

PEGİLE İNTERFERON ALFANIN İNDÜKLEDİĞİ DUDAK VE BUKKAL MUKOZADA OLUŞAN ÜLSERATİF ORAL LİKEN PLANUS*

Nevin İNCE¹, Aslı ŞENOL², Ali İhsan GÜLEÇ³, Mehmet Faruk GEYİK¹

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

²Neşehir Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, NEVŞEHİR

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

ÖZET

Kronik hepatit C (KHC) tanısıyla pegile interferon alfa (PEG IFN-alfa) tedavisi başlanan 55 yaşında erkek hasta, tedavisinin 42. haftasında alt dudakta ve oral mukozada ülser lezyon gelişmesi nedeniyle kliniğimize başvurmuştur. Lezyonlardan alınan biyopsi sonucunda ülseratif oral liken planus (OLP) saptanmıştır. OLP, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, deri ve mukoz membranları tutabilen bir hastalıktır. İnterferon tedavisi sonucu alevlenen veya yeni ortaya çıkan OLP vakaları literatürde bildirilmiştir. PEG IFN-alfa'ya bağlı oral mukoza lezyonları ile birlikte dudakta da ülseratif liken planus gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: dudak, kronik hepatit C, pegile interferon-alfa, ülseratif oral liken planus

SUMMARY

Pegylated Interferon Alpha-Induced Ulcerative Oral Lichen Planus That Formed on the Buccal Mucosa and Lip

A 55 year-old male patient was referred to our outpatient clinic with ulcerative lesions on her lower lip and oral mucosa in 42th week of pegylated interferon alpha (PEG IFN-alpha) treatment for chronic hepatitis C. Ulcerative oral lichen planus (OLP) was diagnosed with the biopsy obtained from the lesions. OLP cases, that result, recur or exacerbate as a result of interferon therapy, have been presented in literature. It should be taken into account that ulcerative lichen planus on lips may also develop in addition to oral mucosal lesions caused by PEG IFN-alpha.

Keywords: chronic hepatitis C, lips, pegylated interferon-alpha, ulcerative oral lichen planus

GİRİŞ

Flaviviridae ailesinden olan Hepatit C virüsünün (HCV), dünyada yaklaşık olarak 170 milyon kişiyi infekte ettiği bildirilmiştir⁽¹⁾. HCV; kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinomanın en önemli nedenlerinden biridir⁽¹⁴⁾. Hepatit C tedavisinde kullanılan pegile interferonlar, immün modülatör, antiviral ve antiproliferatif etkili ajanlardır. Pegile interferon alfanın (PEG IFN-alfa) kemik iliği baskılanması, grip benzeri belirtiler ve otoimmün etkilerinin yanısıra mukozal ve dermal yan etkileri de

vardır⁽⁵⁾. Bu yazıda kronik hepatit C (KHC) tanısıyla PEG IFN-alfa tedavisi alan bir hastada ortaya çıkan ülseratif oral liken planus (OLP) olgusu sunulmuştur.

OLGU

HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı nedeniyle üç yıldır takip edilen elli beş yaşında erkek hasta, enfeksiyon hastalıkları kliniğine başvurmuştur. Hastanın özgeçmişinde hepatit C dışında bilinen herhangi bir kronik hastalığı

İletişim adresi: Nevin İnce, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE
Tel: (0380) 542 13 90, GSM: (0505) 350 58 39
e-posta: drnevince@hotmail.com

