

## PEMPHIGUS VE DUHRING HASTALIKLARININ HİSTOLOJİSİ VE ULTRASTRÜKTÜRÜ

Nahide ONSUN

*Istanbul Üniversitesi, Edirne Tıp Fakültesi,  
Fatih - İstanbul.*

### Ö Z E T

Bu çalışmada pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans ve Duhring - Brocq tanısı konmuş hastalardan alınan biopsi materyelleri ışık ve elektron mikroskoplarında incelenmiştir. Pemphigus olgularında nekrozla sonuçlanan Malpighi degeneransının akantolizle başladığına ve akantoliz olayına da tonofilament strüktüründe meydana gelen bir değişimin sebep olduğu; Duhring-Brocq olgularında ise saptadığımız dermadaki kollagen degenerasyonu ile bazal lamina harabiyetine ise dermanın üst kısmında biriken lökositlerin salgıladıkları enzimlerin neden olduğu düşünülmüştür.

### G İ R İ Ő

Etyolojisi henüz açıklanmamış büllü dermatozlar grubunda toplanan Pemphigus ve Duhring - Brocq hastalıkları bugüne değin birçok yönleri ile incelenmiştir. Pemphigus konusunda ultrastrüktürel düzeyde araştırmalar ilk kez 1961 yılında *Wilgram* ve ark.<sup>13</sup> tarafından başlatılmıştır. Duhring konusunda ise ultrastrüktürel düzeyde birkaç araştırıcının gözlemleri ile karşılaştık<sup>1,7,9,12</sup>.

1976 yılında bu çalışmaya başlarken olanaklarımız oranında yaptığımız taramalarda ülkemizde bu konularda elektron mikroskobu çalışmalarına rastlayamadık. Bizi bu araştırmaya iten bir neden de bu olmuştur.

Etyopatogenezi henüz açıklığa kavuşmamış büllü hastalık grupları içinde yer alan Pemphigus ve Duhring - Brocq hastalıkları uzun süre aynı hastalığın

varyeteleri gibi kabul edilmişlerdir. Ancak son yıllarda büllü dermatozların histolojisinde sağlanan ilerlemeler bir taraftan Pemphigus'a diğer yandan Duhring'e açık bir otonomi sağlayacak niteliktedir <sup>10</sup>.

1884 yılında Duhring ilk defa Dermatitisi herpetiformisi Pemphigus'tan ayırmış ve bu hastalığın eritemli, veziküllü, büllü, püstüllü, papüllü ve multiform formasyonlar gösterebilen bir entite morbidite olabileceğini iddia etmiştir. Duhring'in fikri Kaposi tarafından kabul edilmiş ancak Brocq<sup>4</sup> Duhring'i destekleyerek hastalığın polimorf naturunu belirlemiştir. Bugün Fransa'da kabul edilen (Dermatite polymorphe Duhring - Brocq) terimi büllü bir dermatoz tipini kapsamaktadır.

Pemphigus'da akantoliz ve hücrelerarası köprülerin kayboluşunu Civatte<sup>5</sup> tarafından belirlenmesi ile, bütün Pemphigus tiplerindeki bül ve epidermiste patolojik değişiklikler göstermeyen hastalıklara ait superepidermal bül birbirinden ayrılmıştır.

Pemphigoid, İngiltere ve Amerika'da başlı başına ayrı bir bölüm olarak kabul edilmesine karşın, Fransa'da yakın zamanlarda Duhring - Brocq hastalığının bir çeşidi olarak nitelendirilmeye başlanmıştır. Belçika'da yapılan elektron mikroskopu çalışmaları Pemphigoidi Dermatitisi hepatiformisten ayıran özellikleri saptamıştır.

Fransız araştırmacı Beutner'in gözlemlerine göre Pemphigoid'de bazal membranda mevcut olan antikorlar dermatitisi hepatiformiste bulunmaz ve böylece ikisinin ayrı hastalıklar olarak belirlenmesi gerektiğini ortaya koyar<sup>2</sup>.

Uzun süre selim bir şekil olarak kanıksanan oküler Pemphigoid deri ve mukozalarda akantoliz olmaksızın subepidermal bül gösterdiğinden yeniden Pemphigoid olarak sınıflandırılmıştır.

