

**T.C.
S.B İSTANBUL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ
HASTALIKLAR KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ:
Doç. Dr. Mehmet S. GÜREL**

**PEMFİGUS VULGARİSLİ HASTALARDA
ÖZOFAGUS TUTULUMU VE DERİ
BULGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. SILA ŞEREMET

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2006

ÖNSÖZ

Başhekimimiz Sayın Dr. Özgür Yiğit'e;

Asistanlık eğitimim süresince çalışkanlığını hayranlıkla izlediğim, engin bilgisi ve tecrübesinin yanında sevgisi ile de çalışmalarına destek olan, eğitimimde ve tezimde çok büyük katkıları olan Sayın Hocam Doç. Dr. Nahide Onsun'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde çok büyük emekleri olan Sayın Hocalarım Doç. Dr. Mehmet Salih Gürel'e, Uzm.Dr.Ümmühan Kiremitçi'ye,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen 4. Dahiliye Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Füsun Erdenen, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Muzaffer Fincancı'ya,

Tez danışmanım Sayın Uzm. Dr. Serkan Aygın'a,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Sayın Uzm. Dr. Ahmet Danalıoğlu, Sayın Prof. Dr. Cüyan Demirkesen'e,

Asistanlığım süresince eğitimime destek veren uzmanlarım, Dr.Aslı Turgut Erdemir, Dr.Şerife Karagülle, Dr. Sevgi Erdoğan, Dr. Ulviye Atılganoğlu, Dr.Yasemin Kural ve Dr. Filiz Cebeci'ye,

Asistanlığın zorluklarını birlikte göğüslediğim ve güzelliklerini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma;

Dermatoloji Servisi hemşire ve personeline;

Sevgi ve emekleri ile beni güçlü kılan aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Sıla ŞEREMET

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR	iv
TABLO VE RESİMLER	v
ÖZET	vi
İNGİLİZCE ÖZET	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1 TARİHÇE	2
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3 PATOGENEZ	3
2.3.1. Patojen Otoantikorlar.....	4
2.3.2. Pemfigus Antijenleri.....	4
2.3.3. Patofizyoloji	5
2.3.4. Anormal immun cevap ve immun cevap genleri.....	6
2.4.ETYOLOJİ.....	7
2.4.1. Genetik yatkınlık	7
2.4.2. Endojen ve eksojen faktörler.....	7
2.5. KLİNİK	8
2.5.1. Pemfigus Vulgaris	8
2.5.2. Pemfigus Vegetans	9
2.5.3. Pemfigus Foliaseus	9
2.5.4. Pemfigus Eritematozus	9
2.5.5. Pemfigus Herpetiformis	10
2.5.6. Paraneoplastik Pemfigus.....	10
2.5.7. IgA pemfigusu	10
2.5.8. İlaça bağlı Pemfigus	11
2.5.9. Neonatal Pemfigus.....	11
2.6.HİSTOPATOLOJİ	12
2.6.1 Pemfigus Vulgaris	12
2.6.2. Pemfigus Vegetans	12
2.6.3. Pemfigus Foliaseus	12
2.6.4. Pemfigus Eritematozus	13
2.6.5. Pemfigus Herpetiformis	13
2.6.6. IgA pemfigusu	13
2.6.7. Paraneoplastik Pemfigus.....	13
2.6.8. İlaça bağlı Pemfigus	13
2.7. TANI	14
2.7.1. İmmunfloresan yöntemler.....	14
2.7.1.1. Direkt immunfloresan	14
2.7.1.2. İndirekt immunfloresan.....	15
2.7.1.3. Pemfigusta immunfloresan testler.....	16
2.8. AYIRICI TANI.....	17
2.9. TEDAVİ VE PROGNOZ	18
2.10. İZLEM	24
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	27
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

BMZ: Bazal membran zon

DİF: Direkt immunfloresan

FITC: Floresein izotiyosiyanat

İEN: İntraepidermal n6trofilik

İİF: İndirekt immunfloresan

KS: Kortikosteroid

MG: Myastenia Gravis

PF: Pemfigus Foliaseus

PNP: Paraneoplastik Pemfigus

PV: Pemfigus Vulgaris

SPD: Subkorneal p6st6ler dermetoz

TPMT: Tiyop6rin metiltransferaz

TABLULAR

Sayfa No

Tablo I: Pemfigus hastalarında lezyonların dağılımı	28
Tablo II: Endoskopik ve laboratuvar bulgular	28
Tablo III: Endoskopik PV bulgularının varlığı ile diğer bulguların Karşılaştırılması	31
Tablo IV: Özofagus DİF bulgularının varlığı ile diğer bulguların Karşılaştırılması	33
Tablo V: Özofagus ve deri DİF bulguları arasındaki ilişki	33
Tablo VI: Özofagus DİF bulguları ile İİF arasındaki ilişki	34

RESİMLER

Resim 1,2: DİF yöntemi ile deride IgG birikimi	29
Resim 3,4: DİF yöntemi ile deride C3 birikimi	29
Resim 5: Özofagusta mukoza soyulması	30
Resim 6: Özofagusta mukoza soyulması ve hiperemik alanlar	30
Resim 7,8: DİF yöntemi ile özofagusta IgG birikimi	32
Resim 9,10: DİF yöntemi ile özofagusta C3 birikimi	32

ÖZET

Pemfigus akantoliz sonucunda intraepidermal bül oluşumuyla karakterize bir hastalık grubudur. En sık görülen formu, pemfigus vulgaris (PV) deri ve müköz membranları etkiler ve hastaların yarısından fazlası oral lezyonlar ile başvururlar. Oral mukoza en sık etkilenen bölge olmakla birlikte çok katlı yassı epitel bulunan tüm vücut yüzeyleri farenks, larenks, özofagus, konjonktiva, vajinal, penil ve anal mukoza tutulabilir.

Pemfigus vulgarisli hastalarda özofagus tutulumunun sıklığını saptamak ve immunhistopatolojik olarak deri bulgularıyla karşılaştırmak amacıyla çalışmamızı planladık. Ocak 2004-Mart 2005 tarihleri arasında S.B.Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Büllü Hastalıklar Polikliniğine başvuran, klinik, histopatolojik ve immunfloresan bulgular ile pemfigus vulgaris tanısı almış 23 kadın 7 erkek hasta yaş, cinsiyet ve hastalığın klinik özellikleri açısından ayırım yapılmaksızın çalışmaya alındı. Toplam 20 hastada deri lezyonu(%66.7), 25 hastada (%83.3) oral mukoza lezyonu, 4 hastada(%13.8) genital mukoza lezyonu, 16 hastada ise mikst tutulum saptandı.

Hastaların tümünden, deri lezyonu olanların lezyon kenarından, olmayanların sırt bölgesinden direkt immunfloresan (DİF) inceleme için biyopsi örneği alındı. 28 hastada DİF pozitif 2 hastada negatif olarak saptandı.

Hastalardan İIF yöntem ile serumda antikor titrasyonlarının tespiti için DIF ile eş zamanlı olarak alınan 10'ar cc kan bekletilerek serumu ayrıldı. Hastaların 27'sinde (%90) İIF pozitif iken 3'ünde (%10) negatifi

Hastalara deri biopsisi ile eşzamanlı olarak özofagoskopik inceleme yapılarak özofagus proksimal, orta ve distal kıta incelendi. DİF inceleme için orta özofagustan 2 adet mukozal örnek alındı. 28 hastada özofagus mukozasında DİF pozitif olarak saptanırken 2 hastada negatif olarak saptandı. Özofagoskopi sırasında makroskopik olarak 9 hastada (%30) pemfigus vulgarisi destekleyen bulgu saptandı. Bu lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinin tamamında akantoliz ile birlikte suprabazal ayrışma izlendi ve PV histolojik bulguları ile uyumlu olarak değerlendirildi. Çalışmamızda GIS yakınması olmamasına karşın; endoskopik bulgu saptanan 4 hasta, özofagus DİF incelemesi pozitif saptanan 19 hasta mevcuttur.

Endoskopik PV bulgusu ile yutma güçlüğü, deri tutulumu, oral mukoza tutulumu, genital mukoza tutulumu, deri DİF pozitifliği,özofagus DİF pozitifliği, İIF pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Özofagus DİF pozitifliği ile deri DİF pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.

İNGİLİZCE ÖZET

Pemphigus is a group of diseases characterized by bul formation due to acantholysis. Its most common form is pemphigus vulgaris (PV), affects skin and mucous membranes and more than half of the patients apply with the complaints of oral lesions. While the oral mucosa is the most frequently affected area, all body cells with multilayered horizontal epithelia, pharynx, larynx, esophagus, conjunctiva, vaginal, penil and anal mucosa might be affected.

We scheduled our study to find the esophagus affection frequency in the patients suffering pemphigus vulgaris and compare the same with skin findings immunohistopathologically. 23 female and 7 male patients who applied to Ministry of Health Vakıf Gureba Research Hospital Dermatology clinics between January 2004 to March 2005, diagnosed as pemphigus vulgaris with clinical, histopathologic and immunofluorescent findings, were included in the study without making any distinction with regard to age, sex and clinical properties of the disease. In 20 patients, skin lesion (66.7%), in 25 patients, oral mucosa lesion (83.3%) and in 4 patients genital mucosa lesion (13.8%) and in 16 patients mixed affection was observed.

Biopsy samples were taken from the entire patients. It was taken from the lesion side, for the patients with skin lesion, while from the ones without a skin lesion, samples were taken from back for the purpose of direct immunofluorescent (DIF) examination. DIF was found positive in 28 patients and negative in 2 patients.

10 cc blood taken from each patient using IIF method for the purpose of determining the antibody titration in the serum was retained to separate the serum. In 27% of the patients (90%) IIF was positive, and 3 (10%) had IIF negative.

Simultaneously with the skin diagnosis, the patients were subjected to esophagoscopy examination and esophagus proximal, middle and distal parts were examined. For DIF examination, 2 mucosal samples were taken from the middle esophagus. While DIF was found positive in the esophagus mucose of the 28 patients. This was negative in 2 patients. During esophagoscopy, 9 patients (30%) revealed

findings that supported pemphigus vulgaris. In the entire biopsy samples taken from those lesions, suprabasal decomposition was observed along with the acantholysis. This was considered to be compliant with the PV histological findings. Although there was no GIS complaint in our study, there were 4 patients which gave endoscopic findings, and 19 patients with esophagus DIF examination found positive. As far as the relation between endoscopic PV finding and swallowing difficulty, skin affection, oral mucosa affection, genital mucosa affection, skin DIF positiveness, esophagus DIF positiveness, IIF positiveness are concerned, no statistically significant difference was observed. From the point of the relation between esophagus DIF positivity and skin positivity, this was found significantly high.

GİRİŞ VE AMAÇ

Pemfigus terimi histolojik olarak akantolize bağlı intraepidermal büllerle karakterize olan, deriyi ve müköz membranları etkileyen bir grup otoimmün hastalığı tanımlar (1). Pemfigus vulgaris (PV) pemfigus grubu hastalıkların en sık görülen klinik tipi olup, normal deri ve müköz membranlarda veya eritemli zeminde gevşek, kolay rüptüre olan büllerle karakterizedir. Büllöz lezyonlar olguların %60' ında ilk olarak oral mukozada görülür (2). Bununla birlikte orofarinks, larinks, özofagus, ürogenital ve rektal mukoza da tutulabilir (3).

Özofagus tutulumu olan PV olgusu az sayıda bildirilmiş olmakla birlikte, gerçek tutulum sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir. Odinofaji ve disfaji özofagus tutulumun en sık semptomlarıdır. Bununla birlikte özofagus tutulumu olan hastalar asemptomatik olabilirler. zofagiyal şikayetleri olmayan hastalara endoskopi çoğunlukla uygulanmadığı için birçok zofagiyal tutulumun tespit edilemediği düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan immunohistopatolojik çalışmalar özofagus tutulumunun önceki bildirilerden daha fazla olduğunu göstermektedir (4). Pemfigus vulgarisli hastaların endoskopik özofagus ve deri biyopsilerinde direkt immunfloresan bulgularını inceleyerek, zofagiyal lezyon sıklığını saptamak ve deri bulgularıyla karşılaştırmak amacıyla çalışma planlandı.

GENEL BİLGİLER

Pemfigus, skuamöz epitelin spesifik desmozomal proteinlerine karşı otoantikörlerin gelişmesi sonucu deri ve mukozalarda intraepitelyal vezikül ve büllerin ortaya çıkması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.

TARİHÇE

Pemfigus terimi, Yunanca sabun köpüğü veya su dolu kabarcık anlamına gelen “*pemphix*” kelimesinden köken almıştır. Pemfigus ilk kez 1791’de Wichmann tarafından kronik büllöz bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Lever 1953’te histopatolojik özelliklere, klinik bulgulara ve doğal seyrine dayanarak pemfigus vulgarisi (PV) büllöz pemfigoidden farklı bir hastalık olarak tanımlamıştır. Beutner ve Jordon tarafından 1964’te PV’li hastaların serumlarında keratinosit hücre yüzeyine karşı yönelmiş olan dolaşımdaki IgG’lerin keşfi, PV’nin deri ve mukozal membranlarda görülen dokuya spesifik bir otoimmün hastalık olduğunu ortaya koymuştur (1,5,6). Pemfigus otoantikörleri ile doku kültüründe ve neonatal sıçanlarda bül oluşturulması ile antikörlerin patogenetik rolü 1970 sonları ve 1980 başlarında kanıtlanmıştır (7). Pemfigusda dokudaki hedef antijenler ise 1980 ortaları ve sonlarında immunohistokimyasal çalışmalarla belirlenmiştir (8). Pemfigus antijeninin cDNA’sı izole edilerek pemfigusun bir anti-kadherin otoimmün hastalık olduğu 1990 başlarında gösterilmiştir (9).

