Otoimmün Vezikülobüllöz Dermatitlerde Direkt İmmüno Floresan Mikroskopi Bulguları

Direct Immunofluorescence Microscopy Findings of Autoimmune Vesiculobullous Dermatitis

Banu LEBE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Otoimmün vezikülobüllöz dermatitler deri ve muköz membranlardaki adezyon moleküllerine karşı gelişen antikorlar ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Erken dönemde kesin tanı ve ayırıcı tanı yapılması hastaların tedavilerinin düzenlenmesi ve prognozları açısından çok önemlidir. Kesin tanı klinik bulgular, histopatolojik inceleme, immüno floresan mikroskopi ve seroloji ile konulur. Perilezyonel deri alanından yapılan biyopsi örneğinin direkt immüno floresan mikroskopik incelenmesi %98 özgüllük ve %82-91 duyarlılık ile serolojik incelemelerin çeşitli avantajlarına rağmen tanısıl bir altın standarttır. Dermoepidermal bileşke ya da interfazın intakt olduğu, bül kenarı perilezyonel alandan alınan örneğin direkt immüno floresan ile incelenmesi temeldir. Otoimmün büllöz hastalıkların kesin tanısında sadece ışık mikroskopik inceleme yeterli olmayıp, mutlaka direkt immüno floresan mikroskopi eklenmelidir. Bu derlemede otoimmün vezikülobüllöz hastalıkların direkt immüno floresan bulguları klinik ve histopatolojik bulguları ile birlikte sunulacaktır.

Anahtar Sözcükler: Otoimmün vezikülobüllöz dermatit, Pemfigus, Pemfigoid, Dermatitis herpetiformis, Direkt immüno floresan

ABSTRACT

Autoimmune vesiculobullous dermatitis are heterogeneous diseases characterized by antibodies to adhesion molecules of the skin and mucous membranes. The definitive diagnosis of early disease and making the differential diagnosis is extremely important in terms of treatment and prognosis of the patients. The definitive diagnosis is made by clinical findings, histopathological examination of the lesion, immunofluorescence microscopy and serology. DIF microscopy, which has been studied from a biopsy specimen taken from the perilesional area, despite the various advantages of serological diagnosis, remains a diagnostic gold standard with 98% specificity and 82-91% sensitivity. It is essential to have a dermoepidermal junction or interphase intact, and biopsy from bullous perilesional skin area for DIF examination. Only light microscopic findings are not sufficient and direct immunofluorescence microscopy should be added for the definitive diagnosis of autoimmune blistering disease. In this review, direct immunofluorescence findings of autoimmune vesiculobullous disease will be reviewed with clinical and histopathological findings.

Key Words: Autoimmune vesiculobullous dermatitis, Pemphigus, Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis, Direct immunofluorescence.

GİRİŞ

Otoimmün vezikülobüllöz dermatitler (OIVD) epidermis ya da yüzeysel mukozal membranlardaki adezyon moleküllerine karşı antikor oluşumu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur (1,2). OIVD'lerde erken dönemde kesin tanı konulması ve ayırıcı tanıların yapılması, hastaların tedavi ve prognozları açısından son derece önemlidir. Kesin tanı klinik bulgular, lezyonun histopatolojik incelenmesi,

immüno floresan mikroskopi ve seroloji ile konulmaktadır (3,4). Serolojik tanının çeşitli avantajlarına rağmen perilezyonel alandan alınan biyopsi örneğinden çalışılan DIF mikroskopi, %98 spesifite ve %82-91 sensitivite ile tanısıl altın standart olarak hâlâ yerini korumaktadır. DIF inceleme için dermoepidermal bileşke ya da interfazın intakt olduğu, bül içermeyen perilezyonel deri alanından biyopsi alınması temeldir (5-11).

OİVD'de sınıflama genellikle epidermal ayrışmanın düzeyine göre yapılmaktadır. Buna göre iki ana kategori vardır; pemfigus grubu hastalıkların yer aldığı "intraepidermal" bül oluşumu ile karakterize "Intraepidermal OİVD" ve pemfigoid ile dermatitis herpetiformis gibi hastalıkların yer aldığı "subepidermal" bül oluşumu ile karakterize "Subepidermal OİVD" (8). Intraepidermal bül oluşumu ile karakterize pemfigus grubu OİVD de otoantikorlar desmoglein 1, desmoglein 3 gibi plakın ailesine üye desmozomal proteinlere karşı gelişir. Buna karşılık, pemfigoid grubu hastalıklar içeren Subepidermal OİVD'de oluşan otoantikorlar epidermal bazal membran ya da dermoepidermal bileşkede yer alan yapısal proteinlere karşı, dermatitis herpetiformis ise epidermiste yer alan transglutaminaz 2 ve transglutaminaz 3'e karşı oluşmaktadır (12-14).

Intraepidermal OİVD'lar; pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF), pemfigus eritematozus (PE), pemfigus vejetans (PVEJ), IgA pemfigusu, pemfigus herpetiformis (PH), paraneoplastik pemfigus (PNP) ve ilaca bağlı pemfigusdur (11-18).

Subepidermal OİVD grubunda büllöz pemfigoid (BP), lineer IgA dermatozu (LIAD) pemfigoid gestasyones (PG), muköz membran pemfigoidi (MMP), edinsel epidermolizis büllöza (EEB), liken planus pemfigoides (LPP) gibi pemfigoid grubu hastalıklar ve dermatitis herpetiformis (DH) yer almaktadır (11-18). Bu derlemede OİVD'lerin DİF bulguları, klinik ve histopatolojik bulguları ile birlikte gözden geçirilecektir.

PEMFİGUS GRUBU HASTALIKLAR

PEMFİGUS VULGARİS (PV)

Klinik Bulgular

Tüm pemfigus grubu hastalıkların %80'ini oluşturur. Hastalığın başlangıcı ağrılı oral erozyonlar şeklindedir (mukozal tip PV), bunu izleyen haftalar ya da aylar sonra özellikle skalp, yüz ve gövdede büllöz lezyonlar ortaya çıkar (mukokutanöz

PV). Desmoglein 1 (Dsg1) ve desmoglein 3 (Dsg3)'e karşı IgG4 otoantikorları bulunmaktadır (1,2,19,20).

