

PEMPHIGUS VE DUHRING HASTALIKLARININ HİSTOLOJİSİ VE ULTRASTRÜKTÜRÜ

Nahide ONSUN

*İstanbul 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 başladığını ve akantoliz olayına da tonofilament strüktüründe meydana gelen bir değişimin sebep olduğu; Duhring-Brocq olgularında ise saptadığımız dermadaki kollagen degenerasyonu ile basal lamina harabiyetine ise dermanın üst kısmında biriken lökositlerin salgıladıkları enzimlerin neden olduğu düşünülmüştür.

G İ R İ Ş

Etyolojisi henüz açıklanmamış büllü dermatozlar grubunda toplanan Pemphigus ve Duhring - Brocq hastalıkları bugüne deðin birçok yönleri ile incelenmiştir. Pemphigus konusunda ultrastrüktürel düzeyde araştırmalar ilk kez 1961 yılında *Wilgram* ve *ark.*¹³ tarafından başlatılmıştır. Duhring konusunda ise ultrastrüktürel düzeyde birkaç araştıracının gözlemleri ile karşılaştı ^{1,7,9,12}.

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

Etyopatogenezi henüz açılığa kavuþmamış 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 niteliktedir¹⁰.

1884 yılında Duhring ilk defa Dermatitis 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 Brocq⁴ 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 kaybolusunu Civatte⁵ tarafından belirlenmesi ile, bütün Pemphigus tiplerindeki bül ve epidermiste patolojik değişiklikler göstermeyen hastahlara ait supepidermal 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 Dermatitis hepatiformisten ayıran özellikleri saptamıştır.

Fransız araştırcı Beutner'in gözlemlerine göre Pemphigoid'de bazal membranda mevcut olan antikorlar dermatitis hepatiformisde bulunmaz ve böylece ikisinin ayrı hastahlar olarak belirlenmesi gerektiğini ortaya koyar².

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

Büllü erüpsiyonlarla ilgiliimmünolojik çalışmaların çok ilerlemesi de bu hastahların klinik alt sınıflara ayrılmasına yetmemiştir.

Büllü hastahlar 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 bağılhını sürdürür ve fotonik mikroskopta «mezar taşı» görünümü ortaya çıkar.

Duhring - Brocq hastalığının tipik histolojik özelliklerini en iyi henuz vezikül haline geçmemiş eritemli zeminde veya çok erken veziküllerde gözlenebilir. Bül genellikle subepidermaldir. İlk değişiklik papilla tepelerinde nötrofil ve eozinofil kümelerinin birikmesidir¹⁰.

Elektronmikroskobu araştırmaları degeneratif olayların orijinini etyolojiyi aydınlatma amaçlarını güder.

Wilgram ve ark. primer olayın tonofilamentlerini desmosomlardan ayrılmaması olduğunu savunarak bundan sonra desmosomların dağıldığını ileri sürmüştür¹³. Braun - Falco ve Vogell³ ise ilk bozukluğun epidermal hücrelerin desmosom oluşturmamasındaki yetersizlikten olduğunu ifade etmişlerdir. Hashimoto ve Lever ise oral lezyonlarda yaptıkları çalışmalarla hücre içinde membran coating granüllerin sayısını artıratılabilecek özellikle intraselüler madde formu saptamışlardır⁸. Beutner ve Chorzelski'ye göre de primer olay hücre içinden çok hücreler arasında yer almaktadır².

Wilgram, Caulfield ve Lever'in ortak görüşü akantonilotik bülün desmosom kaybına bağlı olarak ortaya çıktıgı şeklinde özetlenebilir^{10,13}. Yine aynı araştırcılara göre bu olay tonofilamentlerin önce kondansasyonu daha sonra ayrılması ile başlamakta ve tonofilament desmosom kompleksi yıkılmaktadır.

