

## Pemfigus

### *Pemphigus*

#### Derya Uçmak

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Kliniđi, Diyarbakır

#### ABSTRACT

Pemphigus is an uncommon autoimmune mucocutaneous blistering disease, mediated by antibodies directed against proteins present on the surface of keratinocytes that provide mechanical structure to the epidermis. Incidences of the various forms of pemphigus vary from country to country. Pemphigus vulgaris consists of the 80% of pemphigus cases and it occurs 10 times more than pemphigus foliaceus. There have been several recent advances in the management of pemphigus. Treatment of with systemic steroids and cytotoxic immunosuppressants can be highly effective. This article will discuss its epidemiology, pathogenesis, clinical variants and approaches to treatment. *J Clin Exp Invest* 2011; 2 (4): 468-473

**Key words:** Bullous diseases, pemphigus, corticosteroids, treatment

#### GİRİŞ

Pemphigus, klinik olarak erozyonlara yol açan gevşek veziküller ve büllerin görüldüğü, keratinositlerde adezyon kaybı sonucu intraepidermal ayrışmaya ve keratinosit yüzeyine karşı gelişen otoantikorlarla karakterize bir grup büllöz hastalıktır.<sup>1</sup>

Yunanca kabarcık, balon anlamına gelen pemphix kelimesinden köken alan pemphigus klinik, histopatolojik ve immunolojik özelliklerine göre dört ana gruba ayrılır (Tablo 1). Pemphigus vulgariste (PV) ayrışma epiderminin daha derin kısımlarında bazal tabanın üzerindedir. Pemphigus foliaceusta (PF) ayrışma granüler tabakada olup, yüzeysel pemphigus olarak adlandırılır. Paraneoplastik pemphigus; klinik, histolojik ve immünopatolojik olarak diğer pemphigus formlarından farklıdır.<sup>1,2</sup> Ig A pemphigus keratinosit hücre yüzeyinde IgA depolanmasıyla karakterizedir.<sup>3</sup>

#### ÖZET

Pemphigus deri ve mükoz membranların büllöz, sık görülmeyen otoimmün kökenli bir hastalıdır. Hastalığın patogeneğinde keratinosit yüzeyindeki proteinlere karşı gelişen otoantikorların önemli rolü mevcuttur. Pemphigusun insidansı hastalığın tipine göre ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Pemphigus vulgaris tüm pemphigusluların yaklaşık %80'nini oluşturmaktadır ve pemphigus foliaceustan 10 kat daha fazla gözlenmektedir. Tedavide başta sistemik glukokortikoidler olmak üzere çeşitli immünsupresifler kullanılmaktadır ve son yıllarda yeni tedavi ajanları geliştirilmiştir. Bu derlemede pemphigus epidemiyolojisi, patogenezi, kliniği ve tedavisi güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Büllöz hastalıklar, pemphigus, kortikosteroidler, tedavi

#### EPİDEMİYOLOJİ

Pemphigus, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir.<sup>1,2</sup> Genellikle 50 ile 60 yaşları arasında görülen pemphigus çocuk ve ileri yaşlarda da gözlenebilir.<sup>1,4,5</sup> İnsidansı ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte, genel olarak yeni vakalar yılda 0.076 ile 2.7/100.000 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.<sup>4</sup>

Pemphigus vulgaris Yahudi ve Akdeniz kökenli kişilerde daha sık görülür.<sup>2,5</sup> Finlandiya, Tunus ve Brezilya dışında birçok ülkede pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceustan daha siktir.<sup>2,4</sup> Pemphigus foliaceuslu olguların pemphigus vulgarisli olgulara oranı endemik bölgelerde 17:1 şeklindedir.<sup>1</sup> Ülkemizde ise pemphigus vulgaris en sık görülen klinik tip olup (%83.1) pemphigus foliaceustan 9.5 kat daha sık saptanmıştır.<sup>4</sup> Endemik pemphigus foliaceus (fogo selvagem), Güney Amerika'nın kırsal kesimlerinde ve Brezilya'nın bazı bölgelerinde siktir ve aynı aile bireylerinde görülebilir.<sup>4,5</sup>

