**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**2015-2016 EĞİTİM-ÖĞRETİM YILI**

**DERS NOTU FORMU**

**DERSİN ADI:** Otoimmün büllöz dermatozlar

**DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ:** Prof. Dr. Cengizhan Erdem, Prof. Dr. Seher Botancı

**DÖNEM:** V

**DERSİN VERİLDİĞİ KLİNİK STAJ:** Deri ve Zührevi Hastalıkları

|  |
| --- |
| **KLİNİK STAJLAR İÇİN;**  **DERSİN AÜTF ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ ÖĞRENME DÜZEYİ:**  **T □ TT□ Ön tanı □A □İ □ K□** |

|  |
| --- |
| **DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER**   1. Elemanter lezyon bilgisi 2. Epidermisin ve dermisin histolojik yapısı |

|  |
| --- |
| **ÖĞRENME KAZANIMLARI**  Bu dersin sonunda öğrenciler  1.Pemfigus grubu hastalıkları tanımalı, diğer büllöz hastalıklar ile ayırıcı tanısını yapabilmelidir.  2. Pemfigus grubu hastalıklardaki sistemik ve yardımcı tedavi seçeneklerini öğrenmelidir.  3.Büllöz pemfigoidi tanımalı, diğer büllöz hastalıklar ile ayırıcı tanısını yapabilmelidir.  4. Büllöz pemfigoidin tedavi seçeneklerini öğrenmelidir.  5. Dermatitis herpetiformisi tanımalı, diğer büllöz hastalıklar ile ayırıcı tanısını yapabilmelidir.  6. Dermatitis herpetiformisin tedavi seçeneklerini öğrenmelidir. |

|  |
| --- |
| **DERSİN İÇERİĞİ**  Pemfigus tanım, klinik şekilleri, ayırıcı tanısı, tanı yöntemleri ve tedavisi  Klinik şekiller  Pemfigus vulgaris  Pemfigus vejetans  Pemfigus foliaseus  Pemfigus eritematozus  IgA pemfigusu  Büllöz pemfigoid, ayırıcı tanı, tanı ve tedavi  Dermatitis herpetiformis ayırıcı tanı, tanı ve tedavi |

