

HCV ve HBV Enfeksiyonlarında Dermatolojik Bulgular

DERMATOLOGIC MANIFESTATIONS OF HCV AND HBV INFECTIONS

Zülal ERBAĞCI*, Fatma SIRMATEL**

* Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, GAZİANTEP

Özet

Hepatit C ve B virus (HCV ve HBV) enfeksiyonları, aralarında dermatolojik hastalıkların merkezi bir yer tuttuğu çok sayıda ekstrahepatik bulguyla birliktelik gösterirler. Dermatolojik bulguların bilinmesi kronik viral hepatitlerin, özellikle asemptomatik HCV enfeksiyonunun ve HBs Ag taşıyıcılığının erken tanısında oldukça önemlidir.

Bu çalışmada HCV ve HBV enfeksiyonlu hastalarda deri hastalıklarının sıklığı araştırılarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı. Ayrıca interferon (IFN) tedavisinin bu hastalıkların seyri üzerindeki etkisi araştırıldı. HCV enfeksiyonlu 55 ve HBV enfeksiyonlu 40 hasta ilk teşhiste ve tedavi süresince birer aylık aralıklarla deri ve mukoza tutulumu yönünden tarandı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 50 sağlıklı gönüllü alındı. HCV grubunda 41 (%74.54), HBV grubunda 19 (%47.5) olguda en az bir deri hastalığı saptandı, sonuçlar kontrole (% 20) göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p<0.00001$ ve <0.02). Hasta grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında HCV'nun HBV'na göre daha fazla deri hastalığıyla birlikte olduğu görüldü ($p<0.05$). HCV grubunda kontrole göre anlamlı olarak daha sık bulunan hastalıklar pruritus (% 20), liken planus (LP) (%18.2), ürtiker (%18.2) ve lökositoklastik vaskülit (LKV) (% 10.9) (sırasıyla $p<0.05$, <0.001 , <0.03 ve <0.02). HBV grubunda sadece LP prevalansı (%10) kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). HCV grubunda beş olguda oral mukozaya sınırlı LP (OLP) ve dört olguda ürtikeryal vaskülit (ÜV) tespit edilirken HBV grubunda bu hastalıklara rastlanmadı. HCV grubunda IFN tedavisi tüm olgularda oral liken lezyonlarının erozyonuna, iki hastada LP ve bir hastada psoriasis gelişimine yol açtı.

Sonuç olarak HCV enfeksiyonu normal popülasyona ve HBV enfeksiyonuna göre daha sık deri tutulumuyla birlikte olduğundan pruritus, LP, ürtiker, LKV gibi deri hastalıklarında, özellikle de OLP ve ÜV olgularında HCV enfeksiyonunun rutin olarak araştırılmasının uygun olacağı görüşüne varıldı.

Anahtar Kelimeler: HCV, HBV, Dermatolojik bulgular, Oral liken planus, Ürtikeryal vaskülit, İnterferon

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:23-31

Summary

Background: Hepatitis C and B virus (HCV and HBV) infections are frequently reported in association with several extrahepatic manifestations among which cutaneous findings have a central part. It may be quite important to be familiar with the dermatologic manifestations of HCV and HBV infections for clinicians as they can help to early diagnose chronic viral hepatitis, particularly asymptomatic HCV infection and the carrying state of HBs antigen.

Aim: Our aim was to investigate the prevalences of the dermatologic manifestations in the patients with HCV and HBV infections and to compare to those in the healthy volunteers. Additionally, we studied the courses of these disorders under the interferon (IFN) therapy.

Patients and methods: Fifty five patients with HCV infection and 40 patients with HBV infection were screened for cutaneous and mucosal disorders at initial diagnosis, and at one month-intervals during IFN therapy. As controls, age- and sex-matched 50 healthy volunteers were examined.

Results: Forty one of the cases with HCV infection (74.54%) and 19 of the cases with HBV infection (47.5%) had at least one dermatologic disorder, these rates were significantly higher than that of the controls (20 %) ($p<0.0001$ and $p<0.02$, respectively). HCV infection was more frequently associated with cutaneous involvement compared to HBV ($p<0.05$). In HCV group, significantly more prevalent diseases than controls were pruritus (20 %), lichen planus (LP) (18.2 %), urticaria (18.2 %), and leukocytoclastic vasculitis (LCV) (10.9%) ($p<0.05$, <0.001 , <0.03 , and <0.02 , respectively). In HBV group, only the prevalence of LP (10 %) was significantly higher than controls ($p<0.05$). In HCV group, five cases had LP limited only to oral mucosa (OLP) and four cases had urticarial vasculitis (UV), but there was neither OLP nor UV in HBV group ($p<0.05$ and >0.05 , respectively). In HCV group, IFN therapy was associated with the erosion of oral lichen lesions in all cases, the development of LP in two cases de novo and the initiation of psoriasis in one case.

Conclusion: Because HCV infection is more frequently associated with dermatologic disorders compared to normal population and HBV infection, it should be routinely searched in the patients presenting with LP, pruritus, urticaria, and LCV, and particularly in the cases with OLP and UV.

