken with the pre-diagnosis of bullous pemphigoid, paraneoplastic pemphigus, bullous SLE. There were subepidermal bullae formation on the histopathological examination and linear Ig G and C3 accumulation along the basement membrane on the direct immunofluorescent assay. The findings are correlated with bullous pemphigoid. Treatment with methyl prednisolon 80 mg/day was started. As new bullae formation continued beside the therapy, a new punch biopsy from perilesional area was taken for salt split skin test. Ig G and C3 accumulation on the bullae floor and no accumulation on the ceiling of the bullae was observed. So, the patient was accepted as acquired epidermolysis bullosa. At the end of two years with this therapy regimen, there is no new bullae formation so steroid dosage is tapered and stopped. In case of unresponsiveness to treatment in the bullous pemphigoid and the other vesiculobullous diseases as in our patient, the clinical properties and diagnosis should be reviewed.

**Key words:** Acquired epidermolysis bullosa, autoimmune vesiculobullous diseases

## GİRİŞ

Edinsel epidermolizis bülloza (EEB), tip 7 kollajene karşı gelişmiş otoantiklorların

neden olduğu travmaya maruz kalan deri ve mukoza bölgelerinde subepidermal bül oluşumu ile seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır. EEB geniş bir klinik spektruma sahip olup klasik formunda artmış deri frajilitesi, travmaya bağlı bül ve erozyon oluşumu, lezyonların sikatris ve milia ile iyileşmesi görülür. Ancak EEB'in subepidermal büllöz hastalıklara benzeyen formları da vardır. Bu nedenle klinik, histopatolojik özellikler ve DİF incelemesiyle EEB diğer otoimmün tablolardan kolaylıkla ayrılamamaktadır (1,2).

S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği (1)

S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Klinik şefi (2)

S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Klinik şef yardımcısı (3)

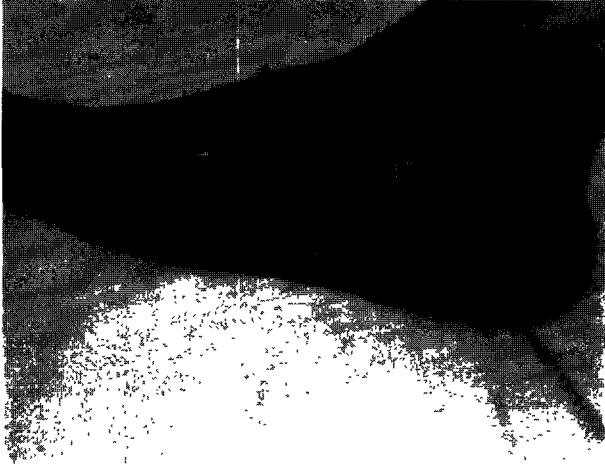
S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği (4)

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (5)

## OLGU

48 yaşında erkek hasta 6 ay önce ağız içi ve vücudunda içi su dolu kabarcıklar nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde appendektomi ve ürolithiasis öyküsü olan hastanın ailesinde benzer hastalığı olan kişiler yoktu. Sistemik muayenesi doğaldı.

Dermatolojik muayenesinde ağız içinde, her iki el ve ayak iç yüzü ve sırtında, parmakların lateralinde, göğüs- te ve umblikusta eritemli zeminde Nikolsky (-) intakt büller ve üzeri krutlu erode alanlar, skrotumda ve inguinal bölgede hipopigmente alanlar mevcuttu (Resim1-5).



**Resim 1:** Tedavi öncesinde ayak medialinde intakt, gergin büller



**Resim 2:** Tedavi öncesinde ayak lateralinde intakt, gergin büller

Büllöz pemfigoid, paraneoplastik pemfigus, büllöz SLE ön tanılarıyla hastadan histopatoloji ve DIF incelemeleri için biyopsi alındı Hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar sonuçları normaldi. Malignensi açısından yapılan radyolojik incelemelerde ve kolonoskopide patoloji göz-



