

# Oküler Sikatrisyel Pemfigoid: İmmunohistopatolojik Tanı ve İmmunosupresif Tedavi

Yonca Aydın AKOVA\*, Arzu SUNGUR\*\*, Bekir Sıtkı ASLAN\*\*, Sunay DUMAN\*\*\*

### ÖZET

Oküler sikatrisyel pemfigoid (OSP), kronik konjonktiva sikatrizasyonu ile karakterize körlüğe kadar gidebilen otoimmün bir hastalıktır. Göz bulguları entropium, trikiasis, progresif konjonktival subepitelyal fibrozis, semblefaron oluşumu, forniks kısalması, kuru göz ve kornea! skar oluşumudur.

Daha önceki çalışmalarda ilerleyen OSP olgularında, sikatrizasyonu durdurmada sistemik immunosupresif tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada histopatolojik ve klinik bulgularla OSP tanısı konan 3 olgudaki göz bulguları, OSP evrelendirmesi, tedavi yaklaşımları ve immunopatolojik tanı özellikleri bildirilmektedir. Hastalara, 1 olguda dapsona, 1 olguda azathioprine, 1 olguda siklofosfamid olmak üzere immunosupresif tedavi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında konjonktiva inflamasyonunun ortadan kalktığı ve sikatrizasyonda ilerlemenin durduğu gözlenmiştir.

Klinik ve histopatolojik olarak erken tanı konabilen OSP olgularında immunosupresif tedavinin konjonktiva inflamasyonunun kontrolünü sağlamada ve sikatrizasyondaki ilerlemeyi önlemede etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Oküler sikatrisyel pemfigoid, İmmunohistopatolojik tanı, immunosupresif tedavi

T Klin Oftalmoloji 1994, 3: 200-204

### SUMMARY

OCULAR CICATRICAL PEMPHIGOID: IMMUNOHISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS AND IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

Ocular cicatricial pemphigoid is an autoimmune disease characterized by chronic conjunctival cicatrization often leading to corneal blindness. Ocular manifestations may include entropion, trichiasis, progressive conjunctival subepithelial fibrosis, fornix foreshortening, symblepharon formation, dry eye, and corneal scarring. Previous studies have shown systemic chemotherapy to be effective in halting cicatrization in progressive cases. We report the ocular findings, staging of the disease, and management strategies in 3 patients with ocular cicatricial pemphigoid. We also present the histopathological and immunohistopathological findings of these patients. Patients were treated by immunosuppressive therapy including dapsona (1 patient), azathioprine (1 patient), and cyclophosphamide (1 patient). Following these therapeutic regimens, the conjunctival inflammation was abolished and cicatrization was halted in all patients. Our results indicate that immunosuppressive therapy is helpful in controlling the conjunctival inflammation and in preventing further cicatrization.

**Key Words:** Ocular cicatricial pemphigoid, Immunohistopathologic diagnosis, Immunosuppressive therapy

Turk J Ophthalmol 1993, 3: 200-204

### Giriş

Sikatrisyel pemfigoid (SP) nadir, sistemik bir otoimmün hastalık olup, deri ve mukosal yüzeyleri tu-

tan ve sikatrizasyonla sonlanan vezikül ve döküntülerle karakterizedir (1). Sikatrisyel pemfigoidli hastaların %70'inde göz bulguları ortaya çıkar ve bu olgular oküler sikatrisyel pemfigoid (OSP) olarak adlandırılır (1,2). Konjonktivayı etkileyen OSP kronik, yavaş ilerleyen sikatrizan bir hastalıktır. Göz bulguları, konjonktiva sikatrizasyonu, subepitelyal fibrozis, semblefaron oluşumu ve forniks kısalması ile karakterizedir. Hastalığın seyri sırasında Meibomius bezlerinin ağızlarının tıkanması, goblet hücre kaybı, distikiasis, trikiasis, kuru göz, kor-

