

# dermatoloji

## Pemphigus Vulgaris ve Etiopatogenezindeki Son Görüşler

*Teoman BENLİ\**

*Tülin AKIN\*\**

*Fikret KÖLEMEN \**

Pemphigus vulgaris kronik, nökslerle seyreden, deri ve mukozayı tutan büllöz bir hastalıktır. Hastalığın etiopatogenezinde immün sistemdeki bir bozukluk sorumlu tutulmaktadır. Orta yaş üzerinde, İtalyan, Yunan ve oriental ırklarda görülür. Çok sık görülmemesine rağmen, ağır bir klinik tabloya neden olması açısından önem arz etmektedir.

Etiolojisine yönelik ilk veriler, 1964 yılında Beutner ve Jordon tarafından elde edilmiştir. Bu araştırmacılar pemphigus vulgarisli hastalarda intraepidermal hücreler arası madde (intercellular cement substance - ICS) içinde dokuya tespit olmuş immünooglobülinler saptamışlar, bu antikorların immünooglobulin G (IgG) tabiatında olduğunu ileri sürmüşlerdir (1). Daha sonra bu hastaların serumları içinde ICS'ye karşı oluşmuş, dolaşan otoantikorların bulunduğunu rapor etmişlerdir (2).

Elektronmikroskopi çalışmalarında, pemphigus vulgariste tonofilament desmosom kompleks harabiyetiyle oluşan hücreler arası adezyonun kaybı (acantholysis), Willgram, Caulfield, Lever, Madgic tarafından 1961'de ilk kez gösterildi (3, 4). Daha sonra Hashimoto, Lever bunun esasen bir hücre dışı olay olduğunu elektronmikroskopi çalışmalarıyla gösterdiler (5).

Wolff, Tappeiner ve Schreiner (1968) cantharidin ile pemphigustakine benzeyen akantolitik hücreler oluşturdu (6). Sams ve Jordon pemphiguslu hasta serumlarını Rhesus maymunlarına vererek IgG'nin maymun epidermisine bağlandığını gösterdiler, ancak klinik ve histolojik lezyon oluşturamadılar (7). Wood ve arkadaşları tekrarlanan pemphigus vulgaris hasta serumlarının enjeksiyonlarıyla maymun bukkal mukozasında histolojik ve immünofloresan bulgular elde ettiler (8).

Grub ve Inderbitzen tavşan epidermisinden elde ettikleri antijen derivelerini tavşanlara verip, antikor oluşturdu. Bu antikorlar invitro epidermise bağla-

nırken, invivo bağlanmadı (9). Sonraki çalışmalarında immunize edilen tavşan serumları kurubuz ve sodyum dodesil sülfonat kombinasyonu ile difüzyon bariyerinden geçirildikten sonra verildiğinde invivo bağlanma olduğunu, bazılarında ise akantolizis oluştuğunu gösterdiler (10).

1974'de Michel ve Ko insan deri kültürüne pemphiguslu hasta serumu eklendiğinde suprabaziller akantolizis ve ve ICS'ye bağlı immünglobülin depolanmasını immünofloresan teknikle gösterdiler (11).

1976'da Schiltz ve Michel pemphiguslu hasta serumlarından elde edilen IgG fraksiyonlarının insan deri kültürlerinde akantolitik lezyon oluşturduğunu göstermiştir (12). Daha sonraları yapılan insan deri kültürlerin de ICS'de IgG depolanması ve akantolizis mükerrer defalar saptanmıştır (1976-1978) (13, 14, 15, 16, 17).

Pemphigus antikorunun pemphiguslu hasta epidermisi içinde immüno kimyasal yerleşimini Honigsman ve arkadaşları 1975'de rapor etmişlerdir. 1977'de Wolff ve Schreiner pemphigus antikorunun ultrasütrüktürel yerleşimini göstermişlerdir (18, 19).