Alındığı tarih: 06.03.2014, Yayına kabul: 10.07.2014

*XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur. Poster No.PS04-03 (12-15 Nisan 2012, Antalya)

bulunmamaktadır. Fizik muayenesinde sağ üst kadranda palpasyonla hassasiyeti mevcut olup, diğer sistem bulguları normal bulunmuştur. Vücudunda deri ve mukozalarında herhangi bir lezyonu saptanmamıştır. Yapılan laboratuvar incelemelerinde aspartat aminotransferaz (AST): 139 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 124 U/L olması dışında hemogram, tiroid fonksiyon testleri ve diğer biyokimyasal değerleri normal sınırlar içinde bulunmuştur. Anti HCV pozitif, HCV RNA PCR: 868,000 IU/ml, genotip 1b olarak bulunması üzerine kronik hepatit C tedavisi amacıyla haftada bir kez subkutan 180 µg PEG IFN alfa 2a ve oral 1000 mg/gün ribavirin başlanmıştır. Öncesinde dermatolojik bir yakınması olmayan hastanın tedavisinin 42. haftasında alt dudakta ülserasyon gelişmiştir (Şekil 1a). Dermatoloji bölümü tarafından değerlendirilen hastaya topikal steroid başlanmıştır. Tedavi sıra-

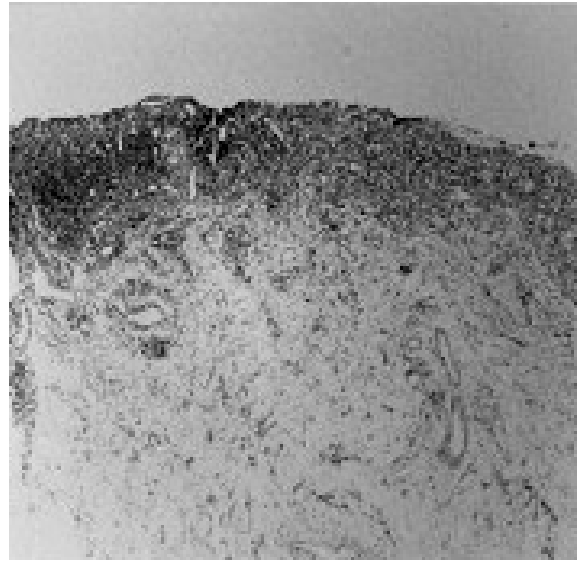


Şekil 1a. Alt dudakta gelişen ülseratif liken planus görünümü.



Şekil 1b. Sağ bukkal mukozada gelişen beyaz retiküler yama görümlü lezyon.

sında sağ molar dişler hizasında bukkal mukozada 0.5 cm çapında beyaz retiküler yama görümlü yeni gelişen lezyon izlenmiştir (Şekil 1b). Alt dudaktaki lezyon genişleyerek beyaz retiküler sınır gösteren 2 cm çapında hemorajik krutluk plak halini almıştır. Alt dudak ve bukkal mukozadan biyopsi alınarak histopatolojik inceleme yapılmıştır. Alınan dokunun histopatolojik incelemesinde akantotik çok katlı yassı epitel, dermiste bant şeklinde yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu ve bazal tabakaya yakın spongiosoz alanlar görülmüştür (Şekil 2). Patoloji sonucu ülseratif liken planus olarak raporlanmıştır. Topikal kortikosteroid ve oral hidroklorokin sülfat 400 mg/gün başlanmıştır. Takiplerinde dudak ve mukozadaki lezyonları gerileyerek ülseratif görünüm kaybolmuştur. KHC tanısıyla aldığı PEG IFN-alfa ve ribavirin tedavisi 48. haftaya tamamlanmış, tedavi sonunda bakılan HCV RNA PCR sonucu negatif olarak bulunmuştur. PEG IFN-alfa tedavisi tamamlandıktan sonraki takiplerinde yeni lezyon oluşumu saptanmamıştır.



Şekil 2. Lezyondan alınan biyopsi örneğinin mikroskopik görünümü.

TARTIŞMA

İnterferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyle geliştirilen pegile interferonlar, kronik hepatit C (KHC) tedavisinde ribavirin ve yeni antiviral ilaçlarla birlikte kullanılan ajanlar-

dır. Pegilasyon yoluyla elde edilen peginterferonun yarılanma ömrü uzar, renal atılımı azalır ve biyoyararlanımı artar. Haftada bir kez uygulama kolaylığı klasik interferona göre diğer avantajlı özelliklerindedir⁽²⁰⁾. Pegile interferonların lokal cilt reaksiyonları, vücutta döküntü, pitriazis rosea ve psöriazis alevlenmesi gibi çeşitli dermatolojik yan etkileri bildirilmiştir^(10,13).

