

# AĞIZ İÇİNDE GÖRÜLEN OTOİMMUN VEZİKÜLOBÜLLÖZ HASTALIKLAR

## COMMONLY OCCURING ORAL AUTOIMMUNE BLISTERING DISEASES

*Sevtap GÜNBAŸ<sup>1</sup>, Bahar SEZER<sup>1</sup>*

### ÖZET

*Otoimmun vezikülobüllöz hastalıklardan, belirgin ağız lezyonları ile birlikte seyreden pemfigus vulgaris, paraneoplastik pemfigus, büllöz pemfigoid, skatrisiyel pemfigoid ile ilgili literatür derlemesi yapılmıştır. Pemfigus vulgaris genellikle oral mukozada başlar, daha sonra deri lezyonları oluşur. Pemfigus vulgaristeki bu lezyonlar ağrılıdır. Paraneoplastik pemfigus neoplazmlar ile birlikte ortaya çıkar, bu neoplazmlar genellikle lenfoid dokunun neoplazmlarıdır. Fakat bunun yanında Waldenströmün makroglobulinemiası, sarkomlar, tümomalar ve Castlemanın hastalığı gibi diğer hastalıklar ile de ortaya çıkabilir. Büllöz pemfigoid geniş, gergin büller ile karakterizedir fakat ürtiker tarzında döküntüler ile başlayabilir. Skatrisiyel pemfigoid müköz membran ile deride yaygın, şiddetli, eroziv lezyonlar ile karakterizedir. Bu lezyonlar hastaların üçte birinde gövdenin üst kısımlarında ve baş çevresinde odaklanmışlardır.*

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmun hastalıklar, ağız lezyonları, pemfigus, pemfigoid

### ABSTRACT

A selection of *autoimmune* blistering diseases, including pemphigus vulgaris, paraneoplastic pemphigus, *bullous* pemphigoid and cicatricial pemphigoid are reviewed. Pemphigus vulgaris usually starts in the oral mucosa followed by blistering of the skin, which is often painful. Paraneoplastic pemphigus is associated with neoplasms, most commonly of lymphoid tissue, but also Waldenström's macroglobulinemia, sarcomas, thymomas and Castleman's disease. *Bullous* pemphigoid is characterized by large, tense bullae, but may begin as an urticarial eruption. Cicatricial (scarring) pemphigoid presents with severe, erosive lesions of the mucous membranes with skin involvement in one third of patients focused around the head and upper trunk.

**Key Words:** Autoimmune diseases, oral lesions, pemphigus, pemphigoid.

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı.

## Giriş

Vezikülobüllöz hastalıklar, ağız boşluğunda oldukça sık olarak görülebilmektedirler. Vezikülobüllöz hastalıklar, otoimmün, alerjik, mekanik, metabolik olmak üzere 4 gruba ayrılır (Tablo 1) (1). Bu hastalıklar her yaş grubunda görülebilmelerine rağmen ileri yaştaki kişilerde daha sık olarak ortaya çıkarlar (2). İleri yaş grubunda görülen vezikülobüllöz hastalıklar, otoimmün ve metabolik nedenli olabilirler. Bu yaş grubundaki hastalarda moleküler adezyon, doku kaybı, dermal ve epidermal birleşme hattındaki ağ yapısının kaybına bağlı olarak epidermal adezyon kuvvetlerinin azalması gibi nedenler vezikül oluşumunu kolaylaştırır. Ayrıca, immün sistemdeki disregülasyon oranı yaşla artarak antikor üretim oranını ve otoimmün büllöz hastalıklar gibi bir çok otoimmün hastalığın oluşumunu hızlandırır (2,3).

**Tablo 1.** Enfeksiyöz Olmayan Vezikülobüllöz Hastalıkların Sınıflandırılması

<b>Otoimmün</b> Pemfigus Pemfigoid Epidermolisis büllöza akuisita Dermatitis herpetiformis Linear IgA hastahğı
<b>Mekanik</b> Basit epidermolisis büllöza Junctional epidermolisis büllöza Distrofik epidermolisis büllöza
<b>Metabolik</b> Porfiria Diabetik büller Büllöz amiloidozis
<b>Allerjik</b> Büllöz eritema multiforme Toksik epidermal nekrolizis Büllöz ilaç erüpsiyonu Akut allerjik kontakt dermatit

Bu makalede, diğer vezikülobüllöz hastalıklara oranla ağız boşluğunda daha sık olarak karşılaştığımız, pemfigus vulgaris, paraneoplastik pemfigus, büllöz pemfigoid, skatrisiyel pemfigoid, literatürün ışığı altında detaylı olarak tartışılacaktır.

## Pemfigus

Pemfigus, deri ve/veya mukozayı tutan, intradermal veziküllerle karakterize otoimmün bir hastalıktır (1-9). Keratin içeren hücre yüzeyine karşı oluşan dolaşımdaki antikorlar pemfigusun otoimmün bir hastalık olduğunun anlaşılmasına yol açmıştır. Dolaşımdaki antikorlar, skuamöz epitelin hücreler arası atışmanlarını hedef bölge olarak algırlar ve akantolizis sürecini başlatacak proteazları aktive ederler (4-6).

Ruocco (2001) pemfigus'u başlatan faktörleri şöyle açıklamıştır (10).