**Resim 3:** Tedavi öncesinde göğüs ön yüzde eritemli zeminde intakt bül

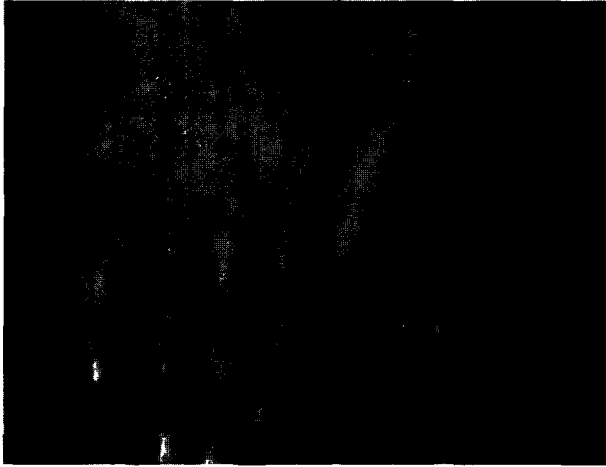


**Resim 4:** Tedavi öncesinde el sırtında intakt ve rezorbe büller

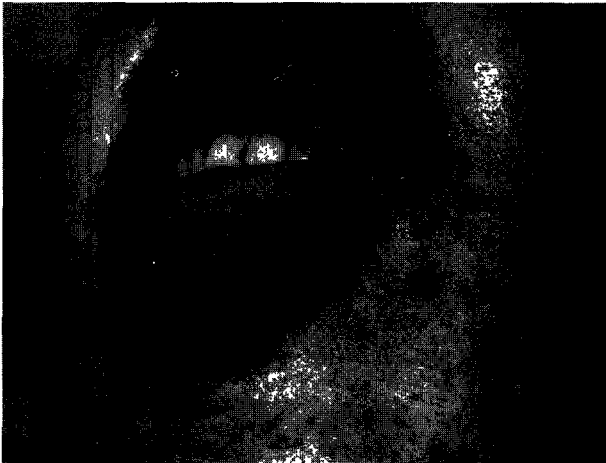


**Resim 5:** Tedavi öncesinde sol bukkal mukozada erode alan lenmedi. Tümör belirteçleri, tiroid hormon profili, ANA ve ENA profili negatifti. Histopatolojik incelemede eozinofil polimorfların eşlik ettiği subepidermal bül oluşumu

ve DİF incelemesinde epidermiste ve ekrin glandların bazal membranları boyunca lineer tarzda Ig G ve C3 birikimi saptandı. Olgunun klinik, histopatolojik ve DİF bulguları büllöz pemfigoidi destekliyordu. Hastaya 80 mg/gün metil prednizolon başlandı. Bül çıkışının devam etmesi üzerine 2 hafta sonra tedaviye Dapson 150 mg/gün eklendi. Hemoliz ve anemi gelişmesi nedeniyle Dapson tedavisi başladıktan 2 hafta sonra kesildi. Dapsonun kesilmesine rağmen hastada hızlı anemi gelişimi ve gaitanın melana özelliğine dönüşmesi üzerine üst GIS endokopisi yapıldı ve pangastrit, bulbit ile bulbusta ülser görüldü. Bunun üzerine steroid tedavisinin 5. haftasında tedaviye siklosporin 400 mg/gün eklendi. Steroid tedavisinin 2. ayında hasta 1 aydır siklosporin 400 mg/gün almasına rağmen hala yeni bül çıkışının devam etmesi tedaviye yanıtızsızlık olarak kabul edildi (Resim 6-7). Tüm tanısal işlemler ve tedavi gözden geçirilerek salt split skin test (SSST) yapıldı ve subepidermal bül tabanında



**Resim 5:** Tedavi sırasında avuç içi ve el sırtında eritemli zeminde intakt büller ve erode alanlar



**Resim 5:** Tedavi sırasında dil lateralinde rezorbe olmuş bül

IgG ve C3 birikimi izlendi, tavanda birikim gözlenmedi. Subepidermal bül oluşumu, DİF incelemede perilezyonel deride dermoepidermal bileşke boyunca IgG birikimi, direkt SSST'de bül tabanında birikim gösterilmesi ile EEB tanısı konuldu. EEB tanısıyla da steroid ve siklosporin tedavisine devam edildi. Siklosporin tedavisi sırasında ortaya çıkan büllöz lezyonlarda sayıca azalma ve boyutca küçülme gözlenmesine rağmen tedavinin 9. haftasında siklosporin tedavisinin ise 5. haftasında hipertansiyon gelişmesi ve kreatinin değerlerinin yükselmesi üzerine siklosporin tedavisi kesildi. Steroid tedavisinin 10. haftasında kolşisin 1.5 mg/gün dozunda eklendi. Kolşisinin tedaviye eklenmesini izleyen 2 ay boyunca yeni bül çıkışı gözlenmedi. Ancak tedavinin 5. ayında steroid dozu azaltıldıktan sonra ( 32 mg/gün ) el bileğinde travma ile ilişkisiz 5 mm büyüklüğünde 2 adet vezikül ve vezikül sonrası 3 adet erode alan gözlendi. Daha sonraki 6. ve 7. aylarda yapılan kontrollerde kolşisin 3x0.5 mg alırken steroid dozu azaltıldı. Ancak ortaya çıkan büllerin sayılarında ve boyutlarında artış olmadı. Oral mukozada bül oluşumu veya erozyon görülmedi. İki yıl sonunda yeni bül çıkışı olmaması üzerine steroid dozu azaltılarak kesildi. Hasta halen 1 mg/gün kolşisin kullanmakta ve takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

