



İlgen Ertam,
Sibel Alper,
İdil Ünal,
Derya Aytimur,
Zeki Karasu*,
Aycan Özden Sezgin

Karaciğer Transplantasyonu Hastalarında Deri Bulgularının Transplantasyon Süresi ile İlişkisi

The Association Between Skin Findings and Transplantation Period in Liver Transplant Recipients

Özet

Amaç: Karaciğer transplantasyon hastalarında çeşitli deri bulguları izlenmektedir. Burada, karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda deri hastalıklarının sıklığını ve bunun karaciğer hastalığı süresi ve nakil süresi ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya 197 hasta ve 50 kontrol dahil edildi. Her hastanın detaylı deri muayenesi yapılarak dermatolojik bulguları kaydedildi. Dermatolojik hastalıklar ile karaciğer hastalığının süresi ve nakil süresi arasında ilişki araştırıldı. İstatistiksel analizde, Ki-kare ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: Yüzdoksanyedi hastanın 142'si erkek ve 55'i kadın iken 50 kontrol hastasının 36'sı erkek ve 14'ü kadındı. Yaş ortalaması hastalarda 43.96 ± 13.16 , kontrol grubunda ise 42.12 ± 14.43 idi. Hastaların %65.8'inde transplantasyon nedeni Hepatit B virüsüne bağlı siroz idi. Hipertrikoz, kiraz anjiom, telenjektazi, seboreik dermatit, tinea pedis kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Karaciğer hastalığı süresi ile tinea pedis, skabies, psoriasis, jinekomasti, alopesi areata arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu.

Sonuç: Hipertrikoz, kiraz anjiom, telenjektazi, seboreik dermatit ve tinea pedisin çalışma grubumuzu oluşturan karaciğer transplant alıcılarında en sık görülen dermatolojik hastalıklar olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer transplantasyonu, deri, enfeksiyon, immunsupresyonu

Abstract

Objective: Different types of skin diseases can be seen in liver transplant recipients. Here, we aimed to investigate the frequency of skin diseases and it's correlation with the duration of liver disease and the transplantation period in liver transplant recipients.

Methods: One-hundred ninety seven patients and 50 controls were included in the study. Detailed skin examination was performed to the all patients and dermatological findings were recorded. Chi-square and Pearson correlation tests were used for statistical analyses.

Results: Of 197 patients, 142 were males and 55 females, of 50 controls, 36 were males and 14 females. The mean age of the patients was 43.96 ± 13.16 and the controls was 42.12 ± 14.43 . The transplantation reason was cirrhosis due to Hepatitis B-virus in 65.8% of the patients. Hypertrichosis, cherry angioma, telangiectasia, seborrheic dermatitis, tinea pedis were observed to be statistically significantly higher in the patients as compared to the control group. There were statistically significant correlation between the duration of liver disease and tinea pedis, scabies, psoriasis, gynecomastia, alopecia areata.

Conclusion: We found that hypertrichosis, cherry angioma, telangiectasia, seborrheic dermatitis and tinea pedis are the most frequently seen dermatological diseases in our liver transplant recipients study group.

Key words: Transplantation, skin, infection, immunosuppression

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

İlgen Ertam
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri
ve Zührevi Hastalıklar Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 390 38 31
E-posta: ilgen.ertam@ege.edu.tr
Geliş Tarihi/Submitted: 21.11.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 17.04.2012

VIII. Lütfü Tat Simpozyumu'nda poster bildirir olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2013 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatologijergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatologijergisi.com

Giriş

Karaciğer transplantasyon operasyonlarının başarısı arttıkça hastaların yaşam süreleri uzamakta bu da çeşitli deri lezyonlarının görülme sıklığını arttırmaktadır. Hastalar gerek kronik karaciğer hastalıkları, gerekse de immunsupresif tedavi görmeleri nedeniyle çeşitli dermatolojik hastalık bulgularına sahip olabilmektedirler. Bu dermatozlar arasında en önemlisi deri kanserleridir. Deri kanserleri immunsupresif hastalarda agresif seyredabilmekte ve erken metastaz yapabilmektedir. Bu nedenle erken tanılar önemlidir. Karaciğer transplant alıcılarında deri bulguları ile ilgili literatürler sınırlı sayıdadır. Bu araştırmalarda deri kanserleri diğer organ transplant alıcılarına göre daha düşük oranda bildirilmektedir (1, 2).