Duhring hastalığı konusunda yapılan ultrastrüktürel araştırmaları söyle özetleyebiliriz:

Bellone ve Caputo¹ bazal değişikliklerin dermanın papiller tabakasında ve dermo - epidermal bölgede olduğunu ileri sürümüştür. Pierard ve Kint¹² ile Jakubowicz ve Dabrowski gözlemleri sonucu hemen aynı karara vararak patolojik olayın başlangıç yerinin dermanın üst kısmını olduğunu ileri sürümler ve burada toplanan lökositlerin salgıladığı proteolitik enzimlerin bazal membranla bağdosunu eritip bül oluşturduğunu kabul etmişlerdir. Fry ve Johnson ise primer değişikliğini bazal tabaka hücrelerinde olduğunu ileri sürümüştür. Araştırcıların bu şekilde düşünmelerine neden ise basal lammanın bağ dokusu elementlerinden değil epitelyal elemanlardan olduğunu belirleyen teoridir⁷.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

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

Elektronmikroskobunda incelenerek parçalar pH 7,4 fosfat tamponlu glutaraldehidde bir saat bekletildikten sonra bir akşam pH 7,4 fosfat tamponunda bırakıldı. Parçalar bu çözeltide iken 1 mm^3 lük kısımlara ayrıldı. Bundan sonra son tespit için parçalar $\%1$ lik osmium tetroksite alındı bir saat $+4^\circ\text{C}$ de bekletildi. Asetonla dehidratasyondan sonra parçalar Westopal ortamina gömildü. 60°C lik etüvde 24 saatlik polimerizasyondan sonra parçalar UM1 ve UM2 ultramikrotomlarında kesildi. Uranil asetattta 30 dakika ve kurşun sitratta 10 dakika boyama yapılarak kontrast sağlandı. Elde edilen bu örnekler Zeiss EM - 9 ve EM - 10 elektromikroskoplarında incelendiler.

BULGULAR

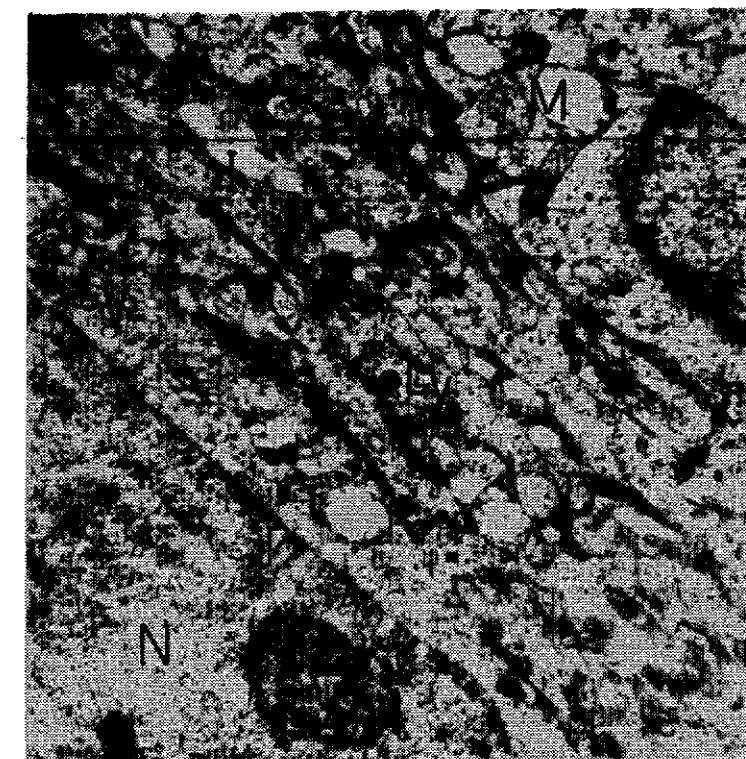
Yaptığımız elektronmikroskobu çalışmalarından elde ettiğimiz sonuçları aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz.

Bazal tabaka hücre zarlarında hem *Pemphigus vulgaris* hem de *Pemphigus vegetans* olanlarda erime gözü çarpıyordu.