Key Words: HCV, HBV, Dermatologic manifestations, Oral lichen planus, Urticarial vasculitis, Interferon

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:23-31

Kronik non-A ve non-B viral hepatitlerin önemli bir kısmından sorumlu olan hepatit C virusunun (HCV) 1989'da Choo ve ark. tarafından genomik olarak saptanmasından sonra HCV, başlıca dermatolojik ve otoimmün nitelikte birçok ekstrahepatik tutulumla birlikte rapor edilmiştir (1-4). Öte yandan hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu sırasında, HBV aşılama sonrasında ve HBs Ag taşıyıcılığında da çeşitli deri bulgularına rastlanılmaktadır (5-9). Çeşitli çalışmalarda, bu virusların yol açtığı enfeksiyonlar sırasında karaciğer hasarı ve kolestazla ilişkisiz olarak çeşitli dermatolojik bulguların görülebildiği, HCV ve HBV'unun başlıca immünolojik mekanizmayla ve henüz tam olarak bilinmeyen başka yollarla bu belirtilerden sorumlu oldukları bildirilmiştir (1,2, 6-8,10). Çok sayıda araştırma ve olgu sunusunda HCV enfeksiyonu esansiyel mikst kriyoglobulinemi, oral ve kutanöz liken planus (LP), porfiriya kutanea tarda, pruritus, prurigo, Sjögren benzeri sialadenitis, ürtiker gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (4, 11-20). HBV enfeksiyonu sırasında Giannotti Crosti sendromu, serum hastalığı benzeri prodromal belirtiler, kronik ürtiker, LP, poliarteritis nodoza, piyoderma gangrenozum, eritema multiforme, eritema nodozum, gövde ve üst ekstremitelerde rekürren papüler erüpsiyonlar, dermatomyozitis benzeri sendrom ve lökositoklastik vaskülitis (LKV) gibi çeşitli deri hastalıkları görülebilmektedir (7, 21-23). Ayrıca HBV açısından sonra başlıca LP ve likenoid reaksiyonlar olmak üzere çeşitli dermatozlar bildirilmiştir (9). Ancak farklı coğrafi bölgelerden bildirilen çalışma sonuçları çelişkilidir (14, 18, 24-28). Bu farklılıklar muhtemelen HLA grupları, genetik yatkınlık, genel popülasyondaki HCV ve HBV enfeksiyonlarının sıklığı gibi faktörlerle ilişkilidir (2,6, 25-29). Son zamanlarda her iki virusla birden enfekte olan hastalarda görülen kriyoglobulinemi ve otoimmün fenomenlerden, daha çok HCV'nun sorumlu olduğu, HCV'nun HBV'na göre daha fazla ekstrahepatik tutulumu yol açtığı öne sürülmektedir (2, 6).

Bu çalışmada HCV enfeksiyonlu 55 ve HBV enfeksiyonlu 40 erişkin hastanın dermatolojik muayeneleri yapılarak hasta gruplarındaki deri hasta-

lıklarının sıklıkları birbirleriyle ve yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 50 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Ayrıca interferon (IFN) tedavisinin bu hastalıkların seyri üzerine etkisi de araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Çeşitli nedenlerle Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümüne başvuran ve kendilerinde HCV ve HBV enfeksiyonu tespit edilen erişkin (18 yaş ve üzerindeki) hastalar çalışmaya alındı. ELIZA III (Third generation enzyme-linked immunosorbent assay) testiyle anti-HCV antikoru ve HBs Ag'i pozitif bulunan olgularda RIBA (second generation Western blot recombinant immunoblot assay) veya RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) yöntemleriyle HCV-RNA, PCR yöntemiyle HBV-DNA pozitifliği teyit edildi. Son dört hafta içerisinde dermatolojik bir lezyona yol açabilecek sistemik bir ilaç kullanmış olanlar, düzenli bir şekilde alkol alanlar, kimyasal bir maddeyle temas öyküsü verenler ve her iki virusla birden enfekte olan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışma kapsamında kalan 55'i HCV ve 40'ı HBV enfeksiyonlu toplam 95 hastanın tıbbi özgeçmişleri alındıktan sonra saçlı deri, tırnaklar, oral ve genital mukozalar da dahil olmak üzere ayrıntılı dermatolojik incelemeleri yapıldı.

Tüm hastalarda tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, γ -glutamyl-transpeptidaz, total ve fraksiyone bilirubin, alkalen fosfat ve laktik dehidrogenaz düzeylerine bakıldı. Karaciğer enzimlerinde ve bilirubin düzeylerinde yükselmeler tespit edilen hastalarda pıhtılaşma testleri ve ultrasonografik incelemeyi takiben karaciğer biyopsisi yapıldı. Kronik hepatitin varlığı histopatolojik olarak da onaylanan kronik hepatit B (KHB) hastalarına haftada 3 kez 5 milyon Ü, kronik hepatit C (KHC) hastalarına ise haftada 3 kez 3 milyon İÜ subkutan yoldan interferon alfa (IFN- α) tedavisine başlandı. İlk dermatolojik incelemede bir dermatoz tespit edilen hastalarda ayrıca serum immünglobülin, kompleman, romatoid faktör ve kriyoglobülin düzeylerine bakıldı. Bu hastalardan

IFN- α tedavisi başlananların tedavi süresince birer aylık aralıklarla dermatolojik kontrolleri yapıldı. Bunun dışında başlangıçta deri tutulumu olmamakla birlikte IFN tedavisi sırasında gelişen bir dermatozu olan hastalar da kaydedildiler.

