

## KRONİK İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA VE BÜLLÖZ PEMFİGOİD BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Melih AKTAN\*, Rifkiye SARICA\*\*, Şenay MUTLU ARAT\*, Reyhan KÜÇÜKKAYA\*

### ÖZET

Otoimmün hastalıklar, immün toleransın bozulması sonucu gelişirler. Herhangi bir otoimmün hastalığı olan bir kişide, beraberinde başka bir otoimmün hastalığın ortaya çıkma ihtimali yüksektir. Bu yazıda idiyopatik otoimmün trombositopeni ve büllöz pemfigoidin birlikte ortaya çıktığı bir olgu sunulmaktadır. Kırkbeş yaşındaki kadın hasta bir yıldan beri ellerde kaşıntı ve su toplanmaları, 6 aydır ise hipermenore ve küçük travmalarla kolay morarma şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayene, periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu yapıp trombositopeni yapan diğer nedenler dışlanarak idiyopatik otoimmün trombositopeni tanısı; deri biyopsisi ve bazal membranda antikor birikimi ile de büllöz pemfigoid tanısı konuldu. Her iki hastalık da steroid tedavisine iyi cevap verdi.

**Anahtar kelimeler:** İmmün trombositopenik purpura, büllöz pemfigoid.

### SUMMARY

*Simultaneous occurrence of immune thrombocytopenic purpura and bullous pemphigoid: a case report.* Otoimmune diseases develop due to disordered regulation in immune tolerance. In a patient who had developed disorder an autoimmune disorder, the chance of developing another autoimmune disorder is higher than in normal population. In this paper we report a case who had both autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura and bullous pemphigoid simultaneously. A 45-year-old female was admitted to the hospital with complaints of itching and blistering on hands, easy bruising, and hypermenorrhea. Idiopathic thrombocytopenic purpura was diagnosed by medical history, physical examination, peripheral blood smear and bone marrow aspiration, and bullous pemphigoid was confirmed by skin biopsy and immunoglobulin deposition in basal membrane of epidermis. Both diseases responded well to steroid treatment.

**Key words:** Immune thrombocytopenic purpura, bullous pemphigoid.

### GİRİŞ

Otoimmün hastalıklar (OIH), self-toleransın bozukluğu sonucu kişinin kendi antijenlerine karşı antikor yapmasıyla gelişen hastalıklardır. OIH'da genellikle tek bir hücre tipine ve o hücrenin (çoğunlukla) yüzeyinde eksprese edilen antijenlere karşı antikor gelişimi söz konusudur. OIH organ spesifik hastalıklar ve çok sayıda organı ilgilendiren hastalıklar olarak başlıca iki gruba ayrılabilir. Organ spesifik hastalıklara Addison hastalığı, tip I diabetes mellitus, Basedow-Graves hastalığı, kronik idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) örnek olarak verilebilir. Çok sayıda organı ilgilendiren hastalıklara veri-

lebilecek en iyi bilinen örnek sistemik lupus eritematozudur (SLE). Otoimmün hastalığı olan bir hastada ikinci bir otoimmün hastalığın ortaya çıkma olasılığı fazladır. Evans sendromu (özellikle lenfoproliferatif hastalıklar seyrinde), kronik ITP ve Basedow-Graves hastalığı, tip I diabetes mellitus ve sarkoidoz, çöliak hastalığı ve otoimmün tiroidit, Sjögren sendromu ve pernisiyöz anemi, SLE ve multipl skleroz birliktelikleri örnek olarak verilebilir (1,2,3,4,5). OIH birlikteliklerinden çok nadir rastlanan bir örnek olan, kronik ITP ve büllöz pemfigoid (BP) birlikteliğini tespit ettiğimiz bir olguyu sunuyoruz.

