

Postpemfigus Akantomata: Ayrı Bir Antite Sayılabilir mi?

Tülin Mansur*, Sevil Gündüz*, Nurhan Kocaayan*, Zeliha Kılıç*, Kürşat Yıldız**

* Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

** Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

Özet

Postpemfigus akantomata yeni tanımlanan ve pemfiguslu hastalarda iyileşen büllerin yerinde ortaya çıkan hiperpigmente verrüköz plaklarla seyreden bir klinik tablodur. Histopatolojik olarak hiperkeratoz, akantoz ve papillomatozun yanı sıra intraepidermal yarıklanma ve akantolitik hücrelerin varlığı nedeniyle bu lezyonların klinik aktivite işareti olabileceği ileri sürülmüştür.

Bu yazıda sunulan pemfigus vulgarisli 67 yaşındaki erkekte, iyileşen büllerin yerinde ortaya çıkan seboreik keratoz benzeri plaklardan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi yukarıda tanımlanan bulgularla uyumluydu. Ayrıca lezyondan alınan örneğin direkt immüno Floresan incelemesi epidermiste intersellüler alanda IgG için zayıf boyanma gösterdi. Hastalığın yüksek doz sistemik steroid ve azatiyoprin ile kontrol altına alınmasından sonra lezyonlar 20 gün içinde kendiliğinden geriledi. Bu olgu dolayısıyla postpemfigus akantomata lezyonlarının pemfigus vejetansla ve pemfigusun iyileşen lezyonları üzerinde geliştiği bildirilen akantozis nigrikans ile ilişkisi tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Postpemfigus akantomata, pemfigus vulgaris, pemfigus vejetans, akantozis nigrikans

Mansur T, Gündüz S, Kocaayan N, Kılıç Z, Yıldız K. Postpemfigus akantomata: ayrı bir antite sayılabilir mi? TÜRKDERM 2003; 37: 285-289

Summary

Postpemphigus acanthomata is a new term which designates hyperpigmented verrucous plaques developing on healed lesions of pemphigus. Histopathologic examination shows hyperkeratosis, acanthosis, papillomatosis, intraepidermal clefting and acantholytic cells; therefore, these lesions have been proposed to be a sign of disease activity.

Here, we describe a 67-year-old man with pemphigus vulgaris who exhibits extensive and recalcitrant bullous lesions. Seborrheic keratosis-like plaques which developed at sites of previous blisters showed histopathologic features consistent with the findings described above. In addition, direct immunofluorescence carried out in lesional skin, revealed a weakly positive intercellular staining for IgG. After the control of the disease with high dose of steroid and azathioprine, the lesions disappeared spontaneously in 20 days.

Based on our findings and the similar cases reported before, we discuss the relationship of postpemphigus acanthomata with pemphigus vegetans and acanthosis nigricans developing in resolving lesions of pemphigus.

Key Words: Postpemphigus acanthomata, pemphigus vulgaris, pemphigus

Mansur T, Gündüz S, Kocaayan N, Kılıç Z, Yıldız K. Postpemphigus acanthomata: a distinct entity or not? TÜRKDERM 2003; 37: 285-289

Postpemfigus akantomata (PA), pemfiguslu hastalarda iyileşen büllerin yerinde ortaya çıkan hiperpigmente verrüköz plaklar için son yıllarda ortaya atılmış olan bir terimdir. Histopatolojik olarak hiperkeratoz, akantoz ve papillomatozun yanı sıra intraepidermal yarıklanma ve akantolitik hücrelerin varlığı bu lezyonla-

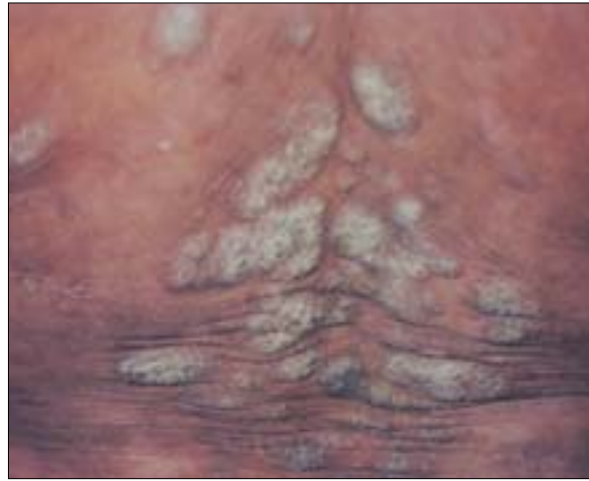
rın klinik aktivite işareti olarak değerlendirilebileceğini düşündürmüştür¹. Bu yazıda PA için tanımlanan lezyonların geliştiği pemfigus vulgarisli bir olgu sunulmakta ve bu lezyonların pemfigus vejetans (PVS) ve pemfigus lezyonları üzerinde gelişen akantozis nigrikans (AN) ile ilişkisi tartışılmaktadır.