Kontrol grubu olarak yaş ve cins dağılımı hasta gruplarına uyumlu, bilinen bir enfeksiyonu olmayan, 27 kadın ve 23 erkek toplam 50 sağlıklı gönüllü seçilerek ayrıntılı dermatolojik incelemeleri yapıldı. İstatiksel değerlendirmelerde t-testi, Yates düzeltmeli X^2 testi ve Fischer'in kesin X^2 testi kullanıldı.

Sonuçlar

Kronik hepatitli 95 hastanın 49'u kadın, 46'sı erkekti. HCV enfeksiyonlu 55 hastadan 41'inde (%74.54) en az bir deri bulgusu (30 olguda tek, 11 olguda ise birden fazla) görülürken kontrol grubundaki 50 bireyden 10'unda (%20) çeşitli deri lezyonları tespit edildi ($p<0.0001$). HBV enfeksiyonlu 40 hastanın 19'unda (%47.5) (15 hastada tek, 4 hastada birden fazla sayıda olmak üzere) toplam 23 dermatoz mevcut olup bu oran da kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.02$). Hasta grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında HCV enfeksiyonlu olgulardaki deri tutulumu oranı (% 74.54), HBV grubundakine göre (%47.34) daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Her iki gruptaki dermatozların sıklıkları ayrı ayrı karşılaştırıldığın-

da sadece oral liken planus (OLP) sıklığının HCV grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 1).

HCV enfeksiyonlu 30 kadın hastadan 22'sinde (% 73.3), 25 erkek hastanın 19'unda (%76) deri tutulumu mevcuttu, sıklıklar arasındaki fark anlamsızdı ($p>0.05$). KHC tanısıyla IFN- α tedavisine başlanan 29 hastadan 20'sinde ilk dermatolojik muayenede, üçünde ise tedavi sırasında gelişen çeşitli dermatozlar tespit edildi (toplam 23 olgu, %79.3). Transaminazları normal limitlerde olan ve kronik hepatit bulguları göstermeyen HCV pozitif 26 hastanın 18'inde (%69.23) en az bir dermatoz mevcuttu. Oranlar arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). HBV grubunda 19 kadın hastanın 9'unda (%47.37), 21 erkek hastanın 10'unda (%47.62) çeşitli dermatozlar görülmüştü, fark anlamsızdı ($p>0.05$). Serolojik ve histopatolojik bulgularla KHB tanısı konulan 21 olgudan 11'inde (%52.38), transaminaz düzeyleri normal limitlerde olan 19 hastanın 8'inde (% 42.1) deri tutulumu görülmüştü, aradaki fark önemsizdi ($p>0.05$).

HCV enfeksiyonlu olgulardan 11'inde (%20) bulunan pruritus ve 10'unda (%18.2) gözlenen kronik ürtiker sıklıkları kontrol grubundakilere göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.03$). LP, kontrol grubunda görülmezken HCV grubunda 10 hastada (%18.2)

Tablo 1. HCV, HBV ve kontrol gruplarındaki deri hastalıklarının sıklıkları

	HCV (n:55)	HBV (n:40)	Kontrol(n:50)	p değerleri		
	(G1)	(G2)	(G3)	G1 - G3	G2 - G3	G1-G2
Pruritus	11 (% 20)	4(%10)	3 (%6)	<0.05	>0.05	>0.05
Ürtiker	10 (%18.2)	5 (%12.5)	2 (% 4)	<0.03	>0.05	>0.05
Liken planus (LP)	10 (%18.2)	4 (% 10)	—	<0.001	<0.05	>0.05
Oral LP	5 (%9)	—	—	<0.05	—	<0.05
Kutanöz/mukozal LP	5 (%9)	4 (%10)	—	<0.05	<0.05	>0.05
Vaskülit	6 (%10.9)	2 (% 5)	—	<0.02	>0.05	>0.05
Ürtikeryal vaskülit	4 (%7.2)	—	—	<0.05	—	>0.05
Palpabl purpura	2 (% 3.6)	2 (% 5)	—	>0.05	>0.05	>0.05
Eritema nodozum	1 (%1.8)	1 (% 2.5)	—	>0.05	>0.05	>0.05
Eritema multiforme	1 (% 1.8)	1 (% 2.5)	—	>0.05	>0.05	>0.05
Behçet hastalığı	1 (% 1.8)	—	—	>0.05	—	>0.05
Psoriasis	1 (% 1.8)	—	—	>0.05	—	>0.05
Yaygın hiperpigmentasyon	3 (%5.4)	2 (%5)	—	>0.05	>0.05	>0.05
Liken simpleks kronikus	5 (% 9)	2 (%5)	2 (% 4)	>0.05	>0.05	>0.05
Seboreik dermatit	3 (% 5.4)	2 (% 5)	2 (% 4)	>0.05	>0.05	>0.05