Histopatolojik Bulgular

Erken dönem PV lezyonlarında epidermiste spongiyozis ve eozinofil lökosit ekzositozları ile karakterize "eozinofilik spongiyozis" paterni vardır. Tam gelişmiş lezyonlarda suprabazal ayrışma, akantoliz ve suprabazal bül oluşumu bulunur. Bül içinde fibrin, akantolitik hücreler, az sayıda eozinofil ve nötrofil lökosit yer alır. Dermal papillaları döşeyen bazal keratinositlerin her biri "mezar taşı görünümü" ne yol açar. Bu akantoliz ve ayrışma deri eklerinde de gözlenir. Dermiste çarpıcı değişiklik yoktur, süperfisyel perivasküler az sayıda lenfositik hücre ve eşlik eden eozinofil lökositler bulunur (1,2,19-22).

DİF Bulgular

Perilezyonel alandan alınan deri biyopsisinde epidermiste tüm seviyelerde keratinositlerin yüzeyinde Immunglobulin G (IgG) (Şekil 1) ve/veya kompleman 3 (C3) (Şekil 2) depolanması bulunur. DİF mikroskopide interselüler veya "bal peteği" görünümünde boyanma paterni gözlenir (1,2,15-18). IgG ve C3 birikimleri deri eki epitelinde de saptanır (Şekil 3).

PEMFİGUS FOLİASEUS (PF)

Klinik Bulgular

PF, pemfigus grubu hastalıkların %10 kadarını oluşturur. Mukoza tutulumu çok seyrek ya da mukozal tutulum yoktur. Dsg1'e karşı IgG4 otoantikorları oluşur. Dsg1 normalde epidermin üst seviyelerinde bulunur. Sporadik PF olguları yanı sıra dünyada PF'un endemik formları da bulunmaktadır. Endemik PF olguları, sporadik PF olgularından coğrafi dağılım, ailesel predispozisyon ve daha genç hastalarda görülmesiyle ayrılır. Endemik PF olguları başlıca "Brazilian PF-fogo selvagem", "Colombian PF", "Tunisian PF", olarak bilinir (22-26).

Şekil 1: Epidermiste interselüler paternde IgG birikimleri (bal peteği) (IgG antikor, DİF, x20, orijinal büyütme).

Şekil 2: Epidermiste interselüler paternde C3 birikimleri (bal peteği) (C3 antikor, DİF, x20, orijinal büyütme).

Histopatolojik Bulgular

PF olgularında epidermiste yüzeysel ayrışma ve akantoliz bulunmaktadır. Ayrışma düzeyi stratum korneum altı ve granüler tabakadır. Bu nedenle bazı olgularda stratum korneum ve granüler tabaka bulunmadığı için epidermin yüzeysel soyulmuş görünümündedir. Bülün içinde fibrin, nötrofil lökosit ve az sayıda akantolitik hücre yer alır (1,2,22,23).

DİF Bulgular

PF olgularında PV'e benzer şekilde epidermiste tüm seviyelerde IgG (Şekil 1) ve/veya C3'ün (Şekil 2) interselüler ya da balık ağı şeklinde depolanması gözlenir. Bazı olgularda sadece üst epidermal seviyelerde IgG ve/veya C3 depolanmaları da gözlenebilir (22-26).

PEMFİGUS ERİTEMATOZUS (PE)

Klinik Bulgular

Senear-Usher Sendromu olarak da bilinen PE pemfigus olgularının %10'unu oluşturur. PF'un klinik bir varyantıdır ve her zaman yüzde burun üzeri ve yanaklarda kelebek şeklinde dağılım gösteren eritemli plaklarla karakterize lokalize hastalık tarzındadır. Klinik olarak lupus eritematozus ya da seboreik dermatitte benzer. Dsg1'e karşı otoantikor oluşumu ve ANA pozitifliği vardır (1,2,19,27).

Histopatolojik Bulgular

PE'un mikroskopik görünümü PF ile benzerdir. Epidermiste subkorneal alanda akantoliz ve akantolitik hücreler vardır. Epidermal bazal membranda kalınlaşma gözlenebilir (19).

DİF Bulgular

PE'un DIF bulguları PF ve lupus eritematozusun immünolojik kombinasyonu şeklinde karşımıza çıkar. Epidermiste tüm seviyelerde ya da üst seviyelerde IgG interselüler birikimi ve IgG nin epidermal bazal membran boyunca granüler birikimi gözlenir (Şekil 4). Ayrıca bu olgularda IgG'ye ek olarak, C3'ün epidermiste interselüler birikimi yanı sıra, epidermal bazal membran boyunca granüler depolanması da gözlenir (Şekil 5) (1,2,15,27).

PEMFİGUS VEJETANS (PVEJ)

Klinik Bulgular

PVEJ, PV'in seyrek görülen bir varyantıdır (%1-2). Dsg3'e karşı otoantikor oluşumu vardır. Vücudun aksiller, umbilikal, perianal, inguinal ve meme bölgesi gibi kıvrımlı alanlarını tutan yüzeysel vegetatif lezyonlar şeklindedir. Neuman tipi ve Hallopeau tipi olarak farklı iki klinik tablo sergiler. Neuman tipinde PV'e benzer lezyonlar ve vegetatif plaklar bulunur. Hallopeau tipinde ise püstüller lezyonlar gözlenir ve Neuman tipine göre daha iyi seyirlidir. Oral lezyonlar her zaman bulunur, "pyodermatitis-pyostomatitis vegetans" olarak isimlendirilir (1,2,19,28-30).

Şekil 3: Kıl follikül epitelinde interselüler paternde IgG birikimleri (bal peteği) (IgG antikor, DIF, x20, orijinal büyütme).

Şekil 4: Epidermiste interselüler ve bazal membranda granüler IgG birikimleri (IgG antikor, DIF, x20, orijinal büyütme).

Şekil 5: Epidermiste interselüler ve bazal membranda granüler C3 birikimleri (C3 antikor, DIF, x20, orijinal büyütme).