Liken planus, deri ve mukoz membranları tutan, sitotoksik CD8⁺ T hücre bağımlı otoimmün, kronik ve sık tekrarlanma özelliği olan bir hastalıktır⁽¹⁹⁾. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte hücrel immünitenin rol oynadığı belirtilmiştir⁽¹¹⁾. Mukozal liken planusun en sık görülen formu OLP'dir. Deri lezyonları ile birlikte veya tek başına görülebilir. Ağız içinde en sık bukkal mukoza olmak üzere, dil, ağız tavanı ve gingivalarda da ortaya çıkabilir. Dudakta izole liken planus nadir görülmekle beraber literatürde bildirilen olgular vardır^(7,12,17).

Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte Carozza ve ark.⁽²⁾ tarafından KHC ve OLP arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. HCV ve OLP ilişkisinin analiz edildiği bir derlemede, HCV ile enfekte hastalarda OLP prevalansı % 1.6-20 arasında bulunmuştur⁽³⁾.

İnterferon tedavisinin, immün aracılı dermatolojik yan etkilere, özellikle HCV'li hastalarda liken planus oluşumuna neden olabileceği gösterilmiştir⁽⁴⁾. İnterferon ile OLP arasındaki ilişkinin incelendiği raporlara bakıldığında interferon tedavisi alan bazı hastalarda OLP gelişimi ya da mevcut liken planus lezyonlarında alevlenmeler bildirilmiştir^(9,16,18). Bu olguların bir kısmında başlangıçta hafif formda olan liken planus lezyonlarının alevlenme sonrası interferon kesilerek takip edildiğinde iyileşme görüldüğü raporlanmıştır. Benzer şekilde Grossman ve ark.⁽⁸⁾ da KHC ve OLP olan üç hastaya interferon tedavisi başladıktan sonra lezyonlarda alevlenme görüldüğünü ve tedavi bittiğinde gerilediğini bildirmişlerdir.

Ortaya çıkan OLP lezyonları çoğunlukla bukkal mukoza, dil sırtı yerleşimli ya da ağız içinde bir kaç odakta birlikte görülmektedir^(8,9,16,18). Dudak yerleşimli liken planus OLP'a göre daha az sıklıkla saptanmaktadır. İnterferon tedavisi sırasında izole alt dudakta gelişen liken planus olgusu 1999'da Erbağcı tarafından bildirilmiş ve

interferon tedavisi kesildikten sonra lezyon iyileşmiştir⁽⁶⁾.

Li ve ark.⁽¹⁵⁾ 2014'te, KHC nedeniyle PEG IFN-alfa kullanan 152 hastada interferon tedavisine bağlı olarak gelişen dermatolojik yan etkilerin incelendiği bir çalışma bildirmişlerdir. Çalışmalarında bir çok yan etki ile beraber olgumuza çok benzer şekilde bir hastada (% 0.7) pegile interferon tedavisinin beşinci ayında hem alt dudak hem de bukkal mukozada ortaya çıkan ülseratif liken planus lezyonları tanımlanmıştır.

Olgumuzda da PEG IFN-alfa tedavisinin 42. haftasında liken planusun nadir yerleşim yerlerinden olan dudakta ve sonrasında bukkal mukozada ülseratif liken planus gelişmiştir. İnterferon tedavisine devam edilerek topikal steroid ve hidroklorokin tedavisi ile lezyonlarında iyileşme görülmüştür. KHC tedavisi sonunda ve takip eden kontrollerinde yeni lezyonlar saptanmamıştır.

