

**PEMPHIGUS AIGUE FEBRİL GRAVE VAK'ASI NEDENİYLE
PEMPHIGUS HAKKINDA YENİ GÖRÜŞ VE TEDAVİLER**

Dr. Selâhattin Ergelen(*) - Dr. Arif Kayaalp() - Dr. Reyhan Bilginer(***)**

Vak'a : Hastamız, G. O. 4 yaşında, erkek.

Kliniğimize 39° derece ateş, yüzde, çenede, dudak komissuralarında, ağız ve dilde, ekstremitelerde ve bütün vücutta yaygın, değişik çapta seröz ve hemorrajik büller ve büllerin açılmasıyla ortaya çıkan ağrılı erozyon şikâyetleriyle yatırıldı.

Hastalık, on beş gün önce çiçek aşısı yapıldıktan birkaç gün sonra ortaya çıkmış. Önce parmak ucunda mercimek büyüklüğünde bir büll oluşmuş, giderek büllerde kısa zamanda büyüme ve sayıca artma olmuş. Büllerin el ayası genişliğine kadar ulaşmakta olduğu görülmekte, içlerinin seröz ve hemorajik bir yapı kazandıkları, ayrıca flask bir şekil aldıkları tesbit edilmekteydi. Frajil olan büller açılarak yerlerinde ağrılı, pembe renkte, sızıntılı erozyonlara bırakılmaktaydı. Hastanın sağlam derisi üzerine yapılan baskı sonucunda yeni büllerin meydana geldiği saptandı (*Nicoskyy* belirtisi pozitif).

Hastanın yapılan sistemik muayenesinde bir özellik tesbit olunmadı. Ensefalit yönünden yapılan tetkiklerde bir bulguya rastlanılmadı. Diğer Lâboratuvar tetkikleri şu sonuçları vermiştir:

- V.D.R.L., Kolmer negatif
- Büll sıvısında Eozinofili görülmedi
- Büll sıvısından yapılan kültürde Streptokok üredi
- Sedimentasyon 1 saatte : 24 mm.
- Lökosit 7,800
- Formül Lökositer
Seg. % 68, Lenfo % 27, Stab. % 1, Eo. % 2, Mono % 2.
- İdrar bulguları normal.

Tedavi : Tedavi prensiplerimizin esasını şu üç temel noktada topladık :

I. Hastadaki mevcut şok tablosunu ortadan kaldırmak,

(*) Şişli Çocuk Hastanesi Cildiye Kliniği Şefi.
(**) Şişli Çocuk Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Kliniği Şefi.
(***) Şişli Çocuk Hastanesi Cildiye Kliniği Asistanı.



Resim : 1 — Hastalığın başlangıç hali.

- II. Dahili yönden enfeksiyonu kontrol altına almak,
- III. Derideki ve mukozalardaki yaygın bülleri harici olarak tedavi etmek.

Bu üç ana tedavi prensiplerini gerçekleştirmek için intensif bir çalışma düzenine girdik ve birinci plânda hastanın sıvı ve elektrolit dengesini düzeltmeye ve hastayı şoktan çıkartmaya çaba sarfettik. Önce hastaya 2 mg/kg. Betametazon peros verdik. Sonra, 24 saatte 1.500 cc. muhtelif serum aplikasyonlarını intravenöz uyguladık. Bu sıvı içerisine ayrıca enfeksiyonu kontrol alma yönünden antibiyotik olarak 2x4.000.000 Ü. Penicillin cryst. ve Kemicetin succ. 1.0 gr. ilâve ettik. Yine aynı sıvı içerisinde A-Vit., B-Vit., C-Vit. ve antihistaminik vermeyi önerdik. Hastanın bir an evvel şoktan çıkması ve enfeksiyon ile yeteri kadar mücadele edebilmesi için gün aşırı olmak üzere iki defa tranfüzyon yapıldı (2x500 cc). Yine bu arada şoktan çıkan küçük has-