Geliş Tarihi: 4.3.1994

Kabul Tarihi: 27.4.1994

\* Op.Dr. S.B. Ankara Hastanesi, Göz Kliniği

\*\* Yard.Doç.Dr. HÜTF, Patoloji ABD

\*\*\* Op.Dr. S.B. Ankara Hastanesi, Göz Kliniği Şef Yardımcısı

\*\*\*\* Op.Dr. S.B. Ankara Hastanesi, Göz Kliniği Şefi, ANKARA

neda skar oluşumu ve vaskülarizasyon ve sonuç olarak görme kaybı gelişir (1,2,3). immunofloresan yöntemiyle immunoreaktanların (immunoglobulinler ve kompleman) konjonktiva bazal membran bölgesinde depolanmasının gösterilmesiyle histopatolojik olarak tanı konur (4,5).

inflamasyonun kontrol altına alınması ve böylece sikatrizasyonun durdurulması OSP tedavisinde ana amaçtır. Bu hastalığın tedavisinde topikal tedavinin herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (2). Sistemik immunosupresif kemoterapötik ilaçlar ile OSP'de konjonktival inflamasyon ve sikatrizasyonun etkili bir şekilde durdurulabileceği yapılan randomize çalışmalarında ortaya konmuştur (6,7).

Bu yazıda, OSP tanısıyla takip ve tedavi edilen 3 olgunun klinik ve immunohistopatolojik bulguları ve tedavi yaklaşımları tartışıldı.

### Olgular ve Yöntem

S.B. Ankara Hastanesi Göz Kliniği Kornea Biriminde klinik ve histopatolojik olarak OSP tanısı jnularak takip ve tedavileri yapılan üç hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalık klinik evreleri, konjonktiva inflamasyonu, konjonktiva sikatrizasyonu ve keratopatinin derecelendirilmesi ilk muayenede ve daha sonraki izlem muayenelerinde Foster sınıflandırması kullanılarak yapıldı (Tablo 1).

Klinik ön tanıdan sonra histopatolojik olarak tanının doğrulanması amacıyla konjonktiva biopsisi uygulandı. Bulbar konjonktiva üst temporal kadranından alınan biopsi materyali -20°C'de hemen donduruldu ve "Tissue Tek Ocular Tissue Compound" isimli maddenin içine yerleştirildi. Bu işlemden sonra konjonktiva biopsileri Hacettepe Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı immunohistopatoloji Bölümünde değerlendirilmek üzere transfer edildi. Dondurulan konjonktiva dokusu 5 n'luk doku kesitleri hazırlanarak ışık mikroskopisiyle incelemek amacıyla hematoksilin-eosin, Giemsa ve periodik asit Schiff (PAS) boyaları ile, immunofloresan mikroskopiyile değerlendirilmek amacıyla ise floreseinle işaretlenmiş IgG, IgA, IgM, IgE ve C3 antikorları kullanılarak boyandı. Üç olguda da OSP tanısı, immunofloresan mikroskopik incelemede konjonktiva bazal membranında immunoglobulin ve/veya kompleman depolanmasının gösterilmesiyle kondu.

Hastalardaki tedavi aşağıda belirtilen prensiplere göre uygulandı (6,7). Hafif ve orta derecede olgularda dapsone (diaminodifenil sulfon) glukoz altı fosfat dehidrogenaz düzeyi kontrol edildikten sonra verildi. Hasta tedaviye cevap vermediğinde veya yan etkiler gözleendiğinde azathioprine ilave edildi veya sadece azathioprine kullanıldı. Hasta bu tedavilerin hiçbirine cevap vermediğinde veya çok ağır bir inflamasyon tablosu söz konusu olduğunda ise siklofosamid tedavisi uygulandı.