Alındığı Tarih: 07.01.2002 **Kabul Tarihi:** 29.11.2002

Yazışma Adresi: Dr. Ayşe Tülin Mansur, Selamiçeşme Güzel sok. Özberk Apt. 16/15 Kadıköy-İstanbul
Telefon: 0 216 356 60 50, Faks: 0 216 411 39 93

Olgu

Altmışyedi yaşında erkek hasta, tüm vücutta yaygın sulantılı yaralar yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenesinde, gevşek büller, bül artıkları, erozyonlar ve kabuklanmalar saptandı. Mukozalar salimdi. Lezyondan alınan biyopsi örneğinde suprabazal ayrışma ve akantolitik hücreler, lezyon çevresindeki sağlam deriden alınan örneğin direkt immünfloresan (DİF) incelemesinde ise epidermiste intersellüler IgG pozitifliği gözlemlendi. Bu bulgularla pemfigus vulgaris tanısı konulan hastaya sistemik steroid (96 mg/gün metilprednizolon) ve azatiyoprin (150 mg/gün) tedavisi başlandı. Yeni bül çıkışının uzun süre devam ettiği ve epitelizasyonun yavaş olduğu gözlemlendi. İyileşen büllerin yerinde seboreik keratoz benzeri, koyu gri-kahverengi verrüköz, düzensiz ve keskin sınırlı plaklar gelişmeye başladı (Şekil 1). Bu lezyonlardan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde epidermiste ileri derecede hiperkeratoz, papillomatoz, üst epidermiste ayrışma ve seyrek akantolitik hücreler, yüzeysel dermiste lenfosit infiltrasyonu saptandı (Şekil 2). Lezyondan alınan örneğin DİF incelenmesinde, epidermiste IgG ile zayıf intersellüler boyanma saptandı. Lezyon çevresindeki sağlam görünümlü deriden alınan örneğin

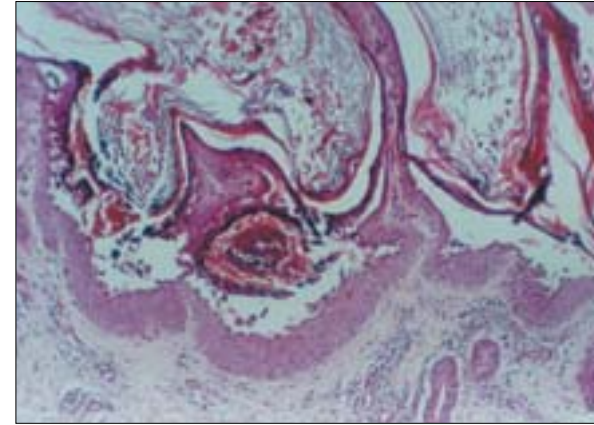


Şekil 1: Sırttaki iyileşen büllerin yerinde gelişen seboreik keratoz benzeri, koyu gri-kahverengi verrüköz, düzensiz ve keskin sınırlı plaklar.

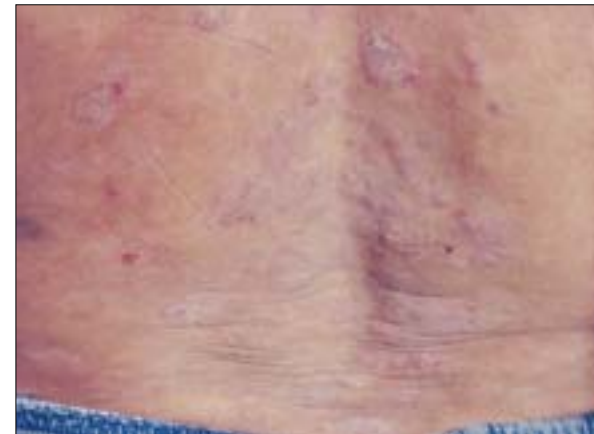
incelenmesinde ise IgA, IgG, IgM ve C3 için boyanma olmadı. Lezyonlar tedavinin devamını izleyen 20 gün içinde geriledi (Şekil 3).