EPİDEMİYOLOJİ

Pemfigus nadir görülen bir hastalık olup yıllık insidansı 100.000' de 0.5-3.2 olarak bildirilmiştir (1,8). Tüm etnik gruplarda ve ırklarda görülebilmekle birlikte özellikle Askenazi Yahudileri olmak üzere yahudilerde insidansı daha yüksektir. Her iki cinsi eşit oranda etkiler. Daha çok 4-6. dekatlarda görülebilmektedir (1,10).

Bazı HLA tiplerinin, özellikle HLA-DR4 ve HLA-A10' un pemfigus hastalarında yüksek sıklıkta görülmesi ve son yıllarda bildirilen ailesel olgular hastalığın zemininde immunogenetik bir predispozisyonun rolünü düşündürmektedir (10).

PATOGENEZ

Çok katlı skuamöz epitelde hücreler arası bağlantıyı sağlayan ana unsur desmozomlardır. Keratinositler arasında adezyonu sağlayan iki önemli hücresel yapı tanımlanmıştır, bunlar; adherens bileşkeler ve desmozomlardır. Adherens bileşkelerin büllöz hastalıkların patogenezinde yeri yoktur ancak desmozomal proteinler tüm intraepidermal büllü hastalıklarda oluşan otoantikörlerin hedefidirler. Desmozomlar, iki komşu hücrenin plazma membranının birbirine tutunduğu disk benzeri yapılardır ve keratin ara filamanların bağlandığı yoğun sitoplazmik bir tutunma plağı içerirler. Desmozomal plakların temel proteinleri desmoplakinlerdir. Plakta en fazla bulunan protein desmoplakin I' dir ve tüm epitelyal desmozomlarda bulunur. Desmoplakin II ise desmoplakin I geninin ürünü olup, dokularda sınırlı miktarda yer alır. Plak proteinlerinin en iyi bilinenlerinden biri de plakoglobindir.

Desmoglein ve desmokollinler ise desmozomal plaktan plazma membranına uzanan transmembran glikoproteinlerdir. Bu glikoproteinler, kadherin süpergen ailesinin (Ca⁺⁺ bağımlı hücre adezyon molekülleri) üyeleridirler ve desmozomal kadherinlerle aralarında oluşan homofilik etkileşim sayesinde adezyonu sağlarlar (11).

Desmoglein I başlıca epiderminin üst seviyelerinde ve daha az miktarda mukozada, desmoglein III ise sadece epiderminin bazal tabakasında ve özellikle mukoza epitelinde yoğun bir şekilde bulunmaktadır (2).

Pemfigusta bül, keratinositler arasında adezyonu sağlayan proteinlere karşı otoantikör gelişmesi sonucu ortaya çıkar (6). Desmoglein 1 ve 3'e karşı oluşan IgG otoantikörleri patojendir ve pemfigusta bül oluşumunda primer rol oynar.

Pemfigustaki Patojen Otoantikörler

Pemfigus patogenezinde en önemli yapıtaşı keratinosit yüzeylerine karşı oluşan IgG yapısındaki otoantikörlerdir. Serumda dolaşan bu otoantikörler, keratinositler arasındaki adezyonu bozarak bül oluşumuna neden olurlar. Pemfiguslu annelerin bebeklerinde plasentadan geçen maternal IgG'nin hastalığı oluşturabileceği gösterilmiştir (12). Maternal antikörler katabolize olduğunda hastalık geriler. Hastaların IgG fraksiyonları deri doku kültüründe kompleman ve inflamatuvar hücre olmasa da bül oluşturur.

Pemfigusta IgG, plazminojen aktivatörü açığa çıkararak doku kültüründe akantolize neden olur. Ancak IgG ile plazminojen aktivatörü baskılanmış farelerde, kontrol fareleri ile aynı derecede bül oluşturulduğu için plazminojen aktivatörün antikora bağlı bül oluşumunda kesinlikle gerekli olduğu söylenemez (13).

Pemfigus Antijenleri

Moleküler klonlama çalışmaları pemfigus antijenlerinin desmozomların desmoglein yapısında olduğunu belirlemiştir (14).

İmmunelektron mikroskopi PV ve pemfigus foliaceus (PF)'un her ikisinde desmozomal bileşelerde yeralan hücre yüzey antijenleri saptanmıştır (14,15).

Keratinosit kültürlerinden elde edilen örnekler üzerinde yapılan immunopresipitasyon ve immunblot çalışmaları PV antijeninin 130kD ağırlığında transmembran glikoproteini olan desmoglein-3 olduğunu, PF antijeninin 160-kDa ağırlığında transmembran glikoproteini olan desmoglein 1 olduğunu göstermiştir.

Pemfigus foliaceus antijenini kodlayan cDNA'nın moleküler klonlaması ile PV'deki antijen desmoglein 3 olarak tespit edilmiş ve ayrı bir gen tarafından kodlanan bir desmoglein izoformu da bulunmuştur. Tüm PV'li hastalar anti-desmoglein 3 antikörlerine sahiptir ve bir kısmı da ayrıca anti-desmoglein-1 antikörlerine sahiptir.

Baskın olarak müköz membranları tutulan PV'li hastalar sadece anti-desmoglein 3 antikoruyla sahip olmaya eğilimlidirler. Mukokutanöz tutulumla seyreden hastalıklar da sıklıkla anti-desmoglein 3 ve anti-desmoglein 1 antikorumun her ikisine de sahip olma eğilimindedirler

Desmoglein 1 ve 3 kadherin süpergen ailesinin sıkı ilişkide olan üyeleridir. Bu ailenin üyelerinin transmembran yerleşimli, kalsiyum bağımlı ve hemofilik özellikli hücre adezyon molekülleri olduğu gösterilmiştir. Desmogleinler de desmozomlar üzerinde benzer özelliklere sahiptirler.

Asetilkolin reseptörü gibi hücre yüzey moleküllerinin adezyonu kuvvetlendirici etkileri gösterilmiş olmasına rağmen pemfigus patofizyolojisine direkt etkileri tartışmalıdır (15)

Paraneoplastik pemfigusta ise oluşan antikolar desmozomların hem intrasellüler hem de ekstrasellüler alanlarında ve bazal membran zonunun hemidesmozomlarında birikir. İmmunblot yöntemi kullanılarak paraneoplastik pemfigusa ait dört protein kompleksi saptanmıştır. Bunlar; desmoplakin I (250 kDa glikoprotein), BPAG1 (230 kDa glikoprotein), envoplakin (210 kDa glikoprotein) ve periplakin'dir (190 kDa glikoprotein) IgA pemfigusun antijenleri ise desmokollin I (115 kDa) ve desmokollin II' (105 kDa) dir (15,16).

Patofizyoloji

Pemfigusta otoantikor üretimine neden olan uyarı belirlenememiş olmakla birlikte, yapılan çeşitli çalışmalarda pemfigus antikorumun patogeneze rol oynadığı gösterilmiş ve antikor titrasyonu ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (16). Keratinosit yüzeyine bağlanan anti-desmoglein otoantikorumun hücreler arası adezyon kaybını oluşturma mekanizmaları henüz anlaşılammıştır (16).

Adezyon Kaybını Oluşturan Muhtemel mekanizmalar:

- Plazminojen aktivatör gibi proteazların indüklenmesi (17,18,19).
- Hücre içi kalsiyumun gelip geçici artışı ile antikor yoluyla iletilen sinyalizasyondaki değişiklikler (17,20).
- Fosfolipaz C; adezyon kaybına yol açan transmembran sinyalizasyonunda rol alması (17,21).

- Organ spesifik otoimmün yanıt esnasında sitotoksik hücrelerin keratinositlerde apoptozu indüklemesi (17,21).
- Pemfigus vulgariste hedefin desmoglein olmaması olasılığı (aynı molekül ağırlıkta başka tanımlanmayan bir molekül) ve otoantikörlerin asetilkolin resptörlerine bağlanarak adezyon kaybına yol açması (20,22).

Pemfigus vulgarisli ve PF'li hastalardan elde edilen otoantikörler patojeniktir. Neonatal PV'nin görülmesi maternal IgG'nin plasentayı geçerek hastalık oluşturabildiğini gösterir. Bununla birlikte neonatal PF çok seyrektilir.

Neonatal PV IgG'nin fetusa pasif geçişiyle oluşur. Pasif transfer ile ilgili yapılan benzer çalışmalar PV ve PF otoantikörlerinin organ kültüründeki deriye eklendiğinde, epidermisin sırasıyla suprabazal ve granüler tabakalarında akantoliz oluşturduğunu göstermiştir. Bu sistemdeki antikora bağlı oluşan akantolizin kompleman ve inflamatuvar hücre katılımı olmadan gerçekleştiği gösterilmiştir (1,7,23).

Yapılan ileri çalışmalar desmoglein 1 ve 3'e karşı oluşan antikörlerin pemfigus patolojisinde etken olduğunu göstermiştir. Yenidoğan farelere PV'li hastaların serumundan elde edilmiş olan desmoglein 3'e karşı yönlenmiş IgG enjekte edildiğinde PV'nin tipik histolojik bulgusu olan suprabazal akantoliz oluştuğu gözlenmiştir (1,23).

Pemfigusda büllerin desmogleinlerin inaktivasyonu ile oluştuğuna dair bir başka kanıt da büllöz impetigo ve stafilokokal haşlanmış deri sendromuna sebep olan *S.aureus* tarafından salgılanan eksfoliyatif toksin ile ilgili çalışmalardır. Eksfoliyatif toksin desmoglein 1'i parçalar ve PF'de görülen büllerin aynısı oluşur (1,23).

Anormal immün cevap ve immün cevap genleri

Populasyona göre PV'li hastaların belirli Klas II MHC antijenlerine daha yüksek oranda sahip oldukları gösterilmiştir. Pemfigus vulgarisli olan Askenazi Yahudileri'nde HLA-DR4 haplotiplerinin predominant olduğu gösterilirken; PV'ye sahip olan diğer etnik gruplarda DQ-1 allelinin daha sık olduğu görülmüştür.

Hastalıkla ilişkili bulunan MHC II antijenleri desmoglein peptidlerinin T hücrelerine sunulmasına izin verirler. Bu hipotez ile uyumlu olarak desmoglein 3'ün yapısında yer alan bazı antijenlerin T hücrelerini stimüle ettiği görülmüştür. Diğer

çalışmalar pemfigusta immun cevabın belirli desmoglein peptidlerine ve antijen sunan molekülleri kodlayan immun cevap genleri ile sınırlı olduğunu doğrulamıştır. Bu çalışmalar belirli toplumların immun cevap genlerinin farklılıklarından dolayı PV'e daha yatkın olduklarını göstermiştir (24-27).

ETYOLOJİ

Pemfigusta, bir veya birden fazla eksojen faktörle tetiklenen veya alevlenen bir genetik yatkınlıktan söz edebiliriz.

Genetik Yatkınlık

Pemfigusun bazı HLA haplotipleriyle (HLA-A10, DR-4, DR-6) birlikte olması, ailesel olguların varlığı ve birinci derece akrabalarda görülen yüksek pemfigus antikor titreleri hastalığa genetik bir yatkınlığın olduğunu düşündürmektedir (28-35).

Endojen ve eksojen faktörler

Pemfigusun ortaya çıkmasında veya tetiklenmesinde rol aldığı düşünülen ajanlar arasında şu faktörler bulunur :

1.Pestisidler; organokloridler, organofosfatlar (36).

2.Maligniteler: Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, Castleman hastalığı gibi lenfoproliferatif hastalıklar (37).

3.İlaçlar:

- Sulfidril grubu içeren ilaçlar; penisilamin, kaptopril, altın, tiamazol, tiopronin, merkaptopropionilglisin, busilamin, penisilin ve proksikam
- Fenol grubu içeren ilaçlar; sefadroksil, rifampin, levadopa, aspirin, eroin ve pentaklorofenol ve fenol ve tiyol bileşimi olan piritinol ve 5-tiopridoksin gibi ilaçlar
- Tiyol veya fenol olmayan ilaçlar; kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, NSAII ilaçlar, dipiron ve glibenklamid (38).

4.Hormonlar: Hamilelikte alevlenme, hamilelikte veya postnatal indüklenen herpes gestasyones hormonal etyolojiyi düşündürmektedir (39)

5.İnfeksiyonlar: HSV, EBV, CMV, HHV-8, *S.aureus* (40)

6.Yiyecekler:

- *Alyum grup sebzeler:* sarımsak, soğan, pırasa ve mantar
- *Fenol içeren bitkiler:* mango, manyok, kaju
- *Katkı maddesi içeren fenolik bileşikler* (41)

7.UV radyasyon (30)

KLİNİK

Pemfigus'un klinik beş tipi tanımlanmıştır. Bunlar pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, ilaca bağlı pemfigus, IgA pemfigusu ve paraneoplastik pemfigustur. Pemfigus vejetans PV'nin, pemfigus eritematozus ve fogo selvagem ise PF'un alt formu olarak tanımlanmıştır (10).

Pemfigus Vulgaris

Pemfigus vulgaris en sık görülen klinik tiptir. Pemfigus vulgaris birçok şekilde başlayabildiği gibi en sık olarak olguların %50-70' inde oral mukozada ağırlı erozyonlarla başlar. Lezyonlar tüm oral kaviteyi tutabilmekle birlikte en sık bukkal, palatin ve gingival mukozada görülür. Oral mukozanın yanı sıra farinks, larinks, özofagus, konjunktiva, üretra, serviks ve anal mukoza gibi tüm skuamöz epitelli mukozal yüzeyler tutulabilir (5). Oral mukoza lezyonları deri belirtilerinin başlamasından yaklaşık 5 ay önce hastalığın tek belirtisi olabilir. İkinci sıklıkta kasıklar, saçlı deri, yüz, boyun ve genital bölgeler tutulur (5,6,11).