Tablo 1. Oküler sikatrisyel pemfigoidin evrelendirilmesi (Foster, 1987)

	Klinik Bulgular
Evre 1.	Kronik konjonktivit, subepitelyal fibrozis
Evre 2.	Konjonktivalforniks kısalması
Evre 3.	Semblefaron oluşması
Evre 4.	Ankiloblefaron, yüzey keratinizasyonu
Konjonktiva inflamasyonu	0-4+
Konjonktiva sikatrizasyonu	0-4+
Keratopati	
0	Kornea tutulumunun olmaması
1	Hafif veya orta derecede yüzeyel punktat keratit
2	Ağır yüzeyel punktat keratit
3	Hafif ve orta derecede skarlaşma ve/veya neovaskülarizasyon
4	ileri derecede skarlaşma ve/veya neovaskülarizasyon

immunosupresif tedavi sırasında hastalar klinik bulgular ve yan etkiler açısından çok dikkatli bir şekilde, başlangıçta 2 haftalık, daha sonra üç haftalık aralarla değerlendirildi. Tam kan sayımı, idrar tahlili ve kan biyokimyası başlangıçta 2 haftada bir, daha sonra ayda bir ke; İmak üzere tekrarlandı. Aynı zamanda, ters kirpik, trikiyah, meibomit ve keratinizasyon gibi inflamasyonun artışına yol açabilecek lokal faktörler de dikkatli bir şekilde tedavi edildi.

### Sonuçlar

Oküler sikatrisyel pemfigoid tanısıyla takip edilen hastaların ikisi kadın, biri erkek olup ortalama yaş 74 (68-83) olarak saptandı, izleme süresi ortalama 5.6 aydı (3-8 ay), ilk muayenede konjonktiva inflamasyonu 2 olguda sırasıyla 2+ ve 3+, 3. olguda ise sağ gözde total tarsorafi ve tam görme kaybı mevcuttu, diğer gözde 4+ inflamasyon bulundu.

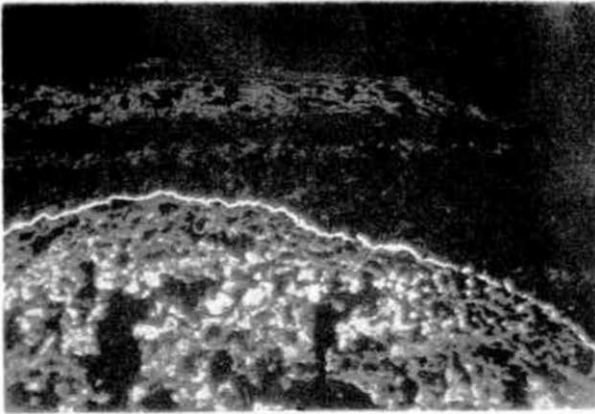
Konjonktiva biopsilerinin ışık mikroskopik değerlendirmesinde şu özellikler gözleendi: Hemotoksilen-eosin boyasında, epitelde skuamöz metaplazi, stromada lenfositler; PAS boyasında, goblet hücrelerinde azalma; Giemsa boyasında, mast hücrelerinde artış mevcuttu, immunofloresan mikroskopisinde konjonktiva bazal membranında 2 olguda IgG ve IgA, 1 olguda ise IgG antikorlarıyla lineer boyanma paterni saptandı (Şekil 1).

Tedavi amacıyla, 1 hastada dapsone 50 mg günde 2 kez olmak üzere kullanıldı. Hastanın tedaviye cevabının iyi olması nedeniyle bu ilaçla tedaviye 8 ay devam edildi (Şekil 2). ikinci hastada ise evre 3 OSP ve 2+ kornea tutulumu saptanması üzerine ilk ilaç olarak azathioprine günde 3 kez 50 mg (toplam 150 mg) dozunda kullanıldı ve 3 aylık tedavi sonrasında infla-

