

# GİNGİVADA PEMFİGUS VULGARIS'İN ERKEN LEZYONLARI\*: OLGU SUNUMU

## EARLY LESIONS OF PEMPHIGUS VULGARIS IN GINGIVA: A CASE REPORT

*Zeynep BOY<sup>1</sup>, Kıvanç Bektaş KAYHAN<sup>1</sup>, Meral ÜNÜR<sup>1</sup>*

### ÖZET

Pemfigus vulgaris (PV), müköz membranları ve deriyi etkileyen, intraepitelyal vezikül ve bül oluşumuyla karakterize otoimmün bir hastalık olup pemfigusun en yaygın görülen formudur. Hemen her olguda oral bulgulara rastlanmakla birlikte klinikte dikkat çeken, olguların çoğunluğunda lezyonların ilk olarak oral mukozada başlamasıdır. Bu yazıda, lezyonlar henüz oral mukozaya sınırlı iken teşhis edilmiş ve erken evrede tedaviye başlanıp daha iyi bir prognoz sağlanmış bir PV olgusu sunulmaktadır. Sunulan olguda, özellikle diş hekimlerinin PV'yi teşhis etme hususundaki sorumluluğu ön plana çıkmakta ve PV'nin başlangıç lezyonlarının değişik klinik görünümüne karşı dikkatli bir klinik muayene, anamnez ve hasta takibinin önemi vurgulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Pemfigus vulgaris, otoimmün, vezikülobüllöz

### ABSTRACT

Pemfigus vulgaris (PV), an autoimmune disorder characterized by the formation of intraepithelial vesicles and bullae and affecting the mucous membranes and skin, is the most common form of pemfigus. Though oral findings may occur in almost all cases, lesions often first appear in oral mucosa. The PV case presented here was diagnosed while the lesions were yet limited to the oral mucosa, and a better prognosis was ensured with treatment started at an early phase. In our presentation of the case, the responsibilities of the dentists for diagnosing PV come to the fore and the importance of a careful clinical inspection, anamnesis and patient follow-up against the varied clinical forms of initial lesions of PV is emphasized.

**Key Words:** Pemphigus vulgaris, autoimmune, vesiculobullous

\* Bu olgu sunumu 02-05 Haziran 2005 tarihinde, Pera Palas Otel-İstanbul'da düzenlenen Ağız Hastalıkları 1. Uluslararası Kongresi'nde, 32 no'lu poster olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı.

## GİRİŞ

İlk kez 1791'de "kronik büllöz bir hastalık" olarak tanımlanan (1) pemfigus, müköz membranları ve deriyi etkileyen, intraepitelyal vezikül ve büll oluşumuyla karakterize otoimmün bir hastalık grubudur. Pemfigus terimi "kabarık" anlamına gelen Yunanca "pempnix" kelimesinden türetilmiştir (2).

Pemfigus değişik klinik formlarda görülebilmektedir (2-6): Pemfigus vulgaris (PV), Pemfigus vegetans, Pemfigus foliaceus, Pemfigus eritematozus, Paraneoplastik pemfigus ve IgA pemfigus.

PV, olguların %80'ini oluşturup pemfigusun en yaygın görülen formudur ve dünya genelinde yılda 0.1-0.5/100 000 vaka insidansına sahiptir (3, 7). Genellikle 4. ve 6. dekatlar arasında görülmekle birlikte çocukluk dönemi de dahil olmak üzere her yaşta ortaya çıkabilmektedir (7-9). Ayrıca araştırmalar PV'nin Akdeniz ülkelerinde ve Musevilerde daha yüksek sıklıkta görüldüğünü bildirmektedir (10-12).

Yapılan çalışmalar PV'nin farklı popülasyonlarda değişik HLA antijenleriyle (özellikle HLA-DR4, HLA-DRW4, HLA-A10) ilişkili olduğunu, fakat her popülasyonda temel olarak MHC-sınıf II antijenlerinin rol oynadığını göstermiştir (13-16).