PV'nin tipik lezyonu normal görünümlü veya nadiren eritemli deri veya mukoza üzerinde gelişen ince duvarlı, gevşek bül veya veziküldür. Bu vezikül veya büller deride kolayca açılırlar, bu nedenle deri lezyonlarının çoğu yaygın erozyonlar şeklindedir. Erozyonlar sikatris bırakmadan iyileşirler ancak postinflamatuvar hiperpigmentasyon kalabilir. Oral kavite lezyonları da çok yüzeysel olduklarından kolayca rüptüre olarak

ağrılı, birleşmeye meyilli ülserlere dönüşürler. Hastalar ağrı nedeniyle beslenemez ve oral bakımlarını yerine getiremezler (1,42). Bülün kenarına veya normal görünümlü deriye basınç uygulanmasının epidermisin ayrılmasına neden olması anlamına gelen Nikolsky bulgusu mevcuttur. Nikolsky bulgusu pemfigus için karakteristiktir ancak diagnostik değildir (5).

Pemfigus Vegetans

Pemfigus vegetans özellikle aksilla, kasıklar, fleksural bölgeler ve oral kaviteyi tutan ve oldukça nadir görülen pemfigus vulgaris varyantıdır (10). Neumann ve Hallopeau olmak üzere iki klinik tipi vardır.

Neumann tipinde, PV'nin erode lezyonları üzerinde hipertrofik granülasyon dokusu ve vejetasyon gelişir. Hastaların bir çoğunda mukozal tutulum vardır. PV'ye göre biraz daha erken yaşta ortaya çıkar.

Hallopeau tipi ise püstüllerle başlar ve hızla vejetasyonlara dönüşür, bül görülmez. Neumann tipinin aksine PV'nin erode lezyonları üzerinde gelişmezler. Oral mukoza tutulumu daha nadirdir (43).

Pemfigus Foliaseus

Pemfigus foliaseus klinik olarak eritematöz zeminde skuam ve krutla kaplı erozyonlarla karakterizedir. Yüz, saçlı deri, göğüs ve sırt gibi seboreik bölgeler hastalığın başlangıç yerleridir (5). İlk lezyonlar geniş düz büller şeklinde olup kolayca rüptüre olduklarından çoğunlukla saptanamazlar. Hastalık yıllarca lokalize kalabildiği gibi hızla yayılarak ekfoliyatif eritrodermaya dönüşebilir. Oral mukoza tutulumu nadirdir, Nikolsky bulgusu genellikle pozitifdir. Fogo selvagem (endemik pemfigus), PF'nin Güney Amerika'nın kırsal bölgelerinde görülen bir formudur (1).

Pemfigus Eritematozus (Senear-Usher Sendromu)

Senear-Usher Sendromu olarak da anılan pemfigus eritematozus, PF'un lokalize formudur. Tipik olarak yüzde kelebek şeklinde, eritemli skuamli plaklar şeklinde seyredir. Saçlı deri ve diğer seboreik bölgeleri de tutabilir. Yıllarca lokalize kalabilir

veya generalize PF'ye dönüşebilir. Pemfigusun yanı sıra lupus eritematosus'un da bazı klinik, immunfloresan ve serolojik özelliklerini bir arada taşıdığı düşünülmektedir. Oral mukoza tutulumu nadirdir. Hastalarda keratinosit hücre yüzeyine yönelik antikörlerin yanında dolaşan antinükleer antikörler da bulunabilir (1,42).

Pemfigus Herpetiformis

Pemfigus herpetiformis, dermatitis herpetiformisin klinik özellikleri ile PV'in mikroskopik ve immunopatolojik özelliklerini içerir (2). Klinik herpetiform yerleşimli, anüler eritematöz plaklar ve veziküllerle karakterizedir. Mukozalar nadiren tutulur (10).

Paraneoplastik Pemfigus

Son yıllarda tanımlanan paraneoplastik pemfigus (PNP) klinik, histolojik ve immunopatolojik olarak ayrı bir pemfigus formudur (43). Bir neoplazmaya (sıklıkla lösemi veya lenfoma). eşlik eden yaygın mukokutanöz erozyonlarla karakterizedir. Birlikteliği bildirilen diğer neoplazmalar arasında Waldenström makroglobulinemisi, sarkomlar, timoma ve Castleman hastalığı bulunur (1).

Oral ve konjunktiva mukozasında ortaya çıkan ağrılı erozyonlar ve polimorfik görünümde eritemli zeminde büller, erozyonlar, makül ve papüller görülebilir. Bazı olgularda eritema multiformedeki gibi hedef şeklinde merkezinde büll bulunan belirtiler ortaya çıkar. Histopatolojisinde pemfigus vulgariste görülen suprabazal akantolizisin yanında, eritema multiforme için karakteristik bazal hücre vakuolasyonu, lenfositik eksositoz ve diskeratotik keratinositler görülür (1,37,44).

IgA Pemfigusu

Yeni tanımlanan bir pemfigus formudur. Tipik IgG pemfigusundan farklı olarak dokuya bağlanan ve dolaşan IgA antikörleri ile karakterizedir. İntraepidermal nötrofilik (İEN) ve subkorneal püstüler dermatoz (SPD) olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Her iki tipteki hastalar klinik olarak eritemli veya normal deride gevşek veziküller veya püstüllerle karakterizedir. Püstüller merkezde krutla birlikte anüler veya sirsine bir patern oluşturacak şekilde birleşme eğilimindedir. Lezyonlar daha çok gövde ve

proksimal ekstremitelere görülmekle birlikte, saçlı deri ve fleksural bölgelerde de yerleşebilir. Kaşıntılı vezikülopüstüler lezyonlar, mukozalar ve palmoplantar bölgelerde görülmez (45).

İlaça Bağlı Pemfigus

Çeşitli ilaçların kullanılmasıyla ilişkili oluşan sporadik pemfigus olguları bildirilmiş olmasına rağmen penisilamin ve kaptopril ile birlikteliği daha sıktır. Penisilamin kullananlardaki pemfigus ortaya çıkma oranı %7'dir (1).

Deri lezyonları PV'den çok PF'un tipik lezyonlarına benzer. En erken bulgu spesifik olmayan morbiliform veya ürtikaryal bir erüpsiyondur. Penisilamin ve kaptoprilin her ikisi de desmoglein 1 ve 3'deki sülfidril grupları ile etkileşen sülfidril yapısı içermektedir. Bu adezyon molekülleri ile etkileşerek pemfigus oluşmasına ve daha büyük olasılıkla onların daha antijenik olmalarına sebep olarak hastalık oluştururlar. Bu iki ilaç dışında piritinol, tiopronin, penisilin, rifampin, pirazinolonlar, beta-blokerler, progesteron ve eroine de pemfigus oluşabildiği bildirilmiştir. Hastaların çoğu ilaç kesildiğinde remisyona girer (1,46,47).

Neonatal Pemfigus

Pemfigus vulgarisli anneden doğan bebekler klinik, histolojik ve immunopatolojik olarak pemfigusun belirtilerini ortaya koyarlar. Bulgular çok az düzeyden çok yaygın hastalık görüntüsüne kadar değişebilir. Anneden gelen maternal antikolar katabolize edilene kadar hastalığın bulguları devam eder. Pemfigus foliaseuslu annelerin antikoları da çocuğa geçer fakat yukarıda ifade edildiği gibi neonatal PF nadiren ortaya çıkar. Neonatal pemfigus, erişkinlerdeki otoimmün hastalıkların benzeri olan ve çocuklukta görülen PV ve PF'den ayırt edilmelidir (12).

Pemfigusla birlikte görülen hastalıklar

Myastenia gravis (MG) ve/veya timoma, PV ve PF ile ilişkili hastalıklardır. Myastenia gravis'in ve pemfigusun seyri birbirinden bağımsız olarak görülmektedir. Timus anormallikleri pemfigus olulmndan önce veya sonrasında ortaya çıkabilir. Timik anormallikler benign veya malign timomayı ya da timus hiperplazisini

içermektedir. Timusun irradasyonu veya timektomi MG için yararlı olmakla beraber pemfigusun aktivitesini azaltmaz. Pemfigus vulgarisli ve PF'li hastalarda timoma ve MG'ye rastlanması sık değildir (1).

HİSTOPATOLOJİ

Pemfigusun tüm tiplerinde en karakteristik özellik, interselüler köprülerin kaybı sonucu epidermal hücrelerin birbirinden ayrılması ile oluşan akantolizdir. Ardından ayrışma, daha sonra da bül gelişir. Bül kavitesinde akantolitik hücreler görülebilir.

Pemfigus Vulgaris

Akantoliz ve suprabazal bül oluşumu en karakteristik özelliğdir. Bülün tavanını skuamöz keratinositler, bül tabanını ise bazal keratinositler oluşturur. Bazal keratinositler bazal membran ile olan bağlantılarını korurlarsa da komşu bazal hücrelerle bağlantılarını kaybettiklerinden, “mezar taşı” görünümü diye tanımlanan bir dizilim gösterirler. Bül kavitesinde serbest dolanan akantolitik hücreler görülür. Akantolitik hücreler interselüler köprü içermez, koyu boyanan büyük nükleusları hafif boyalı bir halo ile çevrilidir (1,48).

Pemfigus Vegetans

Pemfigus vejetansta akantoliz ve suprabazal bül oluşumuna ek olarak eozinofillerden zengin intraepidermal abseler, hiperkeratoz, akantoz ve papillomatoz görülür (1). Neumann tipinin erken lezyonlarındaki değişiklikler PV ile özdeşdir, Hallopeau tipinin oral püstüller lezyonları akantolizis ve epidermal hücrelerde dejenerasyon gösterir (6). Tanısal bulgu eozinofil içeren intraepidermal abselerin epidermal hücrelerin birçok tabakasında dizilim göstermesidir (48).

Pemfigus Foliaceus

Epidermin alt tabakaları normal olup ayrışma stratum granulozum içerisinde veya subkorneal tabakada görülür. Stratum granulozum içerisinde diskeratotik hücreler

görülebılır. Erken lezyonlarda eozinofilik spongiöz görülebilir (10). Eskimiş lezyonlarda ise akantoz, parakeratoz, hiperkeratoz olabilir (1).

Pemfigus Eritematozus

Pemfigus foliaseusta da görülen superfisyel akantoliz'e ek olarak bazal tabakada vakuoler dejenerasyon ve kalın bazal membran zonunda lenfositik perivasküler infiltrat bulunur (1,2).

Pemfigus Herpetiformis

Biyopsi bulguları lezyonun yaşına göre oldukça değişkendir. Bazı lezyonlarda eozinofil veya nötrofil içeren akantolitik büller görülürken, bazılarında sadece eozinofilik spongiöz görülebilir (2).

IgA Pemfigusu

İntraepidermal vezikül veya püstül görünümü karakteristik histolojik bulgudur. Püstül içeriğinde baskın hücreler nötrofillerdir. Akantoliz görülebilir. IgA pemfigusu intraepidermal püstülün seviyesine göre iki subtipe ayrılır. Subkorneal püstüller dermatoz tipinde püstüller subkorneal yerleşimli iken, intraepidermal nötrofilik tipte suprabazal veya epidermisin tümünde yerleşebilirler (10).

Paraneoplastik Pemfigus

Paraneoplastik pemfigusun histopatolojik özellikleri PV, eritema multiforme ve liken planus kombinasyonu şeklindedir. Suprabazal akantolizis, bazal hücrelerde vakuolizasyon, diskeratotitik keratinositler, likenoid infiltrasyon ve lenfositik eksositoz en belirgin histolojik bulgulardır. Ek olarak bazal hücre dejenerasyonu, üst dermiste bant tarzında lenfositik infiltrat görülebilir (10).

İlaca Bağlı Pemfigus

Erken dönem lezyonlarda bulgular nonspesifiktir. Eski lezyonlar ise PV veya PF'a benzerdir. Eozinofilik spongiöz görülebilir (49).

TANI

Perifere yayılma eğilimi gösteren gevşek büller ve oral erozyonlar pemfigus vulgarisi, özellikle intertriginöz bölgelerde püstül veya bülün ardından verrüköz vejetasyonların oluşumu pemfigus vejetansı, yüz, boyun ve üst gövdede görülen kolay rüptüre olan büller pemfigus foliaseusu, yüzde kelebek kanadı dağılım pemfigus eritematozusu, ilaç alımı sonrası görülen büllöz lezyonlar ilaca bağlı pemfigusu, ağrılı mukozal erozyonlarla birlikte polimorf deri erupsiyonu PNP'yi düşündürmelidir. Tanı tipik histopatolojik bulgular, direkt immunfloresan ve indirekt immunfloresan bulgularla konulur. Bu yöntemlerin yanı sıra immunoenzimatik yöntemler ve immunoblotting yöntemleri de kesin tanıya ulaştırılan etkili ancak pahalı yöntemlerdir (6). Bül zemininden alınan materyelin mikroskop altında incelenerek akantolitik hücrelerin tespitine dayanan Tzanck'ın sitodiyagnostik testi, pemfigus teşhisinde süratli bir yöntemdir (43).

