

# Otoimmün Büllöz Hastalıkların Histopatolojik Tanısı

## The Histopathological Diagnosis of Autoimmune Bullous Diseases

Gül Erkin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Otoimmün büllöz hastalıklar, dermatoloji kliniklerinde tanı için mutlak biyopsi alınması gereken hastalıklar grubudur. Hastalıklar, histopatolojik olarak değerlendirilirken bülün yerleşim yeri, inflamasyonun tipi ve diğer özel bulgular değerlendirilir. Bazı biyopsilerde izlenen bulgular tanıyı kolaylaştırırken, bazı vakalarda ayırt edici özellikler saptamak mümkün olamayabilir. Otoimmün büllöz hastalıklarda biyopsi tanısına ulaşırken mutlaka immünfloresan bulguları ve yapılabiliyorsa diğer tetkik bulgularını da değerlendirmek gereklidir. Bu derlemede alınan deri biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde yani hematoksilin ve eozin ile boyanan kesitlerin değerlendirilmesinde karşılaşılabileceğimiz bulgular tartışılacaktır. (*Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 1: 26-30*)

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün büllöz hastalık, akantolizis, pemfigus, büllöz pemfigoid, subepidermal büllöz hastalık

### Summary

Autoimmune bullous diseases are a group of disorders in which skin biopsies are essential part of the diagnosis. Histopathologically, examination mostly consist of localization of the bulla in the skin, type of the cells in the inflammation and other special features observed in the slides. While in some biopsies, findings facilitate the clinical diagnosis while in others it may not be possible to observe any differentiating feature. In case of autoimmune bullous diseases, addition of results of immunofluorescence staining, and if possible other test results is mandatory for a proper histopathological diagnosis. Herein this review, histopathological findings of routinely stained hematoxyline and eosin sections of lesional skin biopsies are discussed. (*Turkderm 2011; 45 Suppl 1: 26-30*)

**Key Words:** Autoimmune bullous disease, acantholysis, pemphigus, bullous pemphigod, subepidermal bullous disease

### Giriş

Birçok deri hastalığında olduğu gibi otoimmün büllöz hastalıkların ayrımında ve kesin tanısında histopatolojik inceleme gerekli olmaktadır. Ancak otoimmün büllöz hastalıkların tanısında rutin histopatolojik incelemenin yanında immünofloresan, tuzla ayrıştırılmış deride immünofloresan, ELİSA ve immunoblotting yöntemlerine de gereksinim duyulmaktadır.

Otoimmün büllöz hastalığın tanısı için alınan biyopsilerde H-E inceleme yapılırken öncelikle bülün deri içindeki oluşum yeri, sonrasında akantolizisin varlığı ve inf-

lamasyonu oluşturan hücrelerin nitelikleri ve varsa biyopsilerdeki diğer tanısız özel bulgular incelenmektedir. Ancak otoimmün büllöz hastalığın tanısı sadece H-E inceleme ile koymak güvenilir ve tam bir yaklaşım olmayacaktır. Her zaman dokuda direkt immünofloresan inceleme rutin histopatolojik inceleme ile birlikte yapılarak değerlendirilmeli ve histopatolojik tanı buna göre verilmelidir. Elbette indirekt immünofloresan, tuza ayrıştırılmış deride immünofloresan ve ELİSA testleri tanıda her zaman daha doğru yaklaşımı sağlamamıza katkıda bulunmaktadır ve yapılması otoimmün büllöz hastalık tanısı için çok önem taşımaktadır. Ayrıca hastalarımızda uyguladığımız Tzanck testi kolay, hızlı ve de-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Gül Erkin, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Sıhhiye, 06100 Ankara, Türkiye Tel: +90 312 305 17 04 E-posta: gulerkin@hacettepe.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

ğerli bir test olması ile birlikte hiçbir zaman tanıda histopatolojinin yerini almamalıdır. Bu yazıda direkt immüno Floresan bulgularına değinilmeden rutin H-E incelemelerde gördüğümüz tanısız bulgular üzerinde durulacaktır.

