

# Büllöz Pemfigoid ve Nörolojik Hastalıkların Birlikteliği: Retrospektif Değerlendirme

Bilgen Erdoğan, Zeynep Topkarcı, Murat Yılmaz, Ayşe Kavak

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

## ÖZET

*Büllöz pemfigoid ve nörolojik hastalıkların birlikteliği: Retrospektif değerlendirme*

**Amaç:** Büllöz pemfigoid tanısı ile takip ettiğimiz 17 hastanın demografik ve etiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Haziran 2010- Haziran 2012 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak takip edilen 17 büllöz pemfigoid tanılı hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Eşlik eden nörolojik hastalık, malignite birlikteliği ve ilaçlar araştırıldı.

**Bulgular:** Hastalarımızın sekizinde nörolojik hastalık birlikteliği ve iki hastada şüpheli ilaçlardan levodopa ve bir hastada fosinopril kullanımı saptandı. Malignite taramalarında eşlik eden malignite saptanmadı.

**Sonuç:** Hastalarımızda nörolojik hastalıklarla sıkça birliktelik gözlenmiştir. Büllöz pemfigoidli hastalarda tetikleyici faktörler sorgulanırken eşlik eden nörolojik hastalıklarında göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Büllöz pemfigoid, nörolojik hastalık, retrospektif çalışma, eşlik eden hastalıklar

## ABSTRACT

*Bullous pemphigoid and associated neurological diseases: a retrospective evaluation*

**Objective:** The aim of the present study was to evaluate the demographic and etiologic features of 17 bullous pemphigoid patients.

**Material and Methods:** Between June 2010 - June 2012, the records of 17 inpatients with bullous pemphigoid were evaluated, retrospectively. Associated neurological diseases, malignancies and drug intake were analyzed.

**Results:** Eight patients presented with associated neurologic diseases, three patients with drug intake, two patients with Levodopa and one patient with fosinopril. Detailed malignancy investigations revealed no related malignancies.

**Conclusion:** In the present study the frequency of neurological diseases among bullous pemphigoid patients were often. Neurological diseases were considered to be as a trigger factor for inducing bullous pemphigoid.

**Key words:** Bullous pemphigoid, neurological disease, retrospective study, associated diseases

Bakırköy Tıp Dergisi 2012;8:166-169

## GİRİŞ

Büllöz pemfigoid (BP), ileri yaşta görülen subepidermal yerleşimli büllerle karakterize otoimmün bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen otoimmün büllöz hastalık olmakla birlikte ülkemizde yapılan bir çalışmada pemfigus vulgaristen sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

Büllöz pemfigoidin otoimmün hastalıklar, inflamatuvar dermatozlar, maligniteler ve nörolojik hastalıklar ile birlikteliği bildirilmiştir. İlaçlar özellikle antihipertansifler, penisilin türevi antibiyotikler ve diüretikler önemli tetik-

leyici faktörler arasında yer almaktadır (2,3).

Çalışmamızda kliniğimizde yatırılarak takip edilen 17 büllöz pemfigoidli olgunun demografik özellikleri, etiyolojik faktörler ve klinik seyir açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi hedeflendi.

## GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamızda Haziran 2010- Haziran 2012 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak takip edilen 17 büllöz pemfigoid tanılı hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik olarak büllöz pemfigoid ile uyumlu lezyonları olan hastaların tümünün tanısı histopatolojik ve immünfloresans yöntemlerle doğrulandı. Olası etiyolojik faktörlerden düzenli kullanılan ilaçlar anamnezde ayrıntılı şekilde sorgulandı. Eşlik eden nörolojik hastalık birlikteliği, yapılan nörolojik muayeneleri ve anamnezleri ışığında değerlendirildi. Aktif nörolojik şikayeti olan hastalar nöroloji hekimi ile konsülte edildi. Her hastaya yaş-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Bilgen Erdoğan  
Avcılar Murat Kölük Devlet Hastanesi, Dermatoloji servisi 6. Kat,  
Avcılar, İstanbul

Telefon / Phone: +90-212-414-7171/6029

Elektronik posta adresi / E-mail address: bilgenerdogan@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 13 Ağustos 2012 / August 13, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance: 16 Ağustos 2012 / August 16, 2012