Büllü erüpsiyonlarla ilgili immünolojik çalışmaların çok ilerlemesi de bu hastalıkların klinik alt sınıflara ayrılmasına yetmemiştir.

Büllü hastalıklar anatomik lokalizasyon yönünden basitçe intraepidermal ve subepidermal olarak ikiye ayrılabilirler. Anatomik lokalizasyon ve patolojik değişiklikler göz önüne alınarak yapılan sınıflama gerçeğe en yakınsa da zaman sürecinde oluşan sekonder değişiklikler alt sınıflara belirlenmesinde yine güçlükler ortaya çıkar. Anatomik lokalizasyona göre Pemphigus intraepidermal, Duhring subepidermal grup içinde toplanabilir.

Pemphigus histolojik olarak epidermis hücrelerini özellikle hücreler arası köprüleri tutan dejeneratif olaylar sonucu oluşmuş intraepidermal bül gösterir. Bazal hücreler birbirinden ayrılmasına rağmen dermaya olan bağlılığını sürdürür ve fotonik mikroskopta «mezar taşı» görünümünü ortaya çıkar.

Duhring - Brocq hastalığının tipik histolojik özelliklerini en iyi henüz vezikül haline geçmemiş eritemli zeminde veya çok erken veziküllerde gözlenebilir. Bül genellikle subepidermaldir. İlk değişiklik papilla tepelerinde nötrofil ve eozinofil kümelerinin birikmesidir <sup>10</sup>.

Elektronmikroskopu araştırmaları dejeneratif olayların orijinini etyolojisi aydınlatma amaçlarını güder.

Wilgram ve ark. primer olayın tonofilamentlerini desmozomlardan ayrılması olduğunu savunarak bundan sonra desmozomların dağıldığını ileri sürmüşlerdir<sup>13</sup>. Braun - Falco ve Vogell<sup>3</sup> ise ilk bozukluğun epidermal hücrelerin desmozom oluşturmadaki yetersizlikten olduğunu ifade etmişlerdir. Hashimoto ve Lever ise oral lezyonlarda yaptıkları çalışmalarda hücre içinde membran coating granüllerin sayısını arttırabilecek özellikle intrasellüler madde formu saptamışlardır<sup>6</sup>. Beutner ve Chorzelski'ye göre de primer olay hücre içinden çok hücreler arasında yer almaktadır<sup>2</sup>.

Wilgram, Caulfield ve Lever'in ortak görüşü akantonitotik bülün desmozom kaybına bağlı olarak ortaya çıktığı şeklinde özetlenebilir <sup>10,13</sup>. Yine aynı araştırmacılara göre bu olay tonofilamentlerin önce kondansasyonu daha sonra ayrılması ile başlamakta ve tonofilament desmozom kompleksi yıkılmaktadır.

Duhring hastalığı konusunda yapılan ultrastruktürel araştırmaları şöyle özetleyebiliriz:

Bellone ve Caputo<sup>1</sup> bazal değişikliklerin dermanın papiller tabakasında ve dermo - epidermal bölgede olduğunu ileri sürmüşlerdir. Pierard ve Kint<sup>12</sup> ile Jakubowicz ve Dabrowski gözlemleri sonucu hemen aynı karara vararak patolojik olayın başlangıç yerinin dermanın üst kısmı olduğunu ileri sürmüşler ve burada toplanan lökositlerin salgıladığı proteolitik enzimlerin bazal membranla bağdokusunu eritip bül oluşturduğunu kabul etmişlerdir. Fry ve Johnson ise primer değişikliğini bazal tabaka hücrelerinde olduğunu ileri sürmüşlerdir. Araştırmacıların bu şekilde düşünmelerine neden ise bazal lamina'nın bağ dokusu elementlerinden değil epitelyal elemanlardan oluştuğunu belirleyen teoridir<sup>7</sup>.

**GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Araştırma materyelleri, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ile Şişli Çocuk Hastanesi Deri Hastahkları Kliniklerinde yatan, teşhisleri klinik ve histopatolojik olarak doğrulanmış hastalardan biopsi ile sağlanmıştır. Biopsiler minimal novokain anestezi altında alınarak 4 mm lük parçalara bölünmüştür.