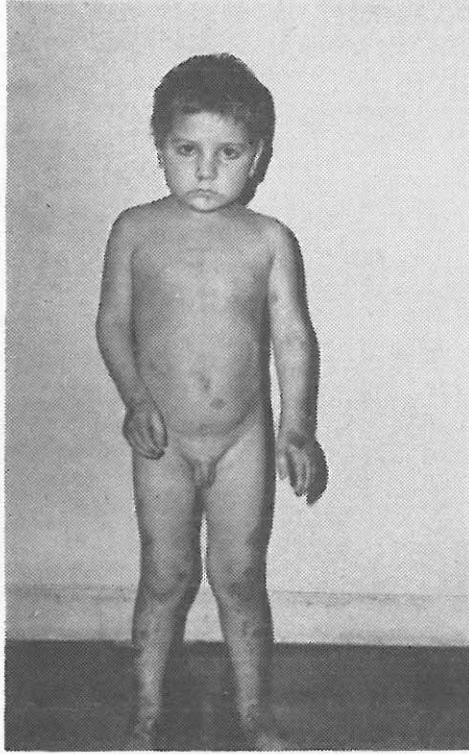


Resim : 2 — Hastalığın başlangıcı.

tamızın savunma gücünü artırmak nedeniyle belirli aralarla Gammaglobulin aplikasyonlarına geçildi. Bu tedavi uygulamalarından kısa bir süre sonra tahminimizin de dışında diyebileceğimiz klinik, belirgin iyileşmeler müşahade ettik. Hastanın genel durumu düzeldi, enfeksiyon kontrol altına alındı. Büller küçülmeye başladı ve ikinci transfüzyondan sonra yeni bül teşekkülü görülmedi. Lokal tedavi olarak, Rivanol solüsyonu, Bleu de Methylen % 1, Terramycin poudr kullanıldı.

Hasta tedaviye alınmasından 6 hafta sonra tamamen iyileşerek kliniğimizden şifa ile taburcu edildi.

Pemphigus adı altında, nedeni kesin olarak bilinmeyen, egü, subegü veya kronik seyirli, anatomik yapısı itibariyle acotolitic hücreler içeren intra epidermik büllöz dermatozlar toplanır.



Resim : 3 — Hastalığın tedavi sonunda iyileşme durumu.

Daha çok kronik seyir gösteren büllöz bir hastalık olan pemphigus bütün dünyada geniş bir yayılma gösterir. Her iki sekste eşit orandadır. Fakat bölgesel ve genel yayılmaları pemphigusun klinik tiplerine göre değişim gösterir.

Pemphigus orta yaş gurubunun hastalığıdır. Sadece on beş vak'a p. vulgaris tipinde (on beş yaş civarında) gösterilmiştir. Fago ve arkadaşları p. foliaceus tipinin Brezilya ve Hindistan'da daha çok çocuklarda ve gençlerde görüldüğünü söylüyorlar.

Etioloji : Birçok teoriler öne sürülmüş fakat birkaç fikir önem kazanmıştır. 1943 yılında Moura, püstülden, kandan, ölümden sonra kalp boşluğundan beta hemolitik streptokokları ayırdı. 1960 da Casalpino ve arkadaşları pemphiguslu hastalarda O antistereptolisin titrasyonunun yüksek olduğunu gösterdiler. Etiolojik ajanın virus olabileceği şüpheleri vardır, fakat bunun için kanıt yoktur. Hastalarda arbor

virüslere karşı yapılan antikor çalışmaları sonuçsuz kalmıştır. Hastalığın metabolizma bozukluğu sonucu ve genetik olabileceğini düşünenler de vardır. En son olarak hasta serumunda oto antikorların bulunması hastalığın otoimmünite ile yakın ilişkisinin olduğunu düşündürmektedir. Bu düşünceyi kuvvetlendiren en önemli faktörler şunlardır:

I) Immunofloresan tekniğiyle dikensi hücre (prickl-cell) katının tonofibrillerinde anti skine antikorlarının gösterilmesi.

II) İntersellüler yerleşen oto antikorlar acontolysise sebep oluşu.

III) Antikor adedi ile hastalığın klinik belirtileri arasındaki ilişki.

IV) Hasta derisinden yapılan biopside skuamöz epitelyumun intersellüler sahalarında IgG ve kompleman her ikisi birden görülmüştür. Bu da patolojik etkenin oto antikorlar olduğu hakkında bir fikir vermektedir.

V) Hayvan tecrübelerinde de pemphigustaki gibi deri belirtilerinde antikor ve acontolysis ortaya konmuştur.

Daha ileri bir görüşte Myastenia Gravis ile pemphigus arasında bir ilişkinin düşünülmüş olmasıdır. (Her iki hastalığın immünolojik olması nedeniyle). Myastenia Gravisli bir vak'ada üç yıl önce oto antikor ve acontolysis olan bülle saptanmıştır.