Transplantasyon nedeni ile immunsupresif tedavi gören hastalarda bakteriyel, viral, fungal deri enfeksiyonları da sıklıkla görülebilmektedir (1-3). Bu enfeksiyonlar immunsupresif hastalarda, tedaviye dirençli ve vücutta geniş alanları tutma eğilimindedir (4, 5). Transplant alıcılarında viral enfeksiyonlar arasında human papilloma virus (HPV), herpes virus (HHV) ve molluskum kontagiozum enfeksiyonlarına sıklıkla rastlandığı bildirilmektedir (6, 7). Literatürde, karaciğer transplant alıcılarında deri bulguları ile ilgili kontrol gruplu çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmada amaç, karaciğer transplant alıcılarında saptanan deri hastalıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması, lezyonların karaciğer hastalığı ve transplant süreleri ile olan ilişkisinin belirlenmesidir.

Yöntemler

Araştırmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji, Gastroenteroloji ve Organ nakli Merkezine başvuran hastalar dahil edildi. Etik kurul onayı alınan çalışmaya 197 hasta ve yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum yönünden benzerlik gösteren 50 sağlıklı kontrol hastası dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun detaylı fizik muayenesi yapıldı ve kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundan muayene için onayları alındı. Tüm şüpheli lezyonlardan biyopsi alındı. Klinik olarak mantar enfeksiyonu düşünülen hastalara direkt mikroskopik inceleme ve mikolojik kültür yapıldı.

Hastanın yaşı, transplantasyon ve karaciğer hastalığı süresi, organ hasarına neden olan hastalık, deri tipi, fotosensitivite ve immün supresif tedaviler kaydedildi. İstatistiksel analiz için ki-kare ve Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Araştırmaya alınan 197 hastanın 142'si erkek, 55'i kadındı. 50 kontrol hastasının 36'sı erkek, 14'ü kadındı. Ortalama yaş hasta grubunda 43.96±13.16, kontrol grubunda 42.12±14.43 idi. Fitzpatrick deri tipi-2 %35.6 ve Fitzpatrick deri tipi-3 %63.4 oranında saptanmıştır. Hastaların 62'sinde (%32.1) fotosensitivite saptanmıştır. Bu oran kontrol grubuna göre anlamlı yüksektir (p=0.000) (Tablo 1). Organ transplantasyon nedeni hastaların %65.8'inde hastada hepatit-B iken %9.3'ünde otoimmün hepatit idi (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kronik karaciğer hastalığı ortalama süresi 79±65.20 ay idi. Yüz kırk sekiz hastanın (%90.8) karaciğer hastalığı süresi ≥13 ay iken 11 hastanın (%6.7)

7-12 ay, 4 hastanın (%2.5) da 1-6 ay arasında değişmekteydi. Hastaların ortalama transplantasyon süresi 16.69±20.78 ay idi. Yüz yirmi yedi hastanın (%64.8) transplantasyon süresi 1-12 ay, 50 hastanın (%25.5) 13-48 ay arasında değişmekte iken 19 hastanın (%9.7) da ≥49 aydı.

Hastaların %55.8'i (n=110) takrolimus kullanmakta idi. Diğer kullanılan ilaçlar siklosporin (n=52, %26.4), sirolimus (n=16, %8.1), mikofenolat mofetil (n=19, %9.6) idi. İki immunsupresif ilacı birlikte kullanan hasta sayısı 31 (%12.5) idi. Deri bulguları ile kullanılan ilaç arasındaki korelasyona bakıldığında, sadece hipertrikoz ile siklosporin arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.000).

Karaciğer transplant hastalarında saptanan deri bulguları Tablo 3'te görülmektedir.

Bazal hücreli karsinom (BHK) bir (%0.5) ve Kaposi sarkom bir (%0.5) hastada saptandı.

