

*Országos Bőr-Nemikórtani Intézet (igazgató: Horváth Attila dr., egyetemi tanár)¹,
Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Horváth Attila dr., egyetemi tanár)² és II. Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Tulassay Zsolt dr. egyetemi tanár)³*

Hepatitis C vírus fertőzéshez társult alopecia areata Alopecia areata associated with hepatitis C virus infection

PODÁNYI BEÁTA DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.², LENGYEL GABRIELLA DR.³,
HORVÁTH ATTILA DR.^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

SUMMARY

Az alopecia areata pathomechanizmusa számos új kutatási eredmény ellenére sem teljesen tisztázott. Az utóbbi évek tudományos eredményei egyre inkább az immunológiai folyamatok jelentőségét hangsúlyozzák a betegség kialakulásában. Szerzők három, alopecia areata miatt kezelt betegünk kórtörténetét ismertetik, akiknél a betegség hátterében hepatitis C vírus (HCV) fertőzést állapítottak meg. A HCV fertőzés krónikus, az egész szervezetet érintő betegség. A vírus nemcsak a májsejtekben, de a lymphocytákban, macrophagokban is replikálódva számos immunológiai folyamatot eredményez. Az így kialakuló kóros megnyilvánulások különböző bőrtünetek kialakulásához vezetnek. Alopecia areata a krónikus hepatitis C ritka bőrgyógyászati szövődeményként került észlelésre. A fejbőrből készült immunhisztológia, a betegség laboratóriumi paraméterei és a két betegség párhuzamos lefolyása mindhárom esetben a két folyamat összefüggésére utal.

The pathogenesis of alopecia areata is not clearly revealed, however the new scientific facts are suggesting the immunological pathogenic mechanism. The authors present three cases of alopecia areata with hepatitis C virus (HCV) infection. The HCV infection is a chronic, systemic disorder. The virus can replicate outside the liver, particularly in the blood mononuclear cells and lymphocytes, results different immun-mediated mechanisms and different skin diseases. The alopecia areata with chronic C hepatitis is a rare association. The clinical course, the changes in laboratory parameters and the immunohistochemistry examination of the skin were suggested of an association between these two disorders.

Kulcsszavak:

**hepatitis C vírus fertőzés - extrahepatikus
manifesztáció - immunológiai jelenségek -
alopecia areata**

Key words:

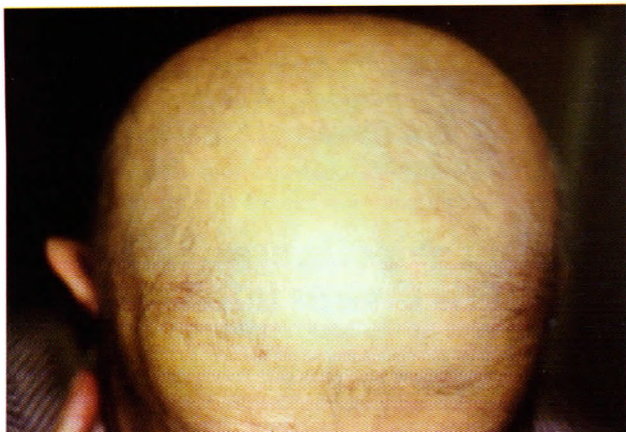
**hepatitis C virus infection - extrahepatic
manifestation - immunological symptoms -
alopecia areata**

Alopecia areata (AA) nem hegesedő, gyulladással, foltos hajhullással, mely teljes hajvesztésig képes progrediálni (alopecia totalis), vagy a testszőrzet elvesztésével alopecia universalis alakul ki. A kóros tényezők között genetikai adottságok, pszichés stressz, látens cink hiány, endokrin zavarok mellett a 90-es évek kutatásai az immunológiai folyamatok szerepét hangsúlyozzák. Az immunológiai tényezők szerepére utal a folyamat indulásakor észlelhető lymphocytás szöveti reakció, az egyes szerzők által észlelt T8/T4 arány eltérései, a sejtes immunválasz csökkenése, szöveti autoantitestek megjelenése, specifikus autoantitestek képződése (9, 17, 34). Az AA összefüggése atopiával és autoimmun betegségekkel (LE, vitiligo, anaemia perniciosa, autoimmun thyreoiditis) számos közleményből ismert (4, 9). Az általános népességben a betegség kialakulásának kockázata 0,1-0,2%. Előfordulását

tekintve a családi anamnézis pozitívítása különböző vizsgálatok alapján 10-50%, átlag 25%-ra tehető. A legtöbb eset sporadikus. Bár az örökletes immunológiai tényezők biztosan meghatározzák az egyén AA betegségre való hajlamát, a környezeti faktorok kétségtelenül befolyásolják az adottság megnyilvánulását. Vírusfertőzések olyan immunválaszt képesek beindítani a fertőzött sejttel szemben, mely folyamat autoimmunitásként nyilvánul meg (17). Három AA esetünkben ezt a hatást hepatitis C vírusfertőzés váltotta ki.