**PE:** Pesticid (Tarım ilaçları)

**M:** Malignancy (Malinite)

**P:** Pharmaceuticals (ilaçlar)

**H:** Hormones (Hormonlar)

**I:** Infectious agents (Enfeksiyöz ajanlar)

**G:** Gastronomy (Yiyecek alışkanlıkları)

**U:** Ultraviolet light (Ültraviyole ışınları)

**S:** Stress (Yoğun sıkıntı-gerginlik)

Pemfigus'un nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin predispozan faktörler olduğu düşünülmektedir. Bununla ilgili olarak, Majör Histokompatibiliti Kompleks (MHC) class II molekülü ve insan lökosit antijenleri DR4 (DRB0402) ve DRW6 (DQB1\*0503) saptanmıştır (1,10).

Hayati tehlike oluşturabilen bu hastalığın teşhis ve tedavisi oldukça önemlidir (4, 5). Klinik gözlemlere dayanan teşhis, histolojik ve direkt immünflorasan incelemelerle desteklenir (4). Oral lezyonlar genellikle, deri lezyonlarından önce ortaya çıkarlar ve deri lezyonlarından daha uzun sürelidir. Pemfigusun oral lezyonlarının erken tanısı ve tedavisi, diğer müköz membranlarda ve deride vezikül-büllerin ilerlemesinin önlenmesine yardımcı olur (4-7).

Pemfigus vulgaris en yaygın olan pemfigus tipidir (8). Pemfigus foliakus diğer bir tiptir ve kendi içinde idiopatik pemfigus foliakus, ilaç indüksiyonu ile oluşan pemfigus foliakus, pemfigus eritematozus ve endemik pemfigus foliakus (Brezilya ve

Kolombiya'da yaygındır) diye ayrılır. Pemfigus vejetans aşırı granülasyon dokusu ve kabuklanma ile karakterize pemfigus vulgarisin farklı bir türüdür. Pemfigusun yeni bir tipi de paraneoplastik pemfigustur (4, 11) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Pemphigus

<b>Pemfigus vulgaris</b> Pemfigus Vegetans
<b>Pemphigus Foliakus</b> İdiopatik pemfigus foliakus İlaç indüksiyonu ile oluşan pemfigus foliakus Pemfigus eritematozus Endemik pemfigus foliakus
<b>Paraneoplastik Pemfigus</b>
<b>Pemfigus vulgaris</b> Pemfigus Vegetans

### **Pemphigus vulgaris**

Pemphigus vulgariste genetik yatkınlık önem taşır. Adölesan da dahil olmak üzere her yaşta görülmesine karşın, daha çok 40-60 yaşlarında ortaya

çıkar (4-6, 12-14). En çok Akdeniz halkında (Musevi, Arap, İtalyan, Yunanlı ) gözlenir (5, 14).

Çoğu vakalarda hastalık çok yavaş gelişir, lezyonların teşhis edilebilecek duruma gelmesi 7 ay kadar sürer (6). Pisanti ve ark. (14) hastaların % 56'sında sadece oral lezyonların görüldüğü %32 sinde hem oral hem de deri lezyonlarının hakim olduğu ve % 12'sinde sadece deri lezyonlarının bulunduğunu bildirmişlerdir. Deri üzerindeki lezyonlar oral lezyonlardan aylar sonra ortaya çıkar. Bu lezyonlar 6 aydan 12 aya kadar lokalize kalırlar ve daha sonra yaygın hale gelirler (4, 5, 13). Nadir olarak lezyonlar yaygın akut erupsiyon şeklinde ortaya çıkabilirler. Bu lezyonlar genellikle ağrılıdırlar ve yanma da bu tabloya eşlik eder, fakat bazen kaşıntılı olabilirler (5).

Pemphigus vulgarisin tipik klinik özelliği gevşek-yumuşak, ince duvarlı vezikül ve büllerdir (Resim 1). Bunlar normal mukoza ve deri üzerinde oluşurlar, fakat eritematöz zemin üzerinde de görülebilirler. Bu veziküller ve büller kolaylıkla rüptüre olurlar (5, 7).



**Resim 1:** Pemfigus vulgaris: Sağ üst çene dişler hizasındaki bukkal mukozada ve yumuşak damakta lokalize eroziv lezyonlar.

Karakteristik olarak lezyonlar oral mukozada başlar. Oral lezyonlar, tipik olarak küçük veziküllerden veya erozyonlardan, yaygın beyaz-yeşil

pseudomembranla kaplı lezyonlara kadar farklı klinik görünümde olabilirler (5). Oral kavitedeki lezyonlar yüzeyleydir ve genellikle veziküllerin

patlaması ile ortaya çıkan ağrılı lezyonlar ile fark edilirler (5, 7). Ağrılı oral lezyonlar gıda alımını engelleyebilir ve kilo kaybına neden olabilirler, hatta bazen bu tabloya kanama ve yutma güçlüğü de dahil olabilir (4, 5, 10).

Lezyonların ağız içinde en çok görüldüğü yerler okluzal düzleme veya dişsiz alveoler arklara yakın bukkal ve labial mukozadır (4). Şiddetli vakalarda farinks de (yutma güçlüğü) hatta larinks de, (ses kısıklığı) olaya dahil olur (5). Lezyonlar, nadir de olsa tüm müköz oral membranlar; dişeti, dil, yanak mukozası, damak, ağız tabanında görülür. Konjunktiva, özafagus, anüs, penis, vajina ve labium ağrılı erozyonların görüldüğü diğer müköz membranlardır (5, 13).

Derinin en yaygın lezyonu vezikül-büllerin rüptüre olması ile ortaya çıkan erozyonlardır. Kolay kanayarak kabuk bağlayan, yuvarlak-oval biçimli bu lezyonların en çok görüldüğü yerler saçlı deri, yüz, göğüs, kasık ve göbektir (4, 5, 13).