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Dr. Derya Uçmak

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Kliniđi, Diyarbakır, Türkiye Eposta: ucmakderya@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 11.12.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 07.01.2011

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## ETYOLOJİ

Pemfigusun etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın genetik yatkınlığı olan kişilerde predispozan faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>1,6</sup> Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda pemfigus hastalarında bazı HLA allellerinin daha sık olduğu gösterilmiştir. Klas II MHC antijenleri belirgin artış gösterir.<sup>7</sup>

Pemfigus; myastenia gravis, lupus eritematosus, romatoid artrit, pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla ve timoma, karsinoma, lenfoproliferatif hastalıklar gibi neoplazilerle birlikte olabilir.<sup>5,8</sup>

Pemfigusu tetikleyen ve alevlendiren faktörler; ilaçlar, yiyecekler, emosyonel stres, hormonlar, gebelik, ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon, neoplaziler, nutrisyonel faktörler, virüsler ve aşılardır (Tablo 2).<sup>9</sup>

**Tablo 1.** Pemfigusun sınıflandırılması

Tip	Alt tipleri
Pemfigus Vulgaris	Pemfigus vejetans ilaca bağlı
Pemfigus Foliaceus	Pemfigus eritematosus Fogo selvagem ilaca bağlı
Paraneoplastik Pemfigus	-
Ig A Pemfigusu	Subkorneal püstüler dermatoz intraepidermal nötrofilik Ig A dermatozu

**Tablo 2.** Genetik yatkınlığı olan bireylerde pemfigusa sebep olan faktörler

İlaçlar (Tioller, ACE inhibitörleri, fenoller, sitokinler, diğerleri)
Fiziksel ajanlar ( Yanıklar, ultraviyole ve iyonize radyasyon )
Virüsler ( Herpesvirusler, myxovirusler, paramyxovirusler )
Malignensiler ( Kanserler, lenfomalar )
Gebelik ve Hormonlar ( Progesteron )
Kontakt Allerjenler ( Böcek zehirleri )
Diyet Faktörleri ( Taninler )
Emosyonel Stres

## PATOGENEZ

Pemfigusta bazal hücre tabakasının üzerindeki intraepidermal alanda akantolizis, kleft oluşumu ve bül formasyonu gibi çeşitli histopatolojik değişiklikler olur. Akantolizis; keratinositlerin birbirinden

ayrılmasıdır. Bu değişikliklere IgG tipi otoantikorlar sebep olur.<sup>5</sup>

Pemfigus antikorlarının hastalığın patogenezindeki rolünü destekleyen bulgular şunlardır; i) hastalığın aktivitesiyle kanda dolanan pemfigus otoantikorlarının seviyelerinin ilişkili olması, ii) aktif pemfiguslu anneden otoantikorların bebeğe transplental geçişi nedeniyle yenidoğanda vezikül ve büllerin olması, iii) PF ve PV hastalarındaki IgG otoantikorlarının insan deri kültürlerine eklenmesi ile epidermisin subkorneal ve suprabazal alanlarında ayrışma gözlenmesi, iv) PF, PV ve paraneoplastik pemfigustaki IgG'lerin yenidoğan farelere pasif transferi ile pemfigus hastalarındakine benzer intraepidermal vezikül ve büllerin oluşturulması.<sup>10</sup>

Antikora bağımlı akantolizis, kompleman sisteminde veya inflamatuvar hücrelerde aktivasyon olmadan meydana gelmektedir.<sup>1,5</sup>

Desmoglein 1 ve 3'teki sülfidril grupları ile etkileşen sülfidril grupları içeren penisilamin ve kaptopril gibi ilaçların otoantikor mekanizmasından bağımsız olarak akantolizise sebep oldukları gösterilmiştir.<sup>5,11</sup>