Daha önce belirttiğimiz gibi, H-E inceleme yaparken öncelikle bül oluşumunun derinin hangi tabakasında gerçekleştiğinin bilinmesi gereklidir. Bu nedenle alınacak biyopsi lezyonel deri ile birlikte normal deriyi de kapsayacak ve epidermis dermisden ayrılmayacak şekilde lezyonun kenarından alınmalıdır. İnflamasyonu oluşturan hücrelerin nitelikleri de tanıda önemli rol oynadığından ikincil değişiklikler oluşmadan yeni gelişmiş erken lezyon biyopsi için tercih edilmelidir.

Büllü hastalıklar derideki ayrılma bölgesine göre intraepidermal ve subepidermal olarak başlıca iki grupta incelenebilir.

### İntraepidermal Bül Oluşumu Gözlenen Hastalıklar

#### Pemfigus

Pemfigus grubu hastalıklar, otoimmün büllöz hastalıklar içerisinde epidermis içinde bül oluşumun geliştiği ve kliniklerde sık karşılaştığımız, tanısı da rölatif olarak kolay konabilen hastalık grubudur. Bu grup hastalıkta akantolizis izlenebilen ve tespit edildiğinde tanı için çok değerli olan bir bulgudur. Aslında akantolizis otoimmün büllöz hastalıklar içerisinde pemfigus grubu hastalıkları işaret eden bulgudur. Akantolizis epidermiste keratinositlerin birbirleriyle bağlantılarını kaybetmeleri nedeniyle ayrılmalarıdır. Akantolitik hücreler histolojik olarak yuvarlak şekilli, bazofilik ve nükleus/sitoplazma oranları artmış şekilde dar sitoplazmalı ve büyük nükleuslu, periferde yoğunlaşmış kromatin ve belirgin nükleollere sahip olarak izlenirler<sup>1</sup>.

#### Pemfigus Vulgaris

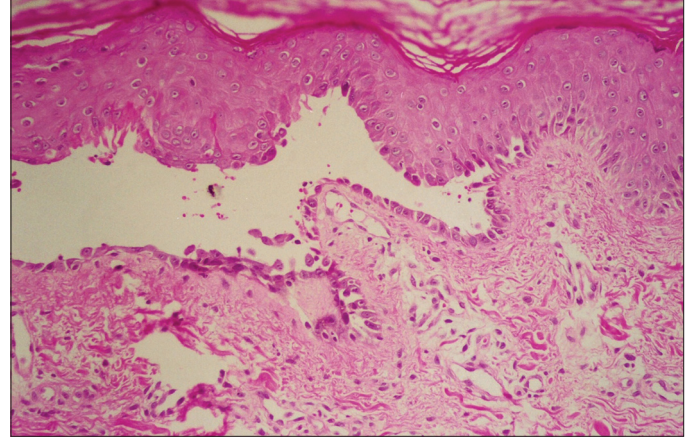
Hem intraepidermal ayrılmanın hem de akantolizisin çok belirgin izlendiği, akantolitik hastalık olarak prototipik olarak değerlendirilebileceğimiz hastalıktır. Epidermis içindeki ayrılma suprabazal bölgededir. Tipik olarak bazal tabakadaki keratinositler tek sıra halinde bülün taban kısmında, dermal papillalar üzerinde izlenebilirler. Kolumnar yapıdaki bazal keratinositlerin bu şekilde bül tabanında tek sıra halinde izlenmesi mezar taşlarının sıralanmasına benzetilip "sıralanmış mezar taşları" veya "mezar taşı sırası" olarak adlandırılmıştır (Şekil 1a, Şekil 1b ve Şekil 1c). Akantolizis bül alanı içinde ve çevresinde yaygın olarak izlenir. Bül içerisinde, bül kavitesine düşmüş akantolitik hücreler görülür. Pemfigus vulgarisde akantolizis kıl follikül epitelini de etkileyebilir. Bu özelliğin deri biyopsisinde izlenmesi, pemfigus vulgaris tanısı için önemli bir bulgudur. Özellikle erken lezyonlarda epidermis içinde spongiotik alanlarda ve bül içerisinde eozinofillerin yer aldığı yani eozinofilik spongiosisin varlığı izlenebilir. Eozinofilik spongiosis otoimmün büllöz hastalıklar içerisinde pemfigus vegetans, pemfigus foliaceus, pemfigus herpetiformis, büllöz pemfigoid, pemfigoid gestasyoneste görülebilen bir bulgudur<sup>1</sup>. Dermiste perivas-küler olarak daha çok lenfositik infiltrasyon yer alır ancak bu infiltrasyon içerisinde eozinofiller de görülebilir.

