

# Kronik C Hepatitinin Bakılan Ama Görülemeyeni: Liken Planus

Hakan ÜNAL, Haldun SELÇUK

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, Ankara

**K**ronik HCV enfeksiyonu, özellikle batı toplumlarında HBV'ye karşı yürütülen düzenli aşı programları nedeniyle kronik hepatit, karaciğer yetmezliği, hepatoselüler kanser gelişimi ve karaciğer transplantasyonu gerektiren hastalarda en sık saptanan etken haline gelmiştir. (1) Bin dokuz yüz doksan dokuz yılında dünya sağlık örgütü tarafından yayımlanan rapora göre; dünya üzerinde 169,7 milyon kişi HCV ile enfektedir. Bu vakaların 31,9'u Afrika'da, 21,3'ü Doğu Akdeniz ülkelerinde, 32,3'ü Güney Asya'da, 62,2'si Batı Pasifik ülkelerindedir. (2). Prevalans İskandinav Ülkelerinde %0,15 iken Hindistan'ın kuzeyinde %38'lere ulaşmaktadır.

Hepatit C virusu sadece karaciğer dokusunda bulunmaz, özellikle lenfoid doku olmak üzere diğer birçok dokuda da varlığı tespit edilmiştir. Hepatit C virüsünün oluşturduğu kronik enfeksiyona bağlı olarak birçok ekstrahepatik bulguya neden olduğu bilinmektedir. Farklı çalışmalarda HCV'ye bağlı gelişen ekstrahepatik bulguların sıklığı %40-70 arasında rapor edilmiştir (3, 4). Ekstrahepatik bulgular yaşlılarda, kadın hastalarda, karaciğerde yoğun fibrozisin olduğu hastalarda ve enfeksiyon yaşının fazla olduğu hastalarda daha sık görülmektedir (Tablo 1) (3). Hepatit C ye bağlı gelişen ekstrahepatik bulgular bazen karaciğer hastalığı ile ilişkili semptomlardan daha önce ortaya çıkmaktadır (5). Bu nedenle oluşabilecek ekstrahepatik bulguların bilinmesi dikkatli bir muayene ile hastalığın varlığından erken dönemde şüphelenmeye yardımcı olabilir. Dermatolojik, nörolojik, renal ve ro-

matolojik bulgular ile seyreden mikst krioglobulinemi, HCV ile ilişkisi ilk ve en güçlü şekilde kanıtlanan ekstrahepatik bulgudur (5-7). Hepatit C'ye bağlı geliştiği düşünülen ekstrahepatik bulgular HCV ile ilişkisindeki kanıt gücüne göre 4 grupta sınıflandırılmıştır (Tablo 2) (7).

Hepatit C ile ilişkili olarak saptanan iki önemli cilt hastalığı porfria kutenea tarda ve liken planusdur.

Liken planus cilt ve mukozalarda gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. Genel toplumda liken planus görülme sıklığı %1 olarak bildirilmiştir (8). Kaşıntılı, menekşe-mor renkte, düz ve ya düzensiz yüzey yapısına sahip poligonal papül ve plak şeklinde lezyonlar ile karakterizedir. Ciltte en sık tutulum yeri ekstremiteler olup bunun dışında genital bölge, tırnaklar, kafa derisi ve yüzde ortaya çıkabilirken; mukokutanöz lezyonlar en sık bukkal mukozda, özofagusda, midede, nazal mukozada, boğazda, vulva, vajina, glands penis ve mesanede bulunabilir (9-12) [(Şekil 1-3 (13, 14)]. Liken planus erkeklerde 20-60 yaş arasında ve bu yaş aralığında her grupta eşit oranda

**Tablo 1.** HCV enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik bulguların görülme sıklığı ile ilişkili risk faktörleri (3)

İleri yaş
Kadın cinsiyet
Karaciğerdeki fibrozis evresinin yüksek olması
Enfeksiyon yaşının fazla olması

**Tablo 2.** HCV enfeksiyonu ilişkili ekstrahepatik bulguların sınıflandırılması (7)

HCV ile ilişki derecesi	İlişkili bulgu veya hastalık
A- Kesin ilişkili olduğu patogenetik ve birlikte bulunma sıklığı ile kanıtlanmış	Mikst krioglobulinemi
B- İlişkisi kontrollere göre yüksek birliktelik oranları ile tanımlanmış	B hücreli NHL Monoklonal gammopati Porfiriya kutanea tarda Liken planus
C İlişkisi doğrulanmış ve tanımlanmış	Otoimmün tiroidit Tiroid kanseri Sicca sendromu Alveolit, pulmoner fibrozis Diabetes mellitus Aortik ateroskleroz Non-krioglobulinemik nefropati
D- Anekdotik gözlem	Psöriyazis Periferik/merkezi nöropati Kronik poliartrit Romatoid artrit Poliartiritis nodoza Behçet Hastalığı Polimiyozit Dermatomyozit Fibromyalji Kronik ürtiker Kronik kaşıntı Kaposi psödo sarkomu Vitiligo Kardiomyopati Mooren korneal ülser Eretil disfonksiyon Nekrotik akral eritem