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.<sup>1,2</sup>

Nguyen ve arkadaşları PV'nin patogenezinde desmoglein dışında 9- $\alpha$  asetilkolin reseptörlerine ve pemphaxine karşı da otoantikorlar tanımlanmıştır. Dsg3-/- farelere PV hasta serumu verildiğinde Dsg dışındaki hedef antijenlerin varlığını destekler nitelikte intersellüler boyanmalar saptanmıştır.<sup>12</sup>

Keratinosit kültürlerinden elde edilen örnekler üzerinde yapılan immunopresipitasyon ve immunblot çalışmaları PV antijeninin 130 kDa ağırlığında transmembran glikoproteini olan desmoglein-3, pemfigus foliaceus PF 160 kDa ağırlığında transmembran glikoproteini olan desmoglein 1 olduğunu göstermiştir.<sup>2</sup> Paraneoplastik pemfigusta sitoplazmik proteinler olan plakin ailesinin (desmoplakin, BPAG1, envoplakin, periplakin ve plectin) tüm üyelerine karşın otoantikorlar bulunmaktadır.<sup>13</sup> Fogo selvagem otoantikorları da, sporadik PF antikorları (Dsg1) gibi benzer antijenik spesifite gösterirler.<sup>1,5</sup>

Subkorneal püstüler dermatoz tipi IgA pemfigusunda desmoglein 1'e karşı otoantikorlar saptanır. İntraepidermal nötrofilik IgA dermatozu tipinde ise otoantijen henüz netlik kazanmamakla birlikte, az sayıda vakada Dsg1 ve Dsg3'e karşı ve bazı ati-

pik vakalarda desmokolliin 1- 3'e karşı otoantikolar saptanmıştır.<sup>14</sup>

## KLİNİK BULGULAR

### Pemfigus vulgaris

Pemfigus vulgaris, tüm pemfigus vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturur.<sup>15</sup> Genellikle normal görünümü deride, bazen eritemli zemin üzerinde gelişen vezikül ve büllerin kolay rüptürü sonucu ağırlı erode alanlar meydana gelir. Bülün çevresindeki normal görünümü deriye basınç uygulandığında epidermisin ayrıldığı gözlenir ki buna Nikolsky belirtisi denir. En çok tutulan bölgeler oral mukoza, saçlı deri, yüz, sırt, göğüs ön duvarı, göbük, aksilla ve inguinal bölgeleridir.<sup>1</sup> Konjunktiva, larinks, farinks, özefagus, vulva ve üretra gibi diğer mukoz membranlarda da lezyonlar görülebilir. Bazı hastalarda erozyonlar üzerinde granülasyon dokusu ve krut gelişme eğilimi vardır. Buna pemfigus vulgarisin bir alt klinik formu olarak pemfigus vejetans denir. Söz konusu vejetasyonlar sıklıkla aksilla ve inguinal bölge olmak üzere intertriginöz alanlar, saçlı deri ve yüze yerleşme eğilimindedirler. Neuman tipinde vejetasyonlar PV'nin erode lezyonları üzerinde gelişir. Hallopeau tipinde ise lezyonlar püstüller şeklinde başlayıp hızla vejetasyonlara dönüşür.<sup>1,11</sup>

### Pemfigus foliaceus

Eritemli zeminde skuamlı, krutlu erozyonlar ile karakterizedir. Subkorneal alanda veya stratum granulosum tabakasında oluşan akantolizis sonucu gelişen vezikül ve büller kolayca rüptüre olurlar. Genellikle yüz, saçlı deri, gövde üst kısım gibi seboreik bölgelerde görülür ve oral mukoza tutulumu nadirdir. Güney Amerika'da görülen endemik formu fogo selvagem olarak da bilinmektedir.<sup>1</sup>