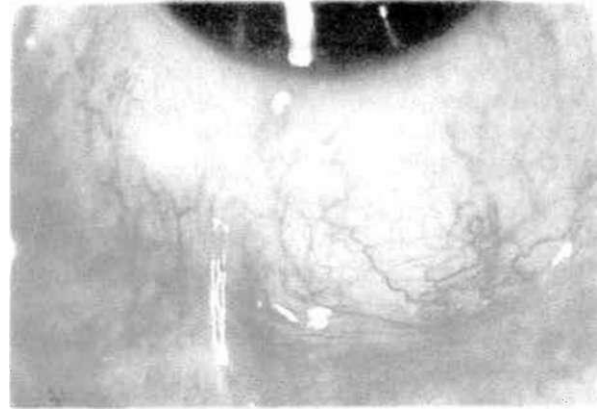
**Tablo 2.** Oküler Sikatrisyel Pemfigoidli Hastaların Özellikleri

	Klinik Bulgular	Evre	Başlangıçta		Tedavi	Görme	
			Kornea Tutulumu	Konjonktiva inflamasyonu		TÖ	TS
1. Olgu Sağ Göz	Trikiiazis, subepitelyal fibrozis Konjonktival forniks kısalması	2	1	2	Dapsone	0.8	0.8
Sol Göz	Trikliiazis, subepitelyal fibrozis Konjonktival forniks kısalması Semblefaron	3	1	2		0.9	0.9
2. Olgu Sağ Göz	Entropium, trikiiazis, semblefaron Konjonktival forniks daralması	3	3	3	Azathioprine	0.1	0.3
Sol Göz	Entropium, trikiiazis, semblefaron Konjonktival forniks daralması	3	3	3		4mps	0.2
3. Olgu Sağ Göz	Total tarsorafı, ankiloblefaron	4	4	?	Siklotostamid	K-)	K-)
Sol Göz	Konjonktival forniks çok daralmış Semblefaron, yüzey keratinizasyonu	3	3	4		4 mps	0.1

TÖ: Tedavi öncesi görme TS: Tedavi sonrası görme



**Şekil 1.** Direkt immunofloresan mikroskopisi. Konjonktiva epitel bazal membranında IgG antikoruyla lineer boyanma paterni.

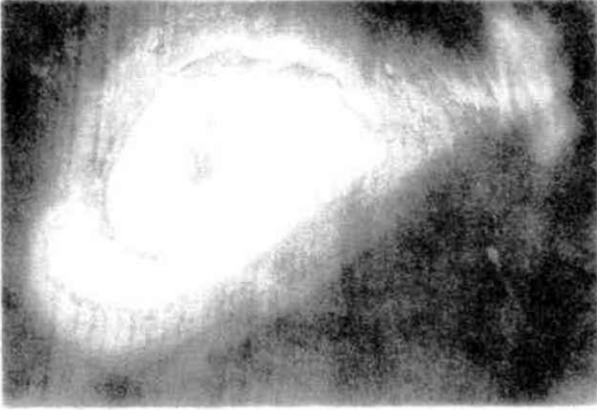


**Şekil 2.** Birinci olgu, sol göz. Evre III OSP, 2+ inflamasyon, semblefaron, alt forniks kaybı mevcut.

masyon kontrol altına alındı (Şekil 3). Üçüncü hastanın sağ gözje görme düzeyini muhtemel OSP ve katarakt cerrahisi sonrası komplikasyonlar nedeniyle kaybetmesi ve hastanın görme potansiyeli olan gözünde de evre 3 OSP ve 3+ kornea tutulumu oluşu ve ağır bir inflamasyon tablosuyla kliniğimize başvurusu nedeniyle ilk tedavi olarak siklofosamid (günde 125 mg) seçilerek tedaviye başlandı, inflamasyon kontrol altına alındıktan 3 ay sonra, siklofosamid dozu günde 75 mg'a düşürüldü, 6 aylık takip süresinde inflamasyonda tekrar alevlenme gözlenmedi. Tedavi süresinin sonunda üç hastada da inflamasyonun tam olarak kontrol altına alındığı gözlemlendi, ancak hastalarda konjonktiva sikatrizasyonu ve hastalık evresi tedaviyle değişme göstermedi. Birinci hastada tedavinin 6. ayında hafif anemi ortaya çıktığı gözlemlendi. Ancak bu olguda anemi tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde değildi, bu ne-

