

MÜKOZ MEMBRAN PEMFİGOİDİ – BİR OLGU SUNUMU

Mucous Membrane Pemphigoid (A Case Report)

Asriye MOCAN*

İbrahim KILIÇ**

Elvan PALA**

ABSTRACT

Mucous membrane pemphigoid (MMP) is an otoimmun, cronic, inflamatuary, blastering disease. Its clinical presentation may cover the oral mucosa, the ocular mucosa, the other mucous membrane and the skin. Healing of the lesions, except the lesions of oral mucosa, occurs with skar tissue which may cause blindness when involves the conjunctiva. Ocular mucosa is the most involved mucousa after oral mucosa. Ophthalmologic consultation and following up of this patients is necessary.

A multidisciplinary approach is essential in the managenet of MMP. Early recognition and treatment may decrease disease-related complications. Patients who have disease occurring in only oral mucosa are defined as “low risk” patients. Nowadays, low group patients can be controlled by topical corticosteroids (TC), which have proved to be highly efficient and to cause fewer adverse effects compared with systemic corticosteroids. The effect of TC depends on its potency, concentration, pharmaceutical form and contact time between the drug and lesion. The medical status of the patient, the severity of the oral lesions, the extensiveness of the lesion and the experience of the clinician affect the choice of the special formulation, treatment regime and the potency of TCs which will be used in treatment of MMP limited in the oral mucosa.

In this report clinical view of a 59 years old female patient with MMP who is treated with corticosteroids is presented.

Key words: mucous membrane pemphigoid, topical corticosteroids, oral mucosa

ÖZET

Mükoz membran pemfigoid (MMP) kronik, enflamatuvar, subepitelial veziküllo-büllöz bir otoimmün hastalıktır. Hastalığın lezyonları oral mukozayı, oküler mukozayı, diğer muköz membranları ve deriyi kapsayabilir. Ağız lezyonlarının haricindeki lezyonların iyileşmesi skarlarla sonuçlanır. Göz tutulumu körlükle sonuçlanabilir. Oral mukozadan sonra en sık tutulan bölge konjunktiva olduğu için bu hastalarda mutlaka oftalmolojik konsültasyon ve takip yapılmalıdır.

MMP'in tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Erken teşhis ve tedavisi hastalığa bağlı komplikasyonları önleyebilir. Lezyonları sadece ağız içinde olan hastalar “düşük riskli” hasta grubu olarak tanımlanır. Günümüzde düşük riskli hasta grubu sistemik kortikosteroidlere göre daha etkili ve daha az yan etkileri olan topikal kortikosteroidlerle tedavi edilebilir. TS'lerin etkinliği ilacın gücüne, konsantrasyonuna, ilacın farmasötik şekline ve ilaç – lezyon temas süresine bağlıdır. Hastanın medikal durumu, ağız içi lezyonların şiddeti, tutulumun yaygınlığı ve hekimin deneyimi oral mukozada sınırlı kalan MMP'nin tedavisinde kullanılacak TS'nin potensinin, özel formülasyonun ve tedavi rejiminin seçimini etkiler.

Bu raporda 59 yaşında MMP'li bir kadın hastanın kliniği ve topikal steroidlerle yapılan tedavisi sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: muköz membran pemfigoidi, topikal kortikosteroidler, oral mukozaya

* Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD

** Doktora Öğrencisi, Ankara Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD

GİRİŞ

Müköz membran pemfigoidi (MMP), müköz membranların subepitelyal vezikül ve büller ile karakterize, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıdır. Kaynaklarda MMP için deskuamatif gingivitis, oral pemfigoid, sikatrisiyel pemfigoid, okuler sikatrisiyel pemfigoid, okuler pemfigoid, oral mukoz membran pemfigoidi, benign mukoz membran pemfigoidi gibi isimler kullanılır (1-6).

Hastalık 50 yaşın üzerinde ve kadınlarda daha sık görülür. Tek veya birden fazla müköz membranı etkileyebilir. En sık tutulan oral mukoz (%90.2) ve bunun ardından konjunktiva (%60.1) dir (7). Bunları genital, faringeal, laringeal, nazal ve özefageal tutulum izler. Hastaların ortalama 1/4 inde cilt lezyonları vardır (8-11). Cilt lezyonları daha çok baş, boyun ve gövdenin üst kısmında görülür. MMP'nin lezyonları, rekürrent veziküller veya büller şeklindedir. Bunlar yırtılarak sonuçta skarlı veya skarsız iyileşen ağırlı lezyon ve ülserlere dönüşür. Sikatris görülmeyen ağız lezyonları hariç tutulursa skar ve birlikte olduğu fonksiyon kayıpları MMP'nin major sekeli olarak kabul edilir (2).