görülme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır (15). Lezyonlar erken evrede eritemli görünümde iken, olgunlaşan lezyonlar menekşe-mor renk almaktadır. İleri dönemlerde ve lezyonun iyileşmeye başlaması ile lezyon hiperpigmente görünümüne cilt lezyonu halini alır (15). Mukozal lezyonlar kronik seyir gösterme eğiliminde iken, cilt lezyonları iyileştikten sonra %50 oranında tekrarlama eğilimindedirler (15). Mukozal liken planus vakalarından en sık görü-

leni oral liken planusdur (OLP). Oral liken planus vakalarının %20'sinde ciltte de liken planus lezyonları izlenmektedir (15). Liken planus, lezyonların klinik görünümüne göre lineer (zosteriform), annüler, hipertrofik ve ülseratif (eroziv) olmak üzere dört grupta değerlendirilir. Oral liken planus vakalarının %50 kadarı eroziv liken planus karakterinde olup bir hastada aynı anda birden fazla form bir arada görülebilmektedir (15).



**Resim 1.** Kutanöz liken planus (13)



**Resim 2.** Hepatit C li hastada dil üzerinde liken planus (14)



**Resim 3.** Hepatit C'ye bağlı sirozlu bir hastada bukkal mukozada liken planus (14)

Alınan biyopsi örneklerinde dermisin üst kısımlarında bant şeklinde lenfositik infiltrasyon, epitelin bazal kısmında vakuoler dejenerasyon ve asidofilik cisimcikler izlenir (16).

Liken planus ile kronik karaciğer arasındaki ilişki ilk olarak 1978 yılında tanımlanmıştır (17). Bin dokuz yüz seksen dokuz yılında HCV'nin kronik hepatit etkeni olarak tanımlanmasından sonra (18) liken planus ve HCV birlikteliği ile ilgili çok sayıda yayın yapılmıştır.

Liken planusun HCV ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarda bu ilişkinin coğrafik dağılıma göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Fransa'da liken planusu olan hastaların %4'ünde, Japonya'da %62'sinde HCV pozitifliği bildirilmiştir (19). İtalya'da HCV pozitif hastalarda oral liken planus (OLP) ile ilgili yapılan bir çalışmada OLP görülme sıklığının HLA-DR6 ile yakın ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu makalenin tartışmasında coğrafik dağılım farklılığının genetik farklılıklardan kaynaklanabileceği yorumu yapılmıştır (20).

Liken planusun HCV ile enfekte hastalarda en sık görülen tipi OLP'dir. Bir çalışmada OLP'si olan hastaların %27'sinde HCV pozitifliği saptanmıştır (21). Ayrıca eroziv oral liken planus vakalarında non-erozivlere göre HCV pozitifliği oranları çok daha yüksek bulunmuştur (21).

HCV ile liken planus arasındaki ilişkinin patogenetik mekanizması tam olarak açıklanamamış değildir. Hepatit C virusu enfeksiyonu ile ilişkili viral faktörler araştırılmış ancak liken planus ile HCV viral yükü ya da HCV genotipi arasında ilişki saptanmamıştır (22-28). Bunun yanında HCV pozitif ve negatif liken planus vakalarında hastalık seyri açısından fark saptanmamıştır(15). Oral liken planusu olan hastalarda lezyon bölgesinden alınan biyopsi örneklerinde ve tükürüklerinde PCR ile HCV virusu saptanmış olması virusun direk etkisini veya virus antijenlerine karşı gelişen immün cevaba bağlı olduğunu düşündürmektedir (21). HCV pozitif OLP'li hastaların lezyon bölgesinden alınan biopsi örnekleri ayrıca bu bölgede HCV spesifik T lenfositlerin yoğun olarak bulunduğunu göstermiştir (29). Buna karşın bazı çalışmalar oluşan lezyonun virusun kendisine veya lezyon içindeki virus antijenlerine karşı gelişen immün yanıtı bağlı olmaktan çok, kronik enfeksiyon sonucu immün sistemde oluşan uzun süreli uyarının zamanla patolojik sonuçlara neden olacak şekilde değişikliğe uğramasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (26, 27). Oral liken planusda olduğu kadar birlikteliği sık tanımlanmasa da kutanöz liken planus da HCV'li hastalarda sık

olarak görülmektedir. Lazaro ve arkadaşları kutanöz liken planus lezyonlarından alınan biyopsilerde enfekte keratinositler içerisinde HCV virüsünü göstermişlerdir (30). Ancak kutanöz liken planusda biyopsi örneklerinde virus varlığının gösterilemediği çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda oluşan liken planus lezyonları kronik enfeksiyona bağlı ortaya çıkan patolojik immun cevaba bağlanmıştır (31).