Hipertrikoz (p=0.009), vasküler lezyon (kiraz anjiom ve telenjektazi) (p=0.024) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Verrü 16 (%8,1) hastada mevcut olup, kontrol grubuna (%4) göre yüksek idi (p=0.317).

Mantar enfeksiyonu, 64 hastada (%32.5) mevcut iken, kontrol grubunda 13 kişide (%26) saptandı. Onikomikoz %20.8,

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

		Hasta	Kontrol
n		197	50
Yaş		43.96±13.16	42.12±14.43
Kadın		55 (%27.9)	14 (%28)
Erkek		142 (%72.1)	36 (%72)
Deri tipi	1	0	1 (%2)
	2	68 (%35.6)	24 (%48)
	3	121 (%63.4)	25 (%50)
	4	2 (%1)	0
Fotosensitivite	(+)	62 (%32.1)	0
	(-)	131 (%67.9)	50 (%100)

Tablo 2. Karaciğer transplant alıcılarındaki karaciğer yetmezlik nedenleri

KC yetmezliği nedeni	n(%)
HBV	127 (65.8)
HDV	12 (6.2)
HCV	17 (8.8)
Hepatoselüler Karsinoma	3 (1.6)
Otoimmün hepatit	18 (9.3)
Wilson sirozu	9 (4.7)
Alkolik siroz	15 (7.7)
Primer biliyer siroz	4 (3.4)
Sklerozan Kolanjit	5 (4.4)

HBV: Hepatit B virus HCV: Hepatit C virus HDV: Hepatit D virus

Tablo 3. Karaciğer transplant alıcılarında deri bulguları

Hastalık	n	%
Hipertrikozis	24	12.2
Gingival hiperplazi	10	5.1
Akne	8	4.1
Deri atrofisi	4	2
Purpura	6	3
Sebase hiperplazi	11	5.6
Erizipel	2	1
Folikülit	24	12.2
Fungal enfeksiyon	64	32.5
Herpes enfeksiyonu	3	1.5
Zona zoster	3	1.5
Verrü	16	8.1
Aktinik keratoz	8	4.1
BHK	1	0.5
SHK	0	0
Melanoma	0	0
Kaposi sarkomu	1	0.5
Gale	2	1
Psoriasis	3	1.5
Vitiligo	2	1
Pruritus	13	6.6
Kserozis	17	8.6
Alopesi	2	1
Anjiom-telenjektazi	38	19.3
Palmar eritem	4	2
Seboreik dermatit	4	2
Oral aftöz stomatit	6	3
Kutanöz amiloidoz	2	1
Ekzema	5	2.5
Jinekomasti	3	1.5
İlaç reaksiyonu	2	1
Pitiriyazis likenoides kronika	1	0.5
Onikolizis	2	1

BHK: Bazal hücreli karsinom SHK: Skuamöz hücreli karsinom

versikolor %6.1, tinea pedis %4.6, tinea korporis %1 oranında idi. Mantar enfeksiyonu görülme sıklığı, karaciğer hastalığı süresi 13 ay ve üzerinde olanlarda (%32.4) ve transplantasyon süresi 1-12 ay olanlarda daha fazla (%31.5) idi.

Seboreik dermatit ise, hasta grubunda (n=4, %2) kontrol grubuna (n=4, %8) göre daha düşük oranda saptandı (p=0.033).

Tartışma

Organ transplant alıcılarında çeşitli prekanseröz, kanseröz ya da enfeksiyöz deri hastalıkları görülebilmektedir.

Hastalarda melanom ve melanom dışı deri kanserleri, viral, bakteriyel, mantar enfeksiyonları, kserozis ve immunsupresif ilaç reaksiyonlarına sıklıkla rastlanmaktadır (1, 8-11). İmmunsupresif tedavi nedeni ile deri kanserleri kolay metastaz yapabilmekte ve ölümcül olabilmektedir. Bu nedenle transplant alıcılarının periyodik deri muayenelerinin yapılması ve güneşten korunmaları önemlidir.