**Tablo 1:** Eşlik Eden Nörolojik Hastalığı Olan Büllöz Pemfigoidli Olguların Demografik Özellikleri

	Yaş	Cinsiyet	İlişkili NH	NH Süresi	BP süresi	BP- VYA%
Hasta 1	77	Kadın	SVH	10 yıl	6 ay	<%20
Hasta 2	82	Kadın	SVH	26 yıl	2 yıl	<%20
Hasta 3	82	Erkek	SVH	4 yıl	1 yıl	%20-40
Hasta 4	72	Kadın	Parkinson H.	6 yıl	1 yıl	%20-40
Hasta 5	65	Kadın	Spastisite	60 yıl	9 ay	%50
Hasta 6	72	Erkek	SVH	15 yıl	2 yıl	%50
Hasta 7	63	Erkek	SVH	1.5 yıl	9 ay	<%20
Hasta 8	68	Erkek	Parkinson	4 ay	8 yıl	%50

NH: Nörolojik Hastalık, BP: Büllöz Pemfigoid, BP-VYA%: Vücut yüzey alanı tutulum % değeri.

na ve cinsiyetine uygun malignite taramaları yapıldı. Hastalar hastalık süresi, hastalığın yaygınlığı ve etiyolojik faktörler açısından incelendi.

## BULGULAR

Çalışmamıza katılan hastalarımızın 10'u kadın, 7'si erkekti. Kadınların yaş ortalaması  $68.3 \pm 13.7$  iken erkeklerin yaş ortalaması  $75.2 \pm 8.24$  idi. Genel yaş ortalaması ise  $71.1 \pm 12$  idi. Tanı anında hastalık süresi 1- 24 ay arasında değişmekteydi (Ortalama  $7.8 \pm 7.7$ ).

Hastalığın şiddeti vücut yüzey alanına göre değerlendirildiğinde hastaların 7'sinde %20'den az tutulum varken, 6 hastada %20-50 arası tutulum ve 4 hastada %50'den fazla tutulum vardı. Hastalığın yaygınlığı ile cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p=0.67$ ). Oral mukoza tutulumu hastaların 4'ünde mevcuttu. Bu hastaların 2'sinde %50'den fazla, 1'inde %20-50, 1'inde %20'den az tutulum mevcuttu.

Hastalar etiyolojik faktörler açısından değerlendirildiğinde yapılan malignite taramalarında eşlik eden malignite bulgusuna rastlanmadı. Eşlik eden hastalıklar açısından bakıldığında 8 hastada nörolojik hastalıklar saptandı. Bu 8 hastanın 5'inde geçirilmiş serebrovasküler hastalık (SVH), 2'sinde Parkinson hastalığı ve 1 hastada ise konjenital spastisite görüldü. Bu hastaların tümünde nörolojik hastalık tanısı büllöz pemfigoid gelişimi öncesi konmuştu. Nörolojik hastalık varlığı 1.5-60 yıl (med: 9 yıl) arasında değişmekteydi. Hastalığın yaygınlığının nörolojik hastalık varlığı ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.68$ ). Nörolojik hastalık birlikteliği olan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. İlaç anamnezi sorgulandığında şüpheli ilaçlardan Levodopa (2 hasta) ve fosinopril (1 hasta) kullanımı tespit edildi.

Takip ettiğimiz hastalarımızın 2'si hospitalizasyon sırasında eksitus oldu. Bu hastalardan birinde %50'den

fazla tutulum mevcutken diğerinde %20'den az tutulum vardı. Kaybedilen hastalarımızdan birinde Parkinson hastalığı ve geçirilmiş SVH sonrası yatağa bağımlılık durumu vardı. Hastalar sepsis ve multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

## TARTIŞMA

Büllöz pemfigoid, ileri yaşta görülen subepidermal yerleşimli büllerle karakterize kronik seyirli otoimmün bir hastalıktır. Çalışmamızda kliniğimizde yatırılarak takip ettiğimiz 17 hastanın demografik özellikleri ve hastalık seyri değerlendirilmiş ve hastalığın klinik karakteristikleri ile benzerlik gösterdiği görülmüştür (4).

Büllöz pemfigoidde, demans ve Parkinson hastalığı başta olmak üzere nörolojik hastalıklar, psikiyatrik rahatsızlıklar, yatağa bağımlılık, spironolakton veya fenotiazinler gibi bazı ilaçların kronik kullanımı riski arttıran faktörler olarak öne çıkmaktadır (5).