Histopatolojik Bulgular

Hallopeau tipinin erken püstüler lezyonları eozinofilik spongiyoz paterni içerir, spongiyozis, spongiyotik mikrovezikül ve eozinofilik mikroabse oluşumları gözlenir. Neuman tipinin erken lezyonlarında ise intraepidermal vezikül oluşumu ve suprabazal akantoliz bulunur. Tam gelişmiş vegetatif lezyonlar hiperkeratoz, papillomatozis, belirgin akantoz, suprabazal içi eozinofil lökositlerle dolu lakün oluşumu gözlenir. Dermiste yoğun lenfosit ve eozinofil lökositler gözlenir (1,2,19,29,30).

DİF Bulgular

PVEJ olgularında DIF bulguları PV ile identiktir. Epidermiste interselüler IgG (Şekil 1) ve C3 birikimleri (Şekil 2) saptanır (1,2,15,29,30).

IGA PEMFİGUS

Klinik Bulgular

IgA pemfigus ağrılı ve kaşıntılı, ülser, ekskoriye vezikülopüstüler döküntüler, eritematöz anuler ya da konfigüratif plaklar ile karakterize, gövde, proksimal ekstremiteler ve intertriginöz alanlarda yerleşen, oldukça seyrek görülen otoimmün vezikülobüllöz hastalıklardan biridir. Kesin etiyojisi bilinmemekle birlikte altta yatan kronik hastalık ya da malignite ile ilişkisi bulunmaktadır. “Subkorneal püstüler dermatoz” ve “Intraepidermal nötrofilik dermatoz” şeklinde iki farklı alt türü vardır “Subkorneal püstüler dermatoz” tipinde desmoglein-1’e karşı otoantikörler vardır. “Intraepidermal nötrofilik dermatoz” tipinde ise otoantikörler “cadherin” ailesine üye desmoglein-1 ve desmoglein-3’e karşı oluşmuştur (31,32).

Histopatolojik Bulgular

IgA pemfigusta epidermiste subkorneal yoğun nötrofil lökosit infiltrasyonu ve keratinositler arasında hafif derecede kohezyon kaybı vardır. Subkorneal püstüler dermatoz tipinde nötrofilik infiltrat epidermiste daha üst seviyelerde iken, intraepidermal nötrofilik dermatozda ise bu inflamatuvar infiltrat epiderminin alt yarısında ya da tüm seviyelerde gözlenir (32-34).

DİF Bulgular

Epidermiste interselüler IgA birikimleri saptanır (Şekil 6). DIF mikroskopi özellikle intraepidermal nötrofilik hücre infiltrasyonu ile birlikte minimal akantoliz bulunan ya da hiç akantoliz içermeyen deri biyopsilerinde ayırıcı tanıda önemlidir. Bu değişiklikleri içeren deri biyopsilerinde interselüler IgA birikimleri saptanması tanı koydurucudur (33,34).

PEMFİGUS HERPETİFORMİS (PH)

Klinik Bulgular

Seyrek görülür, tüm pemfigus grubu hastalıkların yaklaşık %7’sini oluşturur. Klinik özellikleri dermatitis herpetiformise çok benzer. Eritemli bir zeminde ürtikaryal plak ya da herpetiform dağılımlı veziküller bulunur. Immünopatolojik

olarak ise pemfigus grubu hastalıklardan PF ile aynıdır. Dsg1’e karşı otoantikör oluşumu vardır, seyrek olarak da Dsg3 ve desmoglein 3’e karşı otoantikör gelişimi bulunur (1,2,6).

Histopatolojik Bulgular

Erken dönemde epidermiste eozinofilik spongiyozis paterni bulunur. Nötrofilik spongiyozis, subkorneal yerleşimli püstül oluşumları, intraepidermal vezikülasyon gözlenir. Epidermiste belirgin akantoliz yoktur ya da minimal bir akantoliz gözlenir (6,28,35).

DİF Bulgular

PV ile benzer DIF bulguları gözlenir (6,15,28,35). Epidermiste interselüler IgG (Şekil 1) ve C3 (Şekil 2) birikimleri saptanır.

PARANEOPLASTİK PEMFİGUS (PNP)

Klinik Bulgular

En sık 45-70 yaşları arasında gelişen ölümcül bir pemfigus varyantı olup, altta yatan malignite ile ilişkilidir. Altta yatan malignite sıklıkla B hücreli lenfoma, Castleman hastalığı, kronik lenfositik lösemi, timoma ya da Waldenstrom makroglobulinemisi gibi lenfoid ya da hematolojik kaynaklıdır. Kanamalı, çok ağrılı oral, perioral mukozal ve konjunktival eroziv lezyonlar, plak tarzı lezyonlar şeklinde gözlenir. Graft-versus-host hastalığı benzeri, Lineer IgG dermatozu benzeri, pemfigus benzeri, pemfigoid benzeri, liken planus pemfigoides benzeri, eritema multiforme benzeri ve sikatrisiyel pemfigoid benzeri yedi klinik varyantı bulunmaktadır (1,2,36,37).

PNP’da desmoplakin 1, büllöz pemfigoid antijen 1, desmoplakin 2, envoplakin, periplakin, ve plectine karşı oluşmuş otoantikörler bulunmaktadır (1,2,36).

Histopatolojik Bulgular

Klinik varyantlara ve farklı lezyonlara bağlı olarak oldukça farklı mikroskopik görünüm sergiler. PV’ye benzer akantoliz

Şekil 6: Epidermiste interselüler IgA birikimi (IgA antikor, DIF, x20, orijinal büyütme).

ve bül oluşumu, likenoid interfaz dermatit paterni, spongiyotik dermatit paterni, subepidermal ayrışma gösteren paternler tanımlanmıştır. Bu farklı paternlerin olması ayırıcı tanıda güçlük yaratmaktadır (36-39).

DİF Bulgular

PV'e benzer şekilde interselüler balık ağı tarzında IgG (Şekil 1) ve C3 birikimi (Şekil 2) gözlenir. Olgularda aynı zamanda dermoepidermal bileşkede lineer C3 ve daha az oranda da IgG depolanmaları da bulunur (1,36-39).