PV lezyonlarının oluşum nedeni epitelyal hücreleri bir arada tutan intersellüler desmozomal adezyon molekülü olan desmoglein III'e karşı gelişen otoimmünitedir. Antidesmoglein otoantikörlerinin bu molekülü yıkımı sonucu, hücreler arası adezyon kayıpları meydana gelir ve özellikle stratum spinosum ve stratum bazale arasında olmak üzere hücre tabakaları birbirinden ayrılır (akantolizis). Hücreler arası gelişen boşluğa serözite dolması sonucu klinik olarak müköz membranlarda ve deride patlamaya ve erozyonlar bırakmaya elverişli büller oluşur (3, 17-19). Oral büllerin kolaylıkla patlaması sonucu oluşan erozyon ve ülserler periferde doğru düzensiz genişleme gösterip geniş alanları tutabilirler ve iyileşme eğilimlerinin yavaş olmasından dolayı uzunca bir süre tabloya hakim olurlar. Hastada şiddetli ağrı, aşırı hassasiyet, fonksiyon güçlüğü, tükürük artışı, halitozis gibi durumlar görülür. Ayrıca epitel üzerine hafif basarak sürtilme sonucu epitelde ayrılma ve büll oluşumu olarak adlandırılan "Nikolsky Bulgusu" hastalığın tipik özelliğidir (17, 18, 20-22).

Hemen her olguda oral bulgulara rastlanmakla birlikte olguların çoğunluğunda lezyonlar ilk olarak oral mukozada başlar (12, 18, 23). Lezyonlar genellikle travmaya daha fazla maruz kalan bukkal mukoza, dudaklar, dil ve yumuşak damak gibi alanlarda görülebildiği gibi oral mukozanın her bölgesinde ortaya çıkabilmektedir (17, 20, 24). Yalnızca dişetin etkilediği durumlarda ise, PV'de olduğu gibi, klinik olarak başlangıç lezyonları "deskuamatif gingivitis" tablosu gösteren liken planus, pemfigoid, psöriazis, kronik ülseratif stomatitis, epidermolizis büllöza, linear IgA hastalığı, eritema multiforme, sistemik lupus eritematozus gibi geniş bir hastalık grubuyla ayırıcı tanısı yapılır (22, 25, 26).

Histopatolojisinde bazal tabaka üzerinde intraepitelyal ayrılma vardır. Bazal tabaka hücreleri ise tek sıralı bir dizi oluştururlar. Ayrılma bölgesinde akantolize bağlı, yuvarlak şekilli akantolitik epitelyal hücreler (Tzanck hücreleri) görülür. Subepitelyal bağ dokusunda eozinofil lökositleri de içeren kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur. Histopatolojik bulgular ülser lezyonlarda anlamlı değildir. Bu nedenle biyopsi büll veya erken evre lezyon sınırından, epiteli de içerecek şekilde alınmalıdır. Direkt immünfloresan inceleme için ise biyopsi örneği klinik olarak normal görünen perilezyonel mukozadan alınır ve ayrılma bölgesinde çoğunlukla IgG, C3 birikimi saptanıp, ayrılmanın seviyesi belirlenebilir. İndirekt immünfloresan incelemede de hastadan alınan serum örneğinde IgG antikörleri saptanır ve antikor titreleri direkt olarak hastalığın klinik seviyesi ile ilişkilidir (3, 17, 22, 27, 28).

PV'nin standart tedavi protokolünde yüksek dozda sistemik kortikosteroidler ve bunların uzun süreli kullanımının oluşturacağı komplikasyonları azaltmak amacıyla immünsüpresanlar kullanılır. Ayrıca, oral mukoza genellikle tedaviye daha az duyarlı olduğundan ötürü oral tutulum meydana geldiğinde tedavinin topikal kortikosteroid ajanlarla desteklenmesi gerekmektedir (3, 8, 17, 18). Puls tedavisi (29, 30), yüksek doz intravenöz immünglobülin uygulamaları (31), plazmaferez (32) ve pemfigus otoantikörlerinin immün adsorpsiyonu (33) PV tedavisinde kullanılmış diğer tedavi yöntemlerinden birkaçıdır.