Hastalar tetikleyici faktörler açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda 8 hastada nörolojik hastalık ve büllöz pemfigoid birlikteliği görüldü. Bu hastalarda SVH (5 hasta), Parkinson hastalığı (2 hasta) ve konjenital spastisite görülmüştü. Literatürde de son yıllarda büllöz pemfigoidle demans, SVH, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz (MS) gibi çeşitli nörolojik hastalıkların birlikteliği bildirilmiştir (6-10). Stinco ve arkadaşları yaptığı retrospektif bir epidemiyolojik çalışmada MS ve Parkinson hastalığı ile büllöz pemfigoid arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Langan ve arkadaşları yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında ise büllöz pemfigoid ile demans, SVH ve Parkinson hastalığı birlikteliğinin 2-3 kat artmış odds oranı (birlikte görülme oranı/birlikte görülmememe oranı) olduğu gösterilmiştir (12). Yine bu çalışmaya göre bu anlamlı birliktelik sadece nörolojik hastalık büllöz pemfigoidden önce başladığında görülebilmektedir (12). Bizim nörolojik

hastalığı olan 8 hastamızın tümünde nörolojik hastalıkları büllöz pemfigoid gelişimi öncesi mevcuttu. Nörolojik hastalık varlığı ile büllöz pemfigoid gelişimi arasındaki süre 1.5-60 yıl (med: 9yıl) arasında değişmekteydi. Bu oran literatürdeki median değerlerle (3.5-10.6) kıyaslandığında benzer dağılım göstermekteydi (5,13). Büllöz pemfigoid ve SVH arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada ise büllöz pemfigoid tanılı hastalarda artmış tromboz riski nedeniyle iskemik SVH geçirme riskinin 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (14).

BP'nin ortaya çıkışı ile nörolojik hastalık süresi arasındaki ilişki tartışmaya değer görülmektedir. Eğer bu ilişki sonraki çalışmalarla da doğrulanırsa, uzun yıllar (bizim çalışmamızda ortanca 9 yıl) sonra ortaya çıkması ilginçtir. Bir hastamızda 60 yıl sonunda BP gelişimi ilişkisinin çok daha az olma olasılığını destekler niteliktedir.

Büllöz pemfigoidde otoantikolar bazal membranda yer alan hemidesmosomal glikoproteinlere karşı gelişir. Büllöz pemfigoid antijen-1 (BPAG-1) 230 kDa ağırlığında olup hemidesmosomal plak yapısında yer alırken, büllöz pemfigoid antijen-2 (BPAG-2) 180 kDa ağırlığında olup bir transmembran proteindir ve bazal tabaka hücrelerinin bazal membrana adezyonunda görev alır (15,16). Büllöz pemfigoid ile nörolojik hastalıkların birlikteliğinde büllöz pemfigoid patogenezinde yer alan BPAG-1 ortak antijen olarak rol almasının etken olduğu düşünülmektedir. BPAG-1'in 3 farklı isoformu bulunmaktadır. BPAG-1 a nöral dokuda yer alırken, BPAG-1b kasların yapısında ve BPAG-1e deride yer almaktadır. Bu antijenler arasında ortak skeanların varlığı çapraz reaksiyonların ortaya çıkışına neden olmaktadır. Nörodejeneratif ve inflamatuvar süreçlerde açığa çıkan nöronal BPAG-1 antijenlerine karşı gelişen otoantikolar zamanla epidermal BPAG-1 ile etkileşime geçer ve büllöz pemfigoid lezyonları gelişir. BPAG-1 geni eksik farelerde şiddetli distoni ve duyuşal

sinir dejenerasyonu gelişimi gösterilmiştir (15-18).