Ağız içinde görülen bül ve ülserler ağzın her yerinde görülürse de en sık olarak gingival ve palatinal mukozayı etkiler. Deskuamatif gingivitis MMP'nin başlangıç işareti olabilir (5,6). Ülserler gayri muntazam ve sarımsı renktedir. Etraflarında inflamatuvar bölge vardır.

MMP'nin patojenezinde, epitelyal bazal membran komponentlerine karşı olan IgG, IgA, IgM veya C3 otoantikörlerden herhangi birinin veya kombinasyonlarının rol aldığı kabul edilmektedir (4,12).

MMP'de çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Ancak yönetimi komplikedir. Çünkü MMP kroniktir ve medikal sorunların arttığı yaşlarda görülür.

Bu makalede MMP'li, 59 yaşlarında bir kadın hasta sunulmaktadır. Bu olgu ışığında MMP'nin tanı ve özellikle tedavisi irdelenecektir.

OLGU SUNUMU

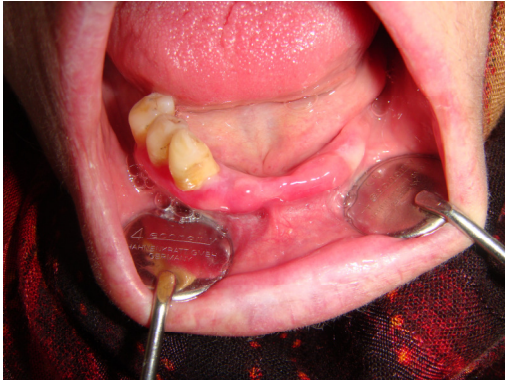
Elli dokuz yaşında kadın hasta, yaklaşık 5 aydır ağız içinde var olan lezyonlar nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın anamnezinde , oral yolla alınan medikal tedavi ile kontrol altında tutulan hipertansiyon ve diabetes hastası olduğu saptandı. İntra – oral muayenede, palatinal mukozada iritasyon olmadığı sürece ağrısız, sınırları düzensiz, geniş yüzeysel ülser ve bül (Resim - 1), mandibular kanin – premolar yapışık dişetinde düzensiz eritemli atrofik alanlar, dişsiz kret bölgelerinde ve vestibüler mukozasında vezikülo – büllöz erüpsiyon görüldü (Resim - 2-3). Klinik olarak liken planus, pemfigus, eritema multiforme ve MMP'yi düşünüldü. Klinik olası tanı MMP'den yanaydı. Kesin tanı için palatinal lezyondan sağlam doku da içerecek şekilde insizyonel biopsi alındı.



Resim 1 : palatinal mukozada sınırları düzensiz, etrafı eritemli ülser ve bül

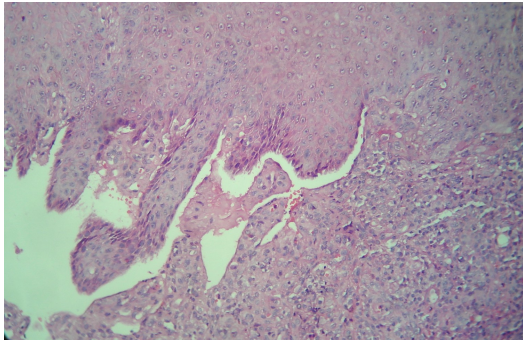


Resim 2 : üst çene vestibül bölgede vezikülobüllöz erüpsiyon



Resim 3 : mandibular kanin ve premolar yapışık dişlerinde eritemli, atrofik alanlar; dişsiz kret bölgesinde bül

Histolojik incelemede, epitelin hemen tümüyle ortadan kalkmış olup bazal tabaka altından ayrılma gösterdiği, zeminde fibrin ve inflamatuvar eksuda, subepitelyal bağ dokusunda lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunduğu, derin submukozal bağ dokusunun ödemli olduğu saptandı (Resim - 4). Tanı: ülserasyon ve epitelden ayrılma idi. Morfolojik bulgular spesifik olmamakla birlikte öncelikle muköz membran pemfigoidi olabileceği belirtildi.