## OLGU

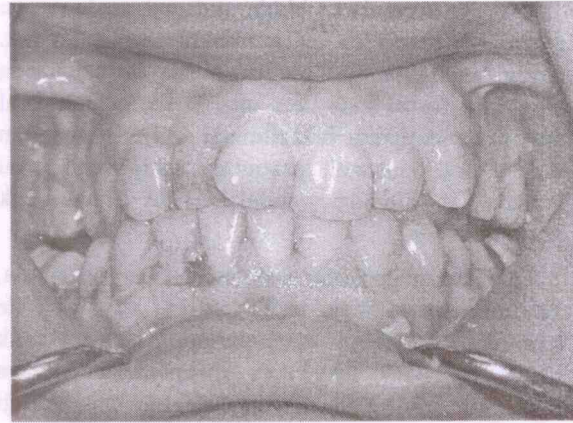
29 yaşında Ankara doğumlu bayan hasta 07.03.2005 tarihinde, dişetlerinde 2 haftadan beri mevcut olan yanma hissi ve ağrı şikayeti ile İstanbul

Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı'na başvurdu. Anamnez ve klinik belirtiler spesifik olmamakla birlikte, sadece dişetlerine sınırlı hafif deskuamasyon alanları görüldü (Resim 1). Tükürük ve sürüntü örnekleri alınarak yapılan mikrobiyolojik inceleme sonucunda orta şiddette *Candida albicans* infeksiyonu tespit edildi ( $3.5 \times 10^3$  cfu/ml). 1 hafta süre ile topikal antifungal ilaç tedavisi uygulandı. Yapılan ilk kontrolde durumun öncesine oranla ilerlediği, şikayetlerin arttığı, eritem ve ülserasyon alanlarının oluştuğu görüldü (Resim 2). "Pemfigus vulgaris" ön tanısıyla insizyonel biyopsi alındı ve histolojik olarak yüzeyde ince bir keratin tabakası içeren çok katlı yassı epitelde suprabazal düzeyde ayrışma ve serbest durumda olan keratinositlerde akantolitik görünüm saptandı ve "pemfigus vulgaris" tanısını doğrulamak amacıyla direkt immünfloresan (DIF) inceleme yapılması uygun görüldü (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı; Protokol No: 7345-2005). DIF inceleme sonucunda, bazal ve suprabazal tabakalarda intersellüler aralıkta balık ağı manzarası oluşturan granüler psödo-lineer IgG ve C3 birikimi ve suprabazal ayrışma odağı tespit edildi; IgM ve IgA ise negatif olarak değerlendirildi (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı; Protokol No: 7950-2005). Klinik olarak da lezyonlar kısa sürede oral mukozada diğer alanlarda da yayılım ve büllerin patlaması sonucu oluşmuş erozyon alanları ve ülserler gözlemlendi (Resim 3). Klinik ve laboratuvar bulguları PV ile uyumlu bulunan hasta Dermatoloji Anabilim Dalı'na sevk edildi. Dermatolojide yaklaşık 1.5 ay yatarak sistemik kortikosteroid ve immünsüpresan tedavisi gören hasta ayrıca kliniğimizde de topikal kortikosteroid, topikal epitelizan-sikatrizan ve topikal antifungal ilaçlar ile destekleyici tedavi

altına alındı (Resim 4, 5). Hasta halen remisyondadır.



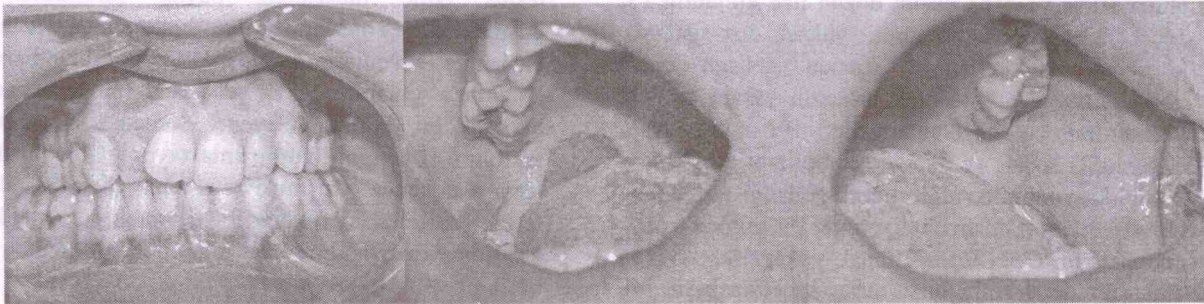
Resim1: Hastanın intraoral görünümü (ilk başvuru) (07.03.2005)