KHC ile OLP birlikteliği sık olmasa da görülebilen bir durumdur. Tedavi öncesinde var olan liken planus lezyonlarının interferon tedavisiyle alevlendiği ya da önceden dermatolojik bulguları olmayan bir hastada yeni lezyonların ortaya çıktığı literatürde bildirilmiştir^(8,15,16).

Bu olgu KHC'de PEG IFN-alfa tedavisine bağlı gelişen bukkal mukozada ülseratif OLP ile daha az sıklıkta bildirilmiş olan dudakta ülseratif liken planus gelişebileceğine dikkati çekmek ve literatüre katkı sağlamak amacıyla sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C, *Virol J* 2012;2;9:57.
2. Carrozzo M, Brancatello F, Dametto E et al. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is geographical heterogeneity related to HLA-DR6? *J Oral Pathol Med* 2005;34(4):204-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2005.00303.x>
3. Chainani-Wu N, Lozada-Nur F, Terrault N. Hepatitis C virus and lichen planus: a review, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98(2):171-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.11.010>

4. Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervo EK, Hatzis J, Tsianos EV. A prospective evaluation of dermatological side effects during alpha interferon therapy for chronic viral hepatitis, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(11):933-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00042737-199811000-00006>
5. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C, *Hepatology* 1997;26(3 Suppl 1):S112-21. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510260720>
6. Erbağcı Z. HCV enfeksiyonunun interferonla tedavisi sırasında ülserleşen lokalize liken planus, *TURKDERM* 1999;33(1):53-4.
7. Gencoglan G, İnandır İ, Sahin O, Gunduz K. Imiquimod 5 % cream for isolated lichen planus of the lip, *J Dermatolog Treat* 2011;22(1):55-9. <http://dx.doi.org/10.3109/09546630903456367>
8. Grossmann Sde M, Teixeira R, de Aguiar MC, do Carmo MA. Exacerbation of oral lichen planus lesions during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(7):702-6. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f1cc5d>
9. Guijarro Guijarro B, López Sánchez AF, Hernández Vallejo G. Presence of lichen planus during a course of interferon alpha-2a therapy for a viral chronic C hepatitis, *Med Oral* 2001;6(5):358-63.
10. Guner R, Keske S, Hasanoglu I, Tasyaran M. Pityriasis rosea associated with pegylated interferon alpha and ribavirin treatment in a patient with chronic hepatitis C, *Balkan Med J* 2013;30(2): 253-4. <http://dx.doi.org/10.5152/balkanmedj.2012.109>
11. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation, *J Oral Sci* 2007;49(2):89-106. <http://dx.doi.org/10.2334/josnusd.49.89>
12. Itin PH, Schiller P, Gilli L, Buechner SA. Isolated lichen planus of the lip, *Br J Dermatol* 1995;132(6): 1000-2. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb16963.x>
13. Kartal ED, Colak H, Ozgunes I, Usluer G. Exacerbation of psoriasis due to peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment of chronic active hepatitis C, *Chemotherapy* 2005;51(2-3):167-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000085626>
14. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C, *Liver Int* 2009;29(Suppl 1):S74-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x>
15. Li Z, Zhang Y, An J, Feng Y, Deng H, Xiao S, Ji F. Predictive factors for adverse dermatological events during pegylated/interferon alpha and ribavirin treatment for hepatitis C, *J Clin Virol* 2014;60(3):190-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.04.012>
16. Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C, *Int J Mol Med* 2005;15(2):237-41.
17. Petrucci M, De Benedittis M, Pastore L, Pannone G, Grassi FR, Serpico R. Isolated lichen planus of the lip, *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20(3): 631-5.
18. Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, Holtermüller KH. Exacerbation of lichen planus during interferon alpha-2a therapy for chronic active hepatitis C, *Gastroenterology* 1993;104(3): 903-5.
19. Wenzel J, Scheler M, Proelss J, Bieber T, Tüting T. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus, *J Cutan Pathol* 2006;33(10): 672-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00527.x>
20. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C, *N Engl J Med* 2000;343(23):1666-72. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200012073432301>