İLACA BAĞLI PEMFİGUS

Klinik Bulgular

İlaçlara bağlı olarak gelişen pemfigus olguları literatürde son yıllarda oldukça fazla yer almaktadır ve sıklıkla birden fazla ajan buna neden olmaktadır. Pemfigusa neden olan ilaçların içeriğinde üç grup kimyasal bulunmaktadır. Bunlar; "sülfidril radikalleri (thiol ya da SH ilaçlar)", "phenol" içeren ilaçlar ve "nonthiol nonphenol" ilaçlar. Sülfidril grubu ilaçlardan sıklıkla kaptopril, penisilamin, altın sodyum thiomalate pemfigusa yol açmaktadır (1,2,40,41). "Phenol" ilaçlardan aspirin, rifampin, levodopa ve heroin, "nonthiol nonphenol" ilaçlardan da nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, glibencamide ve dipyrone pemfigusa yol açabilmektedirler (40). Bu ilaçlardan en sık pemfigusa neden olan d-penisilamindir.

Klinik olarak lezyonlar papül, plak, ürtikaryal plak şeklinde başlayıp, vezikül ve bül gelişimi ile devam eder. Klinik olarak vezikülobüllöz lezyonlar PV ya da PF'a benzer görünümündedir (40,41).

Histopatolojik Bulgular

Sıklıkla suprabazal akantoliz ve bül oluşumu vardır. PF'a benzer tablo oluşturan olgularda ise akantoliz daha yüzeylidir, granüler tabakada gözlenir (1,2,40,41).

Şekil 7: Epidermal bazal membranda lineer IgG birikimi (IgG antikor, DIF, x20, orijinal büyütme).

DİF Bulgular

Epidermiste interselüler IgG birikimleri saptanır (Şekil 1) (1,15,40,41).

SUBEPİDERMAL OİVD BÜLLÖZ PEMFİGOİD (BP)

Klinik Bulgular

BP klinik olarak gergin bül, eritem ve ürtikaryal plaklarla karakterize, OİVD'ler içerisinde en sık gözlenen hastalıktır. Olgular tipik olarak ileri yaşta, sıklıkla 6-8. dekattadır. Otoantikorlar epidermal bazal membran zonunda yerleşen hemidesmozomal proteinler olan BP180, BP230 ve BPAG2'ye karşı gelişir. BP erken dönemde ciddi kaşıntılı ekskoriye plak, ekzematöz, papüler ya da ürtikaryal lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar lokalize ya da yaygın olabilir. Bu lezyonlardan haftalar ya da aylar sonra bül oluşumu gözlenir. Büllöz lezyonlar sıklıkla fleksural yüzeylerde ve gövdede olup, simetrik yerleşimlidir. Mukoza tutulumu olguların %10-20'sinde vardır ve oral mukozaya en sık tutulan alandır (9,12-14).

Histopatolojik Bulgular

BP olgularında tipik subepidermal ayrışma ve subepidermal bül oluşumu vardır. Bül içinde fibrin ve eozinofil lökositler sıklıkla bulunur, geç lezyonlarda eozinofil lökositlere nötrofil lökositler de eşlik eder. Bülün tavanını epidermis oluştururken, bül tabanı papiller dermisten oluşmaktadır. Erken ürtikaryal dönem BP lezyonlarında çarpıcı histopatolojik bulgu "eozinofilik spongiyozis" paternidir (1,2,42-44).

DİF Bulgular

Epidermal bazal membranda lineer IgG birikimleri gözlenir (Şekil 7). Çoğu olguda yine epidermal bazal membranda lineer kompleman 3 (C3) birikimleri de gözlenir (Şekil 8). Kompleman birikimi bulunan olgular klinik olarak daha ciddidir (1,15,44-46).

Şekil 8: Epidermal bazal membranda lineer C3 birikimi (C3 antikor, DIF, x20, orijinal büyütme).

MÜKÖZ MEMBRAN PEMFİGOİDİ (MMP)

Klinik Bulgular

MMP'nde oral mukoza tutulumu tipiktir, bu lokalizasyon yanı sıra nazal kavite, ösafagus, genital ve konjunktival mukoza tutulumları da görülebilir. Olguların büyük çoğunluğunda gingiva tutulumu vardır. Lezyonlar eritemden ülserasyona kadar değişkenlik gösterir. Gingiva tutulumu olan olgular klinik olarak peridontal hastalıklarla karıştırılır. Ayrımında lezyonların sadece gingivada olmayıp, damak, bukkal mukoza, dudaklar, dil ve farinkste de yerleşmesi ile yapılabilir. Oral kavitede yerleşen büllöz lezyonlar pemfigus büllerinin tersine oluştuktan 48 saat sonra intakt kalabilirler. BP180, Laminin 5, 64 integrin'e karşı otoantikor oluşumu bulunmaktadır (44).

Histopatolojik Bulgular

Işık mikroskopik olarak MMP olgularında lezyonlu alan derisinde belirgin subepidermal ayrışma ve bül oluşumu, mukoza biyopsilerinde subepitelial ayrışma ve bül oluşumu gözlenir. Mukozal lezyonlarda mononükleer hücreler, histiyositler ve plazma hücreleri, deri lezyonlarında ise eozinofil ve nötrofil lökositler baskındır. Geç dönemde biyopsi yapılan lezyonlarda dermis ya da lamina propriada fibroblast proliferasyonu, fibroplazi de gözlenebilir (44,47,48).

DİF Bulgular

MMP'de DİF'da epidermiste dermoepidermal bileşkede ya da epitelin bazal tabakasında lineer IgG (Şekil 7), C3 (Şekil 8) ve IgA (Şekil 9) birikimleri saptanır (47,48).

PEMFİGOİD GESTASYONİS (PG)

Klinik Bulgular

PG "Herpes gestasyonis" olarak da isimlendirilir, sıklıkla gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimestirinde ya da hemen doğumdan sonraki postpartum periyotta ortaya çıkar.

Şekil 9: Epidermal bazal membranda lineer IgA birikimi (IgA antikor, DİF, x20, orijinal büyütme).