İmmunfloresan yöntemler

Pemfigus grubu hastalıklar keratinosit hücre yüzeyine karşı olan antikörlerin tespiti ile daha iyi anlaşılmıştır. Pemfiguslu hastanın doku ve serumunda skuamöz interselüler ara maddeye karşı gelişen spesifik antikörlerinin saptanması kesin tanı için gereklidir. İmmunfloresan yöntemler günümüzde immünobüllöz hastalıkların en önemli tanı yöntemlerinden biridir (50).

1.Direkt immunfloresan

Direkt immunfloresan (DİF), doğrudan dokuda biriken antikörlerin varlığını gösterir. Bu amaçla immünobüllöz hastalıklarda deri veya mukoza biyopsileri kullanılır.

Genel kural olarak lezyonlu bölgeden alınan biyopsilerde immünoreaktanlar tüketilmiş veya oluşan bül nedeni ile dokunun yapısı değişmiş olabileceğinden sonuç genellikle tatmin edici değildir. Bu nedenle deri örneği bülün kenarındaki inflamasyonsuz, sağlam görünümlü alandan alınır (49,51).

İyi sonuç için biyopsi materyalinin serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez içerisinde laboratuara taşınmalı ve 2 saat içerisinde DIF çalışması yapılmalıdır. Doku sıvı azot ile dondurularak -40°C’de aylarca, Michel solüsyonunda (tampon içerisinde amonyum sülfat) ise 6 ay süre ile saklanabilir. Michel solüsyonu içerisinde bekletilen dokulardan kesit alınmadan önce fosfatla tamponlanmış solüsyon (PBS) ile yıkanması gereklidir (44).

Kesit işleminden önce dokular gömme solüsyonu içerisine gömülerek tekrar dondurulur. Daha sonra dondurulan dokular kryotom ile 4-6 µm kalınlığında kesilerek lamlara yerleştirilir. Kurutulduktan sonra floresein izotiyosiyanat (FITC) ile işaretlenmiş antihuman immunoglobulinler ile 30 dakika oda sıcaklığında ve nemli bir ortamda inkübe edilir. Rutinde IgG, IgM, IgA, fibrinojen ve kompleman C₃ komponentinin antiserumları çalışılır. Koyun, keçi ve tavşan gibi hayvanlardan elde edilen ve fluoresein ile bağlanan antikorlar PBS ile değişik dilüsyonlarda seyreltilerek kullanılırlar. Kesitler enkübasyonun ardından PBS ile 30 dakika yıkanır, tekrar kurutulur ve %90’lık gliserin ile kapatılarak floresan mikroskopunda incelenir (44).

DIF bulguları; depolanmanın nerede olduğuna, depolanan immunoglobulin sınıfı veya immunoreaktanın tipine, immunoreaktanların sayısına, ana bölge dışında depolanmanın olduğu alanlardaki boyanma paternine göre değerlendirilir (17,51).

2. İndirekt immunfloresan

İndirekt immunfloresan (İİF), serumda dolanan antikorların saptanması için kullanılır. Antikoagülan kullanılmadan 10 cc kan bir tüpe alınır ve santrifüj edilerek serumu ayrılır. Bu serumdan PBS ile 1/10’dan başlayarak seri dilüsyonlar hazırlanır. Substrat olarak kullanılacak dokudan 4 µm kalınlığında kriyo kesitler yapılarak lam üzerine alınır. Kesitler kurutulduktan sonra hazırlanan seri dilüsyonlar sıra ile damlatılır ve nemli bir ortamda 30 dakika enkübe edilir. Enkübasyon tamamlandıktan sonra PBS ile 30 dakika boyunca yıkanır ve kurutulur. İkinci aşamada fluoresein işaretli antihuman immunoglobulinler ile 30 dakika enkübe edilir. Enkübasyondan sonra 30 dakika boyunca yıkanır ve kurutulur. En son olarak tamponlanmış gliserin damlatılıp lamelle

kapatılarak floresan mikroskopta incelenir. İdeal olarak serum örnekleri birkaç saat içerisinde kullanılmalıdır.

Değerlendirme; dolanan antikorların sınıfına, bağlanma yerine, boyanma paternine göre yapılır (51).

Yüksek serum titrasyonları hastalık için kesin göstergedir. Hedef antijenlerin zayıf olması durumunda, teknik hata sonucunda ve hastalığın çok aktif olduğu dönemde antijenlerin dolaşımdaki tüm antikorları bağlaması nedeni (prozon) ile dolanan antikorlar saptanamayabilirler. Normal insanlarda düşük serum titrasyonlarının bulunabilmesi ve akrabalarında otoimmün hastalığı olanlarda pozitif sonuçların alınabilmesi gibi durumlar yanıltıcı olabilir. Bu nedenle sonuçların yorumlanması kişinin öyküsü, yaşı ve birlikte taşıdığı hastalıklar göz önüne alınarak yapılmalıdır. Ayrıca her çalışmada negatif ve pozitif kontroller de olmalıdır (17).

Pemfigusta immunfloresan testler

Pemfigus vulgaris: DİF yöntemi pemfigus düşünülen tüm hastalara uygulanmalıdır. Pemfigus tanısında altın standart olan DİF pemfigus için güvenilir ve sensitif bir yöntemdir. Özellikle oral pemfigus tanısında en sensitif yöntem olup yalancı pozitiflik görülmez, İİF'den daha önce pozitifleşir ve tanısal değeri İİF'e göre daha yüksektir. İntersellüler alanda IgG depolanması tüm olgularda saptanır. Genellikle buna C3 depolanması da eşlik eder (IgA ve IgM daha az). Tüm epidermis boyunca keratinositlerin çevresinde kesintisiz bir depolanma söz konusudur (balık ağı görünümü). İntersellüler alanda IgG'nin görülmediği durumlarda tek başına C₃ depolanmasının görülmesi pemfigus tanısı için yeterli değildir (45).

Floresan paterni tüm pemfigus formlarında idantik olmakla birlikte bir kısım PV olgusunda suprabazal, bir kısım PF olgusunda ise üst epidermal depolanma daha yoğun olabilir. Depolanma bu iki bölgenin birisine sınırlı değilse tanı herhangi bir form belirtmeksizin pemfigustur.

İİF'de dolanan IgG antikorları %80-%90 olguda saptanabilir. Sensitivitesi doğrudan kullanılan substrata bağlı olup yalancı pozitiflik (yanıklar, toksik epidermal nekrozis, penisilin alerjisi, vs.) görülebilir. Antikor titrasyonları genellikle klinik

aktivite ile korelasyon gösterebilirlerse de hastalığın şiddetini yansıtmaması bakımından güvenilir değildir (48).

Pemfigus Vegetans DİF ve İİF bulguları PV ile idantiktir. Paraneoplastik Pemfigus DİF’de intersellüler alanda IgG (C3 de eşlik edebilir) ve bazal membran zonunda (BMZ) lineer IgG ve/veya C3 depolanması gözlenir. Olguların % 75’inde İİF’de sıçan mesanesi epiteline karşı dolanan antikolar saptanır. Pemfigus foliaceusda DİF olguların tümünde intersellüler alanda IgG depolanması ile karakterizedir. Genellikle C3 depolanması, daha az oranda da IgA ve IgM depolanması eşlik edebilir. İndirekt immunfloresanda %80-90 olguda dolanan IgG antikoları saptanabilir (51).

Pemfigus eritematozusta DİF bulguları paraneoplastik pemfigus ile benzerlik gösterir. Yani intersellüler alanda IgG ve genellikle C3, buna eşlik eden BMZ’ de lineer IgG ve/veya C3 gözlenir. Olguların %80’inde lupus bant testi pozitifdir. İİF’ de % 80 olguda dolanan IgG antikoları saptanır. IgA Pemfigusunda DİF’de %50 olguda intersellüler IgA depolanması gözlenir.

Bazı çalışmalarda DIF yönteminin pemfigustaki diagnostik öneminin yanı sıra pemfigusun immunolojik aktivitesinin ve pemfigusta tedavi takibinin bir indikatörü olduğu belirtilmektedir (51).

AYIRICI TANI

Ağız içi lezyonları, büllöz pemfigoid, erozif liken planus, sikatrisyel pemfigoid, lupus eritematozus, eritema multiforme, sistemik vaskülit, el-ayak-ağız hastalığı, Behçet hastalığı, nekrotizan jinjivostomatit, rekürren aftöz stomatit, akut herpetik stomatit ile karıştırılabilir. Pemfigus foliaceus deri lezyonları diskoid lupus eritematozus ve seboreik dermatitle karışabilir. Histopatoloji ayırıcı tanı için gereklidir. Büllöz pemfigoidle klinik ve histopatolojik ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Akut eritema multiforme kısa süren bir hastalıktır ve yaklaşık 3 haftada iyileşir. Klinik ve histopatolojik olarak kolayca ayırt edilebilir. Pemfigus foliaceus fasyal ve üst gövde kısmına lokalize olduğunda ve erozyon yerine skuam ve krutlarla prezente olduğunda seboreik dermatitle karışabilir. Paraneoplastik pemfigusun başlıca ayırıcı tanısı eritema multiforme ile

yapılmalıdır. Pemfigus eritematozus, klinik olarak sistemik lupus eritematozusla karışabilir (1,46).

TEDAVİ VE PROGNOZ

Pemfigus halen belirli bir morbidite ve mortaliteye sahip olan bir hastalık olmakla beraber, glukokortikoidin bu hastalarda sistemik olarak kullanılmaya başlanması prognozu oldukça düzeltmiştir. Ölüm sebebi genelde araya giren enfeksiyonlardır ve immunsupresif tedavi bu durumu kolaylaştırır. Glukokortikoid ve immunsupresif tedavi altında 4-10 yıl arası takip edilen PV'li hastaların mortalitesi (hastalıktan veya tedavi yüzünden) %10 civarı ve altında tespit edilmiştir. Pemfigus foliaseuslu hastalarda bu oran büyük olasılıkla daha düşük seviyededir (52).

Genel olarak PV'yi ortaya çıktığı dönemde fazla yayılmadan kontrol altına almanın doğru olduğu düşünülmektedir. Geç dönemdeki yaygın hastalığı kontrol altına almak daha zordur ve tedavi geciktikçe mortalite riski artar.

Pemfigus foliaseus yıllarca lokalize kalabilir ve sistemik tedavi olmadan da iyileşebilir. Hastalık aktifleşir ve yaygınlaşırsa PV'deki tedavi yaklaşımı uygulanır. Sistemik glukokortikoid kullanımı ve özellikle prednizon pemfigus tedavisinde esas öğedir. Önceleri başlangıçta yüksek doz prednizon kullanılması önerilmekteyken artık günümüzde orta ve düşük doz steroid kullanımını önerilmektedir. Bu tip yaklaşımın daha az komplikasyona sebep olduğu ve mortalite oranını azalttığı kabul edilmektedir (52,53).

Tedavi Yaklaşımında Genel Prensipler:

Tedavinin ilk amacı remisyonu sağlamaktır. Daha sonra hastalığı kontrol altında tutarak yan etkileri en aza indiren ilaç dozlarında belli bir süre idame tedaviye devam edilir. İdame tedavi sırasında görülebilen nadir ve az sayıda büller doz yükseltmeyi gerektirmez (52,53).

Tedavi seçimi pemfigusun tipi, hastanın yaşı, lezyonların şiddeti ve yaygınlığı ile progresyon hızına bağlıdır. Çoğu hastada, en etkili tedavi seçeneği sistemik kortikosteroidlerdir (KS). Adjuvan ilaçlar, steroidler ile kombine edilebilir. Böylece

idame KS dozu azaltılarak KS yan etkileri de azaltılmış olur. Pemfigus vulgariste adjuvan ilaçların yararını ortaya koyan prospektif, kontrollü çalışmalar yoktur. Genellikle adjuvan ilaçların etkilerinin ortaya çıkma süresi KS'lere göre oldukça geçtir bu yüzden nadiren PV tedavisinde tek başlarına kullanılırlar (54).

I. Kortikosteroid tedavisi

a. Sistemik Kortikosteroidler

Oral kortikosteroidler:

PV tedavisinde bilinen en etkili ilaçlardır. Klinik iyileşme KS'e başladıktan sonra birkaç gün içinde görülür. Ortalama 2-3 haftada vezikül-bül çıkışı durur ve remisyon 6-8 haftada olur. KS tedavisiyle IIF titreleri de klinik iyileşmeyi takiben düşmeye başlar.

PV tedavisi için optimum KS doz şeması bilinmemektedir ve mevcut şemalarda daha çok deneysel ve pratik deneyimlere dayanır. Remisyon sağlandıktan sonra KS dozu düşürülmeye başlanmalıdır. Genellikle önerilen yöntem: 100 mg/gün'den düşük dozda prednizolon ile tedaviye başlanması, 5-7 gün içinde yanıt alınırsa tam remisyona (6-8 hafta) dek devam edilmesi, daha sonra haftada bir veya 15 günde bir %50 oranında düşülmesidir. Doz azaltmada haftada 5-10 mg ya da alternatif gün tedavisine göre dikkatle düşülmesi de önerilmektedir. Genellikle 5-15 mg/gün dozunda idame tedavisi uygulanmaktadır. Başlangıç dozundaki prednizolon ile 1 hafta içinde yanıt alınamazsa dozda 0.25-0.5 mg/kg/gün'lük bir artış yapılması, doz artışına yanıt alınamadığı takdirde öncelikle infeksiyonun ekarte edilmesi, infeksiyon ekarte edildiği halde doz artışına yanıt alınamamışsa pulse kortikoid veya ek tedavi olarak immunsupresif, immunmodülatör veya antiinflamatuvar ajanların ilavesi uygun olacaktır (54,55).