Mecmuaya geldiği tarih: 14.03.2002

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

## VAKA TAKDİMİ

Kırkbeş yaşında kadın hasta, beş-altı aydır devam eden hipermenore ve küçük travmalarla meydana gelen morluklar nedeniyle başvurdu. Bu şikayetlerle beraber, 1 yıldır özellikle ellerinde, geceleri de devam eden kaşıntıları ve su toplanmaları olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde obezitesi ve solukluğu mevcuttu. Lenfadenomegalisi ve hepatosplenomegalisi yoktu. Ekimoz ve peteşi tespit edilmedi. Ekstremitelerde daha fazla olmak üzere yaygın yerleşimli, kaba simetri gösteren, eritemli zeminde, yer yer gruplar oluşturan, gergin karakterde büller saptandı. Oral ve genital mukoza ile konjonktivada lezyon görülmedi. Kan sayımında hemoglobin 7,8 g/dl, ortalama eritrosit hacmi 59 fl, lökosit 7.300/mm<sup>3</sup>, trombosit 43.000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Çevre kanı yaymasında eritrositler hipokrom mikrositerdi; lökosit formülünde özellik yoktu; trombositler her mikroskop sahasında 2-3 adet olup iri ve tek tek görünüyorlardı. Trombosit satellizmi ve EDTA'lı kanda trombosit kümeleşmesi yoktu. Serum demiri 17 µg/dl, total demir bağlama kapasitesi 339 µg/dl ve serum ferritin düzeyi <1.5 ng/ml bulundu. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) 32 sn (kontrol 33 sn) idi. Kemik iliği aspiratında ilik hücreden zengindi, megakaryositler artmıştı. Serolojik incelemelerde ANA, anti-ds DNA, anti-kardiolipin IgM ve IgG, anti-HIV ve lupus antikoagülanı negatif bulundu. Antitrombosit antikorları negatif bulundu. Lezyonlu deriden alınan biyopsinin histolojik incelemesinde subepidermal ayrışma gözlemlendi; direkt immun floresan incelemede ise bazal membranda yoğun ve lineer IgG ve C3 birikimi saptandı. Bu bulgular ışığında hastaya kronik İTP, hipermenoreye bağlı demir eksikliği anemisi ve BP tanıları kondu.

Metilprednizolon günde 48 mg (1 mg/kg prednizolon karşılığı) dozuyla başlandı. Tedavinin 10. gününde yeni lezyon ortaya çıkışı baskılandı. Yirminci günde trombosit sa-

yısı 173.000/mm<sup>3</sup>'e ulaştı. Eski cilt lezyonlarının da iyileşmesiyle doz tedrici olarak azaltıldı. Birinci ayda dermatolojik olarak postlezyoner hiperpigmentasyon dışında herhangi bir lezyon kalmamıştı. Üç aylık tedavi süresinde BP'e bağlı bir aktivasyon görülmedi; ancak steroid dozunun azaltılmasıyla birlikte 5. aydaki trombosit sayısı 85.000/mm<sup>3</sup>'e indi. Tedaviye 8 mg prednizolon ile 6 ay devam edildi ve trombosit sayısı giderek artarak 169.000/mm<sup>3</sup>'e ulaştı. Oral demir tedavisi ile anemisi tam düzeldi (Hb 14.4 g/dl). Halen 8 mg/gün prednizolon ile lezyonsuz ve trombositleri normal olarak izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Gerek BP gerekse kronik ITP otoimmün hastalıklar grubunda yer alır. ITP tanısı aslında dışlama yoluyla konulmaktadır. Çünkü bu hastalığa özgü bir laboratuvar yöntemi yoktur. Düşük trombosit sayısı, kemik iliği aspirasyon bulgularının normal ve megakaryositlerin artmış olması ve sitopeniyi açıklayacak diğer durumların yokluğu (yalancı trombositopeni, HIV infeksiyonu, SLE, lenfoproliferatif hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, ilaç kullanımı, konjenital trombositopeni sebepleri) ile tanı konur (5). Antitrombosit antikorlarının varlığı ITP için kesin olarak gerekli bir kriter değildir. Çünkü hem testte yanlış negatif sonuçlar çok fazladır, hem de MDS gibi trombositopeni yapan diğer nedenlerle birlikte de pozitif oldukları bildirilmiştir (5). Hastamızda EDTA'lı kanda trombosit kümeleşmesi yoktu; böylelikle psödotrombositopeni tanısı dışlandı. Ayrıca dev trombosit sendromlarını düşündürecek irilikte trombositler de bulunmadı. APTZ'nin normal olması von Willebrand hastalığından (tip III) uzaklaştırdığı gibi, lupus antikoagülanının da birlikte negatifliği hastamızda antifosfolipid sendromu olmadığını düşündürdü.