Lezyonlar başlangıçta kaşıntılı ürtikaryal papül, halkasal plak, ekzematöz ya da eritema multiforme benzeri olup, daha sonra vezikül ve bül dönüşürler. Lezyonların en sık yerleşim yeri karında periumblikal bölgedir. PG'te antikor gelişimi sıklıkla BP de olduğu gibi BP180 antijenine karşı, daha az oranda ise BP230 antijenine karşıdır. BP180 otoantikorlarının fetüse pasif geçişi sonucunda yenidoğanda geçici büllöz deri lezyonları gelişir (49,50).

Histopatolojik Bulgular

Işık mikroskopik bulgular BP'e benzer şekilde epidermiste subepidermal ayrışma ve bül oluşumu vardır. Bül lümeninde fibrin ve eozinofil lökositler yer alır. İntraepidermal ve dermal alanlarda da eozinofil lökosit infiltrasyonu bulunur. Bu morfolojik tablo "Gebeliğin kaşıntılı ürtikaryal papül ve plakları" ile büyük benzerlik gösterir ve sadece ışık mikroskopik olarak ayırım yapılamaz. Ayrımında DİF inceleme oldukça önemli ve tanı koydurucudur (51,52).

DİF Bulgular

PG'te DİF bulgular BP'e benzer. Epidermiste dermoepidermal bileşkede ya da epidermal bazal membran boyunca lineer C3 birikimi olguların tümünde gözlenir (Şekil 8). Olguların yaklaşık üçte birinde ise buna eşlik eden epidermal bazal membran boyunca lineer IgG birikimleri gözlenebilir (53,54).

LİKEN PLANUS PEMFİGOİDES (LPP)

Klinik Bulgular

Liken planus ile birlikte gözlenen, eritemli ya da liken planus içeren zeminde gelişen büller ile karakterize bir hastalıktır. Patogeneizde liken planus olgularında epidermal bazal tabakayı yoğun olarak infiltre eden lenfositlerin yaptığı hasar sonucunda ortaya çıkan bazal membran antijenlerine karşı oluşan antikorların dolaşıma geçmesi etkindir. Oluşan antikorlar bazal membran komponenti olan BP180'in bir epitopu olan MCW-4'e karşıdır (1,55,56).

Histopatolojik Bulgular

Hücreden fakir BP e benzer şekilde subepidermal ayrımlaşma ve bül oluşumu gözlenir. Çevre dermiste bant tarzında lenfohistiyositik hücre infiltrasyonu ile karakterize liken planus tablosu mevcuttur (1,2).

DİF Bulgular

Epidermal bazal membran boyunca lineer IgG (Şekil 7) ve C3 birikimi (Şekil 8) gözlenir (1,55,56).

EDİNSEL EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA (EEB)

Klinik Bulgular

EEB deri ve mukozalarda büllöz lezyonlar ile karakterize her yaşta gözlenebilen heterojen bir hastalıktır. Tip VII kollagene karşı oluşan IgG ve daha az oranda IgA otoantikorları bulunmaktadır. EEB'nin iki majör fenotipi vardır: Klasik mekanobüllöz tip ve inflamatuvar tip. Klasik tip travmaya açık bölgelerde gelişir, lezyonlar skar bırakarak ve milia oluşumu

ile iyileşme eğilimindedir. İnflamatuvar tip EEB ise klinik olarak lineer IgA dermatozu, müköz membran pemfigoidi ya da BP'ten ayırt edilemez, ekstremiteler, vücut kıvrımları ve gövdede yerleşen yaygın gergin büller ile karakterizedir. Mukozal lezyonlar her iki tip EEB olgularının yaklaşık yarısında bulunmaktadır (57-59).

Histopatolojik Bulgular

Klinik lezyonların görünümüne bağlı olarak morfolojik tablo değişkendir. Klasik türde subepidermal ayrışma ve bül oluşumu vardır. Bül içinde ve dermiste inflamatuvar hücreler bulunmaz. İnflamatuvar tipte ise yine subepidermal ayrışma, bül oluşumu bulunur, bül içi ve dermiste ise inflamatuvar hücreler değişken derecede vardır (1,59).

DİF Bulgular

Perilezyonel deride epidermal bazal membran boyunca lineer IgG (Şekil 7) ve daha az oranda C3 birikimleri gözlenir. Olguların üçte ikisinde IgA ve yarısında da IgM birikimleri de eşlik eder. Tüm EEB olgularının yaklaşık %10 kadarında sadece IgA birikimleri gözlenebilir, bu tür birikimler inflamatuvar tip EEB da daha siktir. EEB ve BP olgularının DİF bulgularının benzerliğinden dolayı ayırmda "Split immünfloresan" tekniği uygulanır. Perilezyonel deri biyopsi örneği 1 molar NaCl içinde 72 saat bekletilir. Böylece lamina lucida seviyesinden artifisiyel bir ayrışma sağlanır. Split DİF te EEB da birikim sadece ayrışmanın tabanındadır. BP olgularında ise sıklıkla ayrışmanın tavanında olur, seyrek olarak hem tavan hem tabanda birikim gözlenir (1,2,57-59).

DERMATİTİS HERPETİFORMİS (DH)

Klinik Bulgular

DH şiddetli kaşıntılı, kronik, tekrarlayan papüloveziküler bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğu gluten duyarlı enteropatiye (Çölyak hastalığı) sahiptir ve gluten içeren beslenme-

den sonra bulgular çok daha kötüleşmektedir. DH'li hastaların çoğunda subklinik Çölyak hastalığı bulunmaktadır. Lezyonlar klinik olarak polimorfiktir, 1-3 mm çapında, simetrik yerleşimli, papüller, papüloveziküller, kaşıntı ile oluşan erozyonlar ve ekskoriyasyon alanları bulunur. Lezyonlar sıklıkla gluteal bölge ile kol ve bacakların arka kısımlarındadır. Omuz, diz, dirseğin ekstansör yüzeylerinde de gözlenir. Mukozal tutulum çok seyrek. Dolaşan IgA antiendomisyum antikorları bu hastalarda gözlenir. Antiendomisyum antikorları epidermal transglutaminaz ile homojen olan doku transglutaminaz 2 (TG2)'ye karşı oluşur (60,61).