Edinsel epidermolizis büllöza (EEB) spontan veya travma ile ortaya çıkan subepidermal büller, perilezyonal deride dermoepidermal bileşkede IgG birikimi, erişkin yaşta ortaya çıkış ve aile öyküsünün olmaması ile karakterize ancak son yıllarda etyopatogenezi anlaşılmış bir tablodur. Hastalığın patogenezinde bazal membranın sublamina densa zonundaki ankorin fibrillerin yapısındaki tip VII kollagenin NC1 kısmına karşı (240 kD) oluşan otoantikolar sorumlu tutulmaktadır(1-3).

**Tablo 1:** EEB'nin klinik spektrumu (2)

	Özellik	lokalisasyon	iyileşme
Klasik EEB	Mekanobüllöz noninflamatuvar	Travmaya ile ilişkili Akral, diz, dirsekler, sakral bölgeler	Sikatriks ve milia oluşumu, tırnak distrofileri, sikatriksyel alopesi
Büllöz pemfigoid benzeri EEB	İnflamatuvar, yaygın	Travma ile ilişkisiz Gövde, ekstremiteler ve deri kıvrımları	Sikatriks ve milia oluşumu minimal veya yok
Sikatriksyel pemfigoid benzeri EEB	İnflamatuvar, mukozal tutulum belirgin	Ağız, özofagus, konjunktiva, anüs ve vagina	Sikatriks ile iyileşir
Brunsting-Perry pemfigoidine benzer EEB	Mukozal tutulum yok	Baş ve boyuna lokalize	Sikatriks ile iyileşir
Lineer IgA büllöz dermatozuna benzer EEB	Mukoza ve deride anuler tarzda veziküller	Travma ile ilişkisiz Gövde ve ekstremiteler	Sikatriks ve milia oluşumu minimal veya yok

EEB çok farklı klinik belirtilerle karşımıza gelebilir. EEB'nın tanımlanmış beş klinik formu vardır (Tablo I). En sık görülen klasik veya mekanobülloz EEB formunda klinik olarak deri fragilitesinde artış, travmaya bağlı bül ve erozyon oluşumu ve iyileşirken milia ve sikatris oluşumu görülür. Ancak bazı hastalar, büllöz pemfigoid tablosunda olduğu gibi sikatris ve milia oluşumu olmaksızın iyileşen, eritemli zeminde gergin büller ile veya sikatrisyel pemfigoid tablosunda olduğu gibi özellikle baş, boyun derisinde ve larenks, özefagus, orofarenks, konjonktiva ve genital mukozalarda bül ve erozyon oluşumu ile çok farklı klinik tablolarla karşımıza gelebilir (2,4). Bunların dışında klinik ve histopatolojik olarak büllöz pemfigoid ile uyumluyken uzun dönem takibinde hastanın klinik fenotipinin EEB'ya dönüştüğü ve tip 7 kollagene karşı IgG tipi otoantikolar geliştiği; veya başlangıçta EEB ile uyumluyken elektron mikroskopi ve immüblotting yöntemi ile büllöz pemfigoid olduğu anlaşılan olgular bildirilmiştir (5,6). Bu nedenle EEB tanısında histopatoloji, DİF ve İİF incelemelerine ek olarak salt-split skin test, immünelektronmikroskopi, Western blot analizi ve ELISA gibi testler uygulanmalıdır(2).