Tüm bu lezyonlar ağrılıdır ve skar dokusu oluşturmadan iyileşir (4-8). Geniş, açık ülserasyon alanları sekonder olarak enfekte olabilirler ve tedavi gerektirebilirler. Dişetin olaya dahil olması sonucu deskuamatif gingivitis şeklinde bir tablo ortaya çıkar (12). Bir bölgeye hafif lateral basınç uygulandığında etkilenen alana komşu alanlarda veziküller oluşur, diğer büllöz hastalıklarda olduğu gibi Nikolsky işareti pozitifdir (4, 5).

Pemphigusun klasik histolojik özelliği epitelial hücre katlarında hücreler arasındaki kantağın kaybolması yani akantolizistir. Pemphigus vulgarisde, epitelial katlar arasındaki hücreler arasında ödem gelişir, hücreler arasındaki köprülerde çözümler meydana gelir ve hücreler arası boşluk genişler bu da hücreler arasında yarılmaya ve bazal hücre katlarının üstünde vezikül formasyonuna yol açar (15). Bu veziküllerin içinde yuvarlak, serbest akantolitik epitelial hücreler bulunur ve bunlara Tzank hücreleri denir. Akantolitik hücrelerin mikroskopik incelemesi için vezikül tabanından örnek alınır (Tzank yöntemi). Bazal hücreler bazal membrana sıkıca yapışık kalır, fakat ataşmanlar gevşektir ve bu görüntü mezar taşı olarak adlandırılır (13).

Diğer büllöz hastalıklar ile kıyaslandığında burada, enflamatuar hücreler daha azdır. Çoğu lezyon enflamatuar hücrelerden zengin değildir fakat erken dönemdeki lezyonlar, eozinofilik infiltrasyon gösterir (5).

Direk immunflorasan incelemesinde, hücreler arası boşluktaki keratinosit yüzeyi üzerindeki epitelial antijenlere karşı oluşmuş IgG, primer olarak IgG1 ve IgG4 otoantikörlerinin ağ veya file manzarası şeklinde biriktiği gözlenir. Bazı dağılımlar içinde C3 de saptanabilir (4, 5).

Daha ileri hastalık tablolarında bu hastalığın şiddeti ile orantılı olarak hücreler arasındaki antikor artar. Dolaşımdaki bu antikorlar (serum IgG), pemfigus vulgarisli % 80-90 hastada indirek immunfloresan ile tespit edilir. Otoantikörler düşük düzeylerde ise, semptomlar aşikar değildir (4, 5, 9).

Erken teşhis ve tedavi hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir. Başlangıçta klinik olarak konulan tanı, histopatolojik inceleme ve direk immun florasan yöntem ile doğrulanmalıdır (9). Periodontal tedavi pemfigusun bütünüyle tedavisinin bir parçasıdır. Dişeti olaya dahil olduğunda diş taşları olayı artırır, bundan dolayı ağız hijyenin sağlanması çok önemlidir. Ayrıca, çevreden yara üzerine gelebilecek travmaları minimuma indirmek için protetik yapılara ait düzenlemelerde bulunmak gereklidir (4, 12). Günlük yara bakımı da çok önemlidir. Eroziv yaralar günlük temizlenmeli, yara iyileşmesini hızlandırıcı topikal ilaçlar kullanılmalıdır. Bu ilaçlar adeziv özellikte olmalıdır. Yenilen her yiyecek yüzey epitelinde travma oluşturduğu için oral lezyonların tedavisi zordur (4, 5). Hastalığı kontrol altına almak için, tedavi sistemik antikor üretimini azaltmayı amaçlamalıdır.

Pemfigus vulgarisin tedavisinde antiinflamatuvar cevabı ve antikor yapımını azaltmak önemli olduğundan glukokortikosteroidler de önem kazanır (5, 8). Şiddetli veya hızlı ilerleyen pemfigus vulgarisli hastalar yüksek doz glukokortikosteroidler ile tedavi edilir (16). Doz hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Yüksek doz glukokortikoidlerin mide kanaması, osteoporöz, hiperglisemi, hipertansiyon, psikotik reaksiyonlar gibi birçok zararlı yan etkileri vardır. Bu

nedenlerden dolayı bugün artık eskiye oranla daha düşük doz steroidler (prednisone, 1 mg/kg/gün) ve gerekirse diğer immunosupresif ajanlar kullanılmaktadır (4, 5, 10, 16). Steroidler, yeni büllöz formasyon oluşumu ve Nikolsky işareti görülmeyene kadar kullanılır, daha sonra dozaj yarıya indirilir ve minimum etkili idame doza kadar indirilerek devam edilebilir (5).

İmmunosupresif ajanlar, immun hücrelerin poliferasyonunu azaltarak otoimmün aktiviteyi düşürerek kortikosteroidlerin etkisini arttırmak için kullanılır. Bunlar, azathioprine (İmuran), methotrexate, cyclophosphamide (cytoxan) ve mycaphenolatemoetil (cellcept) dir (4, 5, 10, 17). İmmunosupresif ajanların işe yaraması için birkaç hafta geçmesi gerektiğinden bazı hekimler, bu ajanları prednisone ile aynı zamanda başlatırlar. Kortikosteroidlere bağlı olarak ortaya çıkan yan etkileri azaltan kombine tedavide kullanılan bu ajanların da yan etkileri vardır. Örneğin, cyclosporinin yan etkisi dişeti hiperplazisi oluşturmaktadır (4, 17).

Plazmaferezisde, hastanın plazması alınıp yerine kristalloid veya kolloid solüsyon konur ve normal volüm sağlanır. Böylece plazmadan toksik yapılar (otoantikör, alloantikör, immun kompleks, monoklonal protein ve toksinler) çıkarılmış olur. Tekrar antikörlerin oluşumunu engellemek için immunosupresif tedavi (kortikosteroid, 2 mg/kg/gün) ile desteklenir. Böylece klinik semptomlarda iyileşme görülür (18).