Elektronmikroskopunda incelenerek parçalar pH 7,4 fosfat tamponlu glutaraldehidde bir saat bekleldikten sonra bir akşam pH 7,4 fosfat tamponunda bırakıldı. Parçalar bu çözeltide iken 1 mm<sup>3</sup> lük kısımlara ayrıldı. Bundan sonra son tespit için parçalar %1 lik osmium tetroksite alınıp bir saat +4°C de bekleldi. Asetonla dehidratasyondan sonra parçalar Westopal ortamına gömüldü. 60°C lik etüvde 24 saatlik polimerizasyondan sonra parçalar UMI ve UM2 ultramikrotomlarında kesildi. Uranil asetatla 30 dakika ve kurşun sitratta 10 dakika boyama yapılarak kontrast sağlandı. Elde edilen bu örnekler Zeiss EM - 9 ve EM - 10 elektromikroskoplarında incelendiler.

**BULGULAR**

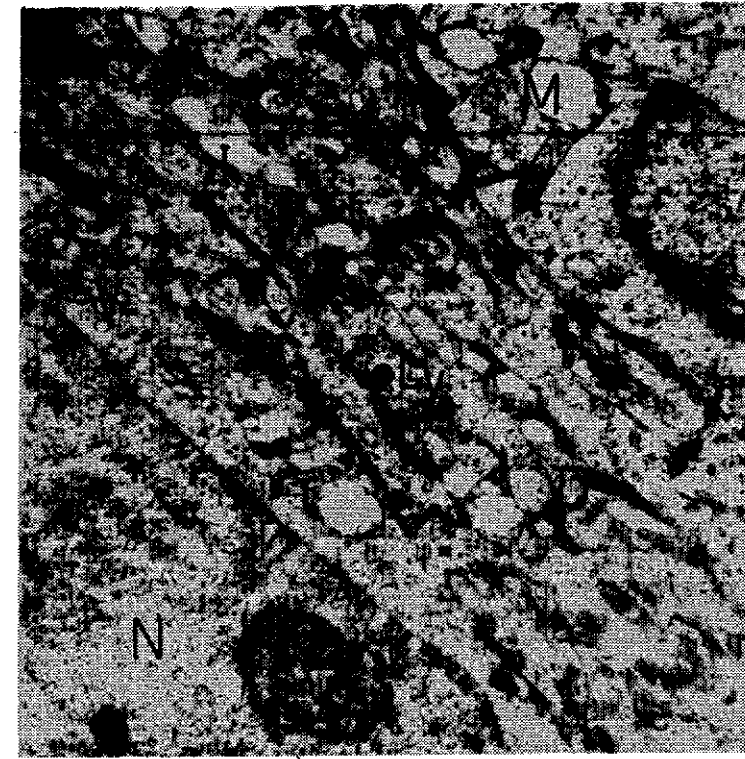
Yaptığımız elektronmikroskopu çalışmalarından elde ettiğimiz sonuçları aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz.

Bazal tabaka hücre zarlarında hem Pemphigus vulgaris hem de Pemphigus vegetanslı olanlarda erime göze çarpıyordu.

Hücre nükleuslarının kromatin yapısında yer yer dağınıklar dikkatimizi çekti.

Pemphiguslu olgularda hücre organellerindeki degenerasyonlar çok belirgindi. Mitokondrilerde açık bir krista kaybı, vakuolizasyon ve şişme görülmüyordu (Şekil : 1). Granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulumda belirgin bir dilatasyon görülmüyordu (Şekil : 2). Pinostatik veziküllerin sayısında da bir artış vardı (Şekil : 1, 2).

Hücreler arası alan özellikle Pemphigus vulgarisli olgularda bağlantıların tamamen ortadan kalktığı geniş boşluklar halini almıştı (Şekil : 2).



Şekil : 1 Pemphigus vegetans. Stratum spinosumda desmosomlar ve sayıları azalmış tonofilamentler.

- D = Desmosom,
- T = Tonofilament,
- N = Nükleus,
- M = Mitokondri,
- V = Multiveziküller
- Ly = Lizozom,
- I = Hücreler arası alan.

Tonofilamentler sayıca azalmış olup hücre içine doğru çekilmiştir. Pemphigus vulgarisli olgularda tonofilamentleri bazal tabakada C şeklinde büzülmuş ve kondanase olmuş şekilde saptadık (Şekil : 3). Tonofilamentlerin bir-



Şekil : 2 Pemphigus vulgaris. Granüllü endoplazmik retikulumda dilatasyon ve hücreler arası köprülerin ortadan kalkması ile oluşan akantoliz görünümü.