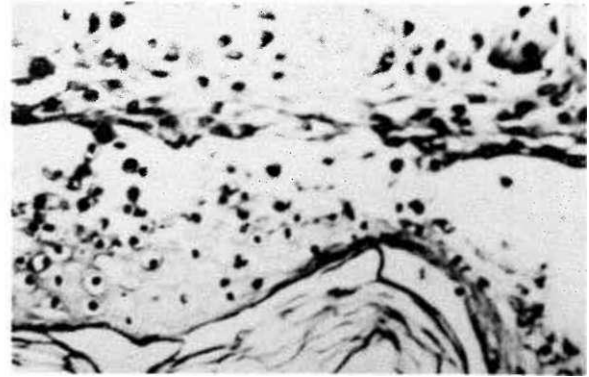
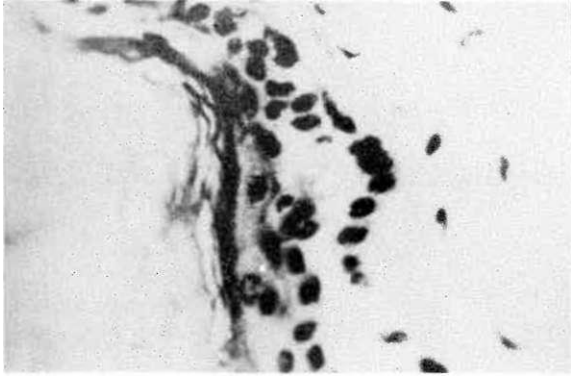
Bu konudaki ilk invivo çalışma sonucunda Anhalt ve arkadaşları neonatal farelerde pasif transfer ile hastalığı oluşturmuşlar ve pemphigus antikorunun rolü olduğunu göstermişlerdir (20).

1978-1979 yıllarında Keneth ve arkadaşları, Weissman ve arkadaşları iki ayrı araştırma ile hastalığın klinik şiddeti ve durumu ile antikor fitresinin korele olduğunu rapor etmişlerdir (21, 22).

Son yıllardaki çalışmalar, pemphigus vulgaris antikorunun epidermal hücreler arası madde üzerine etki eden bir proteolitik enzim veya enzimleri aktivelediğini telkin eden verileri ortaya koymaktadır (23, 24). Bu protinaz aktivasyonunun patogenezde rolü olduğu ileri sürülmektedir (25).

\*H.Ü. Tıp Fakültesi İntern Doktoru

\*\*H.O. Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim Oyesi



Şekil - 1. In vivo ve in vitro intraepidermal akantolizis (H.E. boyası - x400)

## PEMPHİGUS VULGARİS

Pemphigus vulgaris, pemphigusun en sık görülen formu olup, tamamen normal görünümlü deri ve muköz membranların üzerinde oluşan gevşek büllerle karakterizedir. Büller önce berraktır, daha sonra hemorajik veya seropürülan olabilir. Başlangıçta gergin olan büller kısa sürede gevşer ve yırtılır, yerini ağrılı erozyonlara bırakır. Tedavisiz iyileşmez, giderek yayılır. Başlangıçta seröz sızıntı olur, sonra koyu renkli bir kurut oluşur. Nedbesiz hiperpigmente bir saha bırakarak iyileşir.

İlk lezyon % 60-70 ağızda başlar. Lezyonlar 1-2 hafta içinde gövdeye yayılır, fakat oral pemphigus uzun süre ağızda lokalize kalabilir. Vagen, penis, anüs, burun mukozası ve konjunktivadan da başlayabilir.

Pemphigus vulgariste sağlam deriye basınca, bir yana itilince epidermin üst tabakaları kayar. Patlamış büllere basınca bül etrafa doğru genişler. Buna Nikolsky fenomeni denir. Bu akantolizise bağlıdır.

Histopatolojisinde 3 önemli özellik vardır:

1. intraepidermal bül görülür. Pemphigus vulgariste bu bül suprabaziller yerleşim gösterir.
2. Tzank hücresi görülür. Akantolizise uğramış epitel hücreleridir. Bül tabanından yayma yapılarak aranır. Alkolle tespit edilip Giemsa ile boyanır. Çekirdek etrafında soluk bir hale görülür. Hücre diğerlerinden daha büyüktür. Çekirdek koyu boyanır. Çekirdek etrafındaki soluk hale, hücre içi organellerle, elemanlarla çevrilidir ve bu nedenle koyu boyanır.
3. Akantolizis görülür. Otoantikorların etkisi ile stratum spinosum katında görülen interselüler köprülerin kopması olayıdır. Buna bağlı Nikolsky fenomeni pozitif olur (Bkz. Şekil-1).

Pemphigus vulgaris tedavisinde halen uzun süreli yüksek doz kortikosteroidlerin sistemik kullanımı geçerlidir. Ancak uzun süreli tedavide yüksek doz kortikosteroidlerin kullanımının çok yönlü yan etkilerini azaltmak için kortikosteroidlerin dozunu düşük tu-

tup, diğer immünosupresif ilaçların eklenmesi önerilmektedir. Steroidle beraber Methotrexate, Azothio-purine (Imuran), Cyclophosphamide (Endoxan) kombinasyonları ile daha etkili sonuçlar alınmaktadır. Esas tedavinin yanısıra antibiyotikler, anabolik ajanlar ve topikal preparatlar gibi destekleyici tedaviye de önem verilmektedir.