Senear-Usher sendromu olarak ta bilinen pemfigus eritematozus PF'nin lokalize varyantıdır ve daha benign seyirlidir. Lezyonlar eritemli, kalın krutlu, büllöz ve hatta hiperkeratotiktir. Genellikle lupus eritematozusta olduğu gibi yüz, çene ve kulak gibi bölgelerde gözlenmektedir.<sup>1,5</sup>

### Paraneoplastik pemfigus

Paraneoplastik pemfigus hemen her zaman altta yatan bir neoplazi veya bir lenfoproliferatif hastalığa bağlı gelişen otoimmün mukokutanöz bir hastalıktır. Sıklıkla oral mukoz membranda büller, inatçı erozyon ve ülserasyonlar, likenoid papüller, bazen target benzeri lezyonların da eşlik ettiği polimorf lezyonlarla karakterizedir.<sup>1</sup>

## İlaça bağlı pemfigus

Çeşitli ilaçların kullanılmasıyla ilişkili oluşan sporadik pemfigus olguları bildirilmiş olmasına rağmen, sıklıkla penisilamin ve kaptopril kullanımında görülmektedir. Penisilamin kullanımında %7 oranında pemfigus ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> Deri lezyonları PV'den çok PF'nin lezyonlarına benzer. En erken bulgu spesifik olmayan morbiliform veya ürtikeryal bir erüpsiyondur.<sup>1,11</sup>

## HİSTOPATOLOJİ

Pemfigusta ana patolojik bulgu akantolizise sekonder gelişen intraepidermal ayrışmadır. Bu ayrışma PV ve onun varyantı olan pemfigus vejetansta hemen bazal tabakanın üzerindedir; yani suprabazaldır. Bazal keratinositler üst ve yanlardaki diğer keratinositlerle bağlantılarını kaybederler; ancak bazal membrana tutulu olarak kalırlar. Bu görünüm karakteristik "mezar taşı sırası" görünümünü meydana getirir.<sup>16</sup>

## TANI

Hastalığın tanısı klinik özellikler (oral mukoza ve derideki gevşek görümlü bül ve veziküller ile erozyonlar), tipik histopatolojik bulgular (epidermal akantolizis) ve immün floresan bulgular (keratinosit hücre yüzeyine karşı gelişmiş dolaşan ve derideki antikolar) eşliğinde konulur.<sup>17</sup> Bül zemininden alınan materyalin mikroskop altında incelenerek akantolitik hücrelerin tespitine dayanan Tzanck'ın sitodiyagnostik testi, pemfigusun tanısında hızlı bir yöntemdir.<sup>8,16</sup>

Pemfigusta spesifik antikoların ortaya konmasına yönelik olarak Western immünoblotting, immünopresipitasyon ve ELİSA testleri kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde en sık kullanılanı ELİSA testidir. Otoimmün büllöz hastalıklardaki tanı yöntemleri Tablo 3'de belirtilmiştir.<sup>18</sup>

**Tablo 3.** Otoimmün büllöz hastalıklardaki tanı yöntemleri

I.	Klinik özellikler
II.	Bül sıvısından sitolojik tetkik (Tzanck smear)
III.	Histopatoloji
IV.	İmmüno floresan teknikler
VI.	İmmünoenzimatik teknikler
V.	İmmünoblotting, immünopresipitasyon, ELİSA
VI.	Elektronmikroskopi, immünoelektron mikroskopi

## İmmüno Floresans tetkikler

Flourescein ile işaretli antikorların dokudaki hedef antijene bağlanıp floresan mikroskopik inceleme ile görünebilir hale gelmesine dayanan bir testtir. Pemfigusun kesin tanısı otoantikörlerin gösterilmesi ile konulmaktadır. Başlıca serumdaki otoantikörleri göstermeye yönelik indirekt immüno floresan (İİF) ve dokudaki otoantikörleri göstermeye yönelik olarak direkt immüno floresan (DİF) tetkikler şeklinde uygulanır.<sup>18</sup>