Pulse intravenöz kortikosteroidler:

Aralıklı olarak yüksek doz intravenöz KS uygulamasıdır. Genellikle metilprednizolon (250-1000 mg) veya eşdeğer dozlarda deksametazon 1-5 gün üst üste verilir. Bu tedavinin amacı, konvansiyonel oral tedaviye göre daha hızlı ve etkili hastalık kontrolü sağlamaktır. Böylece uzun süreli idame KS dozları ve yan etkileri

azaltılmış olur. Pulse KS ciddi ve dirençli PV’de özellikle yüksek oral dozlara yanıt yoksa remisyona sağlanmasında kullanılabilir (54).

b. Lokal Kortikosteroidler

Hafif pemfigus olgularında güçlü topikal KS’lerin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Sistemik otoimmün bir hastalık olan pemfigusta dolaşan otoantikorlar deriye bağlandığı sürece yeni lezyon oluşumu devam edeceği için yerel KS’lerin tek başına kullanımının hastalık kontrolünün devamında yetersiz olduğu bildirilmiş olmakla beraber oral bölgeye sınırlı pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceus tedavisinde genellikle başlangıçta yerel tedaviler uygulanır. Yanıt alınırsa tam remisyona dek devam edilir, eğer yanıt alınamazsa tedaviye sistemik KS’ler eklenir (55,56).

2. Adjuvan ilaçlar:

A. Immunsupresif ajanlarla adjuvan tedavi

Azatiyoprin

Bir pürin antagonisti olan azatiyoprin PV’de adjuvan ilaç olarak sıkça kullanılır. Az sayıda olgu içeren çalışmalarda steroid benzeri etkide olduğu bildirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda azatiyoprin dozları 1-3 mg/kg olarak kullanılmıştır; ancak ideali olgunun tiyopürin metiltransferaz (TPMT) aktivitesine göre belirlemektir. Düşük TPMT düzeyli hastalarda azatiopurin kullanımından kaçınılmalıdır veya 0.5 mg/kg gibi düşük dozda kullanılmalıdır. Yüksek TPMT’li hastalarda standart dozda kullanımı tedavide yetersiz kalınmasına neden olabilir. Doz klinik yanıt ve yan etkilere göre ayarlanmalıdır ve gerekli olgularda 3.5-4 mg/kg’ a kadar çıkılabilir. Hastalar lökopeni, trombositopeni ve anemi açısından takip edilmelidir. Etkisi 3-5 haftada başlar Sistemik KS kesildikten sonra 3-12 ay kadar devam edilir. PV tedavisinde azatiyoprin adjuvan olarak kullanımı oldukça kabul görmüş bir seçenektir (54,55,57).

Metotreksat

Metotreksat kullanımının 1960 sonları ve 1970 başlarında yapılan çalışmalarda mortalite ve morbiditesi yüksek oranlarda bildirilmiştir; bu nedenle PV’de adjuvan ilaç olarak çok sık kullanılmamaktadır. Metotreksat daha sık tercih edilen ilaçların kullanılmadığı durumlarda adjuvan ilaç olarak tercih edilebilir (54,55,58).

Mikofenolat mofetil

Pemfigus vulgaris tedavisinde kullanılan yeni bir ajandır. Günlük 2-2.5 gr dozunda ikiye bölünmüş dozlarda prednizolonla beraber verilebilir. Remisyon için en az 8 hafta gereklidir. Monoterapi olarak başarılı olduğu bildirilen 2 olgu mevcuttur. Son kanıtlara göre mikofenolat mofetil dirençli olgularda veya azatiopurinle siklofosfamidin kullanılmayacağı olgularda önerilebilmektedir. Ancak bu konudaki deneyimler arttıkça etkinliği ve daha tolere edilebilir yan etki profili ile diğer adjuvan ilaçların yerini alabilir (58).

Siklosporin

Başlangıçta, az sayıda olgudan oluşan serilerde PV tedavisinde steroid benzeri etkisi nedeniyle faydalı bir adjuvan olarak bildirilmiştir. Ancak prospektif randomize kontrollü 33 hastalık bir çalışmada 1 mg/gün oral metil prednizolon ile metil prednizolon ve 5 mg/kg siklosporin karşılaştırılmış remisyon süresi ve oranları, toplam KS dozları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Son kanıtlara göre siklosporin PV’de adjuvan ilaç olarak önerilmemektedir (59).

Oral siklofosfamid

Bazı otörler 6 hastalık olgu serilerinde günlük 50-200 mg dozlarda siklofosfamidin steroid benzeri etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Oral siklofosfamid azatiopurin’e alternatif olarak kullanılabilir (60).

Pulse intravenöz siklofosfamid ve deksametazon/metilprednizolon

Aralıklı yüksek doz iv KS ve siklofosfamid şeklinde uygulanmaktadır. Genellikle ayda bir, deksametazon (100 mg) veya metilprednizolon (500-1000mg) 3 gün ve siklofosfamid (500mg) tek doz şeklinde uygulanmakla beraber, dozlar ve süre değişkenlik gösterebilmektedir. Pulse KS ve siklofosfamid tedavisi şiddetli ve dirençli PV olgularında tercih edilebilir; ancak uygulama pratik değildir (54).

B.Antiinflamatuvar ajanlarla adjuvan tedavi

Altın

Steroidlerle kombine edilen oral veya intra müküler altın mortaliteyi azaltır ve remisyona giren hasta sayısını artırır (42).

Çoğu çalışmada intramuskuler altının başlangıç dozu 50 mg/haftadır. Monoterapi olarak başarı elde edilen 5 hasta bildirilmekle beraber sıklıkla steroid benzeri etkisiyle ilgili olarak adjuvan ilaç şeklinde kullanılmaktadır. Altın daha sık kullanılan diğer adjuvan ilaçların kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir (54).

Tetrasiklin/ Nikotinamid

PV'de tetrasiklinin tek başına veya nikotinamidle beraber kullanıldığı çeşitli kombinasyonlar tanımlanmıştır. 1,5 g/gün nikotinamid ve 2 g/gün tetrasiklin kombinasyonu güvenilir bir tedavi biçimi olması nedeniyle hafif olgularda kullanılabilir (54,61).

Dapson/Sülfonamidler

KS'lerle birlikte veya idame ilaç olarak kullanılabilir. PV sağaltımında önemi belirgin değildir. Muhtemel etki mekanizması B hücrelerindem IgG üretimi üzerinedir. Dapson kullanımına dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Etkili doz 200-300 mg/gündür (43,54).

Antimalaryal ilaçlar

Klorokin ve hidroklorokin antiinflamatuvar ve immunoreglatuar özellikleriyle etkili olabilirler (61).

C. Immunmodulatuar Yöntemler

İV immunglobulin

Toplam 1.2-2 g/kg, 3-5 güne bölünmüş dozlarda her 2-4 haftada bir infuzyon şeklinde 1-34 siklus şeklinde kullanılabilir. Steroid benzeri etkisi ve IIF titrelerindeki düşüş nedeniyle faydalıdır. Klinik iyileşme hızlı, ancak tekrarlayan dozlarda IV immunglobulin verilmediği takdirde geçicidir. Adjuvan tedavi olarak kullanılır, monoterapi ve tek doz uygulamalarında başarısızdır. Ciddi PV'li hastalarda yavaş etkili ilaçların etkisi ortaya çıkıncaya kadar remisyonu sağlamak amacıyla kullanılır (54).

Plazma Değişimi

Kan plazması izotonik albumin solüsyonuna karşı değiştirilmektedir. Antikor titresini düşürür ancak antikor titresindeki rebound artışı önlemek için steroid veya siklofosfamidle immunsupresyon gereklidir. PV'li hastalarda rutin tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir, ancak şiddetli olgularda KS ve immunsupresif ilaçlarla beraber kullanılabilir (54).

Ekstrakorporeal fotoferez

Fotoferez lökositlerin vücut dışında psoralen varlığında UVA ışınları ile irradyasyonu işlemidir. Her 2-4 haftada bir 2 gün olmak üzere minimum 2 siklus uygulanır. Tüm olgularda klinik iyileşme ve takiben prednizolon ve immunsupresif ilaç dozlarında azalma sağlar. Ekstrakorporeal fotoferez konvansiyonel tedavilerin başarısız olduğu olgularda kullanılabilir (54).

Topikal Tedavi

PV de tedavi çoğunlukla sistemik olmakla birlikte adjuvan topikal tedavi de faydalı olabilir. Ancak bunu doğrulayan kontrollü çalışmalar yoktur. Nadiren mukozal yüzeylerle sınırlı hafif seyirli olgularda tek başına topikal tedavi kullanılabilir. Oral pemfigusta yumuşak diyet ve yumuşak diş fırçası lokal travmayı azaltır. Topikal analjezik ve anestezipler yemek ve diş fırçalaması öncesinde ağrıyı azaltmak amacıyla kullanılabilir. Ağız hijyeni önemlidir. Bu nedenle diş fırçalanması özendirilmeli ve antiseptik gargaralar kullanılmalıdır. Oral mukoza lezyonlarında topikal KS kullanımı sistemik KS ihtiyacını azaltır (54).

İZLEM

Remisyon sağlanmasını takiben hastalığın kontrolünü sağlayan en düşük dozla idame tedaviye geçilir. Bu esnada çıkan tek tük lezyonlar tolere edilebilir. İlaç dozları yavaş olarak düşülmelidir ve hastalar tedavi esnasında izlenmelidir. Uzun süreli remisyon sağlandığında tedavi kesilebilir. Tedavinin kesilmesine genellikle hastanın kliniğine göre karar verilir. Ancak immunfluoresan negatifse relaps riski azalır. Örneğin DIF negatif ise risk %13-27, DIF pozitif ise %44-100'dür. IIF negatif ise risk %24, pozitif ise %57'dir. Bununla beraber tedavi esnasında ve remisyondaki hastalarda DIF nadiren pozitif kalır (54).

GEREÇ VE YÖNTEM

Pemfigus vulgarisli hastalarda özofagus tutulumunun sıklığını saptamak ve immunhistopatolojik olarak deri bulgularıyla karşılaştırmak amacıyla çalışma planlandı.

Çalışmaya Ocak 2004– Mart 2005 tarihleri arasında S.B.Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Büllü Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran, klinik, histopatolojik ve immunfloresan bulgular ile pemfigus vulgaris tanısı almış 30 hasta (23 kadın, 7 erkek) alındı. Daha önceden Pemfigus vulgaris tanısı almış 10 hastanın hastalık süresi 2 ile 12 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 4.50 ± 3.14 yıl idi. Bu hastalar 2 ay ile 2.5 yıldandan beri tedavi almıyorlardı. Hasta seçiminde yaş, cinsiyet, meslek, klinik tutulum özelliği ayırımı yapılmadı.

Tüm hastalardan deri lezyonu olanların lezyon kenarından, deri lezyonu olmayanların sırt bölgesinden DIF inceleme için 4 cm punch biyopsi örneği alındı. Tüm hastalara (DIF inceleme için örnek alınması ile eşzamanlı olarak) %10 ksilokain ile topikal farenks anestezisi yapılarak 200 serisi Fujino Dideo endoskop ile girilerek larenks, özofagus proksimal orta ve distal kıta incelendi. Üst gastrointestinal sistemdeki tüm bulgular deneyimli gastroenterolog tarafından değerlendirildi. DIF inceleme için tüm hastalardan orta özofagustan 2 cc SF konulmuş eppendorf tüpüne 2 adet mukozal örnek alındı. Endoskopik olarak lezyon saptanan hastaların lezyonlarından 1 adet içine 2cc formol konulmuş eppendorf tüpüne biyopsi alındı.

Alınan biyopsi materyalleri en geç 2 saat içinde serum fizyolojik içerisinde laboratuara ulaştırıldı ve taşıyıcı gömme solüsyonuna gömülerek sıvı azot içinde

donduruldu. Kriyostatta kesit alınana kadar -70°C 'de derin dondurucuda saklandı. Dondurulan dokulardan kryotom ile 4-6 μm kalınlığında onar kesit alındı ve kesitler lamlara yerleştirildi. Kurutulan kesitler, floresein isotiyosiyanat (FITC) ile işaretlenmiş DAKO[®] antihuman IgM, IgG, IgA, C3 ve fibrinojen ile 45 dakika oda ısısında enkübe edildi. IgG için PBS ile 1/100 oranında, diğer antikorlar için 1/50 oranında seyreltilmiş çözeltiler kullanıldı. Kesitler enkübasyonun ardından PBS ile 10'ar dakika 3 kez yıkanıp, %90'lık gliserin ile kapatılarak Olympus[®] BX50 immunfloresan mikroskobunda incelendi.

Negatif ve pozitif kontroller her defasında çalışıldı. Negatif kontrol olarak normal insan derisi, pozitif kontrol olarak daha önce pemfigus vulgaris tanısı almış hasta derisi kullanıldı.

Epidermiste interselüler IgG birikimi görülen olgular DIF pozitif olarak değerlendirildi.

Hastalardan IIF yöntem ile serumda antikor titrasyonlarının tespiti için DIF ile eş zamanlı olarak 10'ar cc kan tüpe alındı Alınan kan bekletilerek serumu ayrıldı. Serumdan PBS ile 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160 oranlarında seri dilüsyonlar hazırlandı. Substrat olarak kullanılan normal insan derisinden hazırlanan 4 μm kalınlığındaki kriyokesitler lam üzerine alındı. Kesitler kurutulduktan sonra hazırlanan seri dilüsyonlar sıra ile damlatıldı ve 30 dakika enkübe edildi. Enkübasyon tamamlandıktan sonra PBS ile 30 dakika boyunca yıkanıp kurutuldu. İkinci aşamada fluoressan işaretli antihuman immunoglobulinler ile 30 dakika enkübe edildi. Enkübasyon sonrası PBS ile 3 kez 10'ar dakika yıkandı. Gliserinle kapatılarak Olympus[®] BX50 immunfloresan mikroskobunda incelendi.