Resim 4 : mukoza çok katlı yassı epitelinde subbazal ayrılma görülmektedir. Subepitelyal bağ dokusunda ödem ve kapiller proliferasyon ile hafif yoğun lenfosit ve eozinofil lökosit infiltrasyonu seçilmektedir. HEX200

Hasta dermatoloji, oftalmoloji ve jinekoloji konsültasyonlarına gönderildi. Her üçünden de sağlıklı rapor geldi. Hasta topik steroid (TS) tedavisine alındı. Lezyonların yaygın olması nedeniyle gargara formu verildi. Dekametazon 0.5 mg / 5 ml konsantrasyonda eczacı tarafından hazırlandı. Günde 4 kez yemeklerden sonra ağız bakımının yapılmasının

ardından 1 dk süre ile gargara yapması ve 1 saat süre ile ağza bir şey alınmaması önerildi. Ayrıca günde 2 kez antifungal gargara yapması istendi. 2 hafta sonra tam iyileşme sağlandı. Steroid basamaklı azaltıldı ve kesildi. Hasta, kısa bir süre sonra sadece damaktaki ülserasyonla tekrar başvurdu (Resim - 5). İkinci histopatolojik incelemede, histolojik bulgular MMP'yi klinik tanısını desteklemekteydi. Medikal tedaviye, lezyonun palatinal mukozada tek olması nedeniyle betametazon valerate %1, krem formuyla başlandı. Krem lezyon üzerine sürülerek uygulandı ve tedavi rejimi gargara formunda olduğu gibiydi. 4 hafta sonra tam iyileşme sağlandı. Steroid basamaklı azaltıldı ve kesildi. İlaça bağlı herhangi bir yan etki görülmedi. 6 aydır tekrarlama olmadı ve hastanın takibi devam etmektedir.



Resim 5 : hastanın ikinci başvurusunda palatinal bölgede sarımsı, düzensiz ve sınırları eritemli ülserasyon alanı

TARTIŞMA

Sadece ağız mukozasında görülen lezyonlarla sınırlı ve uzun süre diğer mukozaları etkilemeyen MMP, bazı kaynaklarda oral muköz membran pemfigoidi (OMMP) veya oral pemfigoid (OP) olarak isimlendirilir (13,4). MMP ismi hastalığın hem sadece oral mukozayı etkileyen, hem de diğer muköz membranları ve/veya cildi de etkileyen şeklini kapsar (14). Oral mukozanın sıklıkla MMP'nin birçok şeklinin başlangıç bölgesi olması (15) ve sadece ağız mukozasını tutan MMP'nin zaman içinde diğer mukozaları ve cildi etkilemeyeceğine karar vermenin henüz olanaksız olması nedeniyle olgumuz MMP olarak takdim edilmiştir.

MMP'nin tanısı, klinik, histopatolojik ve immünopatolojik çalışmaların birlikte değerlendirilmesiyle yapılır. Vezikül ve büllerin yırtılması sonucu görülen düzensiz şekilli lezyonlar ve (+) Nikolsky belirtisi pemfigoide özgü değildir (14). Bu tip lezyonlar liken planus, pemfigus, eritema multiforme ve sistemik lupus eritematozusda görülür ve klinik olarak bunlar arasında ayırıcı tanının yapılması gerekir. Gerek eroziv LP'ta gerekse eritema multiformede ağrı şikayeti ciddi boyuttadır. Diğer yandan LP lezyonları dil dorsumunu da etkilerken MMP lezyonları nadiren bu lokalizasyonda görülür. Eritema multiforme mukozadan çok cildi etkiler. Pemfigus vulgaris daha gençlerde görülür ve daha semptomatiktir. Ayrıca intraepitelyal bül formasyonu ile karakterize olması nedeniyle ruptüre olmamış büllerle karşılaşma olasılığı çok azdır.

Sunulan olguda, rüptüre olmamış büllerin bulunması, lezyonların geniş olarak damakta, kret bölgeleri ve gingivada olması, çok ciddi ağrı şikayetinin olmaması nedeniyle klinik olası tanı MMP'ydi.

Olgunun klinik olası tanısı histopatolojik bulgularıyla örtüşmüştür ve bu nedenle direkt immünofloresans (DIF) çalışmaya gerek görülmemiştir. Her ne kadar birçok araştırmacı (16 - 19) klinik ve histopatolojik tanının DIF ile doğrulanması gereğine değinmiş ise de, klinik ve histopatolojik bulgularla netleşmiş olan olgularda DIF tetkikler istenmeyebilir (4).