Pemphigus vulgarisli hastalarda uzun süre kortizon kullanımına bağlı olarak gelişebilecek osteoporöz olasılığı nedeni ile koruyucu olarak Ca ve D vitamini gerekli olabilir (10).

Kortikosteroidler ve diğer immunosupresif ajanlar kullanılsa bile, önemli morbidite ve mortalite riski pemphigus vulgaris olgularına eşlik eder (4, 5). Özellikle sekonder enfeksiyonların mortalitede önemli rol oynadığı unutulmamalıdır.

### Paraneoplastik Pemfigus

İlk olarak Anhalt ve ark. (19) tarafından tanımlanan paraneoplastik pemfigus, bir neoplazm

varlığında ortaya çıkan ve daha çok 60 yaş ve üstünde görülen bir lezyondur (1, 4, 5). Paraneoplastik pemfigus, pemfigus vulgariste görülen mukozal lezyonlar ve konjuktivayı da içine alan eritema multiformeye benzer değişik yapılarıdaki deri erupsiyonları ile karakterizedir (4). Genellikle lösemi, lenfoma varlığında ortaya çıkar (19), fakat bunun yanında Waldenström's makroglobulinemia, Castleman's hastalığı, sarkomalar, timomalar gibi malign ve benign tümörlerle de görülebilir (20).

Paraneoplastik pemfigusun en önemli özelliği ağrılı müköz membran erozyonlarıdır (1, 4, 5, 11, 19). Hastalığın tanı koydurucu ilk bulguları olması açısından önemli olan oral lezyonlar olguların tümünde mevcuttur (1, 4). Dudaklar, dişeti, yanak ve dil ağrılı büller veya erozyonların en çok görüldüğü yerlerdir. Ayrıca erozyonlar nazofarinks, orofarinks, nazal septum, epiglottis, hipofarinks, larinks, trakeo-bronşial mukoza, özafagus, göz ve genital bölgelerde oluşabilir (11, 19).

İç içe girmiş ertemli vezikül ve erozyonlar ile karakterize deri lezyonlarının şekil ve büyüklüğü değişkendir. Koyu merkezli eritematöz makulopapüler lezyonlar veya santral veziküller şeklinde ortaya çıkabilir (5). Çoğunlukla kaşıntılı olan bu lezyonlar, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis ve morbiliform ilaç döküntüsünü taklit eder (1, 5). Kimi zaman liken planus, büllöz pemfigoid, ve liken planus pemfigoidlerine benzer tablolar ortaya çıkabilir (1).

Mukokutanöz lezyonların seyri neoplazmlar ile paralel değildir, daha uzun süreli olabilir (1, 5).

Histopatolojik bulgular değişkendir. Genellikle pemfigus vulgaristeki histopatolojik tabloya benzer suprabazal akantolizis mevcuttur. Paraneoplastik pemfigusta, pemfigus vulgaristen farklı olarak eritema multiformedeki bazal hücrelerin vakuoler dejenerasyonuna benzer epidermal keratinositlerin nekrozu tabloya hakimdir (1, 5, 19).

Paraneoplastik pemfigus, pemfigusun diğer türlerinden lezyonun çevresinden alınan örneğin direk immunfloresan yöntemle incelemesi sonucu ortaya çıkan bulgular ile ayırt edilir (1, 5, 11, 19). Bunlar, sadece hücreler arasındaki boşlukta değil, bazal

membran boyunca da C3 ve IgG birikimidir. IgG, dezmozom plaklarının ve hemidezmozomların üzerinde birikir ve hem dezmozomların ekstraselüler kısmında hem de keratinosit plaklarının membranında bulunur. İndirek immunflorasan dolaşımdaki otoantikörlerin yüksek titresini ortaya çıkarır (1, 5).

Pemfigusun klasik formlarında indirek immunfloresan sadece çok katlı yassı (strafiyi skuamöz) epitel substratlarında pozitifdir. Oysaki paraneoplastik pemfigusta mesane, kalp, karaciğer gibi diğer dokuların substratlarında da pozitifdir. Desmoplakin I ve II (sitoplasmik plağın komponentleri) ye karşı oluşan IgG çok katlı yassı epitel ve bu dokularda da mevcuttur (1, 4, 5, 19).

Paraneoplastik pemfigus tedavisi yok denecek kadar azdır. Eğer bu lezyonlara eşlik eden tümör benign ise, timoma ve Castleman's hastalığında olduğu gibi, rezeksiyon sonrası mukokutanöz erozyonlarda belirgin bir azalma olacaktır (1,5). Hızlı ilerleyen büllöz bir hastalık olan paraneoplastik pemfigus malign tümör ile ilişkili olduğunda, prognoz genellikle kötüdür ve tedavi çoğunlukla başarısızdır. Diğer otoimmün büllöz hastalıklarda kullanılan tedavi yöntemleri ve plazmaferezis etkili olmaz. Fakat immunoferezis ümit verici bir alternatif olabilir (1, 4, 5).

Paraneoplastik pemfigusun bir tümörün habercisi olduğu unutulmamalıdır. Bu hastalarda sebebi oluşturan tümörü ortaya çıkarmak için araştırmalar yapılmalı, ayrıca hastalar düzenli ve dikkatli bir şekilde takibe alınmalıdır.