Histopatology : Bütün pemphigus vak'alarında esas anormalite epidermisin malpiki hücreleri arasındaki köprülerin kalkması sonucu hücrelerin birbirlerinden ayrılmalarıyla ortaya çıkan *a c a n t o l y s i s* dir. İlk değişmeler epidermisin bazal hücreleri arasında ve üstünde görülen ödemden ibarettir. Bunu takiben bazal hücrelerin üst kısımlarında ayrılmalar olur ki daha sonra bülle dönüşür. Bazı vak'alarda acontolysiden önce eozinofilik spongiöz görülür.

*P. vulgaris*de ve *p. vegetans*da bülün çatısını malpiki tabakası tabanında bazal hücreler teşkil eder. Bülün içinde acontolitik hücreler vardır. *P. foliaceus* ve *seboreikte* bül oldukça yüzeysel yerleşir.

Elektron mikroskopuyla görülen değişiklikler: Ara maddenin kısmen veya geniş olarak erime göstermesi, hücreler arası sahada acontolysisin ortaya çıkması, tonofibrillerin büzülmesi, desmosomların kaybolmasıdır. Bu safhada epidermal hücreler kohesyonunu kaybetmiştir.

Klinik : Pemphigus egü, subegü, veya kronik seyirli bir hastalıktır. Başlıca klinik tipleri.

I) Pemphigus Vulgaris

II) Pemphigus Vegetans

- III) Pemphigus Foliaceus
- IV) Pemphigus Seborrhoeicus (P. Erythematodes, Senear-Usher sendro)
- V) Pemphigus Aigue Febril Grave (Acut Pemphigus)

Pemphigus Vulgaris : Kadınlarda daha çok olmak üzere daha çok 40-50 yaşlar arasındaki yetişkinlerde görülür. Vak'aların yarısından fazlasında hastalık ağız mukozasından başlar. Bundan aylarca sonra deri belirtileri ortaya çıkabilir. Diğer muköz organlarda da bül çıkabilir. Vulvadaki ya da konjonktivadaki primer ülserasyon nedeniyle hasta oftalmolog ya da ginekologa baş vurabilir. Lezyon aynı zamanda serviks uteri, rectum ve osofagus mukozasında da görülmüştür.

Büller önceleri gergin ve berrak bir sıvı ihtiva ederken seyirleri sırasında pörsür ve bulanık bir görünüm kazanır. Büyüklükleri değişiktir. Bezelyeden yumurta büyüklüğüne kadar olabilir. Buller çok frajildir. Açılarak yerlerinde ağırlı, kolay kanayan, sızıntılı yer yer krütöz birikintilerle örtülü eksülserasyonlara sebebiyet verirler. Erozyonların kendiliğinden iyileşmesi güçtür. İyileştikten sonra yerlerinde pigmentasyon bırakırlar.

Deri lezyonları birkaç ay bir bölgeye lokalize olabilir veya yayılarak bütün vücudu kaplayabilirler. Yeni buller çıkarken kaşıntı ya yokdur ya da geçici olabilir.

Hastalarda, bül deriye kuvvetle tazyik edildiğinde etrafa doğru genişlediği veya deriye kuvvetle tazyik yapıldığında yeni bullerin oluştuğu görülür. Acantolysise bağlı olarak görülen bu belirtiyeye Nicolsky belirtisi denir. Nicolsky çoğunlukla pemphigusta pozitif olmasına rağmen Epidermal Necrolysisde de nadiren pozitif olabilir.

Büller ve erozyonlar derinin birçok kısımlarında fakat bilhassa saçlı deride, yüzde, basınç yerlerinde, tırnak kenarlarında koltukaltı ve kasıklarda daha çok görülür. P. vulgaristeki aksiller ve kasık bulleri corticosteroid tedavisi sırasında çabucak açılarak vegetasyon gösterir.

Prognos : Corticosteroid tedavisinden önce p. vulgaris başlangıcından itibaren 14 ay içinde ölümle sonlanırdı. Bu tedavinin gelişmesiyle ölüm oranı aşağı yukarı % 40'a düşürülmüştür. Ancak hastalık yahudilerde daha ağır seyretmektedir. İmmünosupressiv ilâçların kullanılmasından sonra elde edilen sonuçlar ümid vericidir. Fakat bu ilâçların tek başına veya corticosteroidlerle beraber kullanılması halinde ölüm oranının daha da düşeceğini söylemek için henüz çok erkendir.