Deri kanseri görülme sıklığı farklı organ nakillerinde değişiklikler göstermektedir. Renal ve kardiyak transplant alıcılarında melanom dışı deri kanserlerinin arttığına dair yayınlar mevcuttur (1, 3, 9). Kardiyak transplant hastaları, diğer organ transplant alıcılarına göre daha yüksek oranda melanom dışı deri kanseri geliştirme riskine sahiptir (12, 13). Renal transplant alıcılarında, skuamöz hücreli karsinom (SHK), BHK'a göre daha sık rastlanmaktadır. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda, deri kanseri görülme sıklığı diğer organ nakli hastalarına göre daha düşüktür. Bunun nedeninin, karaciğerin daha az immunojenik bir organ olması ve bu nedenle de genellikle tekli immunsupresif ilaç kullanılması olduğu bildirilmiştir (14).

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda deri kanseri görülme sıklığı ile ilgili araştırmalar az sayıdadır. Araştırmalarda karaciğer transplantasyonu sonrası deri kanseri insidansı %2.2 ile %22.5 arasında değişmektedir (1, 15-18). Bazı araştırmalarda BHK daha sık olarak bildirilirken (1, 15-17, 19), bazılarında SHK yüksek oranda saptanmıştır (11, 17, 20). Araştırmamızda BHK görülme sıklığı %0,5 olarak bulunurken SHK ise saptanmamıştır. Bu oranlar literatürle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Herrero ve ark. melanom dışı deri kanseri için risk faktörlerini deri tipi ve güneşe fazla maruziyet olarak bildirmektedir (21). Araştırmamızda düşük oranda deri kanseri saptanması, hastalarımızın %64.8'inde transplant süresinin kısa olmasına (1-12 ay), monoterapi şeklindeki immunsupresif tedaviye (takrolimus %55.8) veya deri tipinin çoğunlukla (%63.4) Fitzpatrick 3 olmasına bağlanabilir. Son yıllarda tüm organ transplant hastalarında immunsupresif tedavi dozlarının azaltılması ile ilgili çalışmalar nedeniyle de bu hastalarda kanser görülme sıklığında azalma beklenebilir (2).

Organ transplant hastaları çeşitli enfeksiyonların gelişimine de yatkınlık göstermektedirler (22, 23). Renal transplant hastalarında yapılan bir çalışmada dermatofit enfeksiyonu sıklığı %42 olarak bildirilmiştir (24). Enfeksiyöz etkenler arasında mantar enfeksiyonları hasta grubumuzda (%32.5) kontrol grubuna göre yüksek oranda bulunmuştur. Mantar enfeksiyonları içinde ise, en sık onikomikoz (%20.8), pitiriyazis versikolor (%6.1) ve tinea pedis (%4.6) saptanmıştır. Mantar enfeksiyonu görülme sıklığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Bu durum, kontrol grubunun da hasta grubu ile aynı sosyoekonomik düzeyde kişilerden seçilmesi, yaşadığımız bölgede nem ve sıcaklığın yüksek olması nedeni ile mantar enfeksiyonlarının sık görülmesi ile ilgili olabilir. Mantar enfeksiyonlarının karaciğer hastalığı süresi 13 aydan uzun olanlarda daha fazla görülmesi genel durum bozukluğu nedeniyle hijyene önem verilmemesi ile ilişkili olabilir. Transplant süresi 1-12 ay arası olanlarda mantar enfeksiyonunun daha fazla görülmesi ise nakil sonrası immunsupresif dozlarının ilk aylarda daha yüksek olmasına bağlanmıştır.

Bir araştırmada karaciğer transplant hastalarında, enfeksiyon nedenleri arasında viral enfeksiyon %2, bakteriyel enfeksiyon %5 ve fungal enfeksiyon %19 olarak bulunmuştur (1). Verrü oranı ise %13 ile %24.4 arasında değişmektedir (1, 16). Verrü hastalarımızın %8,1'inde saptanmış ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ancak bilindiği gibi renal transplant hastalarında verrü görülme oranı daha yüksektir, multipl olma eğilimindedir ve tedaviye dirençlidir. Bu da immunsupresif tedavinin bu hastalarda daha yüksek dozda olması ile ilişkilidir.