Tartışma

Faber ve ark. 1983'de pemfigus vulgarisli ve immünsüpresif tedavi gören üç hastada ağız çevresi, çene, göz altları ve lumbosakral bölgede keratotik ve vejetan lezyonlar tanımlamışlardır. Olguların üçünde de epidermiste akantoz, akantoliz ve yüzeysel dermiste melanofajlar saptandığı, birinde eozinofillere rastlanmadığı, ikisinde ise seyrek eozinofillerin izlendiği, lezyonların DİF incelemesinin inter-



Şekil 2: Epidermiste ileri derecede hiperkeratoz, papillomatoz, üst epidermiste ayrışma ve seyrek akantolitik hücreler, yüzeysel dermiste lenfosit infiltrasyonu (HE X 100).



Şekil 3: Lezyonların tedavi sonrası gerilemiş hali.

sellüler IgG birikimi ortaya koyduğu bildirilmiştir. Bu bulgular nedeniyle yazarlar pemfigus vulgariste keratotik ve vejetan lezyonların zararsız bir sekel mi, yoksa aktif hastalığın bir işareti mi olduğu sorusunu ortaya atmışlardır².

Yesudian ve ark. 52 1997'de pemfiguslu hastanın 13'ünde (on pemfigus vulgaris, üç pemfigus foliaseus) esas olarak gövdede, daha az oranda da ekstremitelerde, iyileşen büllerin yerlerinde verrüköz lezyonların geliştiğini gözlemişlerdir. Bu olguların hepsinde lezyonların histopatolojik incelemesinde hiperkeratoz, akantoz, papillomatoz ve intraepidermal yarıklanma bulunmuştur. Lezyonların DİF incelemesinin yapılabildiği iki olguda ise pemfigusa özgü intersellüler boyanma gözlenmiştir. Hastaların çoğunda lezyonların, pemfigusun tam remisyonundan sonra altı ay ile bir yıl içinde kendiliğinden gerilediği bildirilmiştir. Bu gözlemler yazarları, PA olarak adlandırdıkları bu lezyonların pemfigusun bir aktivite bulgusu olarak değerlendirilebileceği yorumuna götürmüştür¹. Ülkemizden yapılan bir yayında da pemfigus vulgarisli bir hastada gövdedeki büllerin yerinde gelişen ve histopatolojik incelemede akantolitik hücrelerin görüldüğü seboreik keratoz benzeri lezyonlar klinik aktivite işareti olarak değerlendirilmiş ve bu olguların dikkatle izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır³.

Olgumuzda lezyondan aldığımız örneğin DİF incelemesinin IgG birikimi göstermesi, buna karşılık lezyon çevresinden alınan örneğin negatif sonuç vermesi, immünoşüpresif tedaviyle hastalığın kısmen baskılandığına ancak aktivitenin hala devam ettiğine işaret ediyor olabilir.

Pemfigus vulgarisli bazı hastalarda erozyonların aşırı granülasyon dokusu ve kabuklanma oluşturmaya eğilimlerinin olduğu bilinmektedir. Pemfigus vejetans denilen bu pemfigus varyantının Neuman tipinde veziküller ve büller, hipertrofik granülasyon dokuları gösteren erozyonlar oluşturacak şekilde açılırlar, serum ve cerahatin sızdığı vejetan kitlelere dönüşürler. Zamanla bu vejetasyonlar kuru, hiperkeratotik ve fissürlü hale gelir⁴. Bu aşamada lezyonlar

PA için tanımlanan klinik ile benzerlik gösterebilirler. PVS'in histopatolojik incelemesinde pemfigus vulgaristeki bulguların yanısıra hiperkeratoz, akantoz, papillomatoz, epitel uzantılarının aşağı doğru proliferasyonu, eozinofilik spongioz ve püstüller karakteristiktir⁵. Pemfigus vulgaris dışında, yüzeysel bir pemfigus varyantı olan pemfigus foliaseusta da göbek, kasık ve koltukaltı gibi kıvrım bölgelerinde vejetan nodüllerin gelişimi bildirilmiştir. Bu lezyonlarda orta derecede belirgin akantoz ve papillomatoza ek olarak, akantolitik hücreler, eozinofil ve nötrofil içeren intraepidermal abseler görülmüş ve DİF ile intersellüler IgG boyanması saptanmıştır⁶.