P. vulgaris otopsislerinde nonspesifik değişiklikler görülmüş bu da ölüm sebebinin organik bozukluklardan çok metabolik bozukluklar sonucu olduğu kanısını uyandırmıştır. Burada sürrenal corteksinde, beyinde, omurilikte ve ganglionlarda akut degenerezasyon, iltihaplanma ve kabuklanma lipid azalması görülmüştür. Fakat bunların etiolojik nedenlerden ziyade sekonder olduğu zannedilmektedir.

Pemphigus Vegetans : *P. vulgaris*in değişik bir şeklidir. *P. vulgaris*e direnç kazanan hastalarda ve *p.vulgaris*in steroid kontrolünde remisyon elde edilen hastalarda ortaya çıkar. *P. vegetans* *vulgaris*e nazaran daha genç yaşlarda görülür. Bir başka benzerlikte ağız lezyonlarının bulunmasıdır. Fakat her zaman başlangıçta yoktur. Hastalığın ileri devrelerinde görülebilir. Bilhassa koltuk altı ve kasıklarda meydana gelen büller kısa zamanda açılarak erozyon teşkil ederler. Erozyonların kenarlarından hipertrofik granülasyon dokusu gelişir. Vegetasyonlar seröz ve iltihabi, krütöz ve fetit kokuludurlar. Vegetasyonların kenarlarında taze büller oturur. Bunlarda zamanla vegetasyonlar yaparlar. Nicolsky burada da pozitifdir. Tedavi edilmeyen vak'alar kısa zamanda ölümlle sonuçlanırlar.

Pemphigus Foliaceus : Özellikle köylük alanlarda görülür. Daha çok çocukların, adolosanların ve genç erginlerin hastalığıdır. Ailevi insidans gösterir. Gelişmiş bölgelerde hastalığın insidansı gitgide azalmaktadır.

İnitial Evre : İnitia lezyonlar hemen daima saçlı deri, yüz ya da göğsün orta bölgelerinde görülür. (Eritamatö, squamatö, exudativ şekilde). Lezyon bölgelerinde Nicolsky olumludur. Epey zaman hattâ yıllarca lesionlar bu şekilde kalabilir. Birbirleriyle karışabilir.

Hastalıkta lezyonlar yavaş yavaş geriler, yerlerinde hafif parlak eritematö ve hiperpigmente bölgeler kalır ya geriliyerek yerini Snear-Usher sendromuna benzer süresi belirsiz yeni lezyonlar kalır ya da lezyonlarda şiddetli parlamalar görülür (İnvasiv evrenin başlangıcı). Birinci ve ikinci durumlara *p.foliaceus*un abortiv formları denir. Abortiv formunda % 20'si kontrol altına alınamaz.

İnvasive Evre : İlk lezyonlardan birkaç hafta ya da birkaç ay sonra bu devre başlayabilir. Büller metamerik, simetrik, birkaç mm.den birkaç cm.ye dek yumuşak kolay yırtılabilen özelliktedir. Büller daima gövdenin üst bölgelerinden aşağılara doğru bütün gövdeye yayılır. Hemen sonra eritematö exudative kısımlar genişler ve deriden kabarmış balık pulu, yara kabuğu şeklini alır. Bu evrede de Nicolsky belirtisi daima olumludur. Bu devre de birkaç hafta sürebilir.

Yerleşme Evresi : Bir yıldan on yıla dek sürebilir. Lezyonlar herpetiform görünümündedirler, çoğalarak eritematö, pigmente olurlar. Sürekli yenilenerek circinate şekli de alırlar. Devamlı sızıntı vardır. Bu gelişimi çoğunlukla derinin şiddetli kırmızı (homme rouge) oluşu ile belirlenen eritrodermik şekil izler. Deskuamasyon çokdur. Deskuamasyonla sızıntı nemli yığın (damp mass) yaparlar. Bu durumdaki bir hastanın gerileme devresine girmesi için çok uzun bir zaman gerekir. Daha az görülen şekli de papillamatöz şekildir. Buradaki dermal papillalar derinin her tarafında deriden 0.5-1 mm. kalkıktırlar. Granüler ve dut görünümündedir. Bu evrede kaşlar, koltukaltı, pubis kıllarında yiter. Ayak ve ellerde de tırnaklar yitebilir üzerinde tekerlek izi kalabilir. Saçlı deri pseudötinea amientase görünümündedir. Parmaklarda ve tabanlarda keratoz vardır. Pigmentli lekelerin görülüşü ile prognozun iyiliği düşünülür. (Gerileme evresinin başlangıcı.)