Hastalarımızda, kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanan hipertrikoz siklosporin kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Anjiom ve telenjektaziler normal popülasyonda da sıklıkla görülmekle birlikte karaciğer transplant hastalarında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum, kullanılan ilaçlarla ilgili olabileceği gibi, karaciğer hastalığına bağlı metabolik değişikliklerle de ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda seboreik dermatit tedavisinde kalsinörin inhibitörleri ile ilgili çalışmalar bildirilmektedir (25). Seboreik dermatitin hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük oranda saptanması kullanılan immunsupresif tedavi (takrolimus) ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

Bu araştırmada, karaciğer transplant hastalarında zengin dermatolojik bulgular saptanmıştır. Hipertrikoz, kiraz anjiom, telenjektazi, seboreik dermatit ve tinea pedisin çalışma grubumuzu oluşturan karaciğer transplant alıcılarında en sık görülen dermatolojik hastalıklar olduğu görülmüştür. Özellikle mantar enfeksiyonunun yüksek oranda saptanması önemlidir. Çünkü bu enfeksiyonlar immunsupresif tedavi ile jeneralize olma eğilimindedir ve tedaviye direnç gösterebilirler. Bu nedenle hastaların periyodik olarak (6 ayda bir) dermatolojik bakılarının yapılması, gerekli tedavinin kısa sürede başlanması ve yeterli süre tedavi verilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Perera GK, Child FJ, Heaton N, et al. Skin lesions in adult liver transplant recipients: a study of 100 consecutive patients. *Br J Dermatol* 2006;154:868-72.
- Otley CC, Berg D, Ulrich C, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol* 2006;154:395-400.
- Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154:498-504.
- Bonatti H, Mendez J, Guerrero I, et al. Disseminated Bartonella infection following liver transplantation. *Transplant International* 2006;19:683-7.
- Zinner SH: Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490-4.
- Alper S, Kilinc I, Duman S, et al. Skin diseases in Turkish renal transplant recipients. *Int J Dermatol* 2005;44:939-41.
- Tan HH, Goh CL: Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:13-29.
- Otley CC, Pittelkow MR: Skin cancer in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2000;6:253-62.
- Le Mire L, Hollowood K, Gray D, et al. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154:472-7.
- Saigal S, Norris S, Muesan P, et al. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:482-7.
- Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84-91.
- de Graaf YG, Basdew VR, van Zwan-Kraal N, et al. The occurrence of residual or recurrent squamous cell carcinomas in organ transplant recipients after curettage and electrodesiccation. *Br J Dermatol* 2006;154:493-7.
- Jensen P, Hansen S, Møller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
- Wu JJ, Orenge IF: Squamous cell carcinoma in solid-organ transplantation. *Dermatol Online J* 2002;8:4.
- Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic and result data. *Transplantation* 1998;66:1193-200.
- Salard D, Parriaux N, Derancourt C, et al. Cutaneous complications following liver transplantation: epidemiologic and clinical study in 86 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1134-8.
- Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB: Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:939-44.
- Schmuth M, Vogel W, Weinlich G, et al. Cutaneous lesions as the presenting sign of acute graft-versus-host disease following liver transplantation. *British Association of Dermatologists* 1999;141:901-4.
- Xiol X, Guardiola J, Menendez S, et al. Risk factors of de novo neoplasia after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2001;11:971-5.
- Kelly DM, Emre S, Guy SR, et al. Liver transplant recipients are not at an increased risk for nonlymphoid solid organ tumours. *Cancer* 1998;83:1237-43.
- Herrero JI, España A, Quiroga J, et al. Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. *Liver Transpl* 2005;11:1100-6.
- Schmied E, Dufour JF, Euvrard S: Nontumoral dermatologic problems after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:331-9.
- Paterson DL, Gruttadauria S, Lauro A, et al. Spontaneous gram-negative cellulitis in a liver transplant recipient. *Infection* 2001;29:345-7.
- Virgili A, Zampino MR, La Malfa V, et al. Prevalence of superficial dermatomycoses in 73 renal transplant recipients. *Dermatology* 1999;199:31-4.
- Rallis E, Korfitis C, Gregoriou S, et al. Assigning new roles to topical tacrolimus. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1267-76.