Negatif ve pozitif kontroller her defasında çalışıldı. Negatif kontrol olarak farklı nedenle kan alınan sağlıklı kişilerin, pozitif kontrol olarak da pemfigus vulgaris tanısı almış kişilerin kanı kullanıldı.

Elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda "fisher exact" ve "kappa" bağıntı katsayısı kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 30 pemfigus vulgarisli hastanın 23'ü (%76.7) kadın, 7'si (%23.3) erkekti. Hastaların yaşları 20 ile 75 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 47.9 ± 13.04 idi. (Yeni tanı almış ve tedavi başlanmamış 20 (%66.7) hasta mevcuttu). Daha önceden PV tanısı almış 10 hastanın hastalık süresi 2 ile 12 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 4.50 ± 3.14 yıl idi. Bu hastalar 2 ay ile 2.5 yıldan beri tedavi almıyorlardı.

Hastaların 20'sinde (%66.7) yutma güçlüğü şikayeti mevcuttu. Toplam 20 hastada deri lezyonu (%66.7), 25 hastada (%83.3) oral mukoza lezyonu, 4 hastada (%13.8) ise genital mukoza lezyonu saptandı. Deri lezyonu olmayan 10 hastanın (%33.3) 9'unda sadece oral mukoza lezyonu mevcutken, 1'inde hem oral hem genital mukoza lezyonu saptandı. Yalnız deri tutulumu olan 5 hasta vardı. Toplam 16 hastada mikst tutulum görülürken bunların 12'sinde deri ve oral mukoza lezyonu, 1'inde oral ve genital mukoza lezyonu saptanırken, 3'ünde deri, oral ve genital mukoza lezyonu, birlikte saptanmıştır (Tablo I).

Pemfigus Vulgarisli hastaların pemfigus antikorlarını araştırmak amacıyla DİF ve İİF tetkikleri yapıldı.

Deriden alınan biyopsi örneğinde yapılan DİF inceleme 28 hastada (%93.3) pozitif iken 2 hastada (%6.7) negatif olarak saptandı. Bu 2 hastada aynı zamanda İİF incelemede negatif olarak saptandı.

Tablo I. Pemfigus hastalarında lezyonların dağılımı

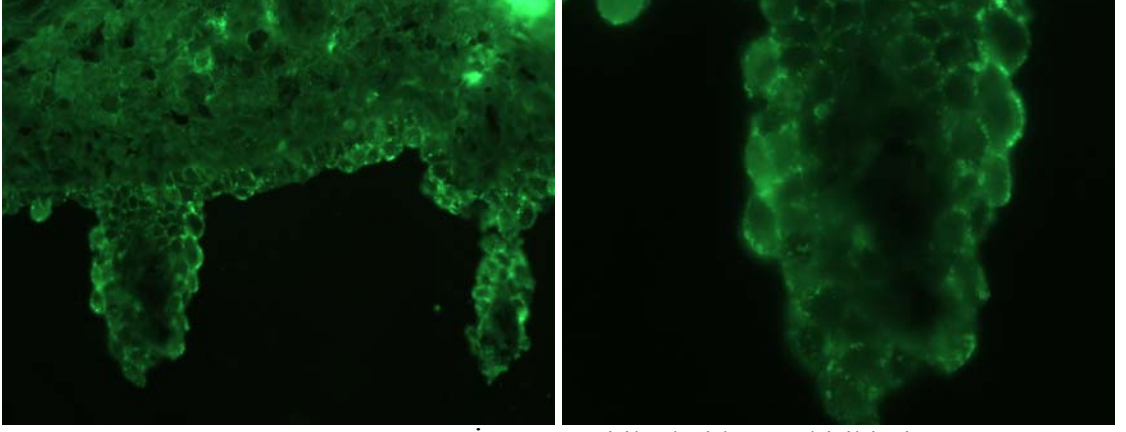
Tutulum Lokalizasyonu	Hasta sayısı (%)
Yalnız Deri tutulumu	5 (13.3)
Yalnız Oral mukoza tutulumu	9 (30)
Oral mukoza + genital mukoza tutulumu	1 (3.1)
Oral mukoza + deri tutulumu	12 (40)
Oralmukoza + genital mukoza + deri tutulumu	3 (10)
Toplam	30 (100)

Tüm hastaların özofaguslarından alınan biyopsi örneklerinden DİF bakıldı. 28 hastada (%93.3) DİF inceleme pozitif olarak saptanırken (Resim 1-4) 2 hastada (%6.7) negatif olarak saptandı. Daha önceden PV tanısı almış olan bu iki hastanın deri biyopsi örneğinde bakılan DİF ve aynı zamanda İİF negatif olarak saptandı.

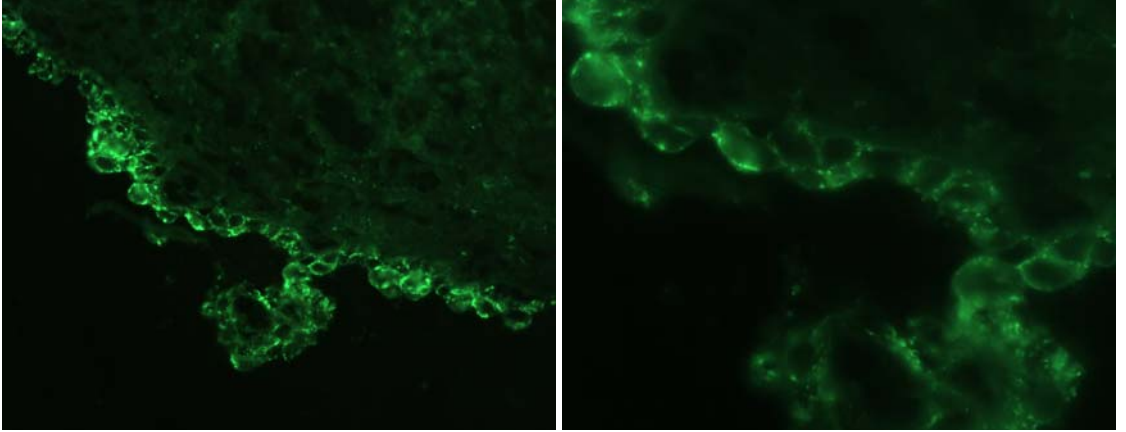
Hastaların 27'sinde (%90) İİF pozitif iken 3'ünde (%10) negatifti. İİF incelemesi negatif olan 3 hastadan 1'inde aynı zamanda deri ve özofagus biyopsi örneklerinde bakılan DİF inceleme negatif iken 2' sinde heriki DİF inceleme pozitif saptandı (Tablo II).

Tablo II. Endoskopik ve laboratuvar bulgular

Bulgular	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Yutma güçlüğü	20	66,7
Özofagus DİF pozitifliği	28	93,3
Deri DİF pozitifliği	28	93,3
İİF pozitifliği	27	90,0
Endoskopik PV lezyonu	9	30,0

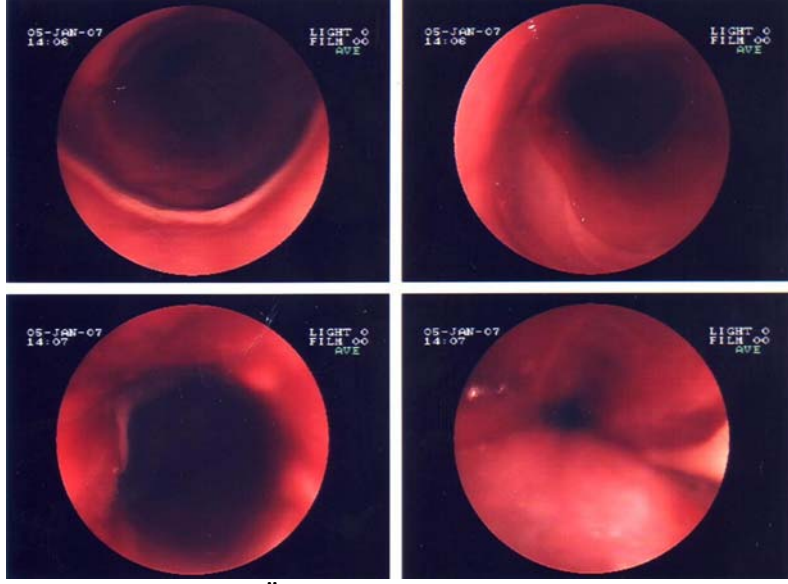


Resim 1,2: DİF yöntemi ile deride IgG birikimi

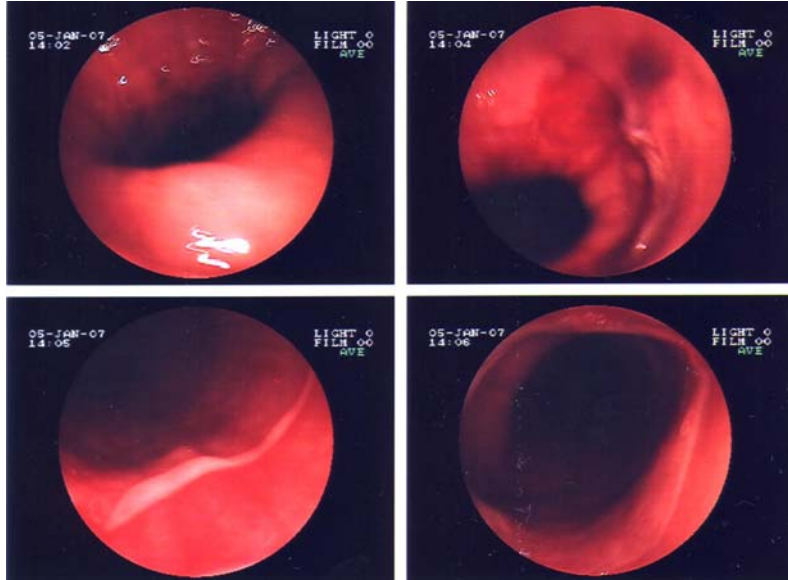


Resim 3,4: DİF yöntemi ile deride C3 birikimi

Tüm hastalara uygulanan özofagoskopik incelemede 9 hastada (%30) PV'yi destekleyen bulgu saptandı. Bu hastaların 3'ünde tüm özofagusta 1-2 cm çaplı adacık halinde hiperemik alanlar izlendi, forseps ile çevre mukoza tabaka halinde soyulmakta idi (Resim 5, 6). 4 hastada özofagus proksimalde 3-4 mmlik lineer, beyaz plaklar ve hiperemik yarıklar; 1 hastada özofagus servikal kısımda 3-5 mmlik erode alanlar; 1 hastada özofagus torakal kısımda 1cm çapında erozyon alanı izlendi. Bu lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinin tamamında akantoliz ile birlikte suprabazal ayrışma izlendi ve PV histolojik bulguları ile uyumlu olarak değerlendirildi. 9 hastanın 6'sında histopatolojik inceleme ile yalnızca PV bulguları saptanırken 3 hastada PV ile birlikte reflü bulguları izlendi.



Resim 5.Özofagusta mukoza soyulması



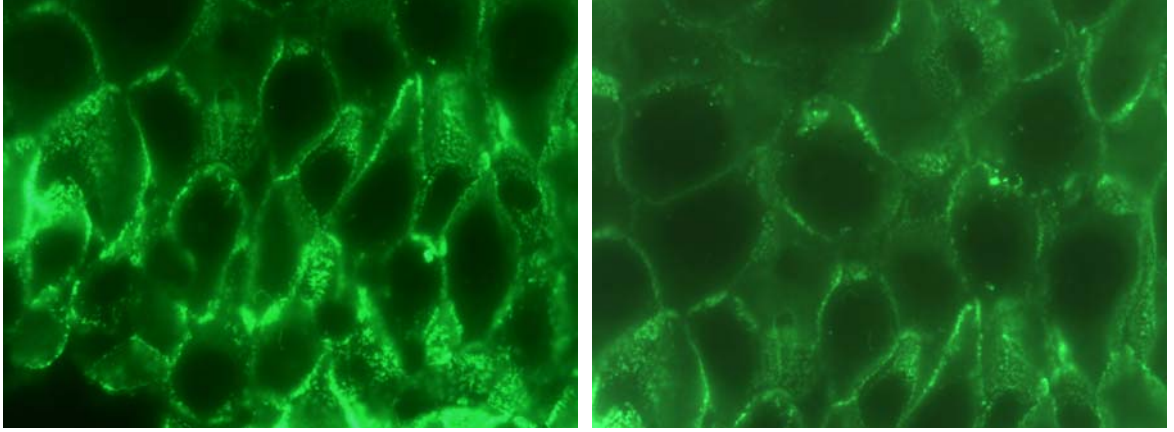
Resim 6. Özofagusta mukoza soyulması ve hiperemik alanlar

Endoskopik PV bulgusu ile yutma güçlüğü, deri tutulumu, oral mukoza tutulumu, genital mukoza tutulumu, deri DİF pozitifliği, özofagus DİF pozitifliği, İİF pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo III).