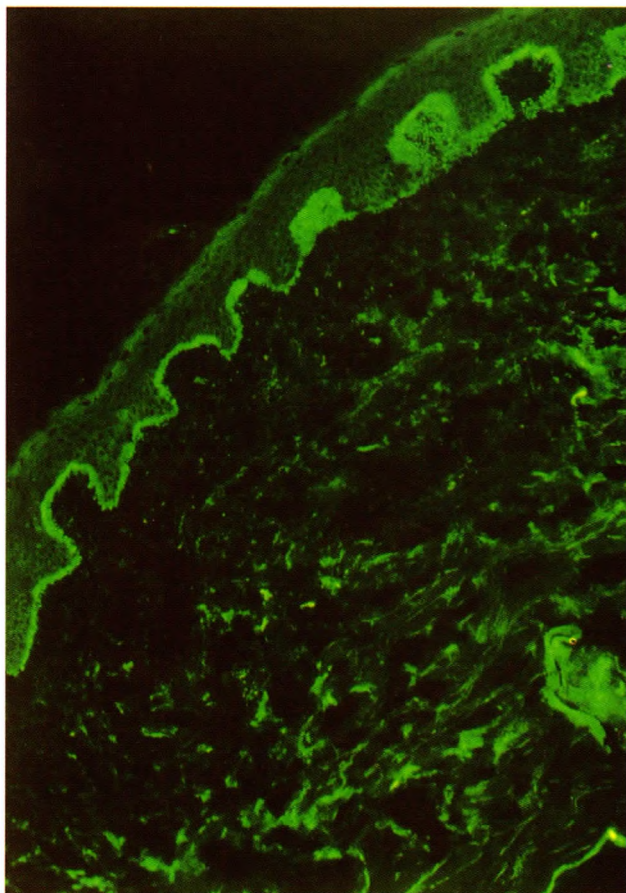
Esetismertetés

I. eset: 69 éves nő 1996 júliusában, hirtelen kezdődő, rövid idő alatt totálissá fokozódó AA miatt került vizsgálatra (1. ábra). Anamnesisében hypersplenemia miatt 1984-ben végzett splenectomia szerepelt. Kivizsgálása során belső gócot a szokásos rutinvizsgálatokkal nem



1. ábra

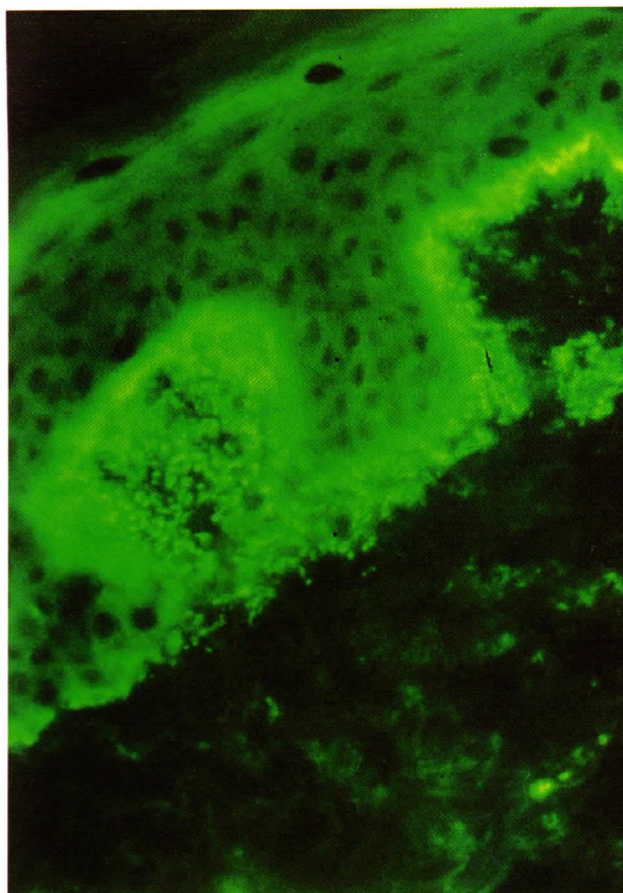
69 éves nőbetegnél az alopecia gyors progressziója rövid idő alatt totális hajvesztést eredményezett