### **Pemfigoid**

Pemfigoid terimi aynı özellikleri taşıyan bir grup hastalık için kullanılır. Bu özellikler, vezikül ve büller ile karakterize klinik bulgular, genellikle eozinofillerden zengin infiltrat ile subepidermal veziküller şeklinde histolojik bulgular, dolaşımda bazal membran bölgesindeki spesifik antikörlere karşı oluşan IgG varlığı şeklindedir (1). Pemfigoidin 3 ana tipi mevcuttur; sikatrisiyel (mukozal) pemfigoid,

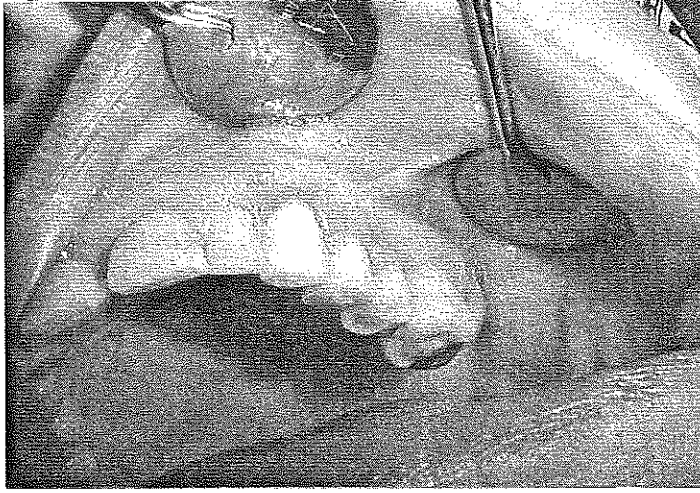
büllöz pemfigoid ve herpetik pemfigoid (sadece hamile bayanlarda görülen primer deri lezyonları ile karakterize bir hastalıktır.) (8).

### **Sikatrisiyel Pemfigoid (Mukozal veya Müköz Membran Pemfigoidi) Büllöz Pemfigoid**

Sikatrisiyel pemfigoid, skuamöz ile örtülü müköz membranlarda ve deride eroziv lezyonlar-skar oluşumu ile karakterize kronik vezikülobüllöz bir hastalıktır. Müköz pemfigoidin insidansı ve prevalansı bilinmemesine karşın büllöz pemfigoidden daha az görülmektedir. Nadiren çocuklarda da görülen bu lezyon çoğunlukla genç erişkinlerde ve 40-60 yaşları arasında ortaya çıkar. Kadınlarda 1,5-2 kat daha fazla görülen bu hastalıkta genellikle rekürrent lezyonlar ile oluşan sikatris dokusu sonucu klinik tablo ağırlaşır (1, 4, 5).

Mukozal pemfigoid çok katlı yassı epitel ile örtülü müköz membranların herhangi birinde görülebilir (1). En sık oral ve oküler mukozada görülür (1, 4, 5). Hastaların %100 ünde dişetinde, % 87 sinde diğer oral lezyonlar, % 43 ünde oküler lezyonlar ortaya çıkar. Diğer müköz membranlardan farinkste %43, nazal mukozada %30, larinkste %30, genital mukozada %20-35, rektumda %11, özafagusta %7 oranında görülür (1). Hastaların %12-43 ünde görülen deri lezyonları genellikle saçlı deri, yüz ve üst gövde çevresinde odaklanmıştır (21).

Mukozal pemfigoidde lezyonlar gergin kabarcıklar şeklinde eritematöz veya ürtikerli zeminde oluşur (Resim 2). Bu vezikülobüllöz lezyonlar birkaç saat içinde rüptüre olurlar ve kolaylıkla enfekte olabilecek ağırlı erozyonlar ve ülserlere dönüşürler (5). Ağız içinde lezyonlar en yaygın bulgulardır ve genellikle iki farklı klinik tabloda ortaya çıkarlar. Bu lezyonlar ya non-keratinize veya keratinize mukoza üzerinde erozyonlar ya da dişetinde deskuamatif gingivitis şeklindedir (4). Bunlar sırası ile, dişeti (%65) (özellikle anterior bölge), bukkal mukoza (%58), damak (%26), alveoler ark (%16) (özellikle protetik yapıların altında), dil (%15) ve alt dudak (%7) ta



**Resim 2:** Müköz membran pemfigoid: Sol üst çenede lokalize deskuamatif gingivitis.

oluşur (22). En yaygın ve karakteristik bulgu deskuamatif gingivitistir. Deskuamatif gingivitisten önce oluşan eritem ve ödem erken klinik bulgulardır. Oral mukozadaki diğer lezyonlar vezikül şeklinde başlarlar ve bu lezyonlar daha sonra rüptüre olarak erozyonlara ve ülserlere neden olurlar (1, 21). Bu ülserler sekonder olarak enfekte olurlar ve eğer

lezyonlar büyükse 3-4 haftada iyileşirler. İyileşmeye genellikle skar dokusu ve fibrozisde eşlik eder, büllöz pemfigoidde ise lezyonlar skar dokusu ile iyileşmez (1, 4, 5). Bunlar beyaz ağsı yama şeklinde görülürler. Bukkal mukoza ve alveolar mukoza arasında, uvula ve tonsiller fossa arasında olduğu gibi adezyonlar gelişebilir (Resim 3) (1). Dişetinde lezyonlar iyileş-



**Resim 3:** Müköz membran pemfigoid: Uvula ve tonsiller fossa arasında yaygın vezikül ve yama şeklinde iyileşme dokusu.

tikten sonra da eritematöz görüntü devam eder. Deskuamatif gingivitis değişik derecelerde eritematözdür, ya lokalize ya da genel olabilirler. Deskuamasyonun olduğu alanda ülser veya eroziv kanamalı bağ dokusu yüzeyi görülür (4). Nikolsky's işareti pozitiftir (23) ve ağız içinde çiğneme ile ortaya çıkan travma veya kronik enflamasyon, lezyonların gelişmesine katkıda bulunur (24). Diş fırçalama, yemek yeme veya hafif basınç uygulamaları ile dişetlerinde kanama ortaya çıkar (24). Bu lezyonlar gerileyebilir ve daha sonra tekrar aktif olabilirler veya ilerlemeden yıllarca aynı kalabilirler (1, 4, 5).