Son yularda pemphigus vulgarism etiopatogenezinde otoantikorların rolünün saptanması ile tedavinin öncelikle pemphigus antikorlarının ortadan kaldırılmasına yönelik olması gerektiği düşünülmektedir. Bu amaçla yapılan plazma değişimi veya serumdan antikorların temizlenmesi, kortikosteroidlere cevap vermeyen hastalarda kullanılmaktadır (27).

## ETİOLOJİK FAKTÖRLER

Etiolojide genetik bir yakınlıktan söz edilmektedir. Bazı doku antijeni taşıyanlarda hastalık daha çok görülmektedir. Pemphigus vulgarisli hastalarda yapılan çalışmalarda HLA-A10 ve HLA-B13 ortak doku antijeni saptanmıştır (Dahi, 1980). Hashimoto ve Katz Yahudiler üzerinde yaptıkları çalışmalarda HLA-A26BW38 haplotip doku antijenini de pemphigus vulgariste ortak doku antijeni olarak saptamışlardır. Meksikalı ve Yahudilerde yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada ise % 91 hastada ortak HLA-DRW4 doku antijeni saptamışlardır (Tiwari, Ahmet, Park, Terasaki-1979) (26, 27).

Yanık ve bazı toksik nedenlerin etiolojide rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür. D-Penisilamin terapisinin kullanılması pek çok otoimmün bozukluğun ortaya çıkmasına yol açmıştır. Pemphigus vulgaris ve pemphigus foliaceus bunlardan ikisidir. Bu konuda 23 vaka yayınlanmış olup, bunların % 30'u pemphigus vulgaristir. Pemphigus oluşturan D-Penisilaminin dozu oldukça geniş aralıktadır (125-1500 mg/gün). Genellikle tedavinin geç bir komplikasyonu olarak görülür. Ortalama 12 ay hastalığın oluşması için yeterlidir. Tedavinin kesilmesinden sonraki durum şöyledir: % 56 vakada 4 aydan kısa sürede gerilerken,

% 44 vakada sistemik steroid vermeyi gerektiren persistan bir hastalığa dönüşebilir (28, 29, 30, 31).

### PEMPHIGUS VULGARİS OTOANTİKORUNUN ÖZELLİKLERİ:

Pemphigus vulgarisli hasta serumlarında direkt immünofloresan çalışmalarda hastaların % 100'ünde IgG, % 25'inde IgA ve % 40'ında IgM artışı görülmüştür (32).

Intraepidermal ICS'ye fikse olarak IgG depolanması *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (1, 11, 13, 14, 15, 16, 17). IgG çöküntülerine ek olarak değişik kompleman bileşikleri, properdin, properdin faktör-B ve fibrin ile birlikte perilezyonel intraepidermal interselüler aralıkta saptanmıştır (27).

Pemphigus vulgaris antikor titresi tedaviden önce ve sonra değişmeden kalır, ancak hastalığın klinik durumu ve şiddeti ile koreledir (21, 22).

Pemphigus antikorları çok özgül olmakla beraber, klinik olarak pemphigusa ait bir delil saptanamamış, ancak pemphigus benzeri antikor bulunmuş vakalar yayınlanmıştır. Penisilin morbiliform reaksiyonu gösterenlerde (1972, Peck), trichophyton enfeksiyonlarında (1973, Fellner) gösterilmiştir. Subepidermal büllöz hastalığı olan bazı hastalarda da bu pemphigus benzeri antikor (PLA-Pemphigus Like Antibody) denilen antikora rastlanmıştır (1977, Heine) PLA benign müköz membran pemphigoidli hastalarda dii saptanmıştır (1974, Cram). Yalnız bu antikorlar geçici ve düşük titrededir. Ancak bir kez epidermolizis büliöza simpleksli bir hastada PLA bir yıl süre ile izlenbilmiştir (27).

### PEMPHIGUS VULGARİS ETİOPATOGEN EZJNDEKİ SON GÖRÜŞLER

Son yıllardaki çalışmalarda, pemphigus vulgaris antikorunun intraepidermal hücreler arası maddeyi etkileyerek tonofilament desmosom komplekslerinin harabiyetiyle epidermal adezyona yol açan bir proteinaz enzim veya enzimlerini aktive ettiği ileri sürülmüştür (24, 25). Schiltz ve arkadaşları epidermal organ kültürüne eklendiğinde akantolizis yapan (PAF) "pemphigus acantholysis factor" denilen bir maddenin varlığından söz etmişlerdir (33).