MMP'de kesin tanının ardından, olası diğer tutulumlar açısından gerekli konsültasyonlar istenmelidir. Sunulan olguda olduğu gibi sadece oral mukoza tutulumlu MMP'de bile oftalmik konsültasyon mutlaka yapılmalıdır (1,3). Çünkü hastaların %25 (1) - %40 (20) da zaman içinde oküler lezyon gelişebilir. Oküler tutulum yanma, batma, fotofobi, aşırı sulanma gibi semptomlarla ortaya çıkan kronik konjunktivitis ile başlar. Semptomlar önce tek gözdedir, eğer tedavi edilmezse 2 yıl içinde diğerine geçer. Erken tanı ve tedavi MMP'yle ilgili komplikasyonları azaltır (19).

MMP'nin tedavisinde birçok seçenek vardır. MMP'li hastalar, tedavi protokolü geliştirmek amacıyla, lezyonların lokalizasyonuna göre düşük riskli (low risk) ve yüksek riskli

(high risk) olarak iki gruba ayrılmıştır (14). Lezyonlar sadece ağız içindeyse düşük riskli, diğer mukozalarda da varsa yüksek riskli grubu oluşturur (2). Yüksek riskli grupta olan hastalarda agresif sistemik tedaviler uygulanır. Bu amaçla Dapson (21,22), sistemik kortikosteroidler, azatioprin, siklofosfamid, metotreksat, tetrasiklin gibi ajanlar, intravenöz immunoglobulin ve anti-tumor-nekrozis faktör α (TNF- α) kullanılır (3,23,24,19). Düşük risk grubunda hastalığın seyri, yüksek riskli gruptakilere göre daha benignedir (13,2) ve tedavisi topik steroidlerle (TS) yapılır. Bu konuda literatürde tam bir fikir birliği vardır (2,23,19). Ancak kullanılacak TS'in potansi (gücü), özel formülasyonu ve tedavi rejimi konusunda kesin bir protokol yoktur.

TS'lerin etkinliği ilacın gücüne, konsantrasyonuna, ilacın farmasötik şekline ve ilaç - lezyon temas süresine bağlıdır (23). Diğer yandan, TS'ler kullanılırken, ilacın güçlü olması, yüzdenin yüksek olması, geniş bir alana uygulanması ve uygulama süresi, uygulanan yüzeyin enflame oluşu absorpsiyona bağlı sistemik etkilerin görülme olasılığını artırır (25). Bu nedenle hastalar hipotolemik - hipofiz - adrenal aksis supresyonu, Cushing sendromu, hipertansiyon ve diabetes gibi sistemik etkiler açısından yakından takip edilmelidir.

Sunulan olgunun az riskli hasta grubunda bulunması, ayrıca diyabetik ve hipertansif olması nedeniyle tedavisinde sistemik steroidler ve çok güçlü TS'ler tercih edilmemiş, daha az güçlü TS'ler kullanılmıştır. Diğer yandan ilk aşamada, gargara formu ile ilacın absorpsiyon alanı genişlemiş olmasından dolayı orta güçlü TS, ikinci aşamada ise, krem formunun sadece damaktaki lezyon üzerine uygulanmasıyla absorpsiyon alanı küçüldüğünden dolayı güçlü TS önerilmiştir. Lezyon - ilaç temasında günlük uygulama sayısı ve ilacın farmasötik şekli önemlidir. Güçlü TS'in günde 2-3 defa, orta güçlü TS'lerin günde 5-10 kez uygulanması önerilir. Ancak bu sayıların hasta tarafından değiştirilebileceği göz ardı edilmemelidir. İlacın farmasötik şekli ise gargara, krem, jel, adeziv patlar gibi çok çeşitlidir. (23) Vakada, orta güçlü TS gargara, güçlü ise krem şeklinde günde 4 defa 1 dk süre ile yemeklerden sonra önerilmiş ve uygulamadan sonra 1 saat boyunca

ca ağza bir şey alınmaması ve de özellikle tükürük sekresyonunun kısmen yavaşladığı uyku öncesi uygulamanın atlanmamasına özen gösterilmiştir. Hastada her iki tedavi aşamasında ilaca bağlı sistemik etkiler görülmemiştir. Tarafımızdan tedaviye başlamadan önce diabet ve hipertansiyon için önerilen ilaçlarda ve rejiminde herhangi bir değişikliğe gidilmemiştir.