Pemfigus vulgaris lezyonlarının oral mukozadan sıklıkla başlaması veya sadece oral mukozada devam etmesi nedeni ile oral mukoza lezyonlarından biyopsi alınması genellikle gereksinim haline gelir. Oral mukoza bulguları da derideki bulgularla ay-

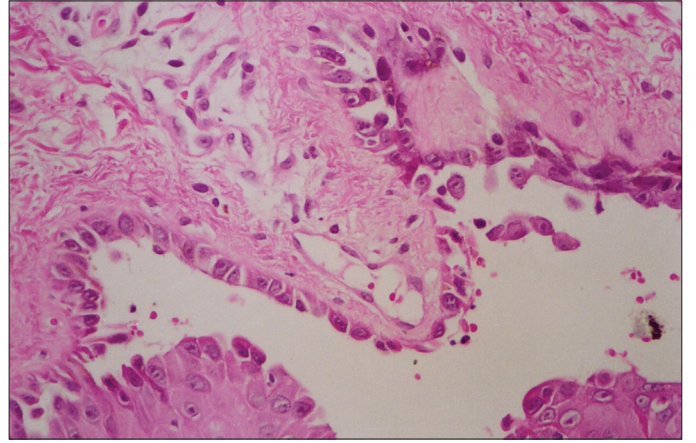
nı özellikler taşır. Ancak oral mukozada intakt bül bulunması hemen hemen çok nadirdir. Bu nedenle biyopsi için erode alanın içi değil hemen kenarı tercih edilebilir. Yine direkt immüno Floresan inceleme için normal mukozadan örnek alınır.

#### Pemfigus Vegetans

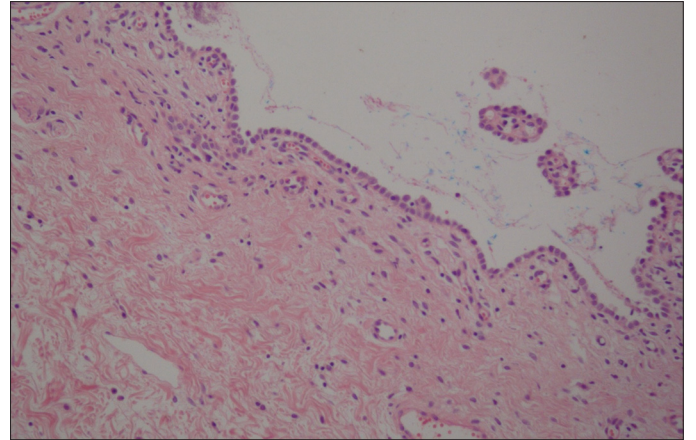
Tarihsel olarak hastalık Neumann ve Hallopeau tipleri olarak ikiye ayrılmıştır. Klinik olarak Neumann tipinde lezyonlar pemfigus vulgaris gibi başlayıp, sonrasında vegetatif lezyonlar ge-



Şekil 1a. Pemfigus vulgaris; suprabazal ayrılma, akantolizis. H-EX100



Şekil 1b. Pemfigus vulgaris, mezzetta sırası, bül içerisinde akantolitik hücreler. H-EX400