2. ábra

Első betegünk fejbőréből készült biopsziás anyagban immunhisztokémiai vizsgálattal (FITC konjugált anti-human IgM) a basalis membran mentén csíkszerűen IgM pozitív granulomok fluoreszkálnak

találtunk, koponya röntgen, sella felvétel, szemfenék- és látótér-vizsgálat normális értékeket adott. Endokrinológiai eltérés nem volt, szérumban cink és réz értékeit a normális tartományban mértük. Rutin hematológiai vizsgálat vércépében kóros eltérést nem mutatott. Vérbiochemiájában a májenzimek kóros emelkedettségét találtuk: GOT/AST 100 U/l, GPT/ALT: 74 U/l, GGT: 94 U/l. Egyéb paramé-



3. ábra

A papillaris réteget kitöltő, illetve körbeölelő szemcsés IgM csapadék



4. ábra

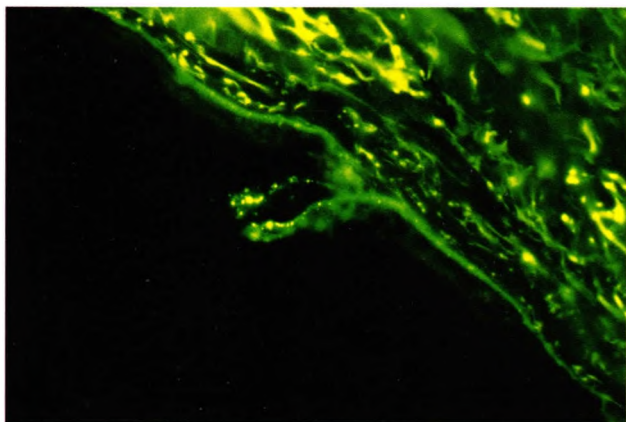
69 éves nőbeteg haja a kezelés hatására fél év alatt visszazőtt

terei, úgymint vesefunkciói, LDH, alkalikus foszfatase koleszterin és triglycerid szint normál értékeket mutatott. Immunológiai vizsgálatok gammaglobulin szaporulatot – 31% – immun elektroforézissel polyclonalis IgG 25,5% értéket adott. A/G = 0,76. Egyéb immunológiai vizsgálatok: RF: negatív, ENA, ANA, SSA/Ro, SSB/La negatív. Bencard PPD hyperergias reakciót adott, DNCB szenzibilizálás negatív eredménnyel zárult. A kóros májenzim értékeket háttérben HBsAg és anti HAV szerológia negatív, míg anti-HCV (ELISA) pozitivitást találtunk. A hepatitis C vírus fertőzés fennállásának

megerősítésére HCV-PCR tesztet végeztünk, mely szintén pozitív eredményt adott. HCV-RNA Quantiplex meghatározás közepes mértékű vírus replikációt mutatott: 2,426 MEQ/ml szérum (cut off: 0,2). A fejbőrből készült biopsziás anyagból végzett immunhisztokémiai vizsgálat eredménye: a bazális membrán mentén elvéve IgA, diffúzan IgM szemcsék láthatók, melyek vékony vonalat rajzolnak ki a dermoepidermális határon (2. és 3. ábra). A szőrtüszők alsó pólusa felett IgM pozitív cytoid testek mutatkoztak, melyek gyengén C3-al is festődnek. Kóros IgG csapadék nem észlelhető. Hepatológiai gondozásba vétel, májvédő diéta, silymarin és inosiplexum kezelés mellett májenzim értékei csökkentek, klinikailag is javult és fél év alatt haja visszanőtt (4. ábra).