BP daha çok yaşlılarda görülen, genellikle kronik seyirli, aktivasyon ve remisyon dönemleri ile seyreden, subepidermal yerleşimli büllerle karakterize bir hastalıktır. Deride bazal membranda bulunan bazı spesifik komponentlere karşı gelişen antikorlarla subepidermal ayrışma ve büll oluşumu gerçekleşir. Bu antikorlar deride direkt immun floresan (DİF) yöntemle ve bazan (%70-80) serumda indirekt immun floresan yöntemle saptanır. DİF ile bazal membranda ön planda IgG ve C3'ün lineer olarak yerleştiği gözlenir (3,6,9). Hastamızda yapılan cilt biyopsisinde subepidermal ayrışma ile birlikte bazal membranda yoğun ve lineer IgG ve C3 birikimi BP tanısına götürmüştür. Yaşlılarda paraneoplastik sendrom olarak da rastlanabilen BP, ilaç kullanımı (salazosulfapiridin, penisilin, furosemid, diazepam, topikal 5 fluoro-urasil) ile de ortaya çıkabilir. Otoimmün bazı hastalıklarla birlikteliği bildirilmiş olup bunlar arasında polimyozit, pemfigus vulgaris, dermatitis herpetiformis, SLE, ülseratif kolit, poliartrit, liken planus, psöriazis, multiple sklerozis sayılabilir (3,6,9). Hastamızda ilaç kullanımı veya bu hastalıklardan herhangi birinin mevcudiyeti söz konusu değildir.

Kronik ITP ve BP birlikteliği çok nadir rastlanan bir örnektir. Literatürde bu birlikteliğin bildirildiği 2 vaka sunumunda 3 vaka tanımlanmıştır (8,9). Muhakkak ki tanı almamış bir çok vaka daha vardır. Bunların bir kısmı gözden kaçmıştır, bir kısmında ise tanısı konulan otoimmün hastalığın tedavisi için kullanılan immun supressif ilaçlar, diğer hastalığın belirtilerini baskılamıştır. Literatürde tesbit ettiğimiz tek vakalık sunumdaki hastada önce ITP, 4 yıl sonra ise BP ve Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu) gelişmiştir. İmmunosupressif tedavilere dirençli olan bu hastada steroid tedavisinin ciddi komplikasyonları gelişmiş, CVP (siklofosfamid, vinkristin ve prednizolon) kombine tedavisi ile cevap elde edile-

bilmiş, ancak hasta kaybedilmiştir. Yazarlar, ağır ve refrakter otoimmün hastalığı olan hastalarda mortalitenin yüksekliği sebebiyle antineoplastik ilaçları da tedaviye katmanın haklı bir gerekçe olabileceğini savunmuşlardır (8).

Genel olarak otoimmün hastalıkların self-toleransı düzenleyen mekanizmaların ileri safhalarında (oto-reaktif hücrelerin aktivasyonunun engellenmesi veya aktive olmuş oto-reaktif hücrelerin baskılanması safhalarında) gelişen bozukluklar ile oluştuğu düşünülmektedir. OIH birliktelikleri rastlantısal olmaktan çok, immün regulasyonun bozulması ile açıklanabilir. OIH olan olguların aile fertlerinde de OIH görülme riskinin artmış olması, genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir (7). Bazı MHC (major histokompatibilite) antijenlerinin belli otoimmün hastalıklarda rolü olduğu (örneğin ankilozan spondilitte HLA-B27, insüline bağımlı diabette HLA-DR3/4, romatoid artritte HLA-DR4 gibi) ispatlanmıştır (8). HLA-DQB1\*0301 allelinin pemfigus hastalığının değişik varyantlarında daha sık olduğu bildirilmiştir (2). ITP için böyle bir MHC birlikteliği gösterilememiştir.

Sonuç olarak, klinik pratikte otoimmün hastalığı bulunan bir hastada diğer bir otoimmün hastalığın da mevcut olabileceği akılda tutulmalı ve hastalık bulguları incelenirken gerekli şüphecilik gösterilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Baudard M, Molina T, Benfiguig K, et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura associated with Chron's disease. *Haematologica* 83:92 (1998).
2. Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, et al: A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1\*0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 8569, (1996).
3. Harrison PV, Blewitt RW, Allen J, et al: Bullous pemphigoid and ulcerative colitis: a report of two cases and description of immunoblot findings *Br J Dermatol* 134:599 (1996).
4. Junca J, Flores A, Granada ML, et al: The relationship

between idiopathic thrombocytopenic purpura and penicillin anaemia. *Br J Haematol* 111: 513 (2000).

5. Lichtin A: The ITP practice guideline: What, why, and whom? *Blood* 88:3 (1996).
6. Masouye I, Schmied E, Didierjean L. Et al: Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: more than a coincidence? Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 21:63 (1989).
7. Shlomchik MJ: Tolerance and autoimmunity. In Hoffman

R (ed): *Hematology-Basic principles and practice*, Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania., p 115-124, (2000).

8. Tamai Y, Takami H, Akagi T, et al: Combination chemotherapy in a patient with severe multiple systemic autoimmune disease (case reports). *Clin Lab Haematol* 20: 315 (1998).
9. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F: Bullous pemphigoid and associated autoimmune thrombocytopenia: two case reports. *J Am Acad Dermatol* 31:516 (1994).