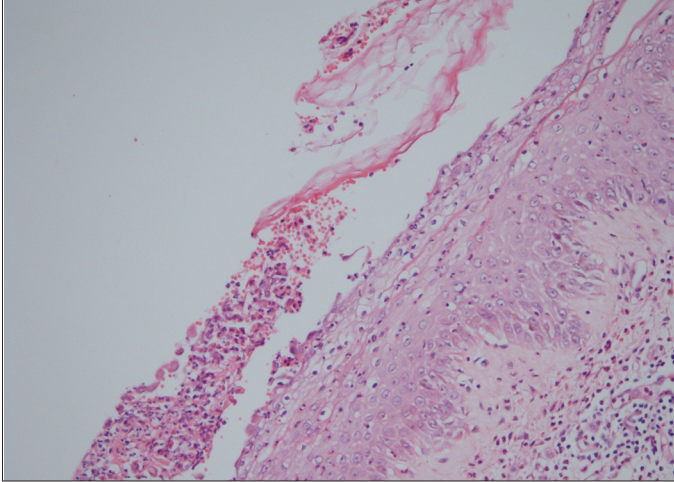


Şekil 1c. Pemfigus vulgaris, mezzetta sırası. H-EX100

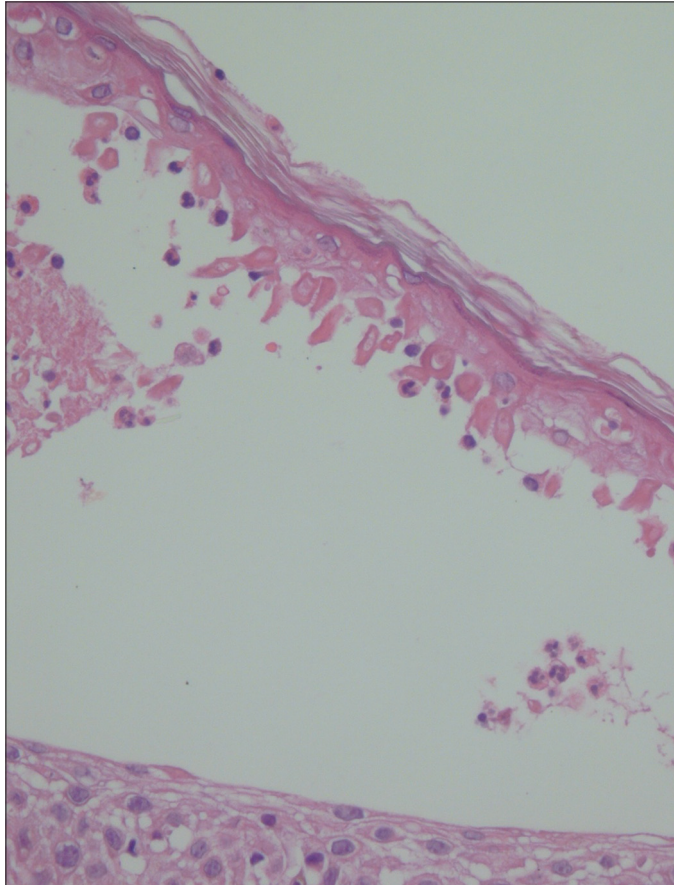
lişirken Hallopeau tipinde büllerden çok püstüller izlenmektedir<sup>1</sup>. Ancak genel olarak pemfigus vegetans histopatolojisi pemfigus vulgarise benzer. Ancak epidermal hiperplazi çok belirgindir ve epidermal ayrılma PV kadar yaygın izlenmez. Birçok vakada akantotik epidermide suprabazilar alanlardaki yarıklarda eozinofillerden oluşan kümelerin izlenmesi mümkündür<sup>2</sup>. Eski lezyonlarda ise akantolizise rastlanmayabilir.