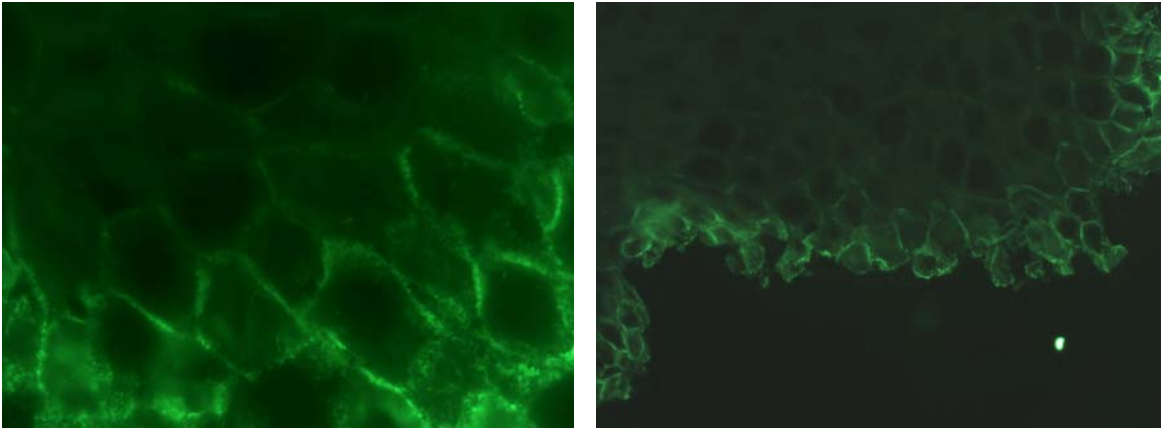
Tablo III. Endoskopik PV bulgularının varlığı ile diğer bulguların karşılaştırılması

BULGULAR		Endoskopik bulgu		Endoskopik bulgu		p
		YOK		VAR		
Yutma Güçlüğü	Yok	6	60,0	4	40,0	0,431
	Var	15	75,0	5	25,0	
Deri lezyonu	Yok	7	70,0	3	30,0	-
	Var	14	70,0	6	30,0	
Oral mukoza lezyonu	Yok	3	60,0	2	40,0	0,622
	Var	18	72,0	7	28,0	
Genital mukoza lezyonu	Yok	19	76,0	6	24,0	0,076
	Var	1	25,0	3	75,0	
DİF (özofagus).	negatif	2	100,0			-
	pozitif	19	67,9	9	32,1	
DİF (deri).	negatif	2	100,0			-
	pozitif	19	67,9	9	32,1	
İİF	negatif	3	100,0			0,534
	pozitif	18	66,7	9	33,3	

Özofagus biyopsi örneğinde yapılan DİF inceleme hastaların 28'inde pozitifken (Resim 7-10) 2'sinde (%6.7) negatif olarak saptandı. Özofagus DİF pozitifliği ile yutma güçlüğü, deri tutulumu, oral mukoza tutulumu ve genital mukoza tutulumu arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo IV).



Resim 7- 8: DİF yöntemi ile özofagusta IgG birikimi



Resim 9-10: DİF yöntemi ile özofagusta C3 birikimi

Tablo IV. Özofagus DİF bulgularının varlığı ile diğer bulguların karşılaştırılması

BULGULAR		Özofagus DİF POZİTİF		Özofagus DİF NEGATİF	
		n	%	n	%
Yutma Güçlüğü	Yok	1	10,0	9	90,0
	Var	1	5,0	19	95,0
Deri lezyonu	Yok	1	10,0	9	90,0
	Var	1	5,0	19	95,0
Oral mukoza lezyonu	Yok	-	-	5	100,0
	Var	2	8,0	23	92,0
Genital mukoza lezyonu	Yok	2	8,0	23	92,0
	Var	-	-	4	100,0

Özofagus DİF pozitifliği ile deri DİF pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (Kappa=1,00 p=0,00) (Tablo V).

Tablo V. Özofagus ve deri DİF bulguları arasındaki ilişki (p=0.00)

Deri DİF	Özofagus DİF		
	Negatif	Pozitif	Toplam
Negatif	2	-	2
Pozitif	-	28	28
Toplam	2	28	30

Özofagus DİF pozitifliği ile İİF pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı derecede yüksek olarak saptandı (Kappa=0.78 p=0,00).(Tablo VI)

Tablo VI. Özofagus DİF bulguları ile İİF arasındaki ilişki (p=0.00)

İİF	Özofagus DİF		
	Negatif	Pozitif	Toplam
Negatif	2	1	3
Pozitif	-	27	27
Toplam	2	28	30

TARTIŞMA

Pemfigus deri ve müköz membranlarda büll oluşumu ve keratinosit adezyon moleküllerine karşı otoantikör gelişmesi sonucu hücreler arası adezyon kaybıyla seyreden otoimmün nadir bir hastalıktır.

Pemfigus otoantikörlerinin patojenik olduğu, birçok klinik ve deneysel çalışma ile gösterilmiştir. Birçok hastada dolanan antikör titrelerinin hastalığın aktivitesi ile korele olması, hastaların serumundan otoantikörleri uzaklaştıran plazmaferez yöntemi ile bazı hastalarda kısa süreli remisyonların sağlanması ve pemfiguslu anneden doğan bebeklerde transplasental IgG geçişi nedeniyle büllerin oluşması bu antikörlerin patojenik olduğunu desteklemektedir. Ancak bu otoantikörlerin hangi mekanizma ile akantolizisi indüklediği bilinmemektedir (6,16).

PV'li hastaların 2/3'ünde hastalık müköz membran tutulumu ile başlar. Skuamöz hücreli epitel tabakası olan herhangi bir müköz membran tutulabilir. Birçok PV hastasında hastalığın seyri boyunca tutulum müköz membranlarla sınırlıdır. Çok sayıda hastada oral lezyonlar görülmesine rağmen özofagiya tutulumu olan olgular seyrek olarak bildirilmiştir (4). PV hastalarında özofagusun da tutulması skuamöz hücreli epitelle kaplı olması ile açıklanabilir.

Özofagus tutulumu olan PV'li hastalar asemptomatik olabilirler. Özofagiya şikayetleri olmayan hastalara çoğulukla endoskopi uygulanmadığı için birçok özofagiya tutulumun tespit edilemediği düşünülmektedir. Bununla birlikte immunohistopatolojik çalışmalar özofagus tutulumunun önceki bildirilerden daha fazla

olduğunu göstermektedir. Özofagiyal biyopsi örneklerinin DİF tetkikleri otoantikörlerin varlığını ortaya koymaktadır (62,63,64).

Özofagiyal tutulumu olan ilk PV'li hasta 1970 yılında Raque ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Oral ülserasyonları ve yutma güçlüğü şikayeti ile başvuran 54 yaşında kadın hastada yapılan endoskopide superfisyal mukozal erozyon ve inflamasyon ile servikal özofagusta darlık tespit etmişlerdir. Steroid tedavisi başlanan hastanın lezyonları düzelmiş ve özofagiyal dilatasyon ile darlık tedavi edilmiştir (62).

Kaplan ve arkadaşları PV'li bir hastada 'özofagitis dissecans superficialis' olarak adlandırdıkları özofagusun büyük bir bölümünü tutan özofagiyal müköz membran anomalisi tanımlamışlardır. Özofagustan alınan biyopside DİF incelemeyi pozitif olarak saptamışlardır (63).

Kamm ve arkadaşlarının bildirdikleri olgu orofaringeal mukoza ve deride lezyon olmaksızın sadece özofagus lezyonlarıyla PV tanısı alan ilk olgudur (3).

Bizim çalışmamızda orofarengal lezyonu olmayan ancak endoskopik incelemede özofagusta PV lezyonu görülen, DİF incelemesi pozitif saptanan 2 olgumuz mevcuttur.

Özofagiyal tutulum mukokütanöz PV'de sık görülmesine karşın, hastalığın diğer bulgularının yokluğunda özofagus tutulumu seyrekdir. Şu ana kadar sadece özofagiyal tutulumla ortaya çıkan 8 olgu bildirilmiştir (4). Faias ve arkadaşları yemeklerden sonra sternal bölgede yanma şikayeti ve yutma güçlüğü olan, oral mukoza ve deri lezyonu olmayan 34 yaşında kadın hastanın endoskopisinde diffüz mukozal hiperemi, erozyon ve tüm özofagus boyunca soyulmuş mukoza tabakaları izlenmiştir. Histopatolojik incelemede akantolizle birlikte suprabazal ayrışmalar izlenmiş immunohistokimyasal çalışmada IgG depozitleri saptanması üzerine hastaya PV tanısı konmuştur (4).

Goldin ve arkadaşları deri lezyonu olmayan, bukkal mukozada ağırlı küçük ülserler nedeniyle başvuran olguda özofagusta histopatoloji ve DİF inceleme ile doğrulanmış PV lezyonu saptamışlardır. Yazarlar, endoskopik fiberoptik tekniklerinin kullanımının yaygınlaşması ile PV özofagiyal tutulumunun sanılandan çok daha sık olduğunun anlaşılacağını savunmuşlardır (64).

Eliakim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PV tanısı alan, deri ve mukoza tutulumu mevcut olan 7'sinde GİS semptomu belirtilen 8 olguya endoskopi yapmışlardır. Olguların 2'sinde özofagusta büller, 2'sinde yaygın eritem ve 1 hastada yaygın beyaz plaklar saptamışlar, 3 hastada da makroskopik olarak özofagus normal olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 4'ünün mikroskopisi PV'yi desteklemiştir. Sonuç olarak hastaların yarısında PV' ye bağlı özofagiyal lezyon saptamışlardır. Özofagus tutulumunda steroid dozununun artırılması ve H2 bloker başlanması önermişlerdir (65).

Biz çalışmamızda endoskopi yapılan 30 hastamızın 9'unda makroskopik ve mikroskopik olarak PV lezyonu saptadık. Bu hastaların 4'ü (%44.4) asemptomatik idi.

Endoskopik bulgular 4 hastada özofagus proksimalinde 3-4 mmlik lineer beyaz plaklar ve hiperemik yarıklar, 1 hastada özofagus servikal kısımda 3-5 mmlik erode alanlar, 1 hastada özofagus torakal kısımda 1cm çapında erozyon alanı, 3 hastada tüm özofagusta 1-2 cm çaplı adacık halinde hiperemik alanlar şeklinde olup, forseps ile çevre mukozanın tabaka halinde soyulduğu belirlendi. Bu lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinde akantoliz ile birlikte suprabazal ayrışma saptandı. Histopatolojik olarak PV ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Hastaların 28'inde özofagiyal biyopside DİF inceleme pozitif olarak değerlendirildi. Hastalarımızda endoskopik bulguların varlığı ile özofagus biyopsi örneğindeki DİF pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Tratter ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 12 PV'li hastanın 5'inde özofagiyal lezyon olduğunu göstermişlerdir. Özofagiyal lezyon saptanan 5 hastanın 2'sinin tamamen asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalarda özofagiyal biyopsi örneğinde yapılan DİF incelemeyi pozitif olarak tespit etmişlerdir. Beraberinde İİF'de bakılan hastaların semptomları, endoskopik bulguları, DİF ve İİF bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (66,67).

Mignogna ve arkadaşlarının yaptıkları oral PV'li 8 hastalık çalışma bu bulguları desteklemiştir. Hastaların tümünde özofagus biyopsisinde bakılan DİF inceleme pozitif olarak değerlendirilirken, 5 hastada endoskopik lezyon saptanmıştır. DİF ve İİF bulguları ile endoskopik lezyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ayrıca özofagus mukozasının endoskopik muayenesinin PV tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için objektif bir kriter olarak kabul edilebileceğini öne sürmüşlerdir (68).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu bulguları desteklemektedir.

Eliakim, Trattner ve Goldberg'ın çalışmaları özofagus lezyonlarının bayanlarda daha sık olduğu görüşünü desteklemiştir (65-67). Buna karşın, biz çalışmamızta endoskopik lezyon varlığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Mobacken ve arkadaşları 31 yaşında oral PV'li hastada kortikosteroid tedavisi sırasında epigastrik ağrı gelişmesi üzerine yaptıkları endoskopide tüm özofagus mukozasına yayılmış multipl ülserler gözlemişlerdir. Biyopside intraepidermal ayrışma ve akantolizis saptanması üzerine PV'ye bağlı özofagus tutulumu olarak değerlendirerek steroid dozunu arttırmışlardır. Bu tedavi ile hastanın semptomlarında düzelme izlenmiştir. Yazarlar kortikosteroid tedavisi alırken gelişen üst gastrointestinal sistem semptomlarında özofagus mukozasının akantolitik tutulumunun akla gelmesinin önemini vurgulamışlardır (71).

Gomi ve arkadaşlarının yaptıkları 8 hastalık bir çalışmada hastalara deri bulgularının aktive olduğu dönemde endoskopi yapılmış ve biyopsi örneği alınmıştır. 8 hastanın 6'sında aynı zamanda oral mukoza lezyonu bildirilmiştir. Bu hastaları 3 yıl boyunca dermatoloji kliniğine başvuran hastalar arasından seçmişler ve endoskopik incelemeyi deri lezyonlarının başlamasından 5 gün ile 4ay (ortalama 23 gün) sonra yapmışlardır. Hastaların 7'sinde (%87.5) özofagusta büller ve erozyon tespit edilmiştir. Özofagus biyopsi örneğinin immunfloresan çalışmasında hastaların tümünde intersellüler IgG ve C3 birikimi gözlemişlerdir. Özofagiyal ülserlerin skarlaşmasını ve stenozu önlemek için erken özofagoskopi yapıp uygun tedavi verilerek özofagiyal lezyonların düzeltilmesinin gerekliliğini vurgulamışlardır (69).

Bizim çalışmamızda endoskopide makroskopik lezyon varlığı %30 hastada saptanmıştır. Bu oran farklılığının hasta grubumuzda lezyonların aktivasyon koşulu gözetilmeksizin endoskopi yapmamıza bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tüm çalışmalar göz önüne alındığında özofagiyal PV lezyonları büller, erozyonlar, diffüz mukozal hiperemi, longitudinal eritemli plaklar, yaygın beyaz ve eritemli plaklar olarak bildirilmektedir.