## 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 foliaceusun deri lezyonları diskoid lupus eritematozus ve seboreik dermatitle karışabilir. Histopatoloji ayırıcı tanı için gereklidir.<sup>1,2,17</sup>

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Glukokortikoid tedavisinden önce pemfigus vulgarisli hastaların çoğunda, pemfigus foliaceuslu hastaların %60'ında hastalık ölümlü sonuçlanıyordu.<sup>1</sup> Kortikosteroidlerin sistemik uygulanması ile beraber adjuvan tedavi olarak immüno-supresif ilaçların kullanılması pemfiguslu hastaların prognozunu dramatik olarak düzeltmiştir.<sup>4</sup> Erken tanı, düzenli tedavi ve takip mortaliteyi önemli oranda azaltmıştır. Tedaviyle 4 ile 10 yıl arası izlenen PV'li hastalarda mortalite (hastalıktan veya tedaviye bağlı) yaklaşık %10 ve altında görülürken, PF'lu hastalarda bu oran daha da azdır.<sup>1</sup> Pemfigusta mortalite genellikle hastalığa ve/veya tedavi komplikasyonlarına bağlıdır.<sup>19</sup> Pemfigus foliaceus yıllarca lokalize kalabilir ve sistemik tedavi olmadan spontan iyileşebilir fakat genellikle daha düşük dozlarda kortikosteroid tedavisi ile tedavi edilir.<sup>20</sup>

### Tedavi yaklaşımında genel prensipler

Tedavi rejimi sıklıkla hastalığın aktivitesine bağlı olarak düşük-orta doz prednizolonla beraber immüno-supresif kullanımıdır. Glukokortikoid kullanımında kontrendikasyon varsa veya glukokortikoidler hastalığı kontrol altına alınamıyorsa genellikle immüno-supresif ajanlardan (azatiopurin, siklofosfamid, altın, dapson, mikofenolat mofetil) oluşan adjuvan tedavi verilmelidir.<sup>1,21</sup> (Tablo 4). Lever, Aberer, Anhalt, Bystryn ve daha birçok araştırmacı bu düşün-

ceden yola çıkarak çeşitli kombinasyon protokollerini geliştirmişlerdir.

## Kortikosteroid tedavisi

### Sistemik Kortikosteroidler

#### a. Oral kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin başlangıç dozları genellikle hastalığın şiddetine göre belirlenir. Hafif hastalığı olanlarda 40-60 mg/gün prednizolon dozu ile başlanırken, daha ağır olgularda 80-100 mg/gün dozlarla başlanmalıdır.<sup>22</sup> Tedavi 3 aşamaya ayrılır:

#### 1. Kontrol (baskılama) fazı

Hastalık aktivitesi baskılanıncaya kadar yoğun tedavi uygulanması prensibine dayanır. Yeni lezyon oluşumunun durması, kaşıntı şikayetinin kaybolması ve mevcut lezyonlarda iyileşmenin başlaması hastalık aktivitesinin baskılandığını gösterir. Kontrol fazı birkaç hafta sürer ve yeterli doz ile tedaviye başlandığında pemfiguslu olguların çoğu hızla cevap verir.<sup>17,23</sup> Tedaviye 5-7 gün içinde cevap alınmadığı takdirde, doz %50-100 artırılır.<sup>17,22</sup>

#### 2. Konsolidasyon (sağlamaştırma) fazı

Alevlenmeyi en aza indirebilmek için lezyonların büyük kısmı (%80) epitelize oluncaya kadar doz azaltılmamalıdır. Konsolidasyon fazı da birkaç hafta sürer.<sup>17,23</sup>

