

# Pemfigusta Sınıflama

## Classification of Pemphigus

Ayşe Akman

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji&Veneroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

### Özet

Pemfigusta sınıflama şimdiye kadar henüz tamamlanmamıştır. Klasik sınıflandırma klinik ve histolojik özelliklere dayanarak yapılmaktadır. Pemfigusun patogenezindeki gelişmeler nedeniyle yeni sınıflandırmalar klinik ve histolojik özelliklerle birlikte antijen molekülleri, immunoglobulin alt tipleri ve etyolojik bulguların bütünüyle değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu yazının amacı pemfigusta sınıflandırmayı gözden geçirmektir. (*Turkderm 2008; 42 Özel Sayı 1: 5-7*)

**Anahtar Kelimeler:** Pemfigus, sınıflama, deneyim

### Summary

Clinical classification of pemphigus is not yet complete. The classic classification based on clinical and histologic features. Because of the progress in the pathogenesis of pemphigus, the current classifications based on accumulating analyses of antigen molecules and subclasses of immunoglobulins and etiologic aspects of pemphigus as well as the clinical, histologic features. The aim of this paper is to review classification of pemphigus. (*Turkderm 2008; 42 Suppl 1: 5-7*)

**Key Words:** Pemphigus, classification, experience

### Tanım

Pemfigus, histolojik olarak keratinositlerde adezyon kaybı sonucunda gelişen intraepidermal büllerle; immünopatolojik olarak da keratinosit yüzeyine karşı gelişen otoantikörlerle karakterize bir grup hastalığı ifade etmektedir.

### Sınıflamada Zorluklar

Bugün için üzerinde tam olarak fikir birliğine varılmış bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Bu durum, yeni tanımlanan alt klinik tipler ve hedef antijenlerin son yıllarda belirgin bir artış göstermesi ile açıklanabilir. Sınıflamada diğer bir zorluk ise bir pemfigus klinik tipinin zaman içerisinde diğerine dönüşüm gösterebilmesidir.

### Klasik Sınıflandırma

Klasik sınıflandırmada pemfigus, epidermisteki ayrışmanın yerine göre derin (suprabazal) ayrışmaya neden

olan pemfigus vulgaris ve yüzeysel (subkorneal veya üst epidermal) ayrışmaya neden olan pemfigus foliaceus olarak başlıca iki temel tipe ayrılmıştır<sup>1,2</sup>. Diğer görünüşler ise alt tip olarak değerlendirilmiştir.

Klasik sınıflandırmada yetersizlikler:

Ayrışmanın yeri tüm tipleri ayırt etmek için tek başına yeterli olmamaktadır. Örneğin, pemfigus eritematozus ve IgA pemfigusu, pemfigus foliaceusta olduğu gibi yüzeysel ayrışmaya; pemfigus vejetans ve paraneoplastik pemfigus ise pemfigus vulgariste olduğu gibi suprabazal ayrışmaya yol açmaktadır. Bu nedenle bu sınıflandırma ile bu tipleri birbirinden ayırmak mümkün değildir.

### Sınıflandırma I

Bu durum nedeniyle, klinik ve histopatolojik özelliklerin yanısıra immünfloresan inceleme ile saptanan otoantikör tipi ve etyolojide sorumlu tutulan ilaç ve hastalıklar ve epidemiyolojik özellikleri de içeren bir sınıflama kullanılmaya başlanmıştır. Böylece hastalık, Tablo 1'de görüldüğü gibi beş ana sınıfa ayrılmıştır<sup>2,3</sup> (Tablo 1). Ancak

bu sınıflamada bulunan ilaca bağlı pemfigusu, bazı yazarlar pemfigus vulgaris ve foliaseusun birer alt tipi olarak değerlendirmektedir. Otoantijenlerdeki benzerlik nedeniyle pemfigus vejetans pemfigus vulgarisin, pemfigus eritematozus ise pemfigus foliaseusun bir alt tipi olarak ele alınmaktadır.

#### Sınıflandırma I'de yetersizlikler

Otoantikör varlığı ve hedef antijenin belirlenmesi de tüm tipleri açıklayamamaktadır. Örneğin pemfigus vejetansta desmoglein 3 hedef antijen olmasına karşın klinik ve histopatolojik olarak pemfigus vulgaristen farklı özellikler görülmektedir.