Gerileme Evresi : Bu evrede saçlı deride, yüzde, orta göğüste (eritematö, squamö, keratozik lezyonlar bulunur. Keratotik lezyonlar verrüköz olurlar. Gövde kaplan derisi (leopard skine) şeklinde pigmente lekelerle dolar. Adneksler normale döner. Sızıntı azalır. İlk lezyonlar en son gerilemeye başlayan lezyonlardır. Bu evre iki yada daha çok yıl sürebilir. Aktiv lezyonlar kapanmağa başlar Nicolsky yiter ama leopar görünümü devam eder. Hastaların ırkı değişmiş gibidir. Beyaz bir adam melezleşir.

Sistemik Değişimler: Corticosteeroid tedaviden önce beliren önemli dizgesel değişimler invasiv evrede daha belirgindir. Başlangıçta genel kırıklık baş ağrısı vucüt ağrısı, iştahsızlık, tartı azalması gibi akut enfeksiyon tablosu vardır. Bu durum bazen ölüme kadar varabilir. İnvaziv evrenin sonunda hastada süregen döküntülü bir hastalığın kilo azalması, kaşeksi, ankiloz, kemiklerde dekalsi fikasyon, patolojik fraktür gibi belirtileri görülebilir. Ölüme de sıklıkla gidebilir. 1940 larda %35 hastada kendiliğinden iyileşme görülmüştür. (Brezilya'da)

Pemphigis Seborrhoicus (P. Erythematodes, SENEAR-USHER sendromu) : Hastalıkta bül seboreik dermatit ve lupus eritematodes şeklinde lezyonlar görülür. Tablo genellikle yüzde lupus eritematodesi andıran plak veya seboreik bölgeleri tutan eritematö squamatö lezyonlarla başlar. Bir süre sonra gövdenin orta kısımları omuzlar koltuk altı ve meme altları ile yüz ve saçlı deride gevşek ve gayet frajil büller teşekkül ederek açılırlar üzerleri yağlı squumlu krutlerle örtülüdür. Hastalık puselerle seyreder. Puseler sırasında Nicolsky pozisi-

tifdir. Mukozalar nisbeten salimdir. Genel durum çok bozulmaz. Pemphiguslar içinde nisbeten selim olan şekildir.

Pemphigus Aigue Febril Grave (Acut Pemphigus) : 1880'de Nedet tarafından görülüp Broque tarafından tetkik edilmiştir. Etiolojik özelliği ve klinik girişi nedeniyle Fransız ekolü P.A.F.G.'si kabul ediyor fakat Hebra, Lever ve birçok yazarlar tarafından kabul edilmiyor. Son araştırmalara göre acut pemphigus büllerinin supepidermal olduğu görülmüştür. Bu görüş hastalığı Pemphigus gurubundan uzaklaştırmakta daha uzak bir ihtimalle de Lyell sendromuna örnek olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalık kasaplarda, hayvan gübreleri ve hayvan ölüleriyle uğraşanlarda görülür. Başlangıcı gürültülüdür. 40 derece ateş, titreme vardır. 24-48 saat sonra puseler halinde büller ortaya çıkar. Büller hacimli, gergin seröz veya hemorrajikdir. Takiben gevşek bir durum alabilir ve purulan olabilir. Büller sağlam deride eritemli bir zemin üzerindedir. Eritemler canlı kırmızı renkte, sınırları belirgin geniş ve çok sayıdadır. Birkaç saat içinde büle dönüşürler. Büller çoğunlukla sürünme yerlerinde otururlar. Açılarak ağırlı eksülserasyonlar yaparlar. Nicolsky (-) olabilir. Bül sıvısında acantolitik hücreler, stafilokok, streptokok, pnömokok izole edilebilir. Eskiden hastalık septisemi toksemi tablosu ile birkaç günde ölümlerle sonlanırdı. Fakat sistemik antibiyotiklerin kullanılması ve farklı tedavi yapılması sonucu etkilemiştir.

Hastalığı pemphigusun diğer guruplarından, Stevens-Jonson sendromundan Ritter hastalığından, Lyell sendromundan ayırd etmelidir. Etiolojisinde streptokoksik ve stafilokoksik septisemi ve hipererjik allerji nedenleri önem kazanmıştır.