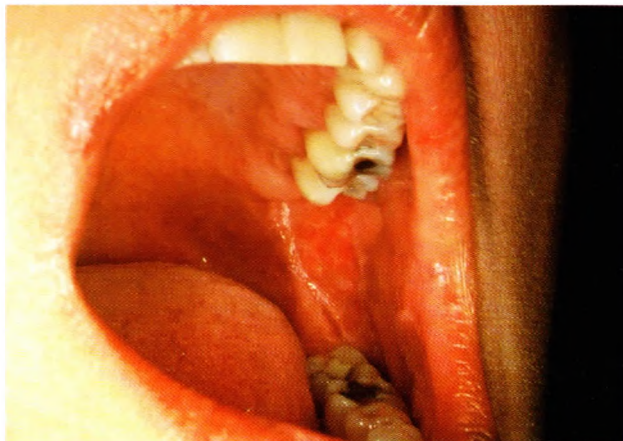
2. eset: 41 éves férfi AA-ja 1992-ben kezdődött. Anamnézisében 1988-ban végbélpolyp műtéten kívül említésre méltó betegség nem szerepelt. Ismételt kivizsgálások során enyhe, majd fokozódó májenzim emelkedést észleltek, melyhez egyre súlyosabb általános panaszok, fogyás, étvágytalanság, gyengeség társult. A betegség hátterének tisztázására 1997-ben került sor. Ekkor a 168-210 U/l GPT/ALT értékek mellett anti-HCV és HCV-RNA pozitivitást, Quantiplex meghatározása 5,045 MEQ/ml szérum, magas replikációs értéket igazolt. A folyamatot a szöveti antitestek közül ANA és anti-DNA pozitivitás, valamint alacsony szérum komplement szint kísérte. 4766/ul lymphocyta szám mellett CD4+ lymphocyta: 2113/ul, CD8+ sejt szám: 884/ul, CD4/CD8 arány: 2,39 kóros értéket mutatott. Ezek alapján 1997 novemberétől krónikus C hepatitis diagnózissal interferon kezelésben részesült heti 3x3 ME adagolásban. A beteg GPT/ALT értéke csak rövid, átmeneti időre csökkent 100 U/l szint alá, mellyel párhuzamosan hajhullása csökkent, átmeneti hajvisszanövés jelentkezett. Ribavirinnel (napi 1200 mg) kombinált kezelés mellett is csak átmeneti javulás mutatkozott mind a máj állapotában, mind az AA kiterjedésében.

3. eset: 43 éves nő hajhullása 1998 áprilisában kezdődött. Anamnézisében 1983-ban méhszájseb miatt konizáció, 1996-ban IUD felhelyezés szerepel. Rutin kivizsgálása során belső gócot nem találtunk, laboratóriumi vizsgálattal vérkép, süllyedés, vizelet, mellkas-átvilágítás kóros eltérést nem mutatott, viszont májenzim értékei mérsékelt emelkedést mutattak: GOT/AST 33, 8 U/l, GPT/ALT: 36,3 U/l (normál tartomány: 10-30 U/l). Intracutan tesztlése Bencard mikroba-antigénnel korai Candida reakciót mutatott, késői válasz negatív volt. HBsAg szerológia negatív, anti-HCV (ELISA) pozitív, verifikáció HCV-RNA-PCR tesztel szintén pozitív volt. Egyéb immunológiai vizsgálatok: ANA pozitív, RF negatív, kryoglobulin gyengén pozitív, komplement szintje igen alacsony értéket mutatott: 10 E/ml (norm. tartomány: 48-105). Immunelektroforezis eltérés nélkül. CD4+ sejt szám: 901/ul, CD8+: 572/ul, mindkettő alacsony. CD4/CD8 = 1,57. A hajas fejbőrrel végzett biopsziás anyag immunhisztokémiai vizsgálata a haj folliculus bazális membránja mentén elszórtan IgM és C3 granulomok jelenlétét mutatta. Kóros IgA, IgG csapadék nem észlelhető (5. ábra). Betegünk májvédő diéta, silymarin és inosiplexum



5. ábra

43 éves nő hajas fejbőrből készült biopsziás anyag immunhisztokémiai vizsgálata: a szőrtüsző basalis membránja mentén IgM granulomok festődnek



6. ábra

43 éves nő, interferon-alfa kezelésének 10. hónapjában lichen oris tünetei jelentkeztek a buccalis nyálkahártyán és az ajakpíron

kezelésben részesült. Májenzim értékei teljesen normalizálódtak és haja fokozatosan visszanőtt. Fél évvel később panaszai kiújultak, ismételt foltos hajhullás jelentkezett, májenzim értékei megemelkedtek. Az 1999-ben elvégzett májbiopszia enyhe aktivitású krónikus C hepatitisre jellemző képet mutatott. Ekkor monoterápiában interferon alfa2 kezelést indítottunk, mely mellett máj paraméterei és alopeciája is rendeződött fél év alatt. A 12 hónapra tervezett kezelés 10. hónapjában a buccalis nyálkahártyán és az ajakpíron lichen orisnak megfelelő típusos tünetek jelentek meg (6. ábra). A terápia elhagyását követően lokális corticosteroid ecsetelés mellett a lichenes erupciók fokozatosan, lassan regrediáltak. 2002 februárban klinikailag tünetmentes állapotban ANA pozitivitás és alacsony komplement (26 E/ml) szinten kívül más kóros eltérést nem találtunk. Utolsó kontrollvizsgálata 2004. júniusban történt, ekkor sem bőr, sem nyálkahártya tüneteket nem észleltünk. Laboratóriumi leletei eltérés nélkül, májenzim értékei is a normál tartományban helyezkednek el. Immunszerológiai paraméterei eltérést nem mutatnak, beleértve komplement értékeit is.