gözlendi ($p<0.001$). Hastalık, sekiz hastada ilk muayenede tespit edilmiş olup dört hastada deri ve/veya mukozada, diğer dört hastada ise sadece oral mukozada lokalizeydi (OLP). OLP'lu hastaların ikisinde yanak mukozasında bilateral yerleşmiş retiküler-plak tarzında tutulum, bir hastada yaygın oral erozyonlar ve eksfoliyatif jinjivitis, bir hastada ise sadece dudakta sınırlı retiküler tarzda lezyonlar gözlendi. HCV grubunda OLP ve LP sıklıkları ayrı ayrı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$ ve <0.05). HCV enfeksiyonlu 6 hastada (%10.9) LKV tespit edildi ($p<0.02$). Bu olguların dördünde devam süresi 3 ay-8 yıl arasında değişen ve antihistaminiklere yanıt vermeyen ürtikeryal vaskülit (ÜV) mevcuttu ($p<0.05$). Diğer iki hastada ise alt ekstremitelerde sınırlı çeşitli büyüklükte purpurik makülopapüllerle karakterize palpabl purpura gözlendi. LKV, hastaların tümünde romatoid faktör düzeylerinde ve eritrosit sedimentasyon hızlarında yükselmeyle birlikteydi. ÜV'li iki hastada hipokomplementemi tespit edilirken kriyoglobülinemi hastaların hiçbirinde gösterilemedi. HCV grubundaki diğer dermatozlar, birer hastada gözlenmiş olan ve nonspesifik tedavilere yanıt vermeyen Behçet hastalığı, eritema nodozum ve eritema multiforme majördü. Behçet hastalığı genç bir erkek hastada görülmüş olup ağır göz tutulumu (panüveit), oral ve genital aftlar, artropati ve papülopüstüler lezyonlarla karakterizeydi. Her üç hastada da KHC mevcut olduğundan IFN tedavisine başlandı. Beş hastada görülen liken simpleks kronikus (LSK) (3 hastada pruritusla, 2 hastada kronik ürtikerle birlikte) ve 3 hastada bulunan seboreik dermatit (2 hastada pruritusla, 1 hastada ürtikerle birlikte) sıklıklarında kontrole göre anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 1).

HBV grubunda 4 hastada (%10) bulunan pruritus ve 5 hastada (%12.5) görülen ürtiker sıklıkları kontrole göre anlamlı farklılık göstermezken ($p>0.05$), 4 hastada görülen LP sıklığı (%10) anlamlı bir şekilde daha fazlaydı ($p<0.05$). LP, 2 hastada az sayıda deri ve mukoza lezyonlarıyla, 1 hastada yaygın deri lezyonları (erüptif LP) ve genital tutulumla, 1 hastada ise sadece deri lezyonlarıyla karakterizeydi. İkiser hastada görülen

LKV, LSK, seboreik dermatit ve yaygın hiperpigmentasyon ile birer hastada görülen eritema nodozum ve eritema multiforme minor bu gruptaki diğer bulguları ($p>0.05$) (Tablo 1).

IFN tedavisi uygulanan KHC'li hastaların yapılan kontrollerinde, tedavinin 4. haftasında birer hastada kutanöz erüptif LP ve klasik plak tipi psoriasis, 8. haftasında bir hastada bilateral bukkal retiküler OLP geliştiği görüldü. Ayrıca mukozal lezyonları olan LP hastalarının tümünde kısa sürede ağırlı, topikal tedavilere dirençli ve IFN tedavisinin tamamlanmasından sonra da devam eden oral erozyonlar gelişti. Ancak kutanöz LP lezyonlarında topikal kortikosteroidlere ve ultraviyole B tedavisine iyi yanıt alındı. Psoriasisın IFN tedavisi boyunca stabil seyrettiği ve topikal tedavilere yanıt verdiği gözlendi. HBV grubunda ise IFN tedavisi sırasında LP'lu iki hastada önceden mevcut olan oral lezyonlarda bir değişim görülmedi, ayrıca tedavi sırasında gelişen spesifik bir dermatoz saptanmadı. Her iki hasta grubunda da IFN tedavisi sırasında, özellikle ÜV olgularında çok daha hızlı olmak üzere LKV, pruritus, eritema nodozum ve eritema multiforme olgularında belirgin iyileşmeler görüldü. HCV grubundaki Behçet olgusunun IFN tedavisine önemli ölçüde yanıt vererek stabil duruma geçtiği saptandı. Kronik ürtikerli 8 hastada ise IFN tedavisiyle ürtikerin seyrinde bir değişiklik gözlenmedi.

Tartışma

Kronik hepatitlerde hiperbilirubinemi ve kolestazın yol açtığı sarılık ve kaşıntı iyi bilinen dermatolojik bulgulardır. Ancak karaciğer fonksiyonları normal olan HBV taşıyıcılarında ve asemptomatik HCV enfeksiyonunda da çeşitli deri hastalıkları normal popülasyona göre daha sık görülebilmektedir (1-4,11-14,16-19). HCV, halen tüm dünyada kriptojenik kronik hepatitlerin ana nedenlerinden biridir. Enfekte kan ürünlerinin tranfüzyonu, kontamine tıbbi araç-gereçlerin ortak kullanımı, tıbbi personelde kazayla yaralanma, transplantasyon, laktasyon, cinsel temas gibi yollarla ve transplasental geçişle bulaşan HCV'nun sağlam deri ve mukozadan geçişi halen tartışmalıdır (1-3,10,30). Bulaşma yoluyla ilişkili olmaksızın