#### **Pemfigus Foliaseus**

Pemfigus foliaseus da ayrılma yeri pemfigus vulgarise göre da-



Şekil 2a. Pemfigus foliaseus; subcorneal ayrılma. H-EX200



Şekil 2b. Pemfigus foliaseus; akantolitik hücreler. H-EX400

ha yüzeyseldir. Bül subkorneal oluşum gösterir. Akantolizis granüler tabakada ancak pemfigus vulgarise göre daha fokal olarak izlenir (Şekil 2a, Şekil 2b). Bir biyopside subkorneal ayrılma, akantolik hücrelerin varlığı ve eozinofilik spongiozis izlenmesi ve/veya granüler tabakada diskeratotik keratinositlerinin varlığı pemfigus foliaseus'u düşündürmelidir.

#### **Pemfigus Eritematozus**

Histopatolojik olarak bulgular pemfigus foliaseus ile uyumluluk gösterir. Nadiren arayüz dermatiti bulguları da eklenebilir.

#### **Pemfigus Herpetiformis**

Pemfigus herpetiformis, klinik olarak dermatitis herpetiformis ve histopatolojik olarak da pemfigus foliaseus birlikteliği olarak tanımlanabilir. Eozinofilik spongiozis ve seyrek akantolitik hücre varlığı beklenebilir. Ancak nötrofillerin infiltrasyonda yer alması ve intraepidermal püstül oluşumu da görülebilen bulgular olabilir<sup>1</sup>.

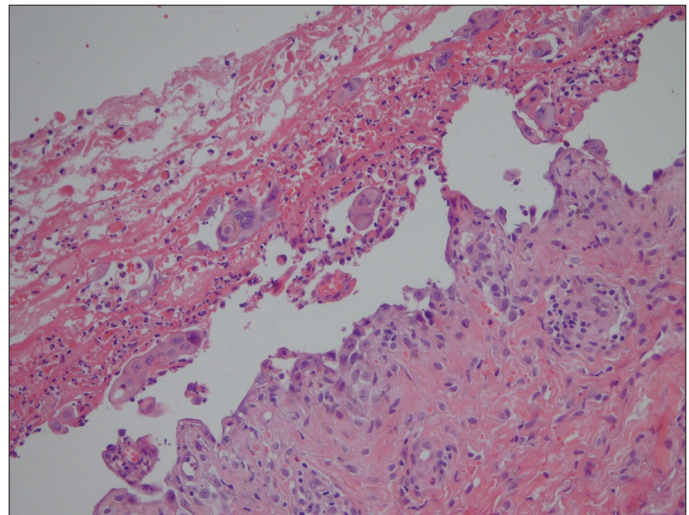
#### **IgA Pemfigusu**

Kaşıntılı püstüller lezyonlarla seyreden bu hastalıkta histopatolojik olarak iki tipten bahsedilebilir. Subkorneal püstül oluşumunun görüldüğü "subkorneal püstüller dermatoz tipi" ve intraepidermal püstül oluşumunun görüldüğü "intraepidermal nötrofilik dermatoz tipi". Her iki durumda da akantolizis minimal olarak izlenebilir. Tanıda klinik şüphe ve direkt immüno-floresan bulgular gereklidir.

#### **Paraneoplastik Otoimmün Multiorgan Sendromu**

##### **(Paraneoplastik Pemfigus)**

Paraneoplastik pemfigus (PNP), klinik olarak çok değişik tablolar ile karşımıza gelebildiğinden histopatolojik bulgular da klinik bulgularla uyumlu olacak şekilde değişiklik göstermektedir. Ancak en tipik olarak tanımlanan histopatolojik bulgu suprabazal akantolizis, yarık oluşumu ve dağınık nekrotik keratinositlerdir<sup>2</sup>. Bu nedenle, PNP'de en sık rastlanan; klasik pemfigus bulguları ile vakuolar/likenoit arayüz dermatiti bulgularının birlikteliğidir. Bu nedenle suprabazal ayrılma ile birlikte dermoepidermal bileşkede vakuolar değişiklik ve likenoid lenfositik infiltrasyon ve nekrotik keratinositler izlenebilmektedir (Şekil 3). Subepidermal ayrılma bildirilmekle birlikte nadirdir. Eritrosit ekstarvasyonu, melanin inkontinansı da gözlenebilir<sup>4</sup>. Ancak bekle-



Şekil 3. Paraneoplastik pemfigus: Suprabazal ayrılma, akantolizis ve diskeratotik hücreler. H-EX200

nilen bulguların hastalığın kliniği ile uyumlu olacağı biyopsiyi değerlendirirken göz önüne alınmalıdır. Tanıda histopatoloji yanında özel testler mutlaka yapılmalıdır.