Yapılan bazı çalışmalarla HCV'ye bağlı gelişen oral liken planus vakalarının immuno-histokimyasal olarak HCV'ye bağlı olmayan OLP vakalarına göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Bu konuda Mega ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda OLP'yi 3 alt tipe ayırmışlardır (32). Bunlar; OLP-HCV (HCV ile ilişkili OLP), OLCSR (oral liken-contact sensitivity reaction), ve IOLP (idiopatik oral liken planus) (Tablo 3) olup histolojik olarak benzer yapıdadırlar. Ancak immuno-histokimyasal olarak incelendiğinde bazı farklılıklar saptanmıştır. Her üç tipte de lamina propriada CD4+ hücre dağılımı benzer bulunmasına karşın, OLCSR'de konnektif dokuda CD4+ hücre infiltrasyonunun daha yoğun olduğu görülmüştür. CD4+ hücrelerin aksine CD8+ hücrelerin lamina propriada dağılımı OLP-HCV'de IOLP'ye göre belirgin olarak daha yoğun bulunmuş, konnektif dokudaki CD8+ hücre dağılımının ise IOLP de daha fazla olduğu görülmüştür. Bunun yanında bazı araştırmacılar OLP-HCV'de sadece lenfositlerin değil, antijen sunumunda önemli role sahip olan langerhans hücrelerinin de sayı ve aktivitelevlerinin arttığını göstermişlerdir (33, 34).

Hepatit C enfeksiyonu ile liken planus arasındaki ilişkinin patogenetik temelini araştıran çalışmalarda liken planusun HCV ve herpes virus enfeksiyonları gibi tip I interferon ilişkili has-

**Tablo 3.** Oral liken planusun immuno-histokimyasal olarak belirlenmiş üç tipi (32)

HCV enfeksiyonu ile ilişkili OLP (OLP-HCV)
Kontakt reaksiyonu ile ilişkili OLP (OLCSR)
İdiopatik OLP (IOLP)

## KAYNAKLAR

1. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998; 47: 1-39.
2. Hepatitis C-global prevalence (update). Wkly Epidemiol Rec 1999; 74: 425-27.
3. Cacoub P, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 47-56.

talıklar olduğu, bu nedenle HCV enfeksiyonu ve melanaoma gibi tedavisinde interferon  $\alpha$  kullanılan hastalıklarda tedavi sırasında liken planusun ortaya çıkabildiği veya var olan lezyonların kötüleşebildiği bildirilmiştir (35, 36). Tip I interferonların (İnterferon  $\alpha/\beta$ ) CXCR3 ligantları olan CXCL9, CXCL10 ve CXCL11'in ekspresyonunu arttırdığı, bu artışın Th1 üzerinden sitotoksik T lenfositlerin ciltteki lezyon bölgesinde toplanmasına neden olduğu gösterilmiştir (37-39).

Hepatit C'ye bağlı oral liken planusun klinik olarak en önemli özelliklerinden biri malign transformasyon gösterebilmesidir. Özellikle dilin arka kısmında oluşan eroziv, atrofik ya da plak şeklinde ortaya çıkan OLP vakalarında malignensi riski fazladır (40). Oral liken planuslu hastalarda ağız içi squamöz hücreli kanser gelişim sıklığı %0,5 olarak bildirilmiş olup, oral liken planuslu bir hastada 3 yıllık takipte squamöz hücreli kanser gelişme riski %1 olarak hesaplanmıştır (15). Kutanöz liken planus vakalarında ise malignensi gelişim riskinde belirgin artış saptanmamıştır. Bunun yanında liken planus saptanmasının diğer organ sistemlerinde artmış malignensi riski ile ilişkisi olmadığı görülmüştür (15). Liken planusun interferon tedavisi ile ilişkisine dair vaka takdimlerinde tedavi sırasında liken planus vakalarında düzelme, daha önce var olan lezyonlarda kötüleşme veya daha önce liken planus tanımlanmamış hastalarda liken planusun ortaya çıkması gibi sonuçlar bildirilmektedir (41-47).

Liken planus, kronik seyri ve sık tekrar edebilme özelliği nedeni ile tedavisi zor bir hastalıktır.