4-12 haftalık inkübasyon periodu sonunda hastaların %90'unda asemptomatik ve diğer viral hepatitlere göre daha hafif seyreden seyreden, serum aminotransferaz düzeylerinde orta derecede artışla karakterize akut hepatit C gelişir. Fulminan hepatit C çok nadirdir. Olguların %60-80'inde transaminaz düzeylerinde fluktuasyonlarla karakterize ve en sık görülen semptomu yorgunluk olan KHC görülür. KHC olgularının %20'sinden siroz geliştiği bildirilmektedir (1,2). Olguların büyük bir kısmında tesadüfen ortaya çıkarılan asemptomatik hepatite neden olan ve esas olarak immünolojik mekanizmalarla çeşitli ekstrahepatik belirtilere yol açan HCV enfeksiyonunun, bu belirtilerin bilinmesiyle erken dönemde teşhis edilmesi mümkündür (1-3).

HCV enfeksiyonu sırasında gözlenen ekstrahepatik belirtilerin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte üç grupta incelenebilir: 1) Anormal B lenfosit/immün globülin yapımı ve/veya depozitlerine bağlı olarak ortaya çıkanlar (ör: esansiyel mikst kriyoglobülinemia, antifosfolipid

sendromu, lökositoklastik vaskülit, B-cell lenfoma), 2) Otoimmün hastalıklar (liken planus, tiroiditis, sialoadenitis, trombositopeni, prurigo nodularis, Behçet hastalığı, vitiligo gibi), 3) Mekanizması tam olarak bilinmeyen porfiriya kutanea tarda'dır (2) (Tablo 2). HCV enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan immünolojik hastalıkların virusun kendisiyle ilgili olmaktan çok konakçıyla ilgili genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Antinükleer antikor pozitifliğinin HLA – A1, - B8 , -DR3 aleliyle, immünolojik hastalıkların HLA-DR4 aleliyle birlikte olduğu bildirilmiştir (2, 6). KHC'li 1614 hastanın ekstrahepatik belirtiler yönünden tarandığı bir çalışmada, yaşlılarda, kadınlarda ve yaygın karaciğer fibrozisi olanlarda daha fazla olmak üzere, %74 oranında en az bir semptom bulunmuştur (4). Ancak bizim çalışmamızda bu risk faktörleri dermatolojik belirtilerin sıklığı üzerinde etkili bulunmamıştır.

Esansiyel mikst kriyoglobülinemilerin (EMK) patogenezinin %80 oranında HCV'unun sorumlu olduğu son çalışmalarla anlaşılmıştır (2, 13).

Tablo 2. HBV ve HCV enfeksiyonuyla ilişkili dermatolojik ve diğer ekstrahepatik belirtiler (2, 3, 30)

HCV ile ilişkili olanlar	HBV ile ilişkili olanlar
Antifosfolipid sendromu	Artralji, artrit
B hücreli lenfoma	Dermatomyozitis benzeri sendrom
Behçet hastalığı	Eritema nodozum
Eritema nodozum	Eritema multiforme
Eritema multiforme	Giannotti Crosti sendromu
Dermatomyozit	Glomerulonefrit
Membranoproliferatif glomerulonefrit	Liken planus
Kutanöz vaskülit (lökositoklastik ve lenfositik)	Lökositoklastik vaskülit
Liken planus	Mikst kriyoglobülinemi
MALT sendromları (mukozayla ilişkili lenfoid tümörler)	Poliarteritis nodoza
Malakoplaki	Piyoderma gangrenozum
Nekrotik akral eritem	Rekürren papüler erüpsiyon
Mikst kriyoglobülinemi	Serum hastalığı benzeri prodromal dönem
Korneal ülserler (Mooren)	Belirtileri (Ürtiker, anjiödem, artropati, proteinüri, hematüri)
Otoimmün trombositopenik purpura	Ürtiker
Organ-spesifik otoantikörler	
Plazmasitoma	
Prurigo nodularis (Hyde)	
Porfiriya kutanea tarda	
Poliarteritis nodoza	
Sjögren benzeri lenfositik sialadenitis	
Tiroiditis	
Ürtiker	
Vitiligo, erken saç beyazlaşması	

EMK'nin yol açtığı sistemik vaskülitte bağlı klinik belirtiler, klasik triad olan palpabl purpura, artralji ve halsizlik gibi bulgulardan böbrek ve beyin gibi vital organların tutulmasıyla hayatı tehdit eden durumlara kadar gidebilir (13). Ancak HCV enfeksiyonuna sekonder LKV olgularında, özellikle düşük düzeyde bulduklarında kriyoglobülinlerin serolojik olarak gösterilmesi her zaman mümkün olmamaktadır (13). Monoklonal immüoglobülinlerden oluşan tip I kriyoglobülinemiye kıyasla daha küçük kriyopresipitatlar oluşturduğundan mikst kriyoglobülineminin tespit edilmesinin tip I ve tip II kriyoglobülinemiye göre daha güç olduğu belirtilmektedir, ayrıca teknik hataların yol açtığı yalancı negatiflik de sıklıkla söz konusudur. Bunun yerine romatoid faktörün daha hassas bir gösterge olabileceği ileri sürülmüştür (11). Dupin ve arkadaşları (13), EMK'li ve HCV enfeksiyonlu olguların % 70'inde, özellikle palpabl purpura şeklinde deri tutulumu saptamışlardır. Çalışmamızda HCV grubunda tüm LKV olgularının ve sadece HCV grubunda görülen ÜV olgularının sıklıkları kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazladır. Ancak bu olgulardan hiçbirinde kriyoglobülineminin saptanamamış olması teknik yetersizliklere bağlanabilir.