Resim2: Eritem ve ülserasyon alanları (1. kontrol) (16.03.2005)



Resim 3: Oral mukozada yaygın hale gelen erozyon ve ülserasyonlar (21.03.2005)



Resim 4: Sistemik tedavi başlangıcından 2 hafta sonra intraoral görünüm (18.04.2005)



Resim 5: Sistemik tedavinin 2. ayında intraoral görüntüm (31.05.2005)

## TARTIŞMA

PV, ilk lezyonları sıklıkla oral mukozada ortaya çıkan, nadir görülen bir hastalıktır. Sirois ve ark. tarafından yapılan 99 hastadan oluşan bir çalışmada olguların % 81'inde lezyonların ilk olarak oral mukozada başladığı bildirilmiştir (23). Olgumuzun sadece oral mukozal lezyonlara sahip olması bu konudaki literatür bilgisi ile paralellik göstermektedir.

Yapılan araştırmalar sonucunda bazı hastalarda, kandidiazisin PV'ye eşlik ettiği ve özellikle hastalığın başlangıç dönemlerinde, henüz klinik olarak tipik PV lezyonları oluşmamışken, olaya eklenen kandidiazisin mevcut hastalığı maskeleyeceği saptanmıştır (34). Olgumuzda da ilk klinik ve mikrobiyolojik bulgular PV'yi maskeleyecek nitelikteydi.

PV teşhisi konmuş her hasta mutlaka oftalmolojik muayeneden geçirilip oküler hastalığının olup olmadığı tespit edilmelidir. Aksi durumda korneal deskuamasyon ve konjunktival adezyon gibi nedenlerle fonksiyonel körlükler ortaya çıkabilmektedir (23).

Erken teşhis, hastalığın tedavisindeki en önemli etkindir. Eğer tedavi, semptomlar sadece oral mukozaya sınırlı iken erken dönemde gerçekleştirilirse, hastalık daha kısa sürede kontrol altına alınır ve daha düşük dozda ilaç kullanılır (3, 16, 18). Böylece uzun süreli, yüksek doz sistemik kortikosteroid kullanımı sonucu gelişen ciddi komplikasyonlar önlenerek hastanın yaşam kalitesi yükseltilmiş olur. Günümüzde, PV ölümlerinin çoğunlukla sepsis ve akciğer embolizmi gibi tedavi komplikasyonlarına bağlı olarak geliştiği göz önüne alınırsa erken teşhisin ciddiyeti net bir şekilde ortaya çıkmaktadır (35, 36). Adrenal yetmezlik, sıvı ve elektrolit dengesinin bozulması, hipertansiyon, hi-

perglisemi, immünsüpresyon, proksimal miyopati, osteoporoz, infeksiyon eğiliminin artışı, psikolojik bozukluklar, ay-yüzü, kilo artışı, oftalmik bozukluklar (katarakt), gastrik ülserasyon ve kanama tedaviye bağlı ortaya çıkabilecek diğer önemli komplikasyonlardır (18, 20, 37). Bunların dışında, tedavideki sistemik kortikosteroid dozunu azaltmak amacıyla kullanılan immünsüpresan ilaçlar da bazı hastalarda miyelosüpresyona yol açabilmektedir (17, 37, 38). PV tedavisinde, tedaviyi destekleyici olarak kullanılan ve sistemik kortikosteroid dozunun azaltulmasını sağlayan topikal kortikosteroidlerin komplikasyonlarından en sık karşılaşılanı oral kandidiazistir, fakat geçici bir durum olduğundan ötürü genellikle çok ciddi bir tablo oluşturmazlar (3, 8, 39, 40).

Tedavi prognozunu etkileyen bir diğer durum optimal oral hijyenin sağlanmasıdır. Bakteri plağı birikimi önemli bir irritasyon faktörüdür ve sistemik otoantikör üretiminin artışıyla birlikte aşırı immün yanıt gelişimine yol açar (41).