|  |
| --- |
| **DERS NOTU**   1. **PEMFİGUS**  Pemfigus kolayca açılan gevşek büllerle karakterli, skatrissiz hiperpigmentasyon ile iyileşen bir grup otoimmün büllöz dermatozdur. HastalığınPemfigus vulgarisPemfigus vejetansPemfigus foliaseusPemfigus eritematozusIgA pemfigusuşeklinde beş formu vardır. **Pemfigus vulgaris** Akdeniz ülkelerinde, Yahudilerde ve yaşamın 4. ve 5. on yıllarında sık görülür. Pemfigusta UV ışınları hastalığı alevlendiren bir etkendir. D-penisilamin gibi bazı ilaçlar da pemfigusa neden olabilirler. Pemfigus vulgaris gevşek büllerle başlar, büller kolayca yırtılır ve yerlerinde erode alanlar kalır. Erode alanların sayılarının artması ve çaplarının genişlemesiyle geniş deri alanları hastalığa katılır.  Büllerin en sık yerleştiği bölgeler yüz, baş saçlı derisi, aksilla ve kasıklar, periumblikal bölge ve tırnak kıvrımlarıdır. En sık timoma ve miyastenia gravis olmak üzere, sistemik lupus eritematozus, pernisiyöz anemi, ve büllöz pemfigoid gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir.  Hastaların %70inde, henüz deri bulguları ortaya çıkmadan, ilk belirtiler oral mukozada başlar. Klinik olarak oral kavitedeki ülserasyonlar yüzeyeldir, irregüler ve düzensiz sınırları vardır. Oral lezyonlar ileri derecede ağrılıdırlar, ve hastanın ağızdan beslenmesini engelleyebilirler.  **Pemfigus vejetans** pemfigus vulgarisin nadir bir varyantıdır.  Pemfigus vejetans da gevşek büllerle başlar, ancak iyileşme döneminde hiperkeratotik verrükoid vejetasyonlar oluşur. Bül kenarındaki sağlam görünümlü deriye parmakla bastırıldığında epidermisin sıyrılarak ayrılması ya da erozyonların kenarlarındaki bül artıkları tutulup çekildiğinde, derinin şeftali kabuğu gibi soyulması Nikolskiy ilşareti olarak bilinir.  Epiteldeki spinöz hücreler desmozom adı verilen ekstraselüler proteinlerle birbirlerine bağlanırlar.  Pemfigus vulgariste desmozomlarda bulunan desmoglein 3 molekülüne karşı IgG yapısında oto-antikorlar gelişir. Bu antijen antikor birleşimi keratinositlerin birbirlerinden ayrılmasına yol açar.  Bu proses esnasında desmozomların parçalanması akantoliz olarak bilinir.  Epitel-bağ dokusu birleşimi ise akantolizden etkilenmez. Desmozomların parçalanması sonucu birbirlerinden ayrılan spinöz hücreler arasında boşluklar (kleft ve lakunalar) oluşur. Desmozomlarını yitiren epitel hücreleri yuvarlaklaşırlar.  Tzanck yaymaları ile saptanan bu hücreler pemfigus tanısında önem taşırlar.  Tzanck yaymasında yeni ve taze açılmış bir bülün tabanından yayma preparat yapılır ve Giemsa ile boyanır.  Mikroskopta görülen akantolitik epitel hücreleri de Tzanck hücresi olarak adlandırılırlar.    Pemfigus vulgarisin dermatopatolojisinde bazal katmanın üzerinde yerleşen akantolitik bül pemfigus vulgarisi gösterir. Direkt ve indirekt immünofloresan testte, IgG ce C3 ile balık ağı görünümünde floresan boyanma örneği pemfigus için diagnostiktir.  **Pemfigus foliaseus** pemfigusun yüzeyel ve hafif bir formudur.  Yüzeyel büller süratle açılarak erozyonlara yol açarlar. Oral mukoza hastalığa katılmaz Epidermisin granular katmanındaki desmozomlarda bulunan desmoglein 1 molekülüne karşı IgG yapısında oto-antikorlar vardır. Veziküller yüzeyeldir, bül tavanı incedir, o nedenle kolayca açılarak pemfigus foliaseusun tipik lezyonu olan kepekli yada kurutlu erozyonlara neden olurlar.  **Pemfigus eritematozus**da yüzde, yanaklar ve burun kanatlarında SLE izlenimini veren kepekli/kurutlu erozyonlar vardır. Pemfigus antikorlarının yanısıra antinükleer antikorlar da saptanır.  Pemfigus foliaseusun dermatopatolojisinde üst spinöz katmanda yerleşen akantolitik bül pemfigus foliaseusu gösterir. İndirekt immünofloresan testte, yalnız üst epidermiste balık ağı görünümünde floresan boyanma örneği pemfigus foliaseus için diagnostiktir.  **IgA Pemfigusu** desmozomlardaki desmogleinlere ve desmokolinlere karşı IgA yapısında otoantikor oluşumu ile karakterlidir. Klinik fenotipi pemfigus vulgarise göre daha hafiftir, ancak hastaların yarısından fazlasında kaşıntı vardır.  Subkorneal püstüler dermatoz tipi IgA pemfigusunun dermatopatolojisinde nötrofiller içeren subkorneal püstül saptanır. İntraepidermal nötrofilik tip IgA pemfigusunda nötrofiller içeren püstül stratum spinozumda yerleşir.  Direkt ve indirekt immünofloresan testte, IgA ile balık ağı görünümünde floresan boyanma örneği IgA pemfigusu için diagnostiktir.  Tüm pemfigus varyantlarının tedavisinde, primer amaç, immün sistemin otoantikor sentezini azaltmaktır. O nedenle de, deri ve mukozaların topikal tedavisinin, hastalığın gidişi üzerine herhangi bir etkisi yoktur.  Geçmişte tedaviye çok yüksek dozlarda prednisolon ile başlanırdı.  Ancak pemfigusta morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni yüksek doz steroidler ve komplikasyonları olduğu için, artık 120 mg’ı geçmeyen günlük dozlarla tedavi önerilmektedir.  Pemfigusta prednisolon tedavisine 1 mg/kg/gün ile başlanır. Klinik iyileşme 2-3 ay içinde gerçekleşir. Daha sonra doz günlük 40 mg a inilir. Ve steroid dozu 6-9 ay içinde ideal idame dozu olan günaşırı 5 mg kadar azaltılır. Bu azaltma önce ayda 10 mg, sonra ayda 5 mg şeklinde alterne yöntemle( 40/20, 40/0, 30/0, 20/0, 15/0, 10/0 ve idame dozu 5/0) gerçekleştirilir.    Bu ideal prednisolon azaltımını gerçekleştirebilecek oranda iyileşme görülmezse, ya da hastalıkta alevlenme oluşursa, steroid dozunu yükseltmekten çok, tedaviye ikinci bir immünosüpresif ajanın eklenmesi önerilmektedir.  Son yıllarda kombinasyon tedavileri de pemfigusda başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır.  Prednizolon ile birlikte verilmesi önerilen ilaçlar, azatioprin, mikofenolat mofetil ve siklofosfamiddir.  IgA pemfigusunda antinötrofilik etkisi nedeniyle dapson da kullanılmaktadır.  Yüksek doz intravenöz immunoglobulin, klasik immünosüpresif tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, etkin bir tedavi alternatifidir.  Bu tedavi, otoantikorların katabolizmasını süratle arttırarak etkili olmaktadır.  Kortikosteroidler yada diğer immünosüpresiflerle birlikte de kullanılabilmektedir.  