#### Sınıflandırma II

Son yıllarda ise klinik ve histopatolojik özelliklerin yanısıra immünfloresan inceleme ile saptanan otoantikör tipi, immüblot

**Tablo 1. Sınıflama I**

• Pemfigus vulgaris
Pemfigus vejetans
• Pemfigus foliaseus
Pemfigus eritematozus
Fogo selvagem: endemik tip
• Paraneoplastik pemfigus
• İlaça bağlı pemfigus
• IgA pemfigusu

ve ELİSA gibi moleküler yöntemlerle saptanan hedef antijenleri de içeren bir sınıflandırma gündemdedir<sup>4,5</sup> (Tablo 2). Bu sınıflamada pemfigus vulgaris sadece desmoglein 3'ü hedef alan ve mukozal ağırlıklı tutulumla giden ve desmoglein 3 ile desmoglein 1'in her ikisini de hedef alarak mukoza ve deri tutulumu ile giden 2 alt tipe ayrılmıştır.

#### Sınıflandırma II'de yetersizlikler

Antijenik profil klinik tiplerin tümünü açıklamaya yetmemektedir. Örneğin lokalize deri tutulumuyla giden pemfigus vulgarisli olgular bildirilmektedir<sup>6-8</sup>. Bu durum, antijenik yapının hastalar arasında vücut bölgelerine göre dağılımı ve yoğunluğundaki farklılıkla açıklanabilir. Bazı yazarlar, pemfigus herpetiformisi pemfigus foliaseusun bir alt tipi olarak değerlendirirse de<sup>9</sup> bu sınıflamada ayrı bir klinik tip olarak ele alınmıştır. Pemfigus herpetiformis, immünolojik olarak pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaseusa, klinik olarak dermatitis herpetiformise benzemektedir. Histopatolojik olarak ise oldukça farklı bir görünüme sahiptir. Bu durum, antijenik yapıların farklı epitoplara karşı gelişen otoantikörlerin farklı immünolojik özellikler göstermesine veya keratinositlerin farklı immünolojik yanıtlarına bağlı olabilir. Hastalığın kliniği ve patolojisine yönelik olarak her geçen gün yeni bir gelişme bildirilmesiyle sınıflamadaki bilgiler güncelliğini kaybetmektedir. Örneğin bu sınıflamada IgG/IgA pemfigusunun ayrı bir tip olarak ele alınmıştır. Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda patogeneizde sorumlu olduğu düşünülen farklı hedef antijenler vurgulanmıştır<sup>10,11</sup>. Bunun-

**Tablo 2. Sınıflama II**

Tip	Ig <sup>+</sup>	Antijen	Histolojik özellikler <sup>a</sup>
Pemfigus vulgaris			
Mukoza ağırlıklı	IgG	Dsg* 3	Suprabazal ayrışma
Mukoza ve deri tutulumlu	IgG	Dsg 3+ Dsg 1	Suprabazal+granüler tabakada ayrışma
Pemfigus vejetans	IgG	Dsg 3+ Dsg 1	Suprabazal ayrışma, akantoz, nötrofilik/eozinofilik infiltrasyon
Pemfigus foliaseus	IgG	Dsg 1	Granüler tabakada ayrışma
Pemfigus eritematozus	IgG	Dsg 1	Granüler tabakada ayrışma
Pemfigus herpetiformis	IgG	Dsg 1, Dsg 3	Eozinofilik spongiöz
İlaça bağlı pemfigus	IgG	Heterojen	Suprabazal veya granüler tabakada ayrışma, spongiöz, parakeratoz
Dönüşüm gösteren	IgG	Dsg 1 ve/veya Dsg 3	Suprabazal veya granüler tabakada ayrışma
Paraneoplastik pemfigus	IgG	Plectin, desmoplakin, BP230, envoplakin, periplakin, p170, Dsg3, Dsg1 (Dsc)	Keratinositlerde nekroz, suprabazal ayrışma, vakuoler interfaz dermatiti, subepidermal ayrışma
IgA pemfigusu			
Subkorneal püstül dermatoz tipi	IgA	Dsc <sup>+</sup> 1	Subkorneal püstül
İntraepidermal nötrofilik tipi	IgA	Tam olarak kesinleştirilememiştir	Nötrofilik spongiöz
IgA pemfigus vulgaris	IgA	Dsg 3	Suprabazal ayrışma
IgA pemfigus foliaseus	IgA	Dsg 1	Granüler tabakada ayrışma
IgG/IgA pemfigus	IgG/IgA	Dsc <sup>+</sup> 1-3	Nötrofilik infiltrasyon
Endemik	IgG		Granüler tabakada ayrışma
Brezilyalılarda	IgG	Dsg 1, Dsg 3, Dsc 1-3	
Tunuslularda	IgG	Dsg 1, Dsg 3	
Kolombiyalılarda	IgG	Dsg 1	

<sup>a</sup>Ig (immünglobulin), <sup>a</sup>Akantolizle birlikte, \*Dsg (Desmoglein), <sup>+</sup>Dsc (Desmocollin)

la birlikte intraepidermal nötrofilik IgA/IgG desmocollin 1 pemfigusu gibi sınıflandırmada yeri belirlenememiş olan olgular da bildirilmektedir<sup>12</sup>. Bu sınıflandırmada belirtilmemiş ilginç olan bir diğer veri ise Kolombiya'daki endemik pemfiguslu olguların bir kısmında desmoglein 1'in yanısıra periplakine karşı da otoantikör gelişiminin saptanmasıdır<sup>13</sup>.