#### 3. Sürdürme (idame) fazı

Hastalığı remisyonda tutabilecek en küçük doza kadar tedaviyi azaltmak, hatta kesmek amaçlanır.<sup>17,23</sup> Her 2-4 haftada bir dozun 10-20 mg azaltılması önerilmektedir. 40 mg/gün doza ulaşıldığında hipotalamik-pituitar-adrenal aks supresyonunu azaltabilmek için gūnaşırı şemaya geçilir. Burada birinci gün dozu 40 mg'da tutulur. İkinci gün dozu 2-4 haftada bir 5-10 mg azaltılır. Gün aşırı 40 mg doza gelindiğinde steroid dozu 2-4 haftada bir, 5 mg azaltılır. Hastada tam remisyon sağlanınca birkaç yıl boyunca gūnaşırı 5 mg prednizolon şeklinde idame steroid tedavisi uygulanır. Tedaviyi kesmeden önce serum kortizol seviyesine bakılmalıdır. Kan kortizolu 10 µg/dl'nin üzerindeyse bazal adrenal kortizol sekresyonu yeterlidir ve kortikosteroid kesilebilir.<sup>24</sup>

Pemfigustaki standart tedavi şeması; 'Viyana ekolü' şemasıdır. Bu şema KS ve azatiopurin kombinasyonuna dayanmaktadır. Azatiopurin etki- nin 2-3 haftadan önce başlamaması nedeniyle, steroid ve azatiopurin tedavisine beraber başlanır.

Pemfigusta hangi hastalarda adjuvan tedavi gerektiği konusunda tam bir görüş birliği yoktur.



Hastalık şiddetli ise, hastalığı kontrol altına almak için prednizolon dozunu 100 mg/gün'ün üzerine çıkarmak gerekiyorsa, steroid dozu düşülürken aktivasyon oluyorsa, hastada steroid tedavisini engelleyen başka bir hastalık varsa (diyabet, hipertansiyon) ve tedavi ile ciddi yan etkiler ortaya çıkmışsa hastalara adjuvan tedavi önerilmektedir.<sup>22,25</sup>

### b. Pulse intravenöz kortikosteroidler

Başlangıçta 100 mg/gün'den fazla prednizolon gerektiği şiddetli veya dirençli olgularda yüksek doz pulse intravenöz kortikosteroid uygulaması düşünülebilir. Aralıklı olarak yüksek doz intravenöz KS uygulamasıdır. Genellikle metilprednizolon 250-1000 mg veya 100-200 mg deksametazon 1-5 gün boyunca her 24 saatte bir olacak şekilde uygulanır.<sup>21,22</sup>

### 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 kontrolünde yetersiz olduğu bildirilmiş olmakla beraber, oral bölgeye sınırlı pemfigus vulgaris ile pemfigus foliaceus olgularında başlangıçta yerel tedaviler uygulanabilir. Yanıt alınırca tam remisyona dek devam edilir, eğer yanıt alınmazsa tedaviye sistemik KS'ler eklenir.<sup>26</sup>

**Tablo 4.** Pemfigusta tedavi seçenekleri

Kortikosteroidler	Topikal ve intralezyonel steroidler
	Oral kortikosteroidler
	Pulse IV kortikosteroid
İmmünosupresif İlaçlar	Azatiopurin
	Siklofosfamid
	Siklosporin
	Mikofenolat mofetil
	Klorambusil
	Metotreksat
Anti-inflamatuar İlaçlar	Altın
	Dapson
	Nikotinamid
	Tetrasiklin
İmmünomodülatörler	Plazmaferezis
	Ekstrakorporal fotoferezis
	Intravenöz immunoglobulin

### Adjuvan ajanlar

Adjuvan ajanlar etkilerinin başlangıç hızlarına göre, hızlı etki gösterenler ve yavaş etki gösterenler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hızlı etki gösterenler; tedaviye yanıtız ya da şiddetli olgularda hastalık aktivitesini baskılamak amacıyla kullanılan intravenöz immünglobulin ve plazmaferezdir. Yavaş etki gösterenler ise konsolidasyon veya sürdürme aşamalarında steroid ihtiyacını azaltmak için tedaviye eklenen azatiopurin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, siklosporin ve metotreksat gibi immünosupresifler veya altın, dapson ve antimalaryaller gibi antiinflamatuvarlardır.<sup>17</sup>

