

# Liken Planus Etiyolojisinde Ebstein Barr Virüs, Sitomegalo Virüs ve Toksoplazma Gondii Enfeksiyonlarının Rolü

## THE ROLES OF EBSTEIN BARR VIRUS, CYTOMEGALO VIRUS AND TOXOPLASMA GONDII INFECTIONS IN THE ETIOLOGY OF LICHEN PLANUS

Dr. Başak YALÇIN,<sup>a</sup> Dr. Emine TAMER,<sup>a</sup> Dr. Güneş GÜR,<sup>a</sup> Dr. Pınar ÖZTAŞ,<sup>a</sup> Dr. Muhterem POLAT,<sup>a</sup> Dr. Nuran ALLI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>1. Dermatoloji Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Liken planus (LP) etiopatogenezi tam olarak bilinmeyen mukokutanöz bir hastalıktır. Ancak çeşitli genetik, immünolojik, psikojenik ve çevresel faktörlerin etiyojide rol aldığı düşünülmektedir. Çevresel faktörlerden etiyojide en çok suçlananlar enfeksiyonlardır. Biz bu çalışmada LP'da Ebstein Barr Virüs (EBV), Sitomegalo Virüs (CMV) ve Toksoplazma gondii enfeksiyonlarının rolünü araştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** Otuz dokuz LP ve 117 sağlıklı bireyden alınan kan örnekleri anti EBV viral kapsid antijen (anti EBV VCA), anti CMV ve anti Toksoplazma Ig M ve Ig G pozitifliği açısından incelendi. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak ki kare testi kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubunda antikor pozitiflik yüzdeleri (%hasta/ %kontrol grubu) sırası ile anti EBV VCA IgM: 2.56/ 0; anti CMV Ig M: 0/0, anti Toksoplazma Ig M: 0/0; anti EBV VCA IgG: 94,8/ 85,4; anti CMV Ig G: 100/100; ve anti Toksoplazma Ig G 41/ 29,9 olarak bulundu. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anti EBV VCA Ig M ve G ile anti Toksoplazma Ig G açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edildi.

**Sonuç:** EBV ve Toksoplazma gondii enfeksiyonları LP'un ortaya çıkışında rol oynayan enfeksiyonlardan olabilirler. Bu enfeksiyonların LP'ü nasıl tetiklediği bilinmemektedir. Mikroorganizmaların kendileri ya da oluşturdukları organ hasarı sonucu ortaya çıkabilecek immünolojik yanıt, bu tetikleyici rolü meydana getiriyor olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Liken planus, ebstein barr virüs, sitomegalo virüs, toksoplazma gondii, enfeksiyon

### Abstract

**Objective:** Lichen planus (LP) is a mucocutaneous disease with an unknown etiopathogenesis. However some genetic, immunologic, psycogenic and enviromental factors including infections have been claimed in the etiology. In this study we investigated the possible role of Ebstein Barr Virus (EBV), Cytomegalo Virus (CMV) and Toxoplasma gondii in LP.

**Material and Methods:** Blood samples taken from 39 LP patients and 117 healthy people were studied for anti EBV VCA, CMV and Toxoplasma Ig M and G antibodies. The results were compared statistically by using chi square test.

**Results:** Antibody positivity percentages of the patients and the control group are (patients %/ control group %) as follows: anti EBV VCA IgM: 2.56/ 0; anti CMV and anti Toxoplasma Ig Ms: 0/0; anti EBV VCA IgG: 94,8/ 85,4; anti CMV Ig G: 100/100; and anti Toxoplasma Ig G: 41/ 29,9. The evaluation of the results concerning anti EBV VCA Ig M, G and anti Toxoplasma Ig G were proved to be statistically significant.

**Conclusion:** EBV and toxoplasma gondii may play a role in the etiology of LP. But the exact mechanism is not known. Microorganisms by themselves or by causing some tissue damages may trigger the immune system to develop LP.

**Key Words:** Lichen planus, ebstein barr virus, cytomegalo Virus, Toxoplasma gondii, infection

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005, 15:1785-188

Geliş Tarihi/Received: 21.04.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Başak YALÇIN  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
1. Dermatoloji Kliniği, ANKARA  
yalcinbasak@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005, 15

**L**iken planus (LP) sık görülen inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Deri dışında mukoza ve tırnak tutulumu sıklıkla hastalığa eşlik eder. Hastalığın gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte %0.14-0.8 olduğu tahmin edil-

mektedir. LP erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülen bir hastalıktır ve en sık 30-60 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır<sup>1</sup>.