Hücre nukleus'un kromatin yapısında yer yer dağılmalar dikkatimizi çekti.

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

Hücreler arası alan özellikle *Pemphigus vulgaris* 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 = Nukleus,

M = Mitokondri,

V = Multiveziküller

Ly = Lizozom,

I = Hücreler arası alan.

Tonofilamentler sayıca azalmış olup hücre içine doğru çekilmiştir. *Pemphigus vulgaris* olgularda tonofilamentleri bazal tabakada C şeklinde büzülmüş ve kondanse olmuş şekilde saptadık (Şekil : 3). Tonofilamentlerin bir



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

GER = Granüllü endoplazmik retikulum

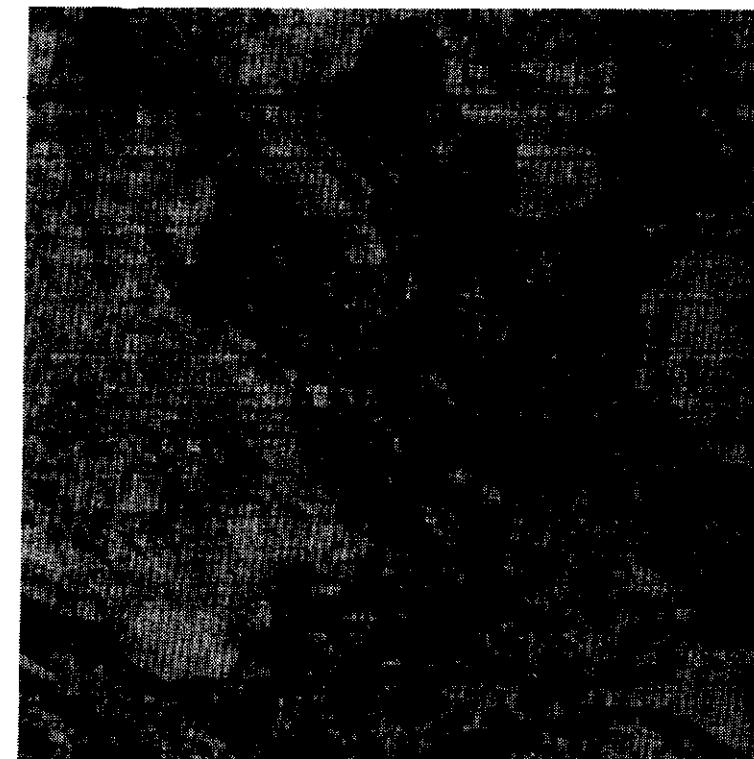
i = Hücreler arası alan,

Mu = Mikrovillus,

ME = Melanin granülleri.

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

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



Şekil : 3 Pemphigus vulgaris. Bazal lamina ve hemidesmosolların görünümü.

E = Epidermis,

D = Derma,

Hd = Hemidesmosom,

T = Tonofilament.

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



Şekil : 4 Düring tanısı konmuş olguda eozinofilinin görünümü.

da basal laminanın ortadan kalkmasıyla oluşmuş lakinlerde yer yer fibrin tabiatında fibriler strütürde madde birikintilerinde rastladık.

Pemphigus konusundaki bulgularımız *Wilgram*, *Caulfield* ve *Lever* ile uyarlık gösterirken Düring olgularımızda en çok *Jakubowicz* ve *Dabrowski*'nin bulguları ile fikir birliğine vardıracak nitelikte bulgular elde ettik^{9,13}.



Şekil : 5 Düring olgusunda dermadaki kollagen liflerin görünümü.

SUMMARY

HISTOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL STUDIES ON THE PEMPHIGUS AND DUHRİNG DISEASES

Biopsy specimens from bullous lesions of pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and Düring - 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 Düring - Brocq disease might be the result of the preoteolytic 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 bullous 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 doloureuse 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 pemphigoide bulleuse. Etude comparative au microscope electronique de mechanisme 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).