### Subepidermal bül oluşumu gözlenen hastalıklar

#### Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid (BP) de ayrılma yeri histopatolojik olarak subepidermal bölgedir. Dermal papillalar ödemlidir. Çok tipik olarak eozinofiller hem bül kavitesi içinde hem de dermiste yoğun şekilde yer alırlar (Şekil 4a, Şekil 4b). Erken lezyonlarda eozinofilik spongiozis izlenebilir. BP hastalarında sadece kaşıntılı ürtikeryal lezyonların görüldüğü bülsüz dönemde alınacak biyopsilerde de BP'i düşünmek ve tanımak mümkün olabilir. Alınan örneklerde bül olmamasına rağmen perivas-küler alanlarda lenfositlerle birlikte yoğun eozinofil infiltrasyonu izlenir. Yine bu dönemde izlenebilirse eozinofillerin dermoepidermal alanda dizilmeleri büllöz pemfigoidi düşündürülen bir bulgu olabilir.

Bu sık karşılaşılan bu hücreden zengin patern dışında hücreden fakir yani infiltrasyonun az olduğu BP olguları da görülebilir. Bu patern klinik olarak normal deri üzerinde gelişmiş bül-lerden alınan biyopsilerde ortaya çıkmaktadır. Burada hem bül içinde hem de dermiste az miktardaki çoğunlukla lenfositlerden oluşan infiltrasyona yine az sayıda eozinofiller eşlik eder.

#### Sikatriyel Pemfigoid

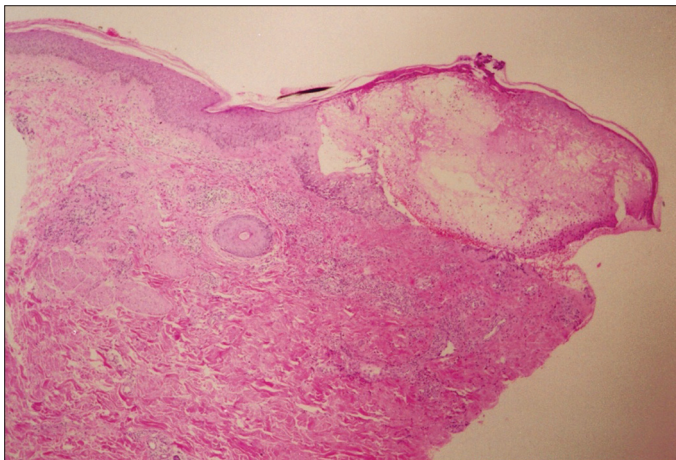
Skar ile iyileşen subepidermal büller izlenir. Dermisteki inflamasyon değişik yoğunluklarda olabilir. BP'e göre eozinofiller daha az miktardadır. Yeni gelişen lezyonlarda dermiste nötrofilik abseler de görülebilir<sup>2</sup>. Epidermis altında lameller tarzda fibrozis görülmesi tanı açısından değerlidir<sup>1</sup>.

#### Pemfigoid Gestasyon

Histopatolojik olarak BP ile benzer özellikler gösterir.

#### Edinsel Epidermolizis Büllöza

İzlenen histopatolojik bulgular klinik prezentasyon ile uyumludur. Klasik edinsel epidermolizis büllözde histopatoloji, subepidermal bülün yanı sıra az miktarda inflamasyonun izlenmesi ile karakterizedir. Fibrozis ve milium-kist oluşumu izlenebilir. Ancak edinsel epidermolizis büllöza daha sıklıkla BP



Şekil 4a. Büllöz pemfigoid hücreden zengin. Subepidermal bül ve eozinofillerden zengin infiltrasyon. H-EX40

benzeri görünüm ortaya çıktığı için histopatolojik olarak da inflamasyon izlenmesi beklenir. İnflamasyonda belirgin olan hücreler lenfositler ve nötrofillerdir. Eozinofiller değişen oranlarda izlenirler<sup>1</sup>.