LP'un etiyopatogenezi bilinmemektedir. Ancak çeşitli genetik, immünolojik, psikojenik ve çevresel faktörlerin etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir.<sup>2</sup> Çevresel faktörlerden en çok suçlanılan enfeksiyonlardır.<sup>1,3</sup>

Bu çalışmada LP'ta Epstein Barr Virüs (EBV), Sitomegalo Virüs (CMV) ve Toksoplazma gondii enfeksiyonlarının olası rolünü araştırdık.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2002-2003 yılları arasında kliniğimize başvuran 39 LP hastası alındı. Hastalar yalnızca deri tutulumu olanlar ve deri- mukoza tutulumu olanlar olarak iki grupta sınıflandırıldı. Sonuçları etkileyebileceğinden dolayı, çalışmaya immün süpresif tedavi alan hastalar dahil edilmedi. Yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubu ile uyumlu 117 sağlıklı kişi kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrollerin tamamı çalışma öncesinde çalışma hakkında bilgilendirilip her birinden sözel olur alındı. Her bir hasta ve kontrolden alınan kan örneklerinde anti EBV viral kapsid antijen (VCA), anti CMV ve anti Toksoplazma Ig M ve Ig G antikorları çalışıldı. Sonuçların analizinde "SPSS for Windows 10" kullanıldı. Gruplar arasında farklılık olup olmadığı ki kare testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya 39 hasta ve 117 kontrol alındı. Hastaların ortalama yaşı 52.55 (aralık 23-80) idi. Hastalardan 26'sı (%66.7) kadın, 13'ü (%33.3) erkek idi. Hastalardan 26'sında (%66.7) LP yalnızca deride, 13'ünde (%33.3) ise deri ve oral mukozada lokalize idi. Hasta ve kontrol grubunun anti EBV VCA IgM, anti EBV VCA IgG, Anti CMV Ig M, anti CMV Ig G, anti Toksoplazma Ig M ve anti Toksoplazma Ig G pozitifliği açısından dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında anti EBV VCA Ig M, Ig G ve anti Toksoplazma Ig G pozitifliği açısından anlamlı fark tespit edilirken ( $p < 0.05$ ), anti CMV Ig M, anti CMV Ig G ve anti

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun EBV VCA, CMV ve Toksoplazma antikor pozitifliği açısından karşılaştırılması.

	Hasta (n=39)	Kontrol (n=117)	p
Anti EBV VCA Ig M	1 (%2.56)	0 (%0)	<0.05
Anti EBV VCA IgG	37 (%94.8)	100 (%85.4)	<0.05
Anti CMV Ig M	0 (%0)	0 (%0)	>0.05
Anti CMV Ig G	39 (%100)	117 (%100)	>0.05
Anti Toksoplazma Ig M	0 (%0)	0 (%0)	>0.05
Anti Toksoplazma Ig G	16 (%41)	35 (%29.9)	<0.05

Toksoplazma Ig M açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). LP hastaları oral mukoza lezyonlarının olup olmamasına göre anti EBV VCA IgM, anti EBV VCA IgG, Anti CMV Ig M, anti CMV Ig G, anti Toksoplazma Ig M ve anti Toksoplazma Ig G pozitifliği açısından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Oral mukoza lezyonu olan hastalarla olmayanlar arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

### Tartışma

LP ile ilgili yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar hastalığın özellikle Aralık- Temmuz ayları arasında daha sık ortaya çıktığını göstermiştir. Bu mevsimsel varyasyon hastalığın etiyopatogenezi içinde çeşitli enfeksiyonların rol alabileceğini düşündürmüştür.<sup>1</sup> Hastalığın etiyolojisini aydınlatmaya çalışan bir çok çalışma sifiliz, herpes simpleks virus tip 2, HIV, amebiasis, helikobakter pilori, human papilloma virüs, Hepatitis B, Hepatitis C gibi enfeksiyonların LP'deki önemini göstermiştir.<sup>2-4</sup>

Rebora ve ark.<sup>5</sup> HBV ile keratinositlerin ortak epitop içerdiğini ve hepatitis virüslerine karşı gelişen antikorların aynı zamanda keratinositleri de hedefleyebildiğini göstermiştir. Kronik karaciğer hastalıkları- LP ilişkisini araştıran bazı çalışmalar ve transplantasyon hastalarında ortaya çıkan kronik *graft versus host* reaksiyonunun LP ile olan yakın klinik benzerliği karaciğer hasarının LP oluşturmada önemli rolünü göstermiştir. Kronik karaciğer hastalığında değişime uğrayan hepatositlerin bazal membran antijenleri eksprese etmesi ya da

**Tablo 1.** Oral mukoza lezyonu olan ve olmayan LP hastalarında EBV, CMV ve Toksoplazma antikor pozitifliklerinin karşılaştırılması.