Büllöz pemfigoid gelişiminde risk faktörleri arasında gösterilen malignite ile ilişkisi hala net değildir. Ogawa ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada büllöz pemfigoidli hastalarda malignite birlikteliği kontrol grubu ile kıyaslandığında artmış olarak bulunmuştur. En sık görülen birliktelik gastrik kanserlerdir (19). Buna karşın Lindelöf ve arkadaşları İsveç'te yaptığı bir çalışmada malignite ile istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik gösterilememiştir (20). malignite ile birlikteliği konusunda fikir birliğine varılamasa da 60 yaş altı hastalarda yaşa uygun malignite taraması ve detaylı bir fizik muayene önerilmektedir (21). Kliniğimizde büllöz pemfigoid tanısı ile yatırılarak tedavi edilen tüm hastalar yaşları ve cinsiyetlerine uygun malignite taramasından geçirilmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların tetkiklerinde eşlik eden malignitelere ait bulgulara rastlanmamıştır. Bu sonuç da büllöz pemfigoid ile malignite birlikteliği hipotezine karşı görünmektedir fakat net bir yorum yapabilmek için hasta sayımız oldukça kısıtlıdır.

Çalışmamızın iki sınırlılığı vardı. Bunlardan biri retrospektif karakterde dizayn edilip az sayıda ve sadece yatırılarak takip ettiğimiz hastaları içeriyor olmasıdır. İkinci sınırlılığımız ise hastalarımızın yaklaşık yarısında nörolojik hastalık birlikteliği görülmüş olsa da yaş ve cinsiyet uyumlu bir kontrol grubu olmadığı için bu birlikteliğin anlamı konusunda kesin bir yargıya varılamamıştır.

BP ve nörolojik hastalıkların ilişkisinin gösterildiği bazı gözlemsel araştırmalarda -bizim çalışmamız da dahil kontrol grubu yoktur. Oysa BP, sıklıkla yaşlılarda görülen bir hastalıktır keza nörolojik hastalıklarda bu yaş grubunda daha sık görülür. Bu durumda bu ilişkiyi belirlemek bazı sınırlılıkları da içermektedir. Bu nedenle kontrol grubu da içeren prospektif vaka-kontrol çalışmalarının planlanması gerekmektedir. Biz çalışmamızı bir ön çalışma olarak sunmak istedik.

## KAYNAKLAR

1. Alpsoy E. Otoimmün büllöz hastalıkların epidemiyolojisi. *Türkderm* 2011; 45: 3-7.
2. Walsh SRA, Hogg D, Mydlarski PR. Bullous pemphigoid from bench to bedside. *Drugs* 2005; 65: 905-926.
3. Fetil E, İlknur T, Ökmen M ve ark. Pemfigoidin ilaçla uyarımı. *Türkderm* 2005; 39: 98-102.
4. Akay BN, Bodamyalı P, Şanlı H ve ark. Büllöz pemfigoidli hastalarda 10 yıllık gözlem. *Türkderm* 2010; 44: 61-64.
5. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: A prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 637-643.
6. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, et al. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1251-1254.
7. Foureur N, Descamps V, Lebrun-Vignes B, et al. Bullous pemphigoid in a leg affected with hemiparesia: a possible relation of neurological diseases with bullous pemphigoid? *Eur J Dermatol* 2001; 11: 230-233.
8. Laffitte E, Burkhard PR, Fontao L, et al. Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol* 2005; 152: 537-540.
9. Langer-Gould A, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Mult Scler* 2010; 16: 855-861.

10. Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology* 2007; 215: 187-191.
11. Stinco G, Codutti R, Scarbolo M, Valent F, Patrone P. A retrospective epidemiological study on the association of bullous pemphigoid and neurological diseases. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 136-139.
12. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population -based case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131:631-636.
13. Stinco G, Mattighello P, Zanchi M, Patrone P. Multiple sclerosis and bullous pemphigoid: a causal association or a pathogenetic correlation? *Eur J Dermatol* 2002; 12: 186-188.
14. Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, Lin HC. Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population -based follow-up study. *Stroke* 2011; 42: 319-323.
15. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 67-77.
16. Aktan Ş. Otoimmün büllöz hastalıkların etyopatogenezi. *Türkderm* 2011; 45: 8-15.
17. Chen J, Li L, Chen J, et al. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in human brain. *Gerontology* 2011; 57: 211-216.
18. Guo L, Degenstein L, Dowling J, et al. Gene targeting of BPAG-1: abnormalities in mechanical strength and cell migration in stratified epithelia and neurological degeneration. *Cell* 1995; 81: 233-243.
19. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 1995; 9: 136-141.
20. Lindelöf B, Islam N, Eklund G, Arfors L. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 1990; 126: 66-68.
21. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: From the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 2012; 30: 3-16.