#### Büllöz SLE

Büllöz SLE tanısı koyduran çok özel bir histopatolojik görüntü mevcut değildir. Her vakada aynı histopatolojik bulgular izlenemeyebilir. Bazı vakalarda yoğun arayüz değişikliği ve vakuolar dejenerasyon ile subepidermal ayrılma, bazı vakalarda ise lökositoklastik vaskülit ile birlikte subepidermal ayrılma ve püstül oluşumu gözlenir. Bunlara ek olarak dermatitis herpetiformis benzeri histopatolojik görünüm de beklenebilir<sup>1</sup>. Özellikle dermoepidermal bileşkede nötrofillerden zengin infiltrasyon önemli bir bulgudur. Şüphelenilen biyopsilerde dermiste artmış mün saptanması lupus eritemetozus lehine bulgu olarak değerlendirilebilir.

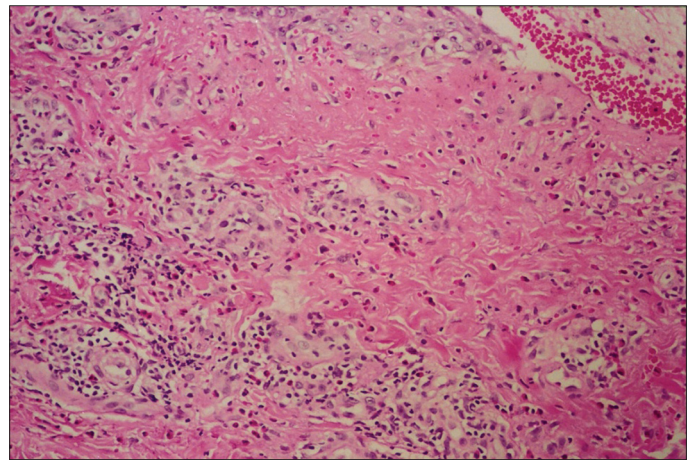
#### Dermatitis Herpetiformis

Histopatolojik olarak çok iyi bilinen ve tespit edildiğinde de tanıyı çok kolaylaştıran tipik bulgular gösteren bir hastalıktır. Bu tipik bulguları tespit etmenin en zor yönü uygun lezyonu bulup biyopsi almaktır. Biyopsi için en uygun lezyon ekskorye olmamış ve yeni gelişmiş lezyondur. Ancak hastalık çok kaşıntılı olduğundan ekskorye olmamış lezyon bulabilmek bazen gerçekten güç olmaktadır.