denle hastanın sadece izlenmesiyle yetinildi. Tüm hastalarda trikiiazis nedeniyle ters kirpiklerin temizlenmesi, 3. olguda kapak kenarı keratinizasyonunun eksizyonu yapıldı. Lokal faktörlerin kontrol altına alınması, sekonder olarak ortaya çıkan aköz gözyaşı yetersizliği nedeniyle suni gözyaşı kullanımı ile tedavisi ve sistemik tedaviyle inflamasyonunun kontrol altına alınması sonucu punktat keratitte 3 olguda da belirgin bir şekilde düzelme gözlemlendi. Olgu 2 ve 3'de korneadaki skarlaşma ve neovaskülarizasyon, inflamasyonun azalmasıyla tedavi öncesine oranla geriledi ve buna bağlı olarak her iki hastada da bir miktar görme artışı sağlandı.

Hastaların tedavi öncesi klinik bulguları, görme düzeyleri, inflamasyon ve kornea tutulum dereceleri Tablo 2'de gösterilmiştir.



Şekil 3. İkinci olgu, sağ yoz. Evre III OSP, 3+ inflamasyon, trikiasis, entropium, korneal vaskülarizasyon ve skarlaşma gözlenmektedir.

### Tartışma

Oküler sikatrisyel pemfigoid nadir görülen bir otoimmün hastalıktır. Konjonktival sikatrizasyon genellikle kronik ve yavaş bir şekilde ilerleme gösterir. Ancak hastalığın ilerleme sürecinde zaman zaman İnflamasyonun çok arttığı ve hızla sikatrizasyona yol açtığı dönemler de gözlenir. Sikatrizasyon; alt konjonktiva forniksinde daralma, semblefaron oluşumu, trikiasis, diştiklasis, kapak keratinizasyonu, Meibomius bezlerinin ağızlarında tıkanma, kuru göz, kornea yüzeyinde epitel-yopati, korneada skarlaşma ve neovaskülarizasyona neden olur (1,8). Tedavi edilmediğinde bu bulgular genellikle ilerler ve 10-30 yıllık bir zaman sürecinde körlüğe yolaçar.

Konjonktiva bazal membran bölgesinde immunoglobulinlerin ve/veya komplemanın lineer depolanması OSP için karakteristiktir. Bazal membranda immunreaktanların immunofloresan teknikle %80-90 oranında gösterilebildiği bildirilmiştir (4,5). İmmunofloresan mikroskopisi negatif, ancak klinik olarak OSP düşünülen hastalarda daha hassas bir yöntem olan avidin-biotin kompleks immunperoksidaz tekniğinin kullanılması gerektiği, bu testin hemen hemen tüm OSP hastalarında pozitif olduğu bildirilmiştir (4). Hastalarımızın hepsinde immunofloresan mikroskopiyle bazal membran pozitifliği gösterildiği için avidin-biotin kompleks immunperoksidaz tekniğinin uygulanmasına gerek duyulmadı. Biopsiyle OSP tanısı kesinleştirildikten sonra tedavi planlanmalıdır.

Gözdeki immunopatolojik bulguların yanısıra sistemik bulguların varlığı, bu hastalığın klinik bulgularının sadece konjonktivada ortaya çıkmasına karşın sistemik bir hastalık olduğunu da göstermektedir. Konjonktiva sikatrizasyonunun durdurulmasında topikal tedavinin yeri olmadığı düşünülmektedir (1,7). Yüksek doz sistemik steroidler hastalığın kısmen kontrol altına alınmasını sağlar, ancak çok uzun süreli ve yüksek doz steroid kullanılması gerekmektedir. Hardy ve