Histopatolojik Bulgular

Erken dönem DH lezyonlarında bül oluşumundan önce dermal papillalarda nötrofilik mikroabseler bulunur. Lezyonlar geliştikçe, bu nötrofilik mikroabselerin üzerinden subepidermal ayrışmalar gelişir ve sonuçta subepidermal ayrışma ve bül oluşumu gözlenir. Bül içinde erken lezyonlarda nötrofil lökositler bulunurken, eskimiş lezyonlarda nötrofil lökositlere eozinofil lökositler de eşlik eder. Bu histopatolojik görünüm Lineer IgA dermatozundan ayırt edilemez (60-62).

DİF Bulgular

DH olgularının DİF mikroskopisinde saptanan karakteristik bulgu dermal papilla tepelerinde ve bazen de epidermal bazal membran boyunca granüler IgA birikimleridir (Şekil 10). Olguların yarısında aynı lokalizasyonlarda granüler-fibriler C3 birikimleri gözlenir (Şekil 11) (15,60-62).

LİNEER İGA DERMATOZU (LIAD)

Klinik Bulgular

LIAD "Lineer IgA büllöz dermatozu" olarak da isimlendirilen, seyrek gözlenen, otoimmün subepidermal büllöz dermatitlerden biridir. İlk defa 1901 yılında bir çocukta kaşıntılı olmayan ve genital bölgeyi tutan büllöz hastalık

Şekil 10: Epidermiste dermoepidermal bileşke boyunca granüler IgA birikimleri (IgA antikor, DİF, x20, orijinal büyütme).

Şekil 11: Epidermiste dermoepidermal bileşke boyunca granüler C3 birikimleri (C3 antikor, DİF, x20, orijinal büyütme).

Şekil 12: Dermoepidermal bileşke boyunca lineer IgA birikimleri (IgA antikor, DIF, x20, orijinal büyütme).

şeklinde tanımlanmıştır (63,64). İdiyopatik ya da sıklıkla vankomisin olmak üzere ilaçlara bağlı olarak gelişir. İlaç alımı kesildikten sonra lezyonlar devamlılık gösterir (65-68). Lezyonlar olgulardaki başlangıç yaşına göre değişkenlik gösterirler. Çocuklarda görülen hastalık “Çocukluk çağı kronik büllöz hastalığı” olarak isimlendirilir. Lezyonlar klinik olarak eritemli papüller, ürtikaryal plaklar ya da vezikülobüllöz döküntüler şeklindedir. Klasik primer lezyonlar normal ya da eritemli deri üzerindeki berrak ya da kanamalı büller şeklindedir. Geniş gergin büller “mücevher kümesi” ne benzetilir. Çocuklarda santral kurutlu alan çevresinde “inci dizisi” şeklinde olan halkasal lezyonlardır. Çocuk ve yetişkin olguların %60-80’inde mukozal tutulum vardır. LIAD’da otoantikorlar BP180 molekülünün ektodomainleri olan lamina lucida antijenleri olan LAD-1 ve LABD97’ye karşıdır (1,2,63,64).

Histopatolojik Bulgular

Mikroskopik olarak subepidermal bül oluşumu vardır. Bül çok sayıda nötrofil lökositleri içerir ve inflamatuvar hücrelerden zengindir. Dermal papilla tepelerinde DH’e çok benzeyen nötrofilik mikroabse oluşumları vardır. LIAD’da ayrıca tipik olarak epidermal bazal membran boyunca dizilenmiş çok sayıda nötrofil lökositler bulunur. Dermiste benzer şekilde nötrofil ve eozinofil lökositlerden oluşan inflamatuvar infiltrat da yer alır (1,2,63,64).

DİF Bulgular

Perilezyonel alandan yapılan DIF mikroskopide epidermal bazal membran boyunca lineer IgA birikimi saptanır (Şekil 12). Bazı olgularda lineer IgA birikimine eşlik eden IgG birikimleri de gözlenebilir (1,2,15,63,64). Özellikle çocuk hastalarda bildirilen bu çift Ig (IgA ve IgG) boyanma paterni “Çocukluk çağı mikst immünbüllöz hastalığı” olarak isimlendirilir (69).

KAYNAKLAR

- Demirkesen C: Vezikülobüllöz ve vezikülopüstüler dermatitler. In: Lebe B (ed). Dermatopatoloji Inflamatuvar Dermatitler. 1th ed. İzmir, O Tıp Kitabevi; 2016. 96-118.
- Junkins-Hopkins JM, Busam KJ: Blistering Skin Diseases. In: Busam KJ (ed). Dermatopathology. 1th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2010. 210-49.
- Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(23):399-405. PMID: 21712975 DOI: 10.3238/arztebl.2011.0399.
- Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. Autoimmun Rev. 2010;10(2):84-9. PMID: 20713186 DOI:10.1016/j.autrev.2010.08.007.
- Sticherling M, Erfurt-Berge C. Autoimmune blistering diseases of the skin. Autoimmun Rev. 2012;11(3):226-30. PMID: 21640850 DOI: 10.1016/j.autrev.2011.05.017.
- Rado J. Autoimmune blistering diseases: histologic meaning. Clin Dermatol. 2011;29(4):377-88. PMID: 21679865 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2011.01.007.
- Jindal A, Rao R, Bhogal BS. Advanced Diagnostic Techniques in Autoimmune Bullous Diseases. Indian J Dermatol. 2017;62(3):268-78. PMID: 28584369 DOI: 10.4103/ij.d. IJD_196_17.
- Hofmann SC, Juratli HA, Eming R. Bullous autoimmune dermatoses. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(11):1339-58. PMID: 30395395 DOI: 10.1111/ddg.13688.
- Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2011 Nov;9(11):927-47. PMID: 22026362 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07809.x.
- Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):482-9. PMID: 24434358 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.047.
- van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune bullous diseases. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(9):1077-91. PMID: 30179336 DOI: 10.1111/ddg.13637.
- Chiorean R, Mahler M, Sitaru C. Molecular diagnosis of autoimmune skin diseases. Rom J Morphol Embryol. 2014;55(3):1019-33. PMID: 25607381.
- Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. J Cell Mol Med. 2007;11(3):462-81. PMID: 17521373.
- Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):477-81. PMID: 24424192 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.011.
- Lebe B, Gül Niflioglu G, Seyrek S, Ellidokuz H. Evaluation of clinical and histopathologic/direct immunofluorescence diagnosis in autoimmune vesiculobullous dermatitis: utility of direct immunofluorescence. Turk Patoloji Derg. 2012;28(1):11-6. PMID: 22207426 DOI: 10.5146/tjpath.2012.01091.

16. Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):365-72. PMID: 21605801 DOI: 10.1016/j.det.2011.03.001.
17. Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. Immunofluorescence of Autoimmune Bullous Diseases. *Surg Pathol Clin*. 2017;10(2):505-12. PMID: 28477893 DOI: 10.1016/j.path.2017.01.011.
18. Arbache ST, Nogueira TG, Delgado L, Miyamoto D, Aoki V. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience. *An Bras Dermatol*. 2014;89(6):885-9. PMID: 25387492.
19. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17026. PMID: 28492232 DOI: 10.1038/nrdp.2017.26.
20. Hrabovska Z, Jautova J, Hrabovsky V. A study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence diagnosis in pemphigus group Utility of direct immunofluorescence. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(4):243-9. PMID: 28471236 DOI: 10.4149/BLL_2017_048.
21. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255-70. PMID: 29479654 DOI: 10.1007/s12026-018-8986-7.
22. Xuan RR, Yang A, Murrell DF. New biochip immunofluorescence test for the serological diagnosis of pemphigus vulgaris and foliaceus: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2018;4(2):102-8. PMID: 29872685 DOI: 10.1016/j.ijwd.2017.10.001.
23. Flood D, Lezanski-Gujda A, Miletta NR. Diagnosing Pemphigus Foliaceus: A Rare Blistering Disease Masquerading as a Common Dermatologic Disorder. *Mil Med*. 2018 Sep 12. PMID: 30215775 DOI: 10.1093/milmed/usy224.
24. Fariba G, Ayatollahi A, Hejazi S. Pemphigus foliaceus. *Indian Pediatr*. 2012;49(3):240-1. PMID: 22484744.
25. Hans-Filho G, Aoki V, Bittner NRH, Bittner GC. Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):638-50. PMID: 30156612 DOI: 10.1590/abd1806-4841.20188235.
26. Oliveira LA, Marquart-Filho A, Trevilato G, Timoteo RP, Mukai M, Roselino AM, Petzl-Erler ML. Anti-Desmoglein 1 and 3 Autoantibody Levels in Endemic Pemphigus Foliaceus and Pemphigus Vulgaris from Brazil. *Clin Lab*. 2016;62(7):1209-16. PMID: 28164651 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2015.150628.
27. Amann PM1, Megahed M. Pemphigus erythematosus. *Hautarzt*. 2012;63(5):365-7. PMID: 22527297 DOI: 10.1007/s00105-012-2374-3.
28. Çetinarslan TS, Ermertcan AT, Temiz P, Kurutepe S. Pemphigus vegetans arising in umbilicus: Successful clearance with intralesional steroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(4):522. PMID: 28879869 DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL_559_16.
29. Mesquita Kde C, Igreja AC. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans: a differential diagnosis of pemphigus vegetans. *An Bras Dermatol*. 2012;87(2):339. PMID: 22570054.
30. Ruocco V, Ruocco E, Caccavale S, Gambardella A, Lo Schiavo A. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol*. 2015;33(4):471-6. PMID: 26051064 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.011.
31. Aslanova M, Zito PM. Pemphigus, IgA. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.2018 Jul 31. PMID: 30085605
32. Papakonstantinou E, Kapp A, Jonkman MF, Raap U. Intraepidermal neutrophilic dermatosis type of IgA pemphigus with circulating linear IgA disease antibodies associated with ulcerative colitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):10-11. PMID: 28653439 DOI: 10.1111/jdv.14436.
33. Geller S, Sprecher E. IgA pemphigus: lumping or splitting? *Br J Dermatol*. 2017 Aug;177(2):581-2. PMID: 2846650
34. Mciska-Jundzi K, Hashimoto T, Kowalewski C, Woniak K, Ishii N, Czajkowski R. Discrepancies among clinical, histological and immunological findings in IgA pemphigus: a case report and literature survey. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(6):480-4. PMID: 28035228 DOI: 10.5114/pdia.2016.62486.
35. Laws PM, Heelan K, Al-Mohammed F, Walsh S, Shear NH. Pemphigus herpetiformis: a case series and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2015;54(9):1014-22. PMID: 25600350 DOI: 10.1111/ijd.12582.
36. Wieczorek M, Czernik A. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:291-5. PMID: 27729809.
37. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic Pemphigus and Autoimmune Blistering Diseases Associated with Neoplasm: Characteristics, Diagnosis, Associated Neoplasms, Proposed Pathogenesis, Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):105-26. PMID: 27878477 DOI: 10.1007/s40257-016-0235-z.
38. Flood K, Stroud C, Lazarov Z, Vigneswaran N, Hsu S. Paraneoplastic pemphigus without antibodies to desmoglein 1 and 3. *Dermatol Online J*. 2018; 24(2). PMID: 29630151 DOI: 13030/qt46z8v7jv.
39. Melnick LE, Beasley JM, Kim R, Brinster N, Sicco KL. Paraneoplastic Pemphigus in a 34-year-old. *Dermatol Online J*. 2017;23(12). PMID: 29447659 DOI: 13030/qt8sf4c5xn.
40. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. 2011;29(4):455-7. PMID: 21679874 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2011.01.016.
41. Palleria C, Bennardo L, Dastoli S, Iannone LF, Silvestri M, Manti A, Nisticò SP, Russo E, De Sarro G. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers induced pemphigus: A case series and literature review. *Dermatol Ther*. 2018:e12748. PMID: 30238580 DOI: 10.1111/dth.12748.
42. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):26-51. PMID: 28779299 DOI: 10.1007/s12016-017-8633-4.
43. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity*. 2012;45(1):55-70. PMID: 21923615 DOI: 10.3109/08916934.2011.606447.