Sbano ve arkadaşları 1975'de total kompleman düzeyinin değişmediğini göstermişlerdir (34). Ancak bül sıvısında kompleman düzeyinin azaldığı, % 100 C3 depolanmasının olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pemphigus vulgarisli hasta serumlarından elde edilen IgG'lerin C1q bağlama kapasitesi saptanmıştır. İm-

münkompleks yok gibi görülmesine karşı bu kapasitelerin hastalığın klinik şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir (1977, Tappeiner). C1q, IgG'den başka makro moleküllere (DNA, endotoksin vb.) bağlanır. Aktif pemphigus vulgarisli hasta serumlarında antijen-antikor kompleksleri kriopresipitatlar saptanmıştır (1977, Miyagavva-Sokomoto). Bül sıvısında sedimentasyon hızı 19 S'den fazla olan makromoleküller bulunmuş, bunların antikomplementer maddeler olduğu sıvı içinde immünkompleks varlığını gösterdiği söylenmiştir. Ancak tüm verilere göre ortadadır ki, serumda total kompleman aktivasyonu söz konusudur. Pemphigus vulgaris büllerinin sağlam deri üzerinde aniden geliştiği, immünkompleks hadiselerinde lezyon oluşmadan önce bir inflamasyon olması gerekirken olmadığı göz önünde tutulursa, olay bir immünkompleks reaksiyonu değil, lokal kompleman aktivasyonu ile giden antikor bağımlı bir olaydır denilebilir.

Bugün için akantoliziste birden fazla enzimin hatta bir enzim sisteminin rolü olduğu düşünülüyor. Pemphigus vulgaris antikorunun bu sistemi aktive ettiği düşünülüyor. Bir görüşe göre, "bu otoantikorlar hücre çekirdeğine bir mesaj yolluyorlar. Bu mesaj nedeniyle çekirdekteki aktivasyon artıyor, bir mRNA salınıp protein sentezini uyarıyor ve yeni bir protein yani bir enzim yapılıyor. Bu enzim de akantolizise neden oluyor," deniliyor. Bu görüşü destekleyen delil ise akantolizise uğramış stratum spinosum hücreleri yani Tzank hücreleridir. Bu hücrelerde de çekirdek aktivasyonu artmış ve protein yapımı hızlanmış gibi bir görünüm mevcuttur. Ancak bugün bu görüş geçerliliğini yitirmiş durumdadır.

Proteolitik enzim sisteminin son çalışmalara göre doğuştan varolan, normal şartlarda keratinizasyonda rol oynayan bir enzim sistemi olduğu sanılıyor. Pemphigus antikoruna varolan bu sistemdeki allosterik bir enzime bağlanıp veya sistemi inhibe eden bir blokörü sistemden uzaklaştırdığı, bu şekilde sistemin aktive olması ile son ürün olan PAF'm salındığını ve akantolizis oluştuğu görüşü son zamanlarda kabul edilmektedir. Dahası, deneysel veriler sistemi aktive eden pemphigus vulgaris antikorunun, sistemi yukarıda anlatılan yollardan biri ile aktive ettikten sonra patogeneze hiçbir rolü kalmadığını, sadece tetiği çektiğini ortaya koymaktadır (Zone-Provost, 1985) (27).