KHC'de hepatite bağlı kolestaz pruritustan sorumlu olabilirse de karaciğer fonksiyonları bozulmamış hastalarda da sıklıkla kaşıntı görülmektedir. Hepatosit hücre membranıyla ilişkili bir opioid agonisti olduğu sanılan safra dışı bir pruritojenin kaşıntı nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (3). Pruritus, 327'si sirozlu 1060 KHC'li hastayla yapılan bir çalışmada 27 hastada görülmüş olup bu hastalardan 11'inde karaciğer fonksiyonları normal bulunduğu kaşıntının sadece kolestaza bağlanamayacağı bildirilmiştir (28). Diğer bir çalışmada 28 prurigolu hastanın 11'inde HCV enfeksiyonu saptanarak patogeneze sirkülasyondaki immün komplekslerin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (29). Criber ve ark. (15), HCV enfeksiyonlu 100 hastanın 15 inde, sağlıklı kontrollere göre anlamlı biçimde daha fazla olmak üzere ve genellikle herhangi bir kaşıntılı deri hastalığıyla ilişkili olmaksızın kronik pruritus tespit etmişlerdir. Çalışmamız-

da HCV grubunda pruritus en sık görülen belirti olup hastaların altısında normal karaciğer fonksiyonlarıyla birlikte.

Ürtiker klasik olarak hepatit A ve B enfeksiyonlarının bir semptomu olarak kabul edilir (30). Kronik ürtikerli 110 hastadan sadece birinde HCV enfeksiyonunun tespit edildiği bir çalışma sonucunda bu hastaların HCV yönünden taranmasının gereksiz olduğu bildirilmiştir (27). Ancak diğer bir çalışmada kronik ürtikerli 79 Japon hastanın 19'unda HCV enfeksiyonu tespit edilmiştir (31). Çalışmamızda HCV grubunda ürtiker sıklığı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup hem bu olguların hem de HBV grubundaki olguların tümü kronik ürtiker şeklindedir. Ancak IFN tedavisiyle hastaların hiçbirinin şikayetlerinde belirgin bir değişim görülmediğinden direkt patogenetik bir ilişki şüpheli bulunmuştur.

Porfiriya kutanea tarda (PKT) porfiriyanın en sık görülen formu olup etyolojisinden, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte KHC, alkol, çeşitli ilaç ve kimyasallar sorumlu tutulmaktadır. PKT'nın gergin büller ve erozyonlarla karakterize akut ve sklerodermatöz değişiklikler, skar ve milia oluşumu ile karakterize kronik olmak üzere iki formu mevcuttur (1-3). Çalışmamızda PKT'nın hastaların hiçbirinde tespit edilmemiş olması, olasılıkla alkol ve ilaç kullanımı gibi diğer risk faktörleri olan hastaların çalışmaya alınmamış olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda 28 yaşındaki KHC'li bir erkek hastada oldukça ağır seyreden ve klasik tedavilere dirençli Behçet hastalığı tespit edilmiş olup hastalığın IFN tedavisi sırasında stabil bir duruma geçmesi ilginç bulunmuştur. İlder ve ark. (32) yaptıkları kontrollü bir çalışmada 35 Behçet hastasının hiçbirinde HCV enfeksiyonu tespit edilemezken, literatürde HCV enfeksiyonundan 5 yıl sonra ortaya çıkan ve IFN tedavisiyle kontrol altına alınan bir Behçet hastası bildirilmiştir (33). Berard ve ark. (20), KHC'li bir hastada aylarca süren ve ancak IFN'la tedavi edilebilen persistan bir eritema multiforme olgusu bildirmişlerdir. Çalışmamızda KHC'li bir kadın hastada görülen ve oral erozyon-

ların yanında atipik büllöz lezyonlarla karakterize erithema multiforme majör olgusunun IFN tedavisine iyi yanıt vermesi de dikkat çekicidir.