Pemfigusta bilinen tedaviler haricinde son yıllarda selektif olarak B lenfositleri hedef alan anti-CD20 şimerik monoklonal antikor yapısında olan rituksimab ve TNF- $\alpha$  antagonistleri (infliximab, etanercept, adalimumab) gibi immünmodülatuar ilaçlar yüksek doz sistemik steroid ve adjuvan tedavi aldığı halde tedaviye cevap vermeyen birkaç hastada kullanılmıştır.<sup>27</sup>

### KAYNAKLAR

1. Stanley JR. Pemphigus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th Ed, New York: McGraw-Hill Company 2003:558-67.
2. Amagai M. Vesiculobullous diseases, Pemphigus: In Dermatology. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP 2nd Ed, London: Mosby, 2008;31:417-29.
3. Heng A, Nwannahıdu A, Hashimoto T. Intraepidermal neutrophilic IgA/IgG antidesmoglein 1 pemphigus. Brit J Dermatol 2006;154(8):1018-9.
4. Uzun S, Durdu M, Akman A, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: A study of 148 cases. Int J Dermatol 2006;45(4):523-8.
5. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrew's Diseases of the Skin. 9th Ed, Philadelphia: WB Saunders Company 2000:574-605.
6. Ruocco E, Aurilia A, Ruocco V. Precautions and Suggestions for Pemphigus patients. Dermatology 2001;203(2):201-7.
7. Wucherpfennig KW, Yu B, Bhol K, Monos SD, et al. 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 USA 1995;92(22):11935-9.
8. Uzun S. Büllü hastalıklar. Dermatoloji'de. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, ed. 3. baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 2008:807-32.
9. Brenner S, Sason A, Sharon O. Pemphigus and Infections. Clin Dermatol 2002;20(1):114-8.
10. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus-Diseases of Antidesmosomal Autoimmunity. JAMA 1999;282(6):572-6.

11. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2<sup>nd</sup> Ed, Berlin:Springer-Verlag 2000;649-95.
12. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem* 2000;275(38):29466-76.
13. Amagai M. Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. *J Dermatol Sci* 1999;20(2):92-102.
14. Ishii N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T. Immunolocalization of target autoantigens in IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(1):62-6.
15. V'ickova-Laskosa MT, Laskosi DS, Kamberova S, Caca-Biljanovska N, Volckova N. Epidemiology of pemphigus in Macedonia: A 15-year retrospective study 1990-2004. *Int J Dermatol* 2007;46(2):253-8.
16. Cohen LM, Skopicki DK, Harrist TJ, Clark WH. Non-infectious Vesiculobullous and Vesiculopustular Diseases. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, Eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven 1997:209-52.
17. Bystryń JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005;366(25):61-73.
18. Uzun S. Otoimmün büllöz hastalıklarda laboratuvar tanı. *Dermatose* 2002;2(1):42-6.
19. Turgutalp SÇ, Harman M. Pemfigusta Seyir ve Prognoz: 42 hastanın değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35(1):29-31.
20. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque A. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2003;16(3):214-23.
21. Fellner MJ, Sapadin AN. Current therapy of pemphigus vulgaris. *Mt Sinai J Med* 2001; 68(4-5):268-78.
22. Harman KE, Albert S, Black MM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149(8):926-37.
23. Bystryń JC. How should pemphigus be treated? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(4):562-3.
24. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:859-77.
25. Korman NJ. New immunomodulating drugs in autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin* 2001;19(1):37-48.
26. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13(4):397-408.
27. El Tal AK, Posner MR, Spigelman Z, Ahmed AR. Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):449-59.