Osteoporoza engel olmak için 1000-1500 mg/gün kalsiyum, D vit’i, bifosfonatlar ve nasal kalsitonin verilir.  Tuzsuz, protein ve potasyumdan zengin, karbonhidrat ve yağdan fakir diet uygulanır.  Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği açısından hastaların kilo durumları belirli aralıklarla ölçülür; süratle kilo alanlara diüretikler verilir.  Mide antiasidler, proton pompası inhibitörleri ve H2 reseptör blokürleri ile korunur.  Hipokalemi gelişirse K verilir.  Psikozu olan hastalara trankilizanlar, gece uykusuzluğu gösterenlere hipnotikler verilir.  Tbc öyküsü olanlarda reaktivasyonu önlemek için isoniazid profilaksisi yapılır.  Araya giren enfeksiyonlar da yeterli doz ve sürede verilen uygun antimikrobiyellerle tedavi edilirler.   1. **II. BÜLLÖZ PEMFİGOİD**   Büllöz pemfigoid nadiren mukoz membranları da etkileyen, kronik subepidermal bül oluşumu ile karakterli otoimmün bir hastalıktır.  BP, Hemidesmozomal BP antijenleri BP230 (BPAg1) ve BP180 (BPAg2)ye spesifik IgG otoantikorları ile karakterlidir. Köpeklerde, kedilerde ve atlarda da spontan olarak oluşur.  Oral mukoza tutulumu: %10-25 arasındadır. Skatris bırakmadan ve milium oluşturmadan iyileşirler. Ortalama başlangıç yaşı: 65 dir. Subjektif semptom: Şiddetli yanma ve kaşıntıdır. Lezyonlarda dermatitis herpetiformisdeki gibi gruplaşma eğilimi yoktur.  UV ışınları, radyoterapi ve NSAİİlar, kaptopril, furosemid, penisilamin, antibiyotikler gibi ilaçlar büllöz pemfigoidi presipite eder. Çocuklarda aşı uygulamasından sonra eliçi, ayak tabanı ve yüzde akral tip BP gelişebilir.  Büllöz pemfigoidde malinite insidansı, aynı yaş ve seks grubundaki kontrollerle karşılaştırıldığında artmamıştır.  Azatioprin gibi imünosüpressiflerin kullanılmasına bağlı malinite olguları bildirilmektedir.  Büllöz pemfigoidin dermatopatolojisinde eosinofil predominansı gösteren subepidermal bül oluşumu izlenir.  Direkt ve indirekt immünofloresan testte, bazal membran boyunca lineer IgG ve C3 depolanması, büllöz pemfigoid için diagnostiktir.  Lokalize BP potent topikal KSler ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.  Jeneralize BP, hastalığın şiddetine bağlı olarak, 20-80 mg/gün dozda oral prednizolon tedavisine gereksinim gösterir.  Sistemik KS tedavisinin, özellikle BP’in sık görüldüğü yaşlı popülasyondaki bilinen yan etkileri nedeniyle, alterne doz şemasını uygulamak, ve hastalığı suprese edebilecek minimal doza en kısa zamanda ulaşmak, büyük önem taşır.  Genellikle birkaç hafta içinde 15-20 mg/günlük dozlara düşülebilir. 10 mg/gün doza ulaşıldıktan sonra, günlük doz 2 ayda bir 2.5 mg azaltılarak sonlandırılır.  KS tedavisi BP de morbiditeyi önemli ölçüde azaltmıştır ve düşük dozlarla tedavi ile yan etkilerden korunmak, mümkün olabilmektedir.  Bazı araştırıcılar, BP tedavisinde, tetrasiklin ve nikotinamid kombinasyonunu, özellikle genç hastalar için, ilk seçenek olarak kullanmaktadırlar. Nikotinamid (500 mg tid) ve tetrasiklin (500 mg qid) kombinasyonu sistemik KS tedavisi kadar etkili, ancak yan etkileri daha azdır.   1. **DERMATİTİS HERPETİFORMİS**   Çoğunlukla gluten duyarlığı enteropatisi ile birlikte bulunan, kronik, kaşıntılı bir immünobüllöz dermatozdur.  Subjektif semptom şiddetli yanma ve kaşıntıdır. Epidermal transglutaminaz antijenlerine karşı otoantikor oluşumu ile karakterlidir.  Elementer lezyonlar herpes benzeri gruplaşmalar ve soliter (tek tek) lezyonlar şeklinde eritamatöz papül, vezikül, püstül, bül, ekskoriasyondır. Herpetiform veziküller simetrik olarak diz, dirsek, omuz, kalça gibi ekstensör yüzeylerde ve saçlı derinin posterior bölümünde yerleşirler.  Oral lezyonlar nadirdir, eliçi ve ayak tabanı genellikle sağlamdır.  Dermatitis herpetiformisli tüm hastalarda gluten duyarlığı enteropatisi vardır.  Çoğunluğu asemptomatiktir, %10undan azında karında gerginlik, diare yada semptomatik malabsorbsiyon bulunur.  Olguların %20-30unda hafif steatore, yada Fe veya folat eksikliği saptanır.  Buğday proteininin bir bölümü olan gliadine, düz kas endomisiumuna ve retiküline karşı IgA yapısında otoantikorlar gelişir.  Dermatitis herpetiformis, otoimmün (diabet, miyasteni gravis, romatoid artrit, tiroid hastalıkları), gastrointestinal (gastrik atrofi, hipoklorhidri, pernisiyöz anemi) ve neoplastik (gastrointestinal lenfoma, non-Hodgkin lenfoma) hastalıklar ile birlikte bulunabilir.  Glutensiz diet gastrointestinal lenfoma insidansını azaltır.  Gastrointestinal cerrahi, potasyum iyodür ve çeşitli temizleme solusyonları dermatitis herpetiformisi alevlendirir.  Dermatitis herpetiformisin dermatopatolojisinde birden fazla komşu dermal papilla tepesinde kleftler ve nötrofil predominansı gösteren mikroabselerler vardır  .  İmmünofloresan incelemede papiller mikroabselere karşılık gelen, dermal papilla tepelerinde granüler IgA depolanması dermatitis herpetiformis için diagnostiktir.  Hastaların %80inde glutensiz diet ile deri bulguları kontrol altına alınabilir.  Glutensiz diet hastalığın hem deriden hem de ince barsaklardan elimine edilmesinin tek yoludur.  Glutensiz diet lenfoma insidansını da azaltır.  DH tedavisinde ABD’deki FDA’in onay verdiği tek ilaç dapsondur.  Dapson G6FD enzimi eksikliğinde kontrendikedir.  Hastanın kesin glutensiz diet uygulaması dapsona olan gereksinimi azaltır  .  Dapson özellikle ilk haftalarda doza bağımlı hemolitik anemiye yol açabilir, o nedenle:  Tedaviye 3 gün 25 mg/gün ile başlanmakta, her 3 günde bir doz 25 mg arttırılarak, ve 7 gün süre ile günde 100 verilerek, Kİ nin bu hemolitik saldırıyı tolere etmesi sağlandıktan sonra, 125-150 mg/günlük doza çıkılır. Hastalık tümüyle kontrol altına alındıktan sonra, dapson dozu haftada 25 mg azaltılarak, yeni lezyon çıkışını baskılayan minimal dozda tedavi sürdürülür. Dapson ve glutensiz diet altındaki hastalarda, potent topikal kortikosteroidler, semptomların azalmasına katkıda bulunurlar. Bu da hastaların daha yüksek dapson dozlarına gereksinim duymadan tedavi edilebilmelerini sağlar.  Diğer daha az etkili sistemik ajanlar arasında kolşisin, prednisolon ve Cyc var. Ancak Cyc,intestinal lenfoma insidansını arttırma potansiyeli nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. |