Pemphigus subaigue malin et bülle extensive : Broque tarafından pemphiggus vulgaris ile p.acutus arasında bir yer alır diye tarif edilmiştir. Büyük geniş büllerle seyreder. Mukoza belirtileri de vardır. Başlangıç gürültülüdür. Tedavi edilmeyen vak'alar kısa zamanda kaşeksi ile eksle sonuçlanır.

Laboratuvar bulguları : Hastalığın spesifik bir lâboratuvar bulgusu olmamakla birlikte;

- I) Gamma globulin artması (kan proteinlerinden)
- II) İ7-keto steroidlerinin salgılanmasında azalma
- III) Wunderly-Wührmann flokülasyon reaksiyonları ve cadmium sülfat reaksiyonları pozitifdir. (Bazı yazarlar bu reaksiyonların pozitifliğini kabul etmemektedirler.)

- IV) Kanda eozinofili olabilir
- V) İlerlemiş vak'alarda anemi ve Cl retansiyonu görülebilir
- VI) Tzank testi: Teşhisteki değeri büyüktür. (Bül taban) sürterek hazırlanan preparat May-Grünwald-Giemsa boyasıyla boyandığında yuvarlak, bazofilik, anormal nükleuslu, hiperkromatik hücreler görülür bunlara Tzank hüc. denir.)
- VII) Orta derecede lökositoz, bazen de sedimantasyon yükselmesi görülebilir.

Teshis : İyi bir anamnez (hastalığın başlama şekli, büller çıkarırken geçici bir kaşıntı ve ağrı göstermesi, duhringden farkı), klinik bulgular, Nicolsky pozitif oluşu, Tzank testinin pozitif oluşu, bül biopsisinde acantolysis ve acantolitic hücreler görülmesi ve nihayet laboratuvar bulgular teşhisi kolaylaştırır.

Tedavi : Tedaviye kortikosteroidlerin girmesinden önce ölüm oranı % 90'dı. Bu tedavi ile hastalığın prognozu değişmiş sürvi uzamıştır. Tedaviye yüksek doz steroid vererek başlamalıdır. Günde 240-180 mg. prednizolon ya da eş değer ölçüde kortizon veya betemetazon verilecek, doz vakanın durumuna göre yavaş yavaş azaltılır. Vaka kontrol altına alındıktan sonra bül teşekkülüne engel olacak en küçük doz ile devam olunur. Steroid tedavisine idame dozunda en az bir iki sene devam edilmelidir. Tedavinin bırakılmasıyla nöksler ortaya çıkar. Sürenal atrofisine engel olmak için 2-3 haftada bir ACTH yapılmalıdır.

Son araştırmalarda steroidlerle birlikte sitostatiklerin kullanılmasıyla iyi sonuçlar alınabileceği söylenmektedir.

Kan transfüzyonları da hastalığın çabuk iyileşmesinde etkilidir. Vakaların durumuna göre gün aşırı tekrarlanabilir.

Ayrıca antibiyotik, vitamin, gamaglobulin, antihistaminikler tedavinin tamamlayıcılarıdır.

Tedavi süresince hasta çevresinden ayrılarak mutlak yatak istirahatine, alınarak proteini az bir diete tabi tutulur.

Özet

Pemphigus nedeni kesin olarak bilinmeyen, daha çok orta yaş gurubunda görülen, akut, subakut, kronik seyirli büllöz bir hastalıktır. Büller intraepidermik olup Nicolsky pozitifdir. Tedavide steroidler büyük aşama yaparak ölüm oranını düşürmüştür. Son zamanlarda kan transfüzyonlarından da çok iyi sonuç alınmıştır. Tedavide bir yenilikte immunosupressiflerle bu sahada iyi sonuçlar alınabileceğinin söylenmesidir.

Summary

A case of pemphigus gravis acuta has been presented.

LITERATÜR

- 1 — Fanconi/Wallagren : Lehrbuch der Padiatrie, 1972, Neunte, neubearbeitete Auflage.
- 2 — Murat, Ahmet : Dermatoloji ve Veneroloji (64-67).
- 3 — Padiatrische Grenzgebiete. Augen - Ohren - Zahne - Haut. : 9. Band, 1968.
- 4 — Raymundo - Martins - Castro and Nelson, Proença. : The Glaxo Volume, (17-30).
- 5 — Robert, Degos. : Dermatologie, (425-446).
- 6 — Rook, W. Ebling : Textbook of Dermatologj, (1307-1315).
- 7 — Stuart, Maddin : Current Dermatologic Managment (178-180).