### Sınıflandırma Yaparken Kullanılabilecek Öneriler

Pemfigusun tanısındaki en değerli araçlar histopatolojik muayene ve immüno Floresan testlerdir. Bu incelemelerde saptanabilen akantoliz ve keratinositlerin yüzeyine karşı gelişmiş olan otoantikörlerin varlığı ile tanıya gidilebilmektedir. Bununla birlikte pemfigus herpetiformis veya paraneoplastik pemfiguslu bazı hastalarda akantoliz olmaksızın epidermiste spongiöz veya nekroz ile birlikte keratinosit yüzeyine karşı otoantikör gelişiminin saptanması ile tanı konulabilmektedir. Yine paraneoplastik pemfiguslu bazı olgularda otoantikörler saptanamamaktadır<sup>14</sup>. Bu nedenle sadece akantolizin saptandığı olgularda ileride gelişebilecek olası bir otoimmün büllü hastalık yönünden yakın takibi, ayrıca serum ve doku örneklerinin saklanması önerilebilir.

### Gelecekte sınıflandırma

Bugüne kadar saptanmış olan antijenik yapıların yanısıra şu anki moleküler yöntemlerle henüz belirleyemediğimiz farklı antijenik yapıların ve bunların vücuttaki dağılımının veya farklı immünojenik mekanizmaların yakın gelecekte saptanması mümkün olabilecektir. Böylece yeni alt tipler tanımlanabilecektir. Diğer yandan tüm klinik tiplerin gelişim basamakları daha iyi anlaşılabilir. Tüm bu gelişmelerin hastalığın sınıflandırılmasına nasıl yansıtacağı ise merak konusudur. Ancak, yıllar içerisinde sınıflandırmaların kronolojisine göz atıldığında, bu yeni sınıflandırma/ların daha basit olmayacağı da öngörülebilir.

### Kaynaklar

1. Amagai M: Pemphigus. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology. First Edition, London, Mosby;: 449-62.
2. Stanley JR: Pemphigus. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th edition, New York, Mc Graw-Hill, 2003;558-567.
3. Wu H, Schapiro B, Harist TJ: Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. Ed. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson Jr. B. Lever's Histopathology of the Skin. 9th edition. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 2005;243-291.
4. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. Arch Dermatol Res 2003;295:2-11.
5. Kitajima Y. Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in pemphigus. Arch Dermatol Res 2003;295: 17-23.
6. Baykal C, Azizlerli G, Thoma-Uszynski S, Hertl M. Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks. J Am Acad Dermatol 2002;47:875-880.
7. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, Alpsoy E. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. Int J Dermatol 2006;45:523-528.
8. Herrero-Gonzalez JE, Mascaro JM Jr, Iranzo P, Herrero C. Atypical pemphigus: discordance between clinicopathological findings and the antigenic profile in four cases. J Cutan Pathol 2006;33:502-507.
9. Wogrnarowska F, Venning VA, Burge SM: Immunobullous Diseases. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. 7th, Oxford, Blackwell Science, 2004; 41.1-41.59.
10. Oiso N, Yamashita C, Yoshioka K, Amagai M, Komai A, Nagata Y, Hashimoto T, Ishii M. IgG/IgA pemphigus with IgG and IgA anti-desmoglein 1 antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Br J Dermatol 2002;147:1012-1027.
11. Maruyama H, Kawachi Y, Fujisawa Y, Itoh S, Furuta J, Ishii Y, Takahashi T, Hashimoto T, Otsuka F. IgA/IgG pemphigus positive for anti-desmoglein 1 autoantibody. Eur J Dermatol 2007;17:94-95.
12. Heng A, Nwaneshiudu A, Hashimoto T, Amagai M, Stanley JR. Intraepidermal neutrophilic IgA/IgG antidesmocollin 1 pemphigus. Br J Dermatol 2006;154:1018-1020.
13. Hisamatsu Y, Abreu Velez AM, Amagai M, Ogawa MM, Kanzaki T, Hashimoto T. Comparative study of autoantigen profile between Colombian and Brazilian types of endemic pemphigus foliaceus by various biochemical and molecular biological techniques. J Dermatol Sci 2003;32:33-41.
14. Cummins DL, Mimouni D, Tzu J, Owens N, Anhalt J, Meyerle JH. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. J Am Acad Dermatol 2007;56:153-9.