|  |
| --- |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR:**  Basılı Kaynaklar:  1. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S., Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji  2. Fitzpatrick 'in Renkli Klinik Dermatoloji Atlası ve Özeti, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR, 6.baskı, McGraw Hill, ISBN : 9789752773806  3. Dermatoloji, Jean L Bolognia çeviri. Prof.Dr. Hayriye Sarıcaoğlu, Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan, Nobel Tıp Kitapevleri, 1.baskı, ISBN:9789754209034  Elektronik Kaynaklar:  1. **emedicine**.medscape.com  2. www.uptodate.com  Diğer Kaynaklar: |

|  |
| --- |
| **Dersle ilgili doğru-yanlış soruları**  1. Pemfigusta büller en sık eliçi ve ayak tabanına yerleşir. **Doğru/Yanlış?**  2. Pemfigus vulgariste ilk lezyonlar oral mukozada oluşur. **Doğru/Yanlış?**  3. Pemfigus vejetans pemfigus foliaseusun bir varyantıdır. **Doğru/Yanlış?**  4. Pemfigusta epidermisin dermisten ayrılması akantoliz olarak adlandırılır. **Doğru/Yanlış?**  5. Büllöz pemfigoid ekstremitelerin ekstensör yüzeylerini tercih eder. **Doğru/Yanlış?**  6. Dermatitis herpetiformiste olguların %50 sinde semptomatik gluten duyarlığı enteropatisi vardır. **Doğru/Yanlış?** |