Sonuç olarak, hastanın medikal durumu, ağız içi lezyonların şiddeti, tutulumun yaygınlığı ve hekimin deneyimi oral mukozada sınırlı kalan MMP'nin tedavisinde kullanılacak TS'nin potansinin, özel formülasyonun ve tedavi rejiminin seçimini etkiler.

KAYNAKLAR

1. Nelson BL, Thompson LDR. Oral cicatricial pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 453-9
2. Chan LS. Mucous Membrane Pemphigoid. *Clinics in Dermatology* 2001; 19: 703-711
3. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients with Multiple Mucosal Involvement in Mucous Membrane Pemphigoid. *Clin Immunology* 2002; 102: 59-67
4. Marx RE, Stern D. Immune-Based Diseases. In: editor Bywaters LC. *Oral and Maxillofacial Pathology. A Rationale for Diagnosis and Treatment*. 2003. Chapter 3: 148-53
5. Leao JC, Ingafou M, Khan A, Scully C, Porter S. Desquamative gingivitis: retrospective analysis of disease associations of a large cohort. *Oral Dis* 2008; 14: 556-60
6. MOSTAFA MI, HASSIB NF, NEMAT AH. Case Report. Oral mucous membrane pemphigoid in a 6-year-old boy: diagnosis, treatment and 4 years follow-up. *Int J of Paediatric Dentistry* 2009; 76-9
7. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudo-pemphigoid. *Ophthalmol* 2004; 111: 45-52
8. Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers III RS. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 987-1001
9. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 571-91
10. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, Fine JD, Foster CS, Ghohestani R, Hashimoto T, Hoang – Xuan T, Kirtsching G, Korman NJ, Lightman S, Lozada – Nur F, Marinkovich P, Mondino BJ, Prost – Scuarcioni C, Rogers III RS, Setterfield JF, West DP, Wojnarowska F, Woodley DT, Yancey KM, Zillikens D, Zone JJ. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138: 370-9
11. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque Ahmed A. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2003; 16: 214-23
12. Sollecito TP, Parisi E. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin N Am* 2005; 49: 91-106
13. Mobini N, Nagarwalla N, Ahmed AR. Oral pemphigoid. Subset of cicatricial pemphigoid? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998; 85: 37-43
14. Scully C, Muzio LL. Oral mucosal diseases: Mucous membrane pemphigoid. *Br J Oral and Maxillofac Surg* 2008; 46: 358-366
15. Alkan A, Gunhan O, Otan F.A. Clinical study of oral mucous membrane pemphigoid. *J Int Med Res* 2003; 31: 340-4
16. Helander SD, Rogers III RS. The sensitivity and specificity of direct immunofluorescence testing in disorders of mucous membranes. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 65-75
17. Scott JE, Ahmed AR. The blistering diseases. *Med Clin North Am* 1998; 82: 1239-83
18. Suresh L and Kumar V. Significance of IgG4 in the diagnosis of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2007; 104: 359-62
19. Neff AG, Turner M, Mutasim DF. Treatment strategies in mucous membrane pemphigoid. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 617-26

20. Higgins GT, Allan RB, Hall R, Field EA, Kaye SB. Development of ocular disease in patients with mucous membrane pemphigoid involving the oral mucosa. Br J Ophthalmol 2006; 90: 964- 67

21. Ciarrocca KN, Greenberg MS. A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1999; 88: 159-63

22. Arash A, Shirin L. The management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone and topical corticosteroid. J Oral Pathol Med 2008; 37: 341-44

23. Gonzalez-Moles MA, Scully C. Vesiculo-erosive Oral Mucosal Disease- Management with Topical Corticosteroids: (1) Fundamental Principles and Specific Agents Available. J Dent Res 2005; 84:294-301

24. Heffernan MP, Bentley DD. Successful Treatment of Mucous Membrane Pemphigoid With Infliximab. Arch Dermatol 2006; 142: 1268-70

25. Kayalap S.O. Rasyonel Tedavi Ynünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı Hacettepe – Tıp. 2002; 1230-50

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Asriye MOCAN
Ankara Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD
06500 Beşevler/ANKARA
Tel:0 (312) 296 56 90
Cep: 0 (543) 8507987
e-mail: asriye.mocan@dentistry.ankara.edu.tr