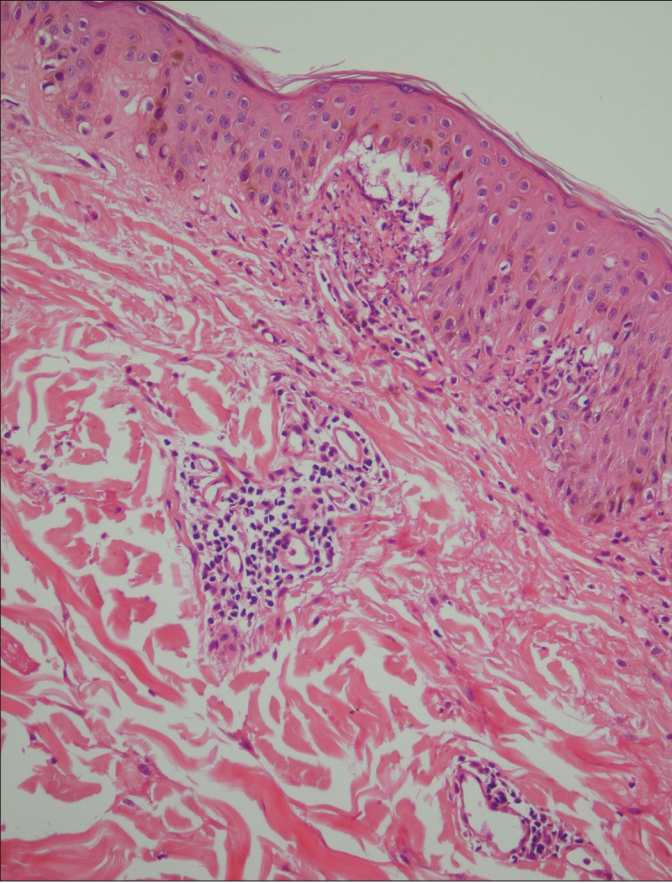
Karakteristik olarak dermal papillarda nötrofil birikimi ile oluşan küçük apseler görülür (Şekil 5). Eozinofiller de bu apselerde yer alabilirler. Dermal apselerin üzerinde diskerarotik keratinositler izlenebilir. Lezyon yaşı ilerledikçe dermal papillalarda biriken inflamasyon artar, subepidermal ayrılma gelişir. Dermal papillarda fibrin birikimi de gözlenir. Bu gelişmeler aynı anda birkaç dermal papillada birden oluşur. Bir iki gün içerisinde fokal lezyonlar birleşerek tek bir bül oluştururlar (unilöküler bül). Histopatolojik olarak tek bir subepidermal bülün olması hastalığı diğer subepidermal büllöz hastalıklardan ayırt etmeyi zorlaştırır.

#### Lineer IgA Büllöz Dermatozu

Çocukluk ve yetişkin dönemde görülen hastalıklar aynı histopatolojik tabloyu gösterir. Hastalığı sadece H-E bulgularla der-



Şekil 4b. Büllöz pemfigoid hücreden zengin. Subepidermal bül ve eozinofillerden zengin infiltrasyon. H-EX400



Şekil 5. Dermatitis herpetiformis. Dermal papillardaki nötrofillerden oluşan abseler. H-EX100

matitis herpetiformisden ayırt etmek mümkün olmayabilir. Yalnızca lineer IgA büllöz dermatozunda nötrofiller dermal papillarda yoğunlaşmak yerine yaygın halde dermoepidermal bölgede yerleşme eğilimindedirler.

#### **Anti-laminin gamma-1 pemfigoid/Anti p-200 pemfigoid**

Subepidermal bül ile seyreden bu hastalıkta tesbit edilen P200 kDa molekülün, anti-laminin gamma-1 olduğunun gösterilmesinden sonra bu isimle de tanınmaya başlanmış bir hastalıktır. Bildirilen vakalardaki bulgulara göre subepidermal büle eşlik eden dermisdeki infiltrasyon lineer IgA büllöz dermatozu veya dermatitis herpetiformise benzer şekilde nötrofillerden zengindir. Nadir vakalarda eozinofillerden zengin infiltrasyon izlenebilir. Vakalarda nötrofilik veya eozinofilik spongiyozis bildirilmiştir<sup>5</sup>.

#### **Kaynaklar**

1. Wu H, Schapiro B, Harrist TJ: Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. Histopathology of the skin. Ed.Elder D, Elenitsas R, Jhonson Jr BL, Murphy GF. 9'uncu baskı. Philadelphia. Lippincott Williams &Wilkins, 2005;243-91.
2. High WA: Blistering Diseases. Dermatopathology. Ed.Elston DM, Ferringer T. 1'inci baskı. Philadelphia. Elsevier Ltd, 2009:161-72.
3. Horn TD, Anhalt GJ: Histologic features of paraneoplastic pemphigus. Arch Dermatol 1992;128:1091-5.
4. Zhu X, Zhang B: Paraneoplastic pemphigus. Journal of Dermatology 2007;34:503-11.
5. Rose C, Weyers W, Denisjuk N, Hillen U, Zillikens D, Shimanovich I: Histopathology of Anti-p200 Pemphigoid. Am J Dermatopathol 2007;29:119-24.