## SONUÇ

PV'nin hemen hemen bütün olgularda oral mukozayı etkilemesi ve olguların büyük çoğunluğunda ilk semptomların oral mukozada ortaya çıkması nedeniyle diş hekimlerine PV'yi teşhis etme hususunda büyük sorumluluklar düşmektedir. Yaptığımız olgu sunumunda, PV'nin başlangıç lezyonlarının değişik klinik görünümünde karşımıza çıkabileceğini ve hastalığın teşhisinde dikkatli bir klinik muayene, anamnez ve hasta takibinin önemini vurgulamaktayız. Olgumuzda, lezyonlar henüz oral mukozaya sınırlı iken hastalık teşhis edilmiş, dermatoloji uzmanlarıyla gerekli konsültasyon yapılmış ve erken evrede tedaviye başlanması ile daha iyi bir prognoz elde edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Shelley W, Crissey J. In: Wilan R, editor. *Classics in Clinical Dermatology*. Springfield (IL): C.C Thomas, 1970; p.17.
2. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus Vulgaris: Update on Etiopathogenesis, Oral Manifestations and Management. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2002; 13 (5): 397-408.
3. Greenberg MS. Ulcerative, Vesicular and Bullous Lesions. In: Greenberg MS, Glick M, eds. *Burket's Oral Medicine*, ed 10. Ontario: BC Decker, 2003; p. 50-84.
4. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, Izumi H, Ratrie H 3rd, Mutasim D, Ariss-Abdo L, et al. Paraneoplastic Pemphigus: An Autoimmune Mucocutaneous Disease Associated with Neoplasia. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1729-35.
5. Sklavounou A, Laskaris G. Paraneoplastic Pemphigus: A Review. *Oral Oncol*, 1998; 35:437-40.
6. Nishikawa T, Hashimoto T, Shimizu H, Ebihara T, Amagai M. Pemphigus: from Immunofluorescence to Molecular Biology. *J Dermatol Sci*, 1996; 12: 1-9.
7. Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus Vulgaris and Vegetans. *Dermatol Clin*, 1993; 11: 453-62.
8. Field A, Longman L, Tyldesley WR. *Tyldesley's Oral Medicine*, ed 5. New York: Oxford, 2003; p.125-39.
9. Laskaris G, Stoufi E. Oral Pemphigus Vulgaris in a 6-Year-Old Girl. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1990; 69: 609-13.
10. Eller J, Kest L. Pemphigus: Report of Seventy-Seven Cases. *Arch Dermatol*, 1941; 44: 337-44.
11. Gellis S, Glass F. Pemphigus, a Survey of One Hundred and Seventy Patients Admitted to Bellevue Hospital from 1911-1941. *Arch Dermatol*, 1941; 44: 321-36.
12. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus Vulgaris: Incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1974; 38: 382-7.
13. Krain LS, Terasaki PI, Newcomer VD, Mickey MR. Increased Frequency of HLA-A10 in Pemphigus Vulgaris. *Arch Dermatol*, 1973; 108: 803-5.
14. Park MS, Terasaki PI, Ahmed AR, Tiwari JL. HLA-DRW4 in 91% of Jewish Pemphigus Vulgaris Patients. *Lancet*, 1979; 2: 441-2.
15. Tron F, Gilbert D, Mouquet H, Joly P, Drouot L, Makni S, Masmoudi H, Charron D, Zitouni M, Loiseau P, Ben Ayed M. Genetic Factors in Pemphigus. *J Autoimmun*, 2005; 24 (4): 319-28.
16. Tanyeri H. *Oral Mukozanın İmmünolojik Hastalıkları ve Tedavileri*. İstanbul: Nobel, 2000; s. 69-75.
17. Ruocco E, Baroni A, Wolf R, Vincenzo R. Life-Threatening Bullous Dermatoses: Pemphigus Vulgaris. *Clin Dermatol*, 2005; 23 (3): 223-6.
18. Ünür M, Doğan Onur Ö. *Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavisi*. İstanbul: Quintessence, 2003; s. 223-5.
19. Lewinson W, Jawetz E. *Medical Microbiology & Immunology: Examination & Board Review*, ed 7. San Francisco: McGraw-Hill, 2002; p. 427.
20. Yücetaş Ş. *Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları*. Ankara: Atlas, 2005; s. 366-7.
21. Özbayrak S. *Ağız Hastalıkları Atlası: Tanı Kriterleri, Ayırıcı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. İstanbul: Quintessence, 2003; s. 68-9.
22. Günhan Ö. *Oral ve Maksillofasiyal Patoloji*. Ankara: Atlas, 2001; s. 27, 59-83.
23. Sirois DA, Fatahzadeh M, Roth R, Etlin D. Diagnostic Patterns and Delays in Pemphigus Vulgaris: Experience with 99 Patients. *Arch Dermatol*, 2000; 136 (12): 1569-70.
24. Ahmed AR, Graham J, Jordan RE, Provost TT. Pemphigus: Current Concepts. *Ann Intern Med*, 1980; 92: 396-405.
25. Stoopler ET, Sollecito TP, DeRossi SS. Desquamative Gingivitis: Early Presenting Symptom of Mucocutaneous Disease. *Quintessence Int*, 2003; 34 (8): 582-586.
26. Mariotti A. Desquamative Gingivitis: Revisited. *Today's FDA*, 1991; 3: 1C-2C.
27. Henry JB. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, ed 20. Philadelphia: WB Saunders, 2001; p.1002.
28. Ünür M, Büyükbabani N, Bektaş K, Demirez E. Pemfigus Vulgariste Öncü Ağız Lezyonları. *Akademik Dental Dışhekimliği Dergisi*, 2003; 5 (3): 28-31.
29. Nousari CH, Brodsky R, Anhalt GJ. Evaluating the Role of Immunoablative High-Dose Cyclophosphamide Therapy in Pemphigus Vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49:148-150.
30. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruoppo E, Fedele S, Lo Russo L, Bucci E. High-Dose Intravenous 'Pulse' Methylprednisolone in the Treatment of Severe Oropharyngeal Pemphigus: a Pilot Study. *J Oral Pathol Med*, 2002; 31 (6): 339-344.
31. Ahmed AR, Dahl MV. Consensus Statement on the Use of Intravenous Immunoglobulin Therapy in the Treatment of Autoimmune Mucocutaneous Blistering Diseases. *Arch Dermatol*, 2003; 139 (8): 1051-9.