Oküler mukozada, ışığa karşı hassasiyet ve görme kaybına neden olan kronik konjunktivit gelişir. Yanma hissi, kuruluk, yabancı cisim hissi gibi şikayetler oluşur. Bu lezyonlar iyileşirken skar dokusu oluşumu ve fibrozis gelişerek körlüğe neden olabilir (25). Nazofarinkteki mukozal pemfigoide ait lezyonlar, nazal mukozada yanma ve burun kanaması ile ortaya çıkan erozyonlar, farinkste ise ağrılı lezyonlar şeklindedir. Şiddetli olgularda ilerleyici skar formasyonu stenoz ve nazal obstrüksiyona yol açar (21, 25). Özafagusun olaya dahil olması ile oluşan göğüste yanma, yutkunma güçlüğü ve yutmada zorluklar genellikle göz ardı edilir (5). Teşhis endoskopik inceleme ve histolojik, immunflorasan inceleme ile konur. Larinks ve trakeada lezyonlar oldukça nadirdir fakat skar dokusu oluşumu, stenoz ve ödem nedeni ile hayati tehlike oluşturabilir (5). Genital ve anal bölgede ağrılı defakasyon, ürinyasyon, ayrıca üretral ve vajinal stenozlar gelişebilir (1, 5, 21). Deride oluşan mukozal pemfigoid lezyonları değişikdir. Bazı hastalarda yaygın büllöz pemfigoide benzer geniş büllöz lezyonlar oluşur (4, 5).

Yeni vezikül sınırından veya normal görünümlü doku ile ayrılmış epitelin birleşme yerinden alınan perilezyonel biopsi örneklerinde, subepidermal vezikül oluşumu ve karışık enflamatuvar infiltrat bulguları. Epitel ve bazal membranın attaki bağ dokusu veya lamina propria ile olan bağlantısı gevşemiştir ve bu da vezikül oluşumu ile sonuçlanır (4, 25).

Mukozal lezyonlarda bu infiltrat primer olarak mononükleer hücreler, histiosit ve plazma hücrelerinden, deri lezyonlarında ise, eozinofil ve nötrofillerden ibarettir. Daha eski lezyonlarda enflamatuvar infiltrat azdır ve fibroblast poliferasyonu tabloya hakimdir (1).

Direk immunflorasan inceleme, bazal membran boyunca, devamlı, lineer bir şekilde IgG birikimini ortaya çıkarır. IgA, IgM ve C3 veya fibrin de saptanabilir. Bu bulgular, lezyon etrafındaki etkilenmemiş dokuda gözlenir (26, 27).

Deri ve mukozanın ılımlı lezyonlarının tedavisi, topikal kortikosteroid jel ve anestetik uygulanmasından ibarettir (28). Kortikosteroidler intralezyonel veya protetik apereyler ile uygulanabilir. Deksametazon içeren sprey veya havalı ağız gargaraları oral lezyonların tedavisinde yardımcı olur. En uygun uygulama zamanı gece yatmadan önceki dönemdir. Ayrıca oral hijyen için alkolsüz, %0,12 lik klorhexidine gluconate hastaya önerilebilir. Xylocaine gibi topikal analjezik jel ağrılı ağız lezyonlarında kullanılabilir (1, 4).

Yaygın oral lezyonları olan hastalara sistemik tedavi gereklidir. Dapsone' nun tek başına veya kortikosteroidler ile kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir (1). Oral lezyonların tedaviye cevabı oküler lezyonlardan daha çabuktur. Bu grup hastalarda oluşabilecek sekellerden dolayı erken agresif tedavi önemlidir (29).

Oküler, faringeal veya laringeal lezyonların eşlik ettiği şiddetli olgularda sistemik kortikosteroidler ve cyclophosphamide ile kombine tedavi uygulaması endikedir. Azothioprine ve mycophenolate mofetil genellikle daha az etkilidir fakat cyclophosphamide'in kullanımında bir sakınca varsa kullanılabilir (29). Çoğu hastada prednisone (1mg/kg/gün) ve cyclophosphamide (1-2 mg/kg/gün) kombinasyonu ile mükemmel sonuçlar alınabilmektedir. Cyclophosphamide 18-24 ay kullanılırken, prednisone yaklaşık 6 ay kullanılır.

İntravenöz IgG sikatrissiyel pemfigoidli hastaların tedavisinde olumlu sonuçlar ortaya çıkarır. Yüksek doz IgG tedavisi otoantikör titre düzeyinin hızlı bir



şekilde azalmasına neden olur. Oluşan klinik ve serolojik remisyon sürdürülür (30).

Sikatriyel veya mukozal pemfigoid ilerleyici bir hastalıktır, nadir olarak spontan iyileşir. Hastalara erken immunosupresif tedavi gereklidir. Ayrıca, tüm hastaların oftalmolojik, dermatolojik muayenelere ihtiyacı vardır ve bu hastaların gastroenteroloji, jinekoloji ve oftalmoloji uzmanları ile konsültasyon yapılması uygun olabilir (1, 4, 5).

### Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid, subepidermal veziküller ile karakterize ve bunun bir sonucu olarak büyük, gergin büllerin hakim olduğu otoimmün bir hastalıktır (5, 31-35). Bu hastalarda derinin bazal membranına IgG otoantikörleri bağlanmıştır. Bazal membrana antikörlerin bağlanması kompleman ve enflamatuar mediatörleri aktive eder. Ortaya çıkan enflamatuar hücreler, vezikül oluşumuna neden olan hemidesmosomal proteinlerin degradasyonundan sorumlu proteaz enzimlerinin salgılanmasına neden olur. Veziküllerde eozinofiller mevcuttur, ama bu tam bir tanı kriteri değildir (1, 5).

Genellikle ileri yaş grubunda, özellikle de 60-80 yaşları arasında ortaya çıkan ve çocuklarda nadir görülen bir tablodur. Kadın ve erkeklerde eşit olarak görülen bu hastalıkta ırksal veya etnik bir eğilim söz konusu değildir (1). Nedeni tam olarak bilinmemektedir. İmmunogenetik nedenler, yaşla paralel gelişen immün sistemdeki intrinsek değişiklikler, psöriazis, travma, liken planus ve ilaçlar ortaya çıkmasında etkili olabilir (5).

Büllöz pemfigoid lezyonları haftalar-aylar sonra büllere dönüşen ürtikere benzer döküntüler şeklinde başlayabilir (31). Bu lezyonlar kaşıntılıdır ve tahribata uğramış bölgelerde hassasiyet oluşabilir (32, 33). Büller oluşmadan önceki döküntüler, eritematöz maküller, ürtiker şeklindeki papüller ve plaklar, daha az sıklıkta ekzematöz lezyonlar şeklindedir. Bu vezikül ve büllerin genişlemeye eğilimi vardır, fakat grup oluşturabilirler ve genellikle rozet şeklindedirler (1). Yuvarlak ve oval şekilli gergin büller tüm vücuda yayılırlar, kasık, koltuk altı, karın, boyun, kolu ve bacakların fleksör kısımları, ayrıca alt bacaklar

lezyonların genellikle görüldüğü yerlerdir (1, 5, 31). Lokalize veya yaygın büller genellikle temiz-berrak sıvı ile doludur, fakat hemorojik de olabilirler. Veziküllerin rüptüre olması ile erozyonlar meydana gelir, genellikle kabuk bağlayan bu lezyonlar bakteriler ile sekonder enfekte olabilir (1). Bu bölgeler genellikle skar oluşturmadan iyileşirler fakat bu alanlarda fiske (milía) tarzında lezyonlar oluşabilir. Pemfigus vulgarise oranla mukozal lezyonların görülme sıklığı daha azdır. Bu oran % 8-39 arasında değişir. Mukozal lezyonlar ılımlı ve geçicidir ve genellikle yaygın deri lezyonları olan hastalarda görülür (33). En çok görüldüğü yer oral mukozadır (% 20-25), fakat anüs ve genital mukozada da ortaya çıkabilir (1).

Tümüyle gelişmiş bir lezyondan (bülden alınan deri) alınan biopsi örneğinin histolojik incelemesinde, eozinofiller, histiositler, lenfositlerden oluşan yüzeysel dermal enflamasyon ile birlikte superepidermal vezikül açığa çıkar. Ürtiker şeklindeki lezyonlar papiller dermal ödem ile birlikte (5, 34).

Elektron mikroskopik inceleme sonucu, bazal membranın lamina lusidası içinde hemidezmomların ve birleştirici filamentlerin kaybı sonucu oluşan vezikül oluşumu gözlenir. Direk immunflorasan inceleme, membran bölgesinin tabanında lineer IgG ve çoğunlukla C3 birikimi ortaya çıkarır ve büllöz pemfigoidli hastaların tümünde pozitifdir (5).

Normal olmayan bir immün cevap ve yoğun enflamatuar bir tablodan ibaret olan büllöz pemfigoidin tedavisi bu anormal immün cevap ve enflamasyonun baskılanmasını içerir (32). Hastalığın süresi, şiddeti, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalık olup olmadığı göz önüne alınarak tedavi planlaması yapılır. Tedavinin amacı eski lezyonların iyileşmesi sağlamak ve yeni lezyonların oluşumunu engellemektir. Tedavi prednisone'un tek başına veya azathioprine, mycophenolatemofetil veya tetrasiklin gibi ilaçlar ile kombine kullanımından ibarettir (36, 37). Ayrıca, prednisone'u tolere edemeyen şiddetli olgularda cyclophosphamide, methotrexate, cyclosporin ve dapsone, sulfapyridine de kullanılabilir (1, 17, 37).

Kandaki patojenik antikorların kaldırılmasını içeren plazmaferezis bu hastalığın tedavisinde etkili bir yöntemdir. Çok şiddetli olgularda immunosupresif ajanlar ile birlikte kullanılabilir (38).

Büllöz pemfigoidin prognozu değişkendir ve pemfigus vulgarise benzemez. Kendini sınırlayabilen bu hastalık yıllarca sürebilir, fakat genellikle 5 yıl içinde geçer. İlerleme ve gerilemeler nadirdir, genellikle ılımlı lezyonlardır. Mortalite oranı düşüktür. Kortikosteroid oranının yüksekliği, yaşın ileri olması ve serum albümin düzeyinin düşmesi mortalite sebeplerindedir (1, 5, 32).

### Sonuç

Büyük oranlarda mortalite ve morbidite ile seyreden vezikülobüllöz lezyonların erken teşhisi, tedavinin yönlendirilmesi açısından son derece önemlidir.

Teşhis için, patolojik tetkikler, özellikle direk immunflorasan ve indirek immunflorasan tetkikleri son yıllarda önem kazanmıştır.