GER = Granüllü endoplazmik retikulum

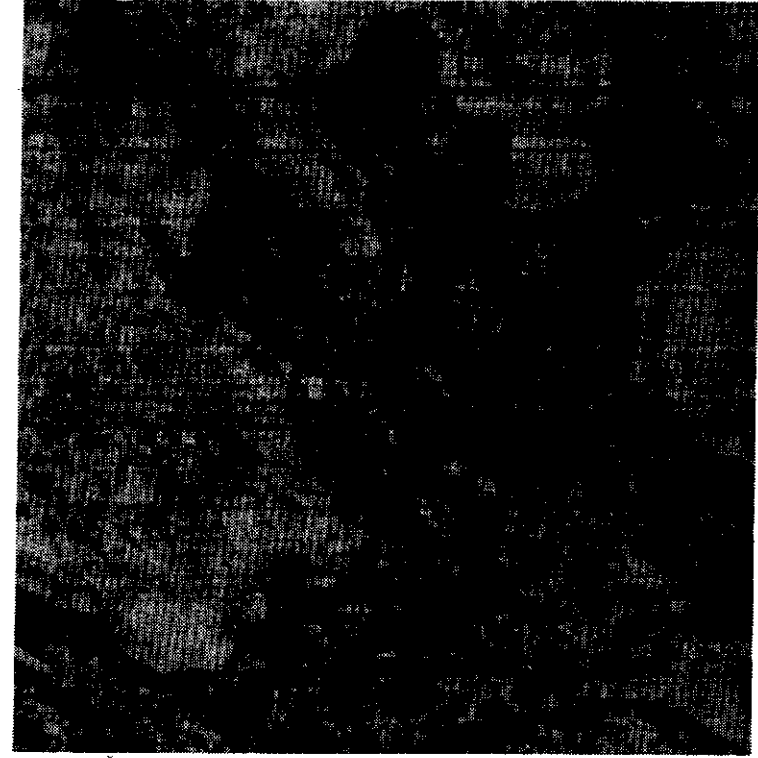
i = Hücreler arası alan,

Mu = Mikrovillus,

ME = Melanin granülleri.

İştirici desmosomlarla ilgili kalmamış ve çoğu yerlerde desmosomlar ortadan kalkmıştır (Şekil : 1).

Derma ile epidermisi birbirinden ayıran bazal lamina yer yer şişmeler ve kopmalar gösteriyordu (Şekil : 3).



Şekil : 3 Pemphigus vulgan's. Bazal lamina ve hemidesmosomların görünümü.

E = Epidermis,

D = Derma,

Hd = Hemidesmosom,

T = Tonofilament.

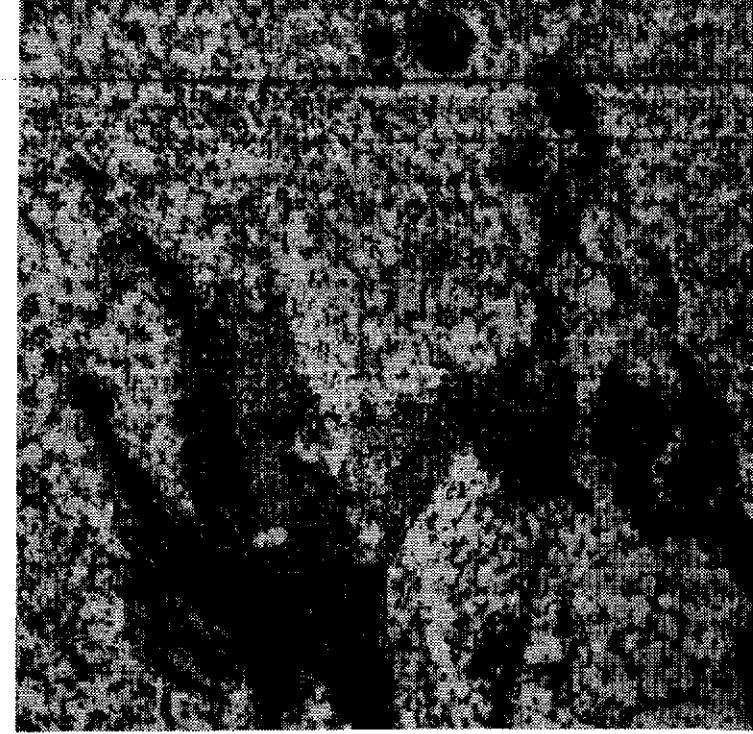
Dermanın yapısında hiçbir normal dışı oluşuma rastlanmamıştır. Duhring-Brocq tanısı konmuş olgulara ise dermadaki kollagen liflerde tam bir nekrobioz ve bazal laminada harabiyet saptadık. Bunun yanında dermada yaygın eozinofil infiltrasyonuna rastladık (Şekil : 4, 5). Derma ile epidermis arasın-