Çalışmamız sonucunda her iki hasta grubundaki LP sıklığı kontrole göre anlamlı biçimde daha fazla bulunmuştur, ancak farklılık HCV grubunda daha belirgindir. HCV grubundaki OLP sıklığı ise hem kontrol hem de HBV grubuna göre anlamlı bir fazlalık göstermektedir. Liken planus ve kronik aktif hepatitin immünolojik olarak benzer özellikler taşıdığı, her iki durumda da parankimal hücrelerde obliterasyona yol açan lenfositik infiltratın ve kolloid cisimciklerin bulunduğu ve fibroskerozla hastalıkların iyileştikleri bildirilmektedir (14). Özellikle Japonlarda ve Akdeniz popülasyonunda KHC'li hastalarda OLP sıklığı oldukça yüksektir (14,22,23,34). Japonya'da HCV insidansının en yüksek olduğu Northern Kyushu bölgesinde OLP'lu 45 hastada HBV ve HCV sıklıkları araştırıldığı bir çalışma sonucunda, 27olguda HCV-RNA, 4 hastada ise HBs Ag pozitif bulunmuştur (34). Mignogna ve ark. (14) OLP'lu 263 hastanın %28.89'unda HCV enfeksiyonu tespit ederek sadece eroziv LP olgularında değil, aynı zamanda hafif ve asemptomatik keratotik formlar da dahil olmak üzere tüm OLP olgularında karaciğer muayenesi yapılması gereğine işaret etmişlerdir. Katz ve ark. (24) da oral eroziv LP'un özellikle HCV ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılara göre HCV enfeksiyonu OLP'un majör sebebidir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan bazısında LP ile HCV ilişkili bulunurken (17), diğerlerinde HCV ve HBV enfeksiyonlarının her ikisiyle de ilişkili bulunamamıştır (35,36). KHC sıklığının nispeten düşük olduğu Kuzey Avrupa ülkelerinden Hollanda'da yapılan bir çalışmada da 55 OLP'lu hastanın hiçbirinde HCV enfeksiyonu tespit edilememiştir (26).

HBV kan ürünleri, kontamine iğneler ve cinsel temasla geçen, idrar, tükürük, feçes ve nazal sekresyonda da bulunan bir DNA virusudur. İlk kez 1965'te Blumberg tarafından idantifiye edilmiş olan hepatitis B surface antijeninin (Australia antigen) serum hepatitiyle ilişkisi iki yıl sonra anlaşılmıştır (2). İkterik hastaların yaklaşık

%10'undan, karaciğer enzimlerinde altı aydan daha uzun süre devam eden yükselmelerle karakterize KHB gelişir. Prodromal dönemde ve KHB'nin seyri sırasında sadece karaciğer fonksiyon bozukluğuna ve kolestaza bağlanamayan bazı ekstrahepatik belirtiler görülmekte olup bunların içerisinde dermatolojik bulgular oldukça önemli bir yer tutar (7,8,30) (Tablo 2). Henoch-Schoenlein purpurası ve poliarteritis nodoza da dahil olmak üzere çeşitli tipteki vaskülitler KHB ile birlikte olabilir. Vaskülit aktivitesi hepatit aktivitesiyle korele olmayıp enfeksiyonun alınmasıyla vaskülitin ortaya çıkması arasındaki süre de 3 hafta-3 yıl arasında değişmektedir (7, 30).

Çalışmamızda KHB'li hastalarda ürtiker, anjioödem, artropati, proteinüri-hematüri ile karakterize serum hastalığı benzeri prodromal belirtilere ve Giannotti-Crosti sendromuna rastlanmamış, sadece oral mukozada sınırlı OLP hastalardan hiçbirinde görülmezken 5 hastada kronik ürtiker, 4'er hastada kronik pruritus ve LP, 2 hastada LKV saptanmıştır. Bu bulgulardan sadece LP sıklığı kontrole göre anlamlı olarak daha fazladır. İtalya'da yapılan bir çalışmada KHB'de LP gelişme riskinin normal popülasyona göre iki misli arttığı gösterilmiştir (22). Ancak diğer bir çalışmada OLP'lu 15 hastadan sadece birinde HBV pozitif bulunmuştur (24).

IFN tedavisinin bu bulgular üzerindeki etkileri gözden geçirildiğinde, her iki hasta grubundaki vaskülit olgularının tümünün IFN tedavisine çok iyi yanıt verdiği görülmektedir. IFN tedavisinin viral antijene bağlı immün kompleks hastalıklarında ve otoimmüniteye predispozisyonun hafif olduğu olgularda yararlı olduğu, ancak otoimmün hastalıkları şiddetlendirdiği bildirilmiştir (2, 34,37). Otoimmün hastalıklarda IFN tedavisi kontrendike olup otoantijenlerin yol açtığı ağır hastalıklarda kortikosteroid tedavisi gereklidir (37). Çalışmamızda IFN tedavisinin HCV grubundaki 2 hastada LP, 1 hastada psoriasis gelişimine ve tüm LP olgularında oral lezyonlarda şiddetlenmeye yol açmış olması, bu hastalıkların patogenezinin otoimmünitenin sorumlu olduğu yolundaki görüşleri desteklemektedir.