Liken planusun tedavisinde hastalığın lokalizasyonuna ve yayılımına göre sistemik, lokal veya intralezyonel steroid uygulamaları önerilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin ciltteki liken planus lezyonlarında etkili olabileceği ancak oral lezyonlara etkili olmadığı gösterilmiştir. Oral lezyonlar için ise en etkili tedavi lokal uygulanabilen steroid preparatları gibi görülmektedir (15).

Cevap vermeyen vakalarda etkinliği tam olarak kanıtlanmamış olmasına karşın immunsupresif ilaçlar denenebilmektedir (15).

4. Cacoub P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204-12.
5. Pascual M, et al. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162: 569-70.
6. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2467-78.
7. Zignego AL, et al. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 2-17.
8. Salonen L, Axell T, Hellden L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 170-76.
9. McKay M. Vulvar dermatoses. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 614-29.
10. Mann MS, Kaufman RH. Erosive lichen planus of the vulva. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 605-13.
11. Neumann R, Dutt CJ, Foster CS. Immunohistopathologic features and therapy of conjunctival lichen planus. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 494-500.
12. Eisen D. The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1379-82.
13. Wenzel J, et al. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 672-78.
14. Nagao Y, Sata M. Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1101-13.
15. Ghittoni S, et al. Therapeutic contribution of pyridoxine pyrrolidine-carboxylate. (Notes on antiseborrheic treatment). *Ital Gen Rev Dermatol* 1978; 15: 39-61.
16. Thornhill MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 174-7.
17. Rebora A, et al. Erosive lichen planus and cirrhotic hepatitis. *Ital Gen Rev Dermatol* 1978; 15: 123-31.
18. Choo QL, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
19. Al Robaee AA, Al Zolibani AA. Oral lichen planus and hepatitis C virus: is there real association? *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2006; 15: 14-19.
20. Carrozzo M, et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2001; 144: 803-8.
21. Nagao Y, Kameyama T, Sata M. Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 850.
22. Simmonds P, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19: 1321-24.
23. Okamoto H, et al. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 1992; 73 ( Pt 3): 673-9.
24. Tanaka T, et al. Significance of specific antibody assay for genotyping of hepatitis C virus. *Hepatology* 1994; 19: 1347-53.
25. Pawlotsky JM, et al. Lichen planus and hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis: evaluation of HCV genotypes. *Br J Dermatol* 1995; 133: 666-7.
26. Nagao Y, et al. Quantitative analysis of HCV RNA and genotype in patients with chronic hepatitis C accompanied by oral lichen planus. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 495-8.
27. Lodi G, et al. HCV genotypes in Italian patients with HCV-related oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 381-4.
28. Sanchez-Perez J, et al. Lichen planus and hepatitis C virus infection: a clinical and virologic study. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 305-6.
29. Pilli M, et al. Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatology* 2002; 36: 1446-52.
30. Lazaro P, et al. Detection of hepatitis C virus RNA and core protein in keratinocytes from patients with cutaneous lichen planus and chronic hepatitis C. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 798-803.
31. Harman M, et al. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1118-9.
32. Mega H, Jiang WW, Takagi M. Immunohistochemical study of oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection, oral lichenoid contact sensitivity reaction and idiopathic oral lichen planus. *Oral Dis* 2001; 7: 296-305.
33. Kirby AC, et al. Immunohistochemical and serological comparison of idiopathic and hepatitis C virus-associated forms of oral lichen planus. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 853-62.
34. Laine J, et al. Immunocompetent cells in amalgam-associated oral lichenoid contact lesions. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 117-121.
35. Pinto JM, Marques MS, Correia TE. Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 193-5.
36. Herrera Saval A, Camacho Martinez F. Lichen planus induced by interferon-alpha-2B therapy in a patient with cutaneous malignant melanoma. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 395.
37. Wenzel J, et al. Scarring skin lesions of discoid lupus erythematosus are characterized by high numbers of skin-homing cytotoxic lymphocytes associated with strong expression of the type I interferon-induced protein MxA. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1011-5.
38. Wenzel J, et al. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Pathol* 2005; 205: 435-42.
39. Meller S, et al. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1504-16.
40. Lo Muzio L, et al. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol* 1998; 34: 239-46.
41. Doutre MS, et al. Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen under interferon alfa therapy. *Dermatology* 1992; 184: 229.
42. Boccia S, et al. Lichen planus and interferon therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 1993; 105: 1921-2.
43. Barreca T, et al. Lichen planus induced by interferon-alpha-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 367-8.
44. Nagao Y, et al. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 1171-4.
45. Schlesinger TE, et al. Oral erosive lichen planus with epidermolytic hyperkeratosis during interferon alfa-2b therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 1023-5.
46. Dalekos GN, et al. A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 933-9.
47. Protzer U, et al. Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993; 104: 903-5.