Şekil : 4 Duhring tamısı konmuş olguda eozinofilinin görünümü.

da bazal laminanın ortadan kalkmasıyla oluşmuş lakünlerde yer yer fibrin tabiatında fibriler strüktürde madde birikintilerinde rastladık.

Pemphigus konusundaki bulgularımız *Wilgram, Caulfield ve Lever* ile uyarlık gösterirken Duhring olgularımızda ençok *Jakubowicz ve Dabrowski*'nin bulguları ile fikir birliğine vardırarak nitelikte bulgular elde ettik<sup>9,13</sup>.



Şekil : 5 Duhring olgusunda dermadaki kollagen liflerin görünümü.

#### SUMMARY

#### HISTOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL STUDIES ON THE PEMPHIGUS AND DUHRING DISEASES

Biopsy specimens from bullous lesions of pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and Duhring - Brocq disease were studied with light and electron microscope.

It is suggested that the initial change in acantholysis that takes place in pemphigus is due to injury of the tonofibrils within the epidermal cells followed by general cell necrosis and collagen necrosis, basal lamina destruction observed in Duhring - Brocq disease might be the result of the proteolytic enzyme activation of the accumulated leucocytes in the upper dermis.

**KAYNAKLAR**

- 1 — BELLONE A.G., CAPUTO R.: *Aspetti Ultrastrutturali della Dermatite Erpetiforme di Duhring Ital. Derm.*, 107, 173 (1966).
- 2 — BEUTNER E.H., JORDAN R.H., CHORZELSKI T.B.: *The immunopathology of Pemphigus and bullos pemphigoid. J. Invest. Dermatol.*, 51, 63 (1968).
- 3 — BRAUN-FALCO O., VOGELL W.: *Elektronen mikroskopische Untersuchungen zur Dynamik der Acantholyse bei Pemphigus vulgaris. Arch. Klin. Exp. Derm.*, 223, 338 und 533 (1965).
- 4 — *Mh. prakt. Derm.* 7, 625, 678, 841 (1888).
- 5 — CIVATTE A. *Diagnostic histopathologique de la dermatite polymorphe douloureuse ou maladie de Duhring - Brocq. Ann. Derm. Syph.* 3, 1 (1943).
- 6 — *Duhring. L.A. Am. Med. Ass.* 3, 225 (1884).
- 7 — FRY L. and JOHNSON F.R.: *Electron microscopic study of dermatitis herpetiformis. Br. J. Derm.* 81, 44 (1969).
- 8 — HASHIMOTO K., LEVER W.F.: *Electron microscopic study on pemphigus vulgaris of the mouth and the skin. J. Invest. Derm.* 53, 373 (1967).
- 9 — JAKUBOWICZ K., DABROWSKI J.: *The ultrastructure of the Bullos Lesions in Duhring's Disease Polish Medical Journal Vol. X, No: 3 (1971).*
- 10 — LEVER W.F.: *Pemphigus. A.M.A. Arch. Derm.*, 64, 727 (1968).
- 11 — NEMLİOĞLU F.: *Pemphigus Kliniğinde yeni Telakkiler. Millî Türk Dermatoloji Kongresi (1966).*
- 12 — PIERARD J. and KINT A.: *Dermatite herpetiforme et pemphigoides bulleuse. Etude comparative au microscope électronique de mécanisme de formation de la bulle. Annls. Derm. Syph.* 95, 391 (1968).
- 13 — WILGRAM G.F., CAULFIELD J.B. and MADGIC E.B.: *An electron microscopic study of acantholysis in pemphigus vulgaris. J. Invest. Derm.*, 36, 373 (1961).