Sonuç olarak özellikle HCV enfeksiyonunun HBV ve kontrol grubuna göre daha sıklıkla dermatolojik tutulumu yol açtığı gözlemlendiğinden, öncelikle OLPA ve ÜV olgularında, ayrıca LP, kronik ürtiker, idiyopatik pruritus ve LKV gibi hastalıklarda ve atipik seyir gösteren eritema multiforme, eritema nodosum ve Behçet hastalığı olgularında anti HCV antikorlarının araştırılmasının ve HCV enfeksiyonlu hastaların IFN'la tedavileri sırasında dermatologlar tarafından izlenerek ortaya çıkabilecek yeni belirtiler yönünden değerlendirilmelerinin uygun olacağı görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology: a review. *Arch Dermatol* 1995; 1131: 1185-93.
- Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 159-79.
- Schwaber MJ, Zlotogorski A. Dermatolojik manifestations of hepatitis C infection. *Int J Dermatol* 1997; 36: 251-4.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, Opolon P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204-12.
- Russo GG, Millikan LE. Dermatologic disorders associated with viral hepatitis infections. *Int J Dermatol* 1996; 35: 77-81.
- Czaja AJ. Extrahepatic immunologic features of chronic viral hepatitis. *Dig Dis* 1997; 15: 125-44.
- McElgunn PSJ. Dermatologic manifestations of hepatitis B virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 539-48.
- Pyrspoulos NT, Reddy KR. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 71-8.
- Merigou D, Leaute-Labreze C, Louvet S, Bioulac-Sage P, Taieb A. [Lichen planus in children: role of the campagne for hepatitis B vaccination]. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 399-403.
- Doutre M-S. Hepatitis C virus-related skin diseases. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1401-3.
- Karlsberg PL, Lee WL, Casey DL, Cockerell CJ, Cruz PD. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1119-23.
- Gungor E, Cirit A, Alli N, Karakayalı G, Gur G, Artuz F. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and cryoglobulinemia in patients with leucocytoclastic vasculitis. *Dermatology* 1999; 198: 26-8.
- Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Cacoub P et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or non-infected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1124-7.
- Mignogna MD, Lo Muzio L, Favia G, Mignogna RE, Carbone R, Bucci E. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 575-8.
- Cribier, Samain F, Vetter D, Heid E, Grosshans E. Systematic cutaneous examination in hepatitis C virus infected patients. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 355-7.
- Chuang Ty, Shittle L, Brasher R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 787-9.
- Özkan Ş, Fetil E, Kundak S, Abacıoğlu H, Güneş AT. Lichen ruber planus- HBV ve HCV. *TÜRKDERM* 1998; 32: 44-48.
- Reichel M, Mauro TM. Urticaria and hepatitis C. *Lancet* 1990; 336: 1377.
- Fisher DA, Wright TL. Pruritus as a symptom of hepatitis C. *J Am Dermatol* 1994; 30: 629-32.
- Berard F, Pincemille B, Charhon A, Perrot H. [Persistent erythema multiforme associated with chronic hepatitis C virus infection. Efficacy of interferon alpha]. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 329-31.
- Neumann HA, Barretty DJM, Reinders Folmer SCC et al. Hepatitis B surface antigen deposition in the blood walls of urticarial lesions in acute hepatitis B. *Br J Dermatol* 1981; 104: 383-8.
- Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). Lichen planus and liver disease. A multicentric case-control study. *Br Med J* 1990; 300: 227-30.
- Rongioletti F, Rebora A. Chronic active hepatitis and lichen planus. A retrospective survey. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1984; 64: 52-6.
- Katz M, Pisanti S. Oral erosive lichen planus and chronic active hepatitis. *J Am Acad* 1985; 12: 719-21.
- Ibrahim HA, Baddour MM, Morsi MG, Abdelkader AA. Should we routinely check for hepatitis B and C in patients with lichen planus or cutaneous vasculitis. *East Mediterr Health J* 1999; 5: 71-8.
- van der Meij EH, van der Waal I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from The Netherlands. *J Oral Pathol Med* 2000; 2000: 29: 255-8. 27.
- Cribier B, Santinelli F, Schmitt C, Stoll-Keller F, Grosshans E. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection. A case-control study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1335-9.
- Dega H, Frances C, Dupin N, Lebre C, et al. [Pruritus and hepatitis C virus. The MULTIVIRC Unit]. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 9-12.
- Kanazawa K, Yaoita H, Murata K, Okamoto H. Association of prurigo with hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 1995; 131: 852-3.
- Parsons ME, Russo GG, Millikan LE. Dermatologic disorders associated with viral hepatitis infections. *Int J Dermatol* 1996; 35: 77-81.
- Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H. Association of prurigo with hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 1995; 131: 852-3.
- İlter N, Şenol E, Gürer MA, Öztaş M. Behçet's disease and HCV infection. *Int J Dermatol* 2000; 39: 396-400.

33. Miinke H, Stockmann F, Ramadori G. Possible association between Behcet's syndrome and chronic hepatitis C virus infection. N Eng J Med 1995; 332: 400-1.
34. Nagao Y, Sata M, Tanikawa, Itho K, Kameyama T. Lichen planus and hepatitis C virus in the northern region of Japan. Eur J Clin Invest 1993; 25: 910-4.
35. Lenk N, Artüz F, Karakayalı G, Zengin G, Allı N. Liken plan ve karaciğer hastalıkları. T Klin Dermatoloji 1993; 3: 112-5.
36. Ferahbaş A, Bahadır S, Çan g, Aydın K, Çimşit G. Liken planus ile hepatit C virus enfeksiyonu ilişkisi. T Klin Dermatoloji 1997; 7: 85-8.

37. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extra-hepatic manifestations of HCV infection. Ann Med Interne (Paris) 2000; 151: 58-64.

Geliş Tarihi: 23.07.2001

Yazışma Adresi: Dr.Zülal ERBAĞCI
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, GAZİANTEP
zerbagci@yahoo.com