44. Olasz EB, Yancey KB. Bullous pemphigoid and related subepidermal autoimmune blistering diseases. *Curr Dir Autoimmun.* 2008;10:141-66. PMID: 18460884 DOI: 10.1159/000131452.
45. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):513-28. PMID: 28247089 DOI: 10.1007/s40257-017-0264-2.
46. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(2):217-32. PMID: 22560135 DOI: 10.1016/j.iac.2012.04.002.
47. Shimanovich I, Nitz JM, Zillikens D. Multiple and repeated sampling increases the sensitivity of direct immunofluorescence testing for the diagnosis of mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):700-5. PMID: 28676329 DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.016.
48. Kamaguchi M, Iwata H, Ujiie I, Ujiie H, Sato J, Kitagawa Y, Shimizu H. Direct Immunofluorescence Using Non-Lesional Buccal Mucosa in Mucous Membrane Pemphigoid. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:20. PMID: 29473040 DOI: 10.3389/fmed.2018.00020.
49. Huilaja L, Mäkilä K, Tasanen K. Gestational pemphigoid. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 2;9:136. PMID: 25178359 DOI: 10.1186/s13023-014-0136-2.
50. Papapanagiotou IK, Tsagouri S, Liakou CG, Besharat A, Vogiatzis N, Ntzeros K, Petrakis E, Koutroumanis P, Thomakos N, Loutradis D. Pemphigoid gestationis. *Clin Case Rep.* 2018 ;6(7):1364-5. PMID: 29988643 DOI: 10.1002/ccr3.1545.
51. Hallaji Z, Mortazavi H, Ashtari S, Nikoo A, Abdollahi M, Nasimi M. Pemphigoid gestationis: Clinical and histologic features of twenty-three patients. *Int J Womens Dermatol.* 2016 23;3(2):86-90. PMID: 28560301 DOI: 10.1016/j.ijwd.2016.11.004.
52. Singla A, Shree S, Mehta S. Pregnancy with Pemphigoid Gestationis: A Rare Entity. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(7):QD06-7. PMID: 27630915 DOI: 10.7860/JCDR/2016/19491.8215.
53. Niflioglu GG, Lebe B. Pemphigoid gestationis: light microscopic and direct immunofluorescence findings. *Turk Patoloji Derg.* 2014;30(2):152-4. PMID: 24101351 DOI: 10.5146/tjpath.2013.01172.
54. Campbell SM, Balazs K, Conroy M. Pemphigoid gestationis: a case report and review of the literature. *Cutis.* 2011;88(1):21-6. PMID: 21877502.
55. Sekiya A, Koderä M, Yamaoka T, Iwata Y, Usuda T, Ohzono A, Yasukochi A, Koga H, Ishii N, Hashimoto T. A case of lichen planus pemphigoides with autoantibodies to the NC16a and C-terminal domains of BP180 and to desmoglein-1. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1230-5. PMID: 24813536 DOI: 10.1111/bjd.13097.
56. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, Mokni M, Makni S, Ben Osman A. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2013;52(4):406-12. PMID: 23331194 DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05693.
57. Vorobyev A, Ludwig RJ, Schmidt E. Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(2):157-169. PMID: 27580464 DOI: 10.1080/1744666X.2016.1221343.
58. Inauen P, Hunziker T, Gerber H, Bruckner-Tuderman L, Braathen LR. Childhood epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol.* 1994;131(6):898-900. PMID: 7857848
59. Ludwig RJ. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatol.* 2013; 15;2013:812029. PMID: 23956869 DOI: 10.1155/2013/812029.
60. Mendes FB1, Hissa-Elia A, Abreu MA, Gonçalves VS. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol.* 2013;88(4):594-9. PMID: 24068131 DOI: 10.1590/abd1806-4841.20131775.
61. Jakes AD1, Bradley S, Donlevy L. Dermatitis herpetiformis. *BMJ.* 2014;348:g2557. PMID: 24740905 DOI: 10.1136/bmj.g2557.
62. Kárpáti S. An exception within the group of autoimmune blistering diseases: dermatitis herpetiformis, the gluten-sensitive dermopathy. *Dermatol Clin.* 2011 Jul;29(3):463-8. PMID: 21605813 DOI: 10.1016/j.det.2011.03.019.
63. Antiga E, Caproni M, Fabbri P. Linear immunoglobulin a bullous dermatosis: need for an agreement on diagnostic criteria. *Dermatology.* 2013;226(4):329-32. PMID: 23838482 DOI: 10.1159/000350818.
64. Venning VA. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(2):245-53. PMID: 22560137 DOI: 10.1016/j.iac.2012.04.004.
65. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Duong TA, Thomas M, Valeyrie-Allanore L, Lebrun-Vignes B, André C, Roujeau JC, Chosidow O, Wolkenstein P. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1041-8. PMID: 23815152 DOI: 10.1111/bjd.12488.
66. Riemenschneider K, Diiorio DA, Zic JA, Livingood MR, Fine JD, Powers JG, Zwerner JP, Tkaczyk E. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis in a patient with a vancomycin-impregnated cement spacer. *Cutis.* 2018;101(4):293-6. PMID: 29763476
67. Pereira AR, Moura LH, Pinheiro JR, Pasin VP, Enokihara MM, Porro AM. Vancomycin-associated linear IgA disease mimicking toxic epidermal necrolysis. *An Bras Dermatol.* 2016 ;91(1):35-8. PMID: 28300888 DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164665.
68. Nasr J, Ammourey A, Chouairy C, Mégarbané H, El Habr C. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis simulating toxic epidermal necrolysis. *J Med Liban.* 2014;62(3):176-9. PMID: 25306799.
69. Fernandes KA, Galvis KH, Gomes AC, Nogueira OM, Felix PA, Vargas TJ. Linear IgA and IgG bullous dermatosis. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):32-34. PMID: 28300887 DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164630.