ark. (9) yaptıkları bir çalışmada yüksek doz steroid tedavisi kullanılan 67 OSP'li hastanın 17'sinde tedavi sonrası körlük geliştiğini gözlemlemişlerdir. İlk olarak 1974 yılında azathioprine OSP tedavisinde steroidlerle kombine olarak kullanılmış ve azathioprinin hastalığın kontrolünü sağlamada etkin olduğu bildirilmiştir (10). Mondino ve Brown (11) değişik immunosupresif ilaçlarla tedavi edilen olgularda konjonktiva sikatrizasyonunun ilerlemesinin durduğunu gözlemişler ve tanımladıkları evreleme sistemi ile bu duraklamayı iyi bir şekilde dokümente etmişlerdir. Tauber ve ark. (7) ise 105 hastalık serilerinde, immunosupresif tedavinin OSP'nin tedavisinde çok etkin olduğunu, hafif ve orta dereceli olgularda dapsone tedavisinin çoğu olguda (%93) yeterli olacağını, hasta ı u tedaviye cevap vermediğinde veya yan etkiler gözleendiğinde tedaviye azathioprine ilave edilmesini veya sadece azathioprine kullanılmasını önermişlerdir. Hastada çok ağır bir inflamasyon tablosu söz konusu ise veya hasta diğer tedavi protokollerine cevap vermediğinde siklofosfamid uygulamasının etkili olduğunu bildirmişlerdir. Tedaviye cevabın en erken 8 haftada ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir (2,7). Olgularımızdan hafif inflamasyonu olanda dapsone tedavisiyle, diğer hastalarda ise azathioprine ve siklofosfamid tedavisiyle başarılı sonuçlar alındı.

immunosupresif tedaviye cevap alınan olgularda inflamasyonu tam kontrolü sağlandıktan sonra en az bir yıl süreyle tedaviye devam edilmesi, bu sürenin sonunda ilacın yavaş bir şekilde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (7). Neuman ve ark (12), immunosupresif tedaviyle OSP'nin kontrol altına alındığı ve tedavi sonunda ilaç kesilen 104 hastanın %22'sinde İnflamasyonun daha sonra tekrarladığını ve bu nedenle bu hastaların ömür boyu izlenmelerinin gerekli olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada yeralan 3 olguda elde edilen sonuçlar, nadir görülen bir hastalık olan OSP'de konjonktival inflamasyonu ve sikatrizasyonun kontrol altına alınmasında immunosupresif tedavinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur. Tedavi sırasında hastalar tedavinin etkinliği ve yan etkiler açısından dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Hastalığın erken tanısının sağlanabilmesi için, klinik olarak OSP'nin nadir olmasına karşın bu tanının sikatrizan kronik konjonktivitii olguların ayırıcı tanısında gözönünde tutulması gerekmektedir. Çünkü, geç dönemde tanınan olgularda tedavi, ancak sikatrizasyonun bulunduğu dönemden daha ileriye gidişin önlenmesinde yararlı olmakta, daha önceden meydana gelen doku hasarı ise kalıcı özellik göstermektedir.

### Kaynaklar

1. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. Trans. Am Ophthalmol Soc 1986; 84:527-663.
2. Mondino BJ. Cicatricial Pemphigoid and erythema multiforme. Ophthalmology 1990; 97:939-52.

3. Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981; 88:95-100.
4. Rice BA, Foster CS. Immunopathology of cicatricial pemphigoid effecting the conjunctiva. *Ophthalmology* 1990; 97:1476-83.
5. Bernauer W, Wright P, Dart JK, Leonard JN, Ughtman S. The conjunctiva in acute and chronic mucous membrane pemphigoid, an immunohistochemical analysis. *Ophthalmology* 1993; 100:339-46.
6. Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1982; 89:340-53.
7. Tauber J, Sainz de la Maza M, Foster CS. Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1991; 10:185-95.
8. Tauber J, Jabbur N, Foster CS. Improved detection of disease progression in ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1992; 11:446-51.
9. Hardy KM, Perry HO, Pingree GC et al. Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 1971; 104:467-75.
10. Dave VK, Vickers CFH. Azathioprine in the treatment of muco-cutaneous pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1974; 90:183-6.
11. Mondino BJ, Brown SI. Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:453-9.
12. Neumann R, Tauber J, Foster CS. Remission and recurrence after withdrawal of therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1991; 98:858-62.