Olgumuzda lezyon çıkışını kolaylaştıran veya tetikleyen bir faktör gözlemleyemedik. Travmaya maruz kalan alanlar kadar el bileği, femoral bölge iç yan yüzü gibi alanlarda da lezyon çıkışları görüldü. Hastanın yatışı sırasında travma ile ilişkisiz büller görüldü. Gözlemlenen büller noninflamatuar bir zeminde ortaya çıkıyor ve oldukça uzun bir süre intakt kalabiliyordu. Yeni çıkan bülün tamamen iyileşmesi ve rezorbe olması beklendiğinden daha uzun yaklaşık 1 ay kadar sürüyordu. İyileştikten sonra ise milia ve post inflamatuar pigmentasyon geliyordu. Oral mukozada başlangıçta intak büller gözlemlendi. Oral büller deridekilere göre daha hızlı olarak iyileşiyordu. Bu özellikleriyle olgumuz tanımlanan EEB formlarından klasik formdan çok büllöz pemfigoid benzeri tipe benziyordu. Fakat olgumuzda büllerin noninflamatuar zeminde oluşması ise klasik form için tanımlanmıştı. EEB formlarını zaman içinde değişebileceği veya iki farklı klinik form aynı anda görülebilmektedir (2).

EEB sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, lösemi, multipl miyelom, kronik hepatit C enfeksiyonu, otoimmün tiroidit, amiloidoz ve en sık olarak da inflamatuar barsak hastalıkları ile birlikte olabileceği bildirilmiştir (1). Olgumuzda birlikte olabilecek diğer hastalıklar ve malignensiler açısından tümör belirteçleri, tiroid hormon profili, ANA ve ENA profili, kolonoskopi, radyolojik tetkikler yapıldı. Ancak eşlik eden sistemik hastalık lehine bulgu saptanmadı.

EEB genellikle yıllar boyu süren ve tedavilere dirençli kronik bir seyir izler. İlk aşamada kortikosteroidler kullanılmalıdır. İkinci aşamada azathioprine, siklo-

fosfamid, metotreksat, dapson ve son zamanlarda siklosporin kullanılır (1). Standard tedavilere dirençli bazı hastalarda IV immünglobulin ve ekstrakorporeal fotoke-moterapi ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (7). Kolşisin ile tedavi edilen yedi EEB'lı hastanın dördü tedaviye olumlu cevap vermiştir(8). Çocuklarda EEB nadir görülmekle birlikte tedavide öncelikle sistemik steroidler ve dapson önerilmektedir(9).

Bizim olgumuzda kortikosteroid tedavisine (80 mg/gün prednizolon) 2 ay gibi uzun bir süre cevap alamadan yeni lezyon çıkışları oldu. Kortikosteroid tedavisinin 3. ayından sonra yeni lezyon çıkışları azaldı. Steroidin siklosporinle kombine edildiği dönemde yeni bül çıkışları olmasına rağmen daha sonra kolşisinle birlikte verildiği 2 aylık sürede yeni lezyon çıkışı gözlenmedi. Ancak daha sonra kortikosteroid dozunun düşülmeye başladığı (32 mg/gün) dönemde daha küçük ve az sayıda küçük vezikül çıkışları görüldü.

Sonuç olarak büllöz pemfigoid ve diğer vezikülobülloz hastalıklarda steroid tedavisine veya diğer tedavilere cevapsızlık durumunda olgumuzda olduğu gibi klinik özelliklerin yeniden değerlendirilmesi ve tanının gözden geçirilmesi gerekebilmektedir.

## Kaynaklar

1. **Kolanko E, Bickle K, Keehn C, Glass LF.** Subepidermal blistering disorders: a clinical and histopathologic review. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23:10-8.
2. **Hallel-Halevy D, Nadelman C, Chen M, Woodley DT.** Epidermolysis bullosa acquisita: update and review. *Clin Dermatol* 2001;19:712-8.
3. **Yancey KB.** The pathophysiology of autoimmune blistering diseases. *J Clin Invest* 2005;115:825-8.
4. **Wieme N, Lambert J, Moerman M, Geerts ML, Temmerman L, Naeyaert JM.** Epidermolysis bullosa acquisita with combined features of bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Dermatology* 1999;198:310-3.
5. **Fairley JA, Woodley DT, Chen M, Giudice GJ, Lin MS.** A patient with both bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: an example of intermolecular epitope spreading. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:118-22.
6. **Delaporte E, Piette F, Janin A, Cozzani E, Joly P, Thomine E, et al.** [Pemphigoid mimicking epidermolysis bullosa acquisita]. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122:19-22.
7. **Jolles S.** A review of high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of the autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Dermatol*

2001;26:127-31.

8. **Cunningham BB, Kirchmann TT, Woodley D.** Colchicine for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:781-4.
9. **Edwards S, Wakelin SH, Wojnarowska F, Marsden RA, Kirtschig G, Bhogal B, et al.** Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. *Pediatr Dermatol* 1998;15:184-90.