Bu şekilde antikor bağımlı kompleman sistemi bağımlı olmayan bir mekanizma ile oluşan bir hastalık şeklinde görülen pemphigus vulgaris, immünoji için tek örnek değildir. Son yıllarda Myasthenia Gravis ve insüline rezistan D. Mellitus'ta otoantikorlar bağımlı (kompleman sistemi aktivasyonu olmadan) hastalık oluştuğuna dair veriler bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Beutner EH, RE Jordan: Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964, 117 : 5-5-10.
2. Beutner EH, WF Lever, et al.: Autoantibodies in pemphigus vulgaris: Response to an intercellular substance of epidermis, JAMA, 192 : 682-8, 1965.
3. Willgram OF, JB Caulfield, WF Lever: An electron-microscopic study of acantholysis in pemphigus vulgaris. J. Invest. Dermatol., 36 : 373-82, 1961.
4. Willgram GF, JB Caulfield, EB Madgic: An electron-microscopic study of acantholysis and diskerosis in pemphigus foliaceus. J. Invest. Dermatol., 43:287-99, 1964.
5. Hashimoto K, WF Lever: An electronmicroscopic study of pemphigus vulgaris of the mouth and the skin with special reference to the intercellular cement. J. Invest. Dermatol., 48 : 540-52, 1967.
6. Wolff K, J Tappeiner, E Schreiner: Akantolysis : Der pathomechanismus der cantheridine, eine electromicroscopische Studie, Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie, 232 : 325, 1968.
7. Sams WM Jr, RE Jordan: Pemphigus antibodies, their role in disease. J. Invest. Dermatol., 56:474-9, 1961.
8. Wood GW, et al.: Studies in immunodermatology. Int. Arch. Allergy, 42 : 556-64, 1972.
9. Grub PJ, TM Inderbitzen, Experimental production in rabbits of antiepithelial autoantibodies. J. Invest. Dermatol. 49 : 637-41, 1967.
10. Inderbitzen TM, PJ Grub: Destruction of epithelial cells in vivo by antiepithelial antibodies. J. Invest. Dermatol., 49 : 642-45, 1967.
11. Michel B, CS Ko: Effect of pemphigus and bullous pemphigoid sera and leucocytes on normal skin in organ culture. And in vitro model for the bullous disease. J. Invest. Dermatol., 62 : 541, 1974.
12. Schiltz JR, B Michel: Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. J. Invest. Dermatol., 67 :254-60, 1976.
13. Miche) B, CS Ko: An organ culture model for the study of pemphigus acantholysis, Br. J. Dermatol., 96 : 295-302, 1977.
14. Michel B, et al.: IF test in bullous diseases of skin and mucous membranes. Ann. Ophthalmol., 6(12): 1311-6, Dec. 1974.
15. Huclt et al.: F^pidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus antibody. Am. J. Pathol., 90(2) :345-61, Feb. 1978.
16. Binder WL, et al.: In vitro effect of pemphigus antibodies on skin, Br. J. Dermatol., 99(1):39-42, July 1978.
17. Schiltz JR, et al.: Pemphigus antibodies interaction with human epidermal cells inculture. J. Clin. Invest. 62(4) : 778-88, Oct. 1978.
18. Honigsmann et al.: Immunochemical localization of in vivo bound Ig in pemphigus vulgaris epidermis. Arch. Dermatol. 254(2) : 113-20, Dec. 1975.
19. Wolff K, E Schreiner: Ultrastructural localization of pemphigus antibodies within the epidermis. Nature, 229 : 59-61, 1977.
20. Anhalt GJ et al.: Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. The New England J. of Med., 306(20) : 1189-96, May 1982.
21. Keneth PJ et al.: Correlation of antibodies skin and serum with disease severity in pemphigus. Arch. Dermatol. 115: 428-32, April 1979.
22. Weissman V et al.: The correlation between the antibodies titres in sera patients with pemphigus vulgaris and clinical state. J. Invest. Dermatol., 71 : 107-9, 1978.
23. Färb RM, et al.: Antiepidermal cell surface pemphigus antibody detaches viable epidermal cells from culture plates by activation of proteinase. Proc- Natal. Acad. Sei. USA., 75 : 459-63, 1978.
24. Singer KL et al.: Proteinase activation mechanism for cellular dyshesion in pemphigus. J Invest. Dermatol. 74(5) : 363-7, May 1980.
25. Monoko S et al.: The pathogenic role of pemphigus antibody and proteinase in epidermal acantholysis. J. Invest. Dermatol. 76(5) : 337-41, May 1981.
26. Park MS, PI Terasaki et al.: IILA-DRW4 in 91% of Jewish pemphigus vulgaris patients. Lancet, 2 :Sep. 1979.
27. Moschella SL, HJ Hurley: Dermatology WB Saunders Company, Philedelphia, London, Toronto, 1985- pp: 557-590.
28. Rüocco V et al.: Pemphigus provoked by D-Penicillamine: An experimental approach using invitro cultures. Dermatologia 164(4) : 236-48, April 1982.
29. Yung CW et al.: D-Penicillamine induced pemphigus syndrome. J. Am. Acad. Dermatol. 6(3) : 317-24, Mar. 1982.
30. Chorzelsky et al.: Can pemphigus be provoked by a burn? Br. J. Dermatol. 85 : 320-4, 1971.
31. Ablin JR, IA Holder: Immunologic squal of thermal injury: I. Frequency and relationship of epithelial antibodies to the extent of burn. Clin. Imm. and Immunopathol. 5": 195-207, 1976.
32. Kratochivil F et al.: Determination of Ig's: IgG, IgA and IgM in the serum of pemphigus vulgaris and bullous patients. Dermatol. Monatsschr., 160(12) : 990-7, Dec. 1974.
33. Schiltz JR: Appearance of "Pemphigus acantholysis factor" in humanskin cultured with pemphigus antibodies. J. Invest. Dermatol. 73(6) : 575-81, Dec. 1979.
34. Sbano E et al.: Complement in pemphigus vulgaris. Arch. Dermatol. Res., 254(2) : 143-8, Dec. 1975.