Dişhekimlerinin lezyonları klinik olarak tanıması ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını sağlaması hastayı olası kötü sonuçlardan koruyacaktır.

### KAYNAKLAR

- Mutasim D F. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2003; 20: 663-681.
- Grove GL, Duncan S, Kligman AM. Effect of aging on the blistering of human skin with ammonium hydroxide. *Br J Dermatol*, 1982; 107: 383-400.
- Montagna W, Carlisle K. Structural changes in aging human skin. *J Invest Dermatol*, 1979; 73: 47-53.
- Weinberg MA, Insler MS, Campen RB. Mucocutaneous features of autoimmune blistering diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1997; 84: 517-534.
- Bickle KM, Roark TR. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *American Family Physician*, 2002; 9: 1861-1870.
- Zegarelli DJ, Zegarelli EV. Intraoral pemphigus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1977; 44: 384-393.
- Siegel MA, Balciunas BA, Kelly M, Serio FG. Diagnosis and management of commonly occurring oral vesiculoerosive disorders. *Cutis*, 1991; 47: 39-43.
- Lever WP. Pemphigus and pemphigoid: a review of the advantages made since 1964. *J Am Acad Dermatol*, 1979; 1: 2-31.
- Gilmore HK. Early detection of pemphigus vulgaris. *Oral Surg*, 1978; 46: 641-644.
- Ruocco E, Aurilia A, Ruocco V. Precautions and suggestions for pemphigus patients. *Dermatology*, 2001; 203: 201-207.
- Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol*, 1997; 12: 77-97.
- Orlowski WA, Bressman E, Doyle JL, Chasens AI. Chronic pemphigus vulgaris of the gingiva. *J Periodontol* 1983, 54: 685-689.
- Director W. Pemphigus vulgaris: a clinicopathological study. *Arch Dermatol Syphilol*, 1952; 65: 155-169.
- 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: 382-387.
- Hasimoto K, Lever VF. An electron microscobic study of pemphigus vulgaris of the mounth and skin with special reference to the intercellular cement. *J Invest Dermatol*, 1967; 48:540-552.
- Lamey PJ, Ress TD, Binnie WH, Wright JM, Rankin KV, Simpson NB. Oral presentation of pemphigus vulgaris and its response to systemic steroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992; 74: 54-57.
- Krain LS, Landau JW, Newcomer VD. Cyclophosphamide in the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1972; 106: 657-661.

18. Bystry JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol*, 1996; 132: 203-212.
19. Anhalt GJ, Kim S, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1729-1735.
20. Lee IJ, Kim SC, Kim HS, Bang D, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's tumor. *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 294-297.
21. Foster ME, Nally FF. Benign mucous membrane pemphigoid (cicatricial mucosal pemphigoid): a reconsideration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1977; 44: 697-705.
22. Gallagher C, Shklar G. Oral involvement in mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol*, 1987; 5: 18-27.
23. Miller BA, Gornitsky M. Benign mucous membrane pemphigoid: a case report. *J Can Dent Assoc*, 1991; 57: 799-800.
24. Dahl MGG, Cook LJ. Lesions induced by trauma in pemphigoid. *Br J Dermatol*, 1979; 101: 469-473.
25. Venning VA, Frith PA, Bron AJ, et al. Mucosal involvement in bullous and cicatricial pemphigoid: a clinical and immunopathological study. *Br J Dermatol*, 1988; 118: 7-15.
26. Laskaris G, Angelopoulos A. Cicatricial pemphigoid: direct and indirect immunofluorescent studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1981; 51: 48-54.
27. Mutasim DF, Diaz LA. The relevance of immunohistochemical techniques in the differentiation of subepidermal bullous diseases. *Am J Dermatopathol*, 1991; 13: 77-83.
28. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, et al. Interventions for mucous membrane pemphigoid/cicatricial pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol*, 2002; 138: 380-384.
29. Lamely PJ, Rees TD, Binnie WH, Rankin KV. Mucous membrane pemphigoid: treatment experience at two institutions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992; 74: 50-53.
30. Ahmed AR, Colon JE. Comparison between intravenous immunoglobulin and conventional immunosuppressive therapy regimens in patients with severe oral pemphigoid. *Arch Dermatol*, 2001; 137: 1181-1189.
31. Provost TT, Maize JC, Ahmed AR, et al. Unusual subepidermal bullous diseases with immunologic features of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1979; 115: 156-160.
32. Ahmed AR, Maize JC, Provost TT. Bullous pemphigoid. Clinical and immunologic follow-up after successful therapy. *Arch Dermatol*, 1977; 113: 1043-1046.
33. Bingham EA, Burrow D, Sanford JC. Prolonged pruritus and bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 1984, 9: 564-570.
34. Person JR, Rogers III RS. Bullous and cicatricial pemphigoid: clinical, histopathologic and immunopathologic correlations. *Mayo Clin Proc*, 1977; 52: 54-66.
35. Flotte TJ. Pathology of pemphigoid. *Clin Dermatol*, 1987; 5: 71-80.
36. Siegel J, Eaglstein WH. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1984; 120: 1157-1165.
37. Wojnarowska F, Kirtschig G, Hight AS, et al. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2002; 147: 214-21.
38. Goldberg NS, Robinson JK, Roenigk Jr HH, et al. Plasmapheresis therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1985; 121: 1484-1485.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Bahar SEZER  
Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi,  
Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi A.D.  
Bornova 35100, İzmir  
Fax: 0/232 / 3880325 Telefon: 0 / 232 / 3881108  
E mail: baharsezer@yahoo.com