	Oral mukoza lezyonu var (13 hasta)	Oral mukoza lezyonu yok (26 hasta)	p
Anti EBV VCA Ig M	0 (%0)	1 (%3.8)	>0.05
Anti EBV VCA IgG	12 (%92.3)	25 (%96.1)	>0.05
Anti CMV Ig M	0 (%0)	0 (%0)	>0.05
Anti CMV Ig G	13 (%100)	26 (%100)	>0.05
Anti Toksoplazma Ig M	0 (%0)	0 (%0)	>0.05
Anti Toksoplazma Ig G	6 (%46.1)	10 (%38.4)	>0.05

onları taklit etme yoluyla bazal membrana yönelen sitotoksik T hücre yanıtı oluşturmasının LP kliniğinin ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmüştür.<sup>6</sup>

EBV, herpes virüs ailesinin bir üyesidir. Virüs primer olarak B hücreleri ve nazofarenks hücrelerini hedefler. Ateş, faranjit ve lenfadenopati ile seyreden kliniğe genellikle hepatit eşlik eder. Bunun yanı sıra seronegatif kronik hepatit ve otoimmün hepatitlerde EBV'nin önemli rolü gösterilmiştir.<sup>7</sup> CMV herpes virüs ailesinin diğer üyesidir. Akkiz formu sıklıkla asemptomatik geçirilirken ateş ve hepatit eşlik edebilir. EBV'e benzer şekilde seronegatif kronik hepatitten sorumlu olan virüslerden biri de CMV'tür.<sup>8</sup> Toksoplazma gondii protozoal bir hastalıktır. Sıklıkla ateş, halsizlik, lenfadenopati gibi semptomlarla seyretse de bazen çeşitli karaciğer patolojilerine neden olabilmektedir.<sup>9</sup>

Biz bu çalışmada anti EBV VCA Ig M ve Ig G ile anti Toksoplazma Ig G pozitifliklerinin LP hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu tespit ettik. Literatürde oral LP- EBV ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Hasta serumundan ya da doku örneklerinden yapılan bu çalışmalarda oral LP'li hastalarda EBV enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve oral LP hastalarında EBV'ye karşı bozulmuş humoral yanıt olduğu öne sürülmüştür.<sup>10,11</sup> Bizim çalışmamız LP'de anti CMV, anti Toksoplazma antikorları ile kutanöz komponenti olan LP hastalarında anti EBV VCA antikorlarını inceleyen ilk çalışmadır. Özellikle anti CMV ve anti EBV VCA Ig G pozitifliğinin genel

populasyonda %80'in üzerinde olduğu bilindiği için çalışmanın sensitivitesini artırmak amacı ile kontrol grubu hastaların üç katı olacak şekilde oluşturuldu. Ancak buna rağmen anti CMV Ig G pozitifliği hem hasta hem de kontrol grubunda %100 bulundu. Bu verilere dayanarak anti CMV Ig G pozitiflikleri istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Kesin bir sonuca ulaşmak için genel popülasyonu yansıttığı düşünülebilecek daha büyük bir kontrol grubu ile yapılacak çalışmanın istatistiksel değerlendirmeye olanak tanyabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmada EBV ve Toksoplazma enfeksiyonlarının LP gelişiminde rol alabileceği gösterilmiştir. Ancak kesin mekanizma bilinmemektedir. Mikroorganizmaların kendileri ya da hepatitis virüslerine benzer şekilde, oluşturdukları muhtemel bir karaciğer hasarı keratinositlere yönelen bir sitotoksik immün yanıtı neden olabilir.

Sonuç olarak; enfeksiyon hastalıkları birçok immünolojik kaynaklı hastalığı tetiklemekte ya da alevlendirmektedir. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen ancak çeşitli immünolojik olayların suçlandığı LP, ortaya çıkışında enfeksiyonların rol oynadığı düşünülen hastalıklardandır. Bu hastalıkta olası enfeksiyöz ajanların araştırılması hastalığın etiyopatogenezinin aydınlatılması açısından önemli olabilir. Ancak bizim çalışmamızda EBV ve CMV enfeksiyonlarında olduğu gibi bazı enfeksiyonların genel popülasyonda oldukça yüksek sıklıkta görülebileceği gerçeği göz önüne alınmalı ve çalışmalara geniş hasta ve kontrol grubunu dahil edilmelidir. Ayrıca muhtemel bölgesel farklılıkları en aza in-

dirilmek için çalışmaların çok merkezli yapılması daha uygun olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Shiohara T, Kano Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Horn TD, Mascaro JM, Mancini AJ, Salasche SJ, Saurat JH, Stingl G, eds. *Dermatology*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Mosby; 2003. p.175-97.
2. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:593-619.
3. Chuang T-Y, Stittle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:787-9.
4. Hard S, Holmberg P. Penicillin treatment of lichen ruber. *Acta Derm Venereol* 1954;34:72-81.
5. Rebora A, Robert E, Rongioletti F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *J Dermatol Sci* 1992;4:38-41.
6. Braun- Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf WHC. *Dermatology*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer, 2000. p.623-9.
7. Pender MP. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV VCA, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol* 2003;24:584-8.
8. Drebber U, Odenthal M, Dries V, Schrimacher P, Diennes HP. Diagnosis of seronegative chronic hepatitis in tissue. *Pathologe* 2001;22:369-74.
9. Ustun S, Aksoy U, Dagci H, Ersoz G. Incidence of toxoplasmosis in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004;10:452-4.
10. Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:586-92.
11. Pedersen A. Abnormal EBV VCA immune status in oral lichen planus. *Oral Dis* 1996;2:125-8.