Derinin belli alanları vejetasyon oluşturmaya daha eğilimlidir. PVS'ta lezyonlar kıvrım bölgeleri, saçlı deri ve yüzde fazla oluşur ancak vücudun herhangi bir yerinde de ortaya çıkabilir⁴. Bunu destekleyecek şekilde gövde ve üst kolda çok sayıda vejetan lezyonların geliştiği, buna karşılık kıvrım bölgelerinin sağlam olduğu bir PVS olgusu bildirilmiştir⁷. Ayrıca pemfigus olguları dışında, histopatolojik ve elektron mikroskopik özellikleri, immünfloresan ve immüno-blot çalışmalarıyla büllöz pemfigoid olduğu doğrulanan iki hastada da özellikle kıvrım yerleri, ense, el ve ayak sırtlarında pemfigoid vejetans olarak adlandırılan vejetan plaklar tanımlanmıştır^{8,9}. Vejetan lezyonların gelişimi tedaviye dirençli olma eğilimini yansıtır ve lezyonlar aynı yerde uzun süre sebat ederler. Bu nedenle, bu lezyonlar derinin otoimmün hasara karşı gösterdiği bir reaksiyon paterni gibi ele alınabilir⁴. PVS'lı bir olguda, kortikosteroid tedavisine direnç gösteren verrüköz vejetasyon ve papillomatöz proliferasyonların, keratinizasyon bozukluğu gösteren dermatozlarda kullanılan etretinat ile başarılı bir şekilde tedavi edilmesi de, bu lezyonların hiperkeratotik ve hiperplazik bir yanıt olabileceği görüşünü desteklemektedir¹⁰. PVS'lı hastalarda epidermis boyunca epidermal büyüme faktörü reseptörü ve transforme edici büyüme faktör α ekspresyonunun arttığı tespit edilmiş ve bu faktörlerin vejetan değişikliklerin oluşumunda rol oynadığı iddia edilmiştir¹¹. Olgumuz gerek klinik özellikleri gerekse histopatolojik ve DİF bulguları açısından PA'ya uymaktadır. Ayrıca, hastamızdaki lezyonlar

linik olarak PVS lezyonlarına benzemekle birlikte karakteristik olan eozinofilik abseler saptanmamıştır, ancak bunun dışındaki histopatolojik değişiklikler PVS için tipiktir.

PVS'in erken evrelerinde görülen akantoliz zamanla kaybolabilir ve geç evrelerde histopatolojik bulgular AN lezyonlarına benzer. Tek fark, PVS lezyonlarında akantolitik hücrelerin artık bulunmadığı evrelerde bile sebat eden eozinofilik abselerdir¹². Pemfigusun iyileşen lezyonları üzerinde AN gelişimi de bildirilmiştir. Buna ilişkin yayınlardan birinde pemfigus vulgarisin reepitelizasyon gösteren erozyonlarının, esas olarak sırt ve göğsün orta kısmı, boyun ve kollarda kadifemsi, hiperpigmentli, hiperkeratotik plaklara dönüştüğü bildirilmektedir. Histopatolojik incelemede hiperkeratoz, papillomatoz, akantoz, bazal tabakada hiperpigmentasyon, yüzeysel dermiste çok sayıda melanofaj görülmüştür. Lezyonlar pemfigusun tedavisine devam edilmesiyle yerlerinde rezidüel hiperpigmentasyon bırakarak kendiliğinden gerilemiştir¹³. Diğer bir yayında pemfigus foliaceusun iyileşen lezyonlarında AN'a benzeyen, geçici bir dermatoz gelişimi tanımlanmıştır. En belirgin olarak yüz, koltukaltı ve gövdede yerleşen lezyonlar sistemik steroid dozunun azaltılması ve tedaviye azatiyoprin eklenmesiyle üç ay içinde ortadan kalkmıştır. Yazarlar bu durumu insülin direncindeki AN gelişimine benzeterek, steroid tedavisinin uyardığı bir epidermal proliferasyon olarak yorumlamışlardır¹⁴. Pemfigusun iyileşen lezyonları üzerinde AN benzeri dermatoz tanımlayan diğer yayınların ortak özellikleri lezyonların hem kıvrım yerleri, hem sırt ve kol gibi diğer alanlarda yerleşmeleri, akantoliz göstermemeleri ve pemfigus tedavisiyle birkaç ayda gerilemeleridir^{15,16,17}.

AN'lı hastaların derilerinde epidermal hasara karşı abartılı hiperkeratotik bir yanıt olduğu ortaya konmuştur. Lezyonların özellikle kıvrım bölgelerine yerleşmesi sürtünme, ısı, terleme gibi yerel koşulların da olayın gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir¹⁸. Pemfigus vulgarisli bazı hastalarda aktif büllelerin AN lezyonlarına ilerlemesi, mekanik olarak oluşan epidermal hasarın yanısıra, immünolojik ha-

sarın da bu yanıtı oluşturan bir uyaran olabileceğini düşündürmektedir¹³.