Biz de 4 hastada özofagus proksimalde 3-4 mm'lik lineer beyaz plaklar ve hiperemik yarıklar, 1 hastada özofagus servikal kısımda 3-5 mm'lik erode alanlar, 1 hastada özofagus torakal kısımda 1cm çapında erozyon alanı, 4 hastada tüm özofagusta 1-2 cm çaplı adacık halinde hiperemik alanlar izledik. Bulgularımız literatür bilgilerini desteklemektedir.

Şu ana kadar yapılan tüm çalışmalar ve olgu sunumlarında gastrointestinal semptomu olan hastalara endoskopi yapmanın gerekliliği vurgulanmaktadır. Bu hastalara endoskopi yapılarak PV'ye bağlı özofagiyal lezyonların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Biyopsi örneğinde histokimyasal ve DİF tetkikleri çalışılmalıdır.

Çalışmamızda GIS yakınması olmamasına karşın; endoskopik bulgu saptanan 4 hasta, özofagus DİF incelemesi pozitif saptanan 19 hasta mevcuttur. Bu bulgu başta yutma güçlüğü olmak üzere herhangi bir GIS semptomu olmayan hastalara, oral mukoza tutulumu olup olmadığına bakılmaksızın endoskopik özofagus incelemesinin yapılmasının yararı ve gerekliliğini vurgulamaktadır.

Lezyonların ayırıcı tanısının yapılması tedavi rejimi açısından önem taşımaktadır. Literatürde PV'ye bağlı özofagiyal lezyonlarda oral steroid dozunun arttırılmasını ve H2 reseptör blokeri verilmesini, gerektiğinde adjuvan tedavi başlanmasını öneren çalışmalar mevcuttur (4,70,71).

Biz çalışmamızda endoskopik biyopsiyle birlikte deri biyopsisinde de DİF inceleme yaptık. Deri DİF incelemesi pozitif olan tüm hastaların özofagus DİF'inin de pozitif olarak saptanması, bize otoantikörlerin hemen hemen tüm hastaların özofagus mukozasında bulunduğunu gösterdi.

Oral mukoza lezyonu olmayan 2 hastada özofagusta PV lezyonlarının saptanması ve endoskopik PV lezyon varlığı ile oral tutulum arasında anlamlı bir ilişki saptayamamış olmamız oral tutulumu olmayan hastalarda da özofagus tutulumunun olabileceğini ve hastaların dikkatle takip edilmeleri gerektiğini düşündürdü.

SONUÇLAR

- Çalışmaya 23 kadın 7 erkek toplam 30 PV'li hasta alındı. Önceden Pemfigus vulgaris tanısı almış 10 hastanın hastalık süresi 2 ile 12 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 4.50 ± 3.14 yıl idi. Bu hastalar 2 ay ile 2.5 yıldandan beri tedavi almıyorlardı. Hasta seçiminde yaş, cinsiyet, meslek, klinik tutulum özelliği bakımından ayırım yapılmadı.
- Hastaların tümünden DİF inceleme için deri ve özofagus biopsisi alındı. Ayrıca İİF inceleme için kan alındı.
- Özofagoskopik incelemede 9 hastada (%30) PV'yi destekleyen bulgu saptandı.
- Özofagoskopide 1-2 cm çaplı adacık halinde hiperemik alanlar, forseps ile çevre mukozada soyulma 3-4 mmlik lineer, beyaz plaklar ve hiperemik yarıklar ve 3-5 mmlik erode alanlar olarak gözlemlendi. Tüm lezyonlar histopatolojik incelemede PV ile uyumlu olarak değerlendirildi.
- Endoskopik lezyon varlığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.
- Özofagus biyopsi örneğinde yapılan DİF inceleme hastaların 28'inde pozitifken 2'sinde (%6.7) negatif olarak saptandı. Özofagus DİF pozitifliği ile yutma güçlüğü, deri tutulumu, oral mukoza tutulumu ve genital mukoza tutulumu arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- Deriden alınan biyopsi örneğinde yapılan DİF inceleme 28 hastada (%93.3) pozitif iken 2 hastada (%6.7) negatif olarak saptandı. Bu 2 hastada aynı zamanda İİF incelemede negatif olarak saptandı. Bu 2 hasta daha önce klinik ve histopatolojik olarak PV tanısı almıştı.
- Hastaların 27'sinde (%90) İİF pozitif iken 3'ünde (%10) negatifti.
- Endoskopik PV bulgusu ile yutma güçlüğü, deri tutulumu, oral mukoza tutulumu, genital mukoza tutulumu, deri DİF pozitifliği, özofagus DİF pozitifliği, İİF pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- Özofagus DİF pozitifliği ile deri DİF pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.
- Özofagus DİF pozitifliği ile İİF pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.

KAYNAKLAR

- 1.Stanley JR. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.5th Ed.,New York:Mc Graw-Hill, 1999; 654-66.
- 2.Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd Ed., Berlin:Springer-Verlag , 2000; 649-695.
- 3.Kamm MA, Brenan JA,Daves DJ: Pemphigus vulgaris of esophagus. J Clin Gastroenterol 1988 10:324-6.
- 4.Faias S, Lage P, Ssachse F ve ark. Pemphigus vulgaris with exclusive involvement of the esophagus: case report and review. Gastrointest Endosc 2004;60:312-5.
- 5.Korman NJ: Pemphigus. Dermatol Clin 1990 8: 689-700.
- 6.Becker BA, Gaspari AA: Pemphigus vulgaris and vegetans. Dermatol Clin 1993; 11:429-52.
7. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ,Beals TF ve ark. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. N Engl J Med. 1982; 306.:1189-96.
- 8.Stanley JR, Yaar M, Hawley-Nelson P, Katz SI. Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. J Clin Invest. 1982; 70:281-8.
- 9.Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR: Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. Cell 1991;29;:869-77.
- 10.Amagai M. Vesiculobullous diseases, Pemphigus: In Dermatology. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP 2nd Ed.,London:Mosby; 2003; Section 31;449-462.
- 11.Nousari HC, Anhalt GJ: Bullous skin diseases. Curr Op Imm 1995 7: 844-852.
- 12.Merlob P, Metzker A, Hazaz B, Rogovin H, Reisner SH: Neonatal pemphigus vulgaris.Pediatrics 1986; 78:1102-5.
- 13.Mahoney MG, Wang ZH, Stanley JR: Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antibodies are pathogenic in plasminogen activator knockout mice. J Invest Dermatol 1999; 113:22-5.

14. Takeji N, Takashi H, Hiroshi S, Tamotsu E, Masayuki A : Pemphigus from immunofluorescence to molecular biology. *J Dermatol Sci* 1996;12:1-9.
15. Martel P, Joly P: Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. *Clin in Dermatol* 2001;19: 662-674.
16. Fitzpatrick RE, Newcomer VD: Correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol* 1980;116: 285-90.
17. Hertl M. Humoral and cellular autoimmunity in autoimmune bullous skin disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:91-100.
18. Morioka S, Lazarus GS, Jensen PJ: Involvement of urokinase-type plasminogen activator in acantholysis induced by pemphigus IgG. *J Invest Dermatol* 1987;89:474-7.
19. Esaki C, Seishima M, Yamada T, Osada K ve ark. Pharmacologic evidence for involvement of phospholipase C in pemphigus IgG-induced inositol 1,4,5-trisphosphate generation, intracellular calcium increase, and plasminogen activator secretion in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol* 1995;105:329-33.
20. Nguyen VT, Ndoye A, Schultz LD, Grando SA. Binding of pemphigus antibodies to the epidermis of mice lacking desmoglein 3. *J Invest Dermatol* 1998;110:506
21. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD ve ark. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:193-206.
22. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA: Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem* 2000; 275:2946-76.
23. Chowdhury MMU, Natarajan S: Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy. *Br.J.Dermatol* 1998; 139:500.
24. Wucherpfennig KW . Structural basis for major histocompatibility complex (MHC)-linked susceptibility to autoimmunity: charged residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of self-peptides in pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:11935-9.
25. Lin MS .Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Invest* 1997; 99:31-40.

- 26.**Hertl M, Karr RW, Amagai M, Katz SI. Heterogeneous MHC II restriction pattern of autoreactive desmoglein 3 specific T cell responses in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 110:388-92.
- 27.**Hertl M, Amagai M, Sundaram H, Stanley J, Ishii K, Katz SI: Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998;110:62-6.
- 28.**Szafer F, Brautbar C, Tzfon E ve ark. Detection of disease specific restriction fragment length polymorphism in pemphigus vulgaris linked to the DQW1 and DQW3 alleles of the HLA-D region. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 6542-5.
- 29.**Brandesen R, Frusic-Zlotkin M, Lylubinov H ve ark. Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus vulgaris: Comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence and immunoblotting. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 44-52.
- 30.**Brenner S, Dorfman B, Himelfrab M ve ark. Familial pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1985;171: 38-40
- 31.**Laskaris G, Sklovounou A, Stavrou A ve ark. Familial pemphigus vulgaris with oral manifestation affecting two Greek families. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 49-53.
- 32.**Katzenelson V, David M, Zamir R ve ark. Familial pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1990; 181: 48-50.
- 33.**Starzycki Z, Chorzelsky TP, Jablonska S. Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter. *Int J Dermatol* 1998;37: 211-4.
- 34.**Mohimen A, Narula M, Ruocco V ve ark. Presence of the autoantibody in healthy relatives of Italian patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 176-7.
- 35.**Krichelli D, David M, Frusic-Zlotkin M, Goldsmith D ve ark. The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first degree relatives. *Br J Dermatol* 2000; 143: 337-42.
- 36.**Brenner S, Tur E, Shapiro J, et al: Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 2001; 40: 562-569.

37. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR ve ark. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaenous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-1735.
38. Brenner S, Bially-Golan A, Ruocco V: Drug induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998;16: 393-397.
39. Ruach M, Ohel G, Rahov D ve ark. Pemphigus vulgaris and pregnancy. *Obst Gynecol Surv* 1995; 50: 755-760.
40. Ahmed AR, Rosen GB. Viruses in pemphigus. *Int J Dermatol* 1989; 28: 209-17.
41. Brenner S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatology* 1994; 189: 337-9.
42. Wojnarowska F, Eady RAJ, Burge SM. *Textbook of Dermatology*. 6th Ed., Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998; 1817-1897
43. Tüzün Y, Mat MC. *Dermatoloji*. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 353-377.
44. Mimoni D et al: Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol* 2002;147:725.
45. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 649-671.
46. Scott JE, Ahmed AR. The Blistering Diseases. *Med Clin North Am* 1998; 82:1239-83.
47. Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Drug-induced pemphigus: Bullous diseases. *Dermatol Clin* 1993; 11: 463-71.
48. Berger GT, Odom RB, James WD. *Andrews Diseases of the skin: Clinical Dermatology*. 9. baskı. Philadelphia, WB Saunders Company 2000.
49. Cohen LM, Karskopiccki DK, Clark Jr WH. *Lever's Histopathology of The Skin*. 8th Ed., Philadelphia: J.B. Lippiscott-Raven Publishers Company, 1997;209-52.
50. Firooz A, Mahzar A, Ahmed AR. Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:434-7.
51. Uzun S, Memişoğlu HR. Büllü hastalıklarda immunofloresan bulgular. *Türkderm* 1999; 33: 108-18.
52. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque Ahmed A: Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2003; 16:214-23.

- 53.**Kitajima Y. Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003; 295:17-23.
- 54.**Harman KE, Albert S, Black MM Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149:926-937.
- 55.**Toth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19:761-7.
- 56.**Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13:397-408.
- 57.**Korman NJ. New immunomodulating drugs in autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin* 19:37-48,
- 58.**Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR: Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:645-52.
- 59.**Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporin as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 868-72.
- 60.**Lebwohl M, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of Skin Diseases*. 1st Ed., London: Mosby, 2002; 452-55
- 61.**Bystryn J.C, Steinman NM. The Adjuvant Therapy of Pemphigus. *Arch Dermatol* 1996; 132: 203-12.
- 62.**Raque CJ, Stwein KM, Samitz MH: Pemphigus vulgaris involving the esophagus. *Arch Dermatol* 1970; 102: 371-73
- 63.**Kaplan RP, Touloukian J, Razzaque Ahmed A, Newcomer VD: Esophagitis dissecans superficialis associated with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:682-7
- 64.**Goldin E, Lijovetsky G: Esophageal involvement by pemphigus vulgaris. *Am Intern Med* 1982; 96:189-90
- 65.**Eliakim R, Goldin E, Livshin R, et al: Esophageal involvement in pemphigus vulgaris. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 155-57.
- 66.**Trattner A, Lurie R, Leiser A ve ark. Esophageal involvement in pemphigus vulgaris: A clinical histologic and immunopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:223-26.

67. Goldberg NS, Weiss SS. Pemphigus vulgaris of the esophagus in women. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:1115-118.
68. Mignogna MD, Lo Muzio L, Galloro G, Satriano RA ve ark. Oral pemphigus: clinical significance of esophageal involvement: report of eight cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84:179-84.
69. Gomi H, Akiyama M, Yakabi K, Nakamura T ve ark. Oesophageal involvement in pemphigus vulgaris. *Lancet* 1999; 354:1794.
70. Amichai B, Grunwald MH, Gasper N, Finkelstein E, Halevy S: A case of pemphigus vulgaris with esophageal involvement. *Dermatol* 1996; 23:214-5.
71. Mobacken H, Al Karawi M, Mohamed A, Coode P: Oesophageal pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1988;176:266-9.