32. Ruocco V, Rossi A, Argenziano G, Aatarita C, Alviggi L, Farzati B, Papaleo G. Pathogenicity of the Intercellular Antibodies of Pemphigus and their Periodic Removal from the Circulation by Plasmapheresis. *Br J Dermatol*, 1978; 98 (2): 237-41.
33. Lüftl M, Stauber A, Mainka A, Klingel R, Schuler G, Hertl M. Successful Removal of Pathogenic Autoantibodies in Pemphigus by Immunoabsorption with a Tryptophan-linked Polyvinylalcohol Adsorber. *Br J Dermatol*, 2003; 149 (3): 598-605.
34. Zegarelli DJ, Zegarelli EV. Intraoral Pemphigus Vulgaris. *Oral Surg*, 1977; 44: 384.
35. Kanwar J, Dhar S. Factors Responsible for Death in Patients with Pemphigus. *J Dermatol*, 1994; 21: 655-9.
36. Savin J. Corticosteroids and Death in Pemphigus. *J Am Acad Dermatol*, 1983; 9 (2): 275.
37. Mutasim DF. Management of Autoimmune Bullous Diseases: Pharmacology and Therapeutics. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 859-77.
38. Robinson JC, Lozada-Nur F, Frieden I. A Review of the Literature and a Report on the Management of 12 Cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997; 84: 349-55.
39. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-Blind Clinical Trial of 0.05% Clobetasol Propionate Ointment in Orabase and 0.05% Fluocinonide Ointment in Orabase in the Treatment of Patients with Oral Vesiculoerosive Diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1994; 77: 598-604.
40. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Ben Mosbah T, Arrese Estrada J. Adverse Effects of Topical Corticosteroids. *Acta Derm Venereol. Suppl (Stockh)*, 1989; 151: 26-30: discussion 47-52.
41. Weinberg MA, Insler MS, Campen RB. Mucocutaneous Features of Autoimmune Blistering Diseases. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997; 84 (5): 517-34.

**Yazışma Adresi:****Dt. Zeynep BOY**

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı,  
34093, Çapa-İstanbul

Tel: 0212 414 20 20 – 30353

Faks: 0212 531 22 30

e-posta: zeynepboy@yahoo.com