Bizim düşüncemize göre PVS, PA ve pemfigus lezyonları üzerinde gelişen AN'ın özgün klinik antiteler veya aktivasyon belirtisi olup olmadıkları tartışmalıdır. Bu tablolar birbirinden ayrı olmayıp, derinin immünolojik hasara hiperproliferatif ve hiperkeratotik bir yanıtı ve bu yanıtın farklı yerleşimler ve aşamalarda görünümleri de olabilir. Yukarıda sözü edilen bu üç antite klinik benzerlikler göstermekle birlikte, minör histolojik farklılıklar sergilemektedir. Bu veriler ışığında, eosinofilik abselerin varlığı PVS için destekleyici olabilir, diğer olguların ise PA başlığı altında toplanması düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Yesudian PD, Krishnan SGS, Jayaraman M, Janaki VR, Yesudian P: Postpemphigus acanthomata: a sign of clinical activity? *Int J Dermatol* 1997; 36: 194-196.
2. Faber WR, Neuman HAM, Flinterman J: Persistent vegetating and keratotic lesions in patients with pemphigus vulgaris during immunosuppressive therapy. *Br J Dermatol* 1983; 109: 459-463.
3. Aytekin S, Harman M, Yılmaz F, Civaş E, Aktaş M, Derici M: Post-pemphigus acanthomata. *Turk J Dermatopathol* 1998; 7: 56-58.
4. Stanley JR: Pemphigus. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg LE, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz JI, Fitzpatrick TB. 5'inci Baskı. Newyork, Mc Graw Hill, 1999; 654-658.
5. Cohen LM, Skopicki DK, Harrist TJ, Clark Jr WH: Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. *Lever's Histopathology of the Skin*. Ed. Elder D, Elenitas R, Jaworsky C, Johnson B. 8'inci baskı. Philadelphia. Lippincott - Paven Publisher, 1997; 209-252.
6. Takemiya M, Shiraishi S, Miki Y: A vegetating variety of pemphigus foliaceus. *Dermatologica* 1990; 180(2): 102-105.
7. Matsubara M, Tamaki T, Sato M, Yasuno H, Ueda K: An unusual form of pemphigus vegetans. *Acta Derm Venereol* 1981; 61(3): 259-261.
8. Ogasawara M, Matsuda S, Nishioka K, Asagami C: Pemphigoid vegetans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 649-650.
9. Chan LS, Dorman MA, Agha A, Suzuki T, Cooper KD, Hashimoto K: Pemphigoid vegetans represents a bullous pemphigoid variant. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 331-335.

10. Ichimiya M, Yamamoto K, Muto M: Successful treatment of pemphigus vegetans by addition of etretinate to systemic steroids. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23(4): 178-180.
11. Hashimoto K, Higasiyama M, Iwatsuki K ve ark: Involvement of increase of EGF receptor and TGF- α in epidermal hyperplasia of pemphigus vegetans. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 553.
12. Michel B, Bergfeld WF: Intraepidermal vesicular, bullous and pustular dermatoses. *Pathology of the skin*. Ed. Farmer ER, Hood AF. London, Appleton & Lange, 1990; 128-159.
13. Coverton RW, Armstrong RB: Acanthosis nigricans developing in resolving lesions of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1982; 118: 115-116.
14. Bossuyt L, Morren M, Degreef H: Transient acanthosis-nigricans-like dermatosis in re-epithelializing lesions of pemphigus foliaceus. *Dermatology* 1992; 185: 309-310.
15. Yerebakan Ö, Ünal G, Güzelsoy A, Köşlü A: Pemphigus vulgarisin iyileşen lezyonlarından gelişen bir akantozis nigrikans olgusu. XIII. Prof. Dr. A. Lütfi Tat Simpozyumu. Ed. Prof. Dr. Erbak Gürgey. Posterler. Ankara, 1997: 44-46.
16. Usui K, Kondo A, Nakagawa H: Pemphigus vulgaris associated with transient acanthosis nigricans like lesion. *J Dermatol* 1998; 25(8): 550-552.
17. Muramatsu T, Matsumoto H, Yamashina Y ve ark: Pemphigus foliaceus associated with acanthosis nigricans-like lesions and hepatocellular carcinoma. *Int J Dermatol* 1986; 25: 459-460.
18. Schwartz RA: Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 1-19.