Megbeszélés

A hepatitis C vírus felfedezése óta számos közlemény foglalkozik a kórokozó természetével és az általa okozott betegségekkel. A májbetegség nemcsak a vírus közvetlen sejtkárosító hatásának a következménye, hanem jelentős szerepet játszanak azok az autoimmun folyamatok, melyeket a kórokozó a szervezetben indukál (15, 18, 26, 28, 29, 33). A fertőzés az egész szervezetet érinti, a vírus replikáció nemcsak a májsejtekben, hanem a lymphocytákban, makrofágokban is zajlik (2). Az immunológiai hatások számos extrahepatikus kóros folyamatot indíthatnak el. Ezek a betegségek felléphetnek:

1. Vírus antigén-antites komplex következményeként.
2. HCV fertőzés által kiváltott autoimmun folyamatok hatására (lymphocyta aktiváció, kóros MHC expresszió, fokozott cytokin termelés).
3. Közvetlen sejtkárosító vírus hatás és/vagy autoimmunitás együttes eredményeként.

Az esetek egy részében ezek az extrahepatikus megnyilvánulások uralják a klinikai képet, enyhe májérintettség-

gel, vagy anélkül. Az extrahepatikus kóros folyamatok számos szervet érinthetnek (15, 23, 24) és az irodalomban számtalan utalást találunk bőrbetegségek és HCV fertőzés kapcsolatára (1, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 15, 16, 18, 19, 24, 26, 30, 31, 32).

A specifikus kezelés szigorú indikációhoz kötött, a várható mellékhatások miatt bevezetése az általános állapot függvényében mérlegelendő. Első betegünk esetében idős kora és a hagyományos májvédő és diétás kezelés eredményessége miatt nem került sor a specifikus terápia alkalmazására (12, 22).

Férfi betegünknel az évek óta zajló folyamat abban a szakaszban került felismerésre mikor már a hepatitis előrehaladott állapotban volt és máj enzimei tartósan a normál érték négy-ötszörösén mozogtak. A bevezetett interferon alfa 2b kezelés mellett megindult a javulás, májállapota, erőnléte javult, hajhullása megállt. A beteg azonban nem reagált megfelelően a kezelésre, kombinált terápiára szorult, mely mellett az átmeneti javulást visszatérő rosszabbodások szakították meg. Sajnálatosan Európában és így hazánkban is a HCV fertőzéseket több mint 90%-ban a vírus 1b genotípusa okozza, amely biológiai sajátosságai miatt nagymértékben rezisztens a szokásos interferon-alfa, valamint a kombinált (interferon+ribavirin) kezelésre (14). A terápia eredményességét illető fordulatot az utóbbi időben bevezetett pegilált interferontól várhatunk (13). Ismertetett betegeinknél a vírus által indukál autoimmunitás szerepét feltételezzük. Ezt támasztják alá a talált immunológiai eltérések, az immunhisztokémiai vizsgálatok, melyek aktuális fertőzésre jellemző IgM csapadék jelenlétét mutatták.

Lim és mtsai (20) retrospektív vizsgálata 60 AA esetből a leggyakoribb betegség társulások között első helyen az atopiát észlelte, mely számos szerző korábbi megállapításával egyezik (4), harmadik helyen a hepatist talalta. A vírushepatitisek, különösen a C vírus immunológiai vonatkozásai kellő alátámasztást adják ennek a klinikai megfigyelésnek. Az összefüggés az atopiával az újabb kutatások eredményeiből egyértelműen következik, tekintettel arra, hogy a krónikus HCV fertőzésben a TH2 válasz dominál, IL-4, IL-10 citokin szekrécióval (25). Újabban Paoletti és mtsai 96 krónikus C hepatitisben szenvedő beteg prospektív vizsgálata során 12 betegnél észlelték bőrbetegség kialakulását, köztük 2 betegnél alopecia areatát (27). Külön kiemelendő harmadik betegünk kórtörténete, aki a bevezetett interferonra igen jól reagált, azonban a kezelés 10. hónapjában, úgy tűnik a terápia ismert mellékhatásaként lichen oris tünetei léptek fel jellegzetes enanthemákkal a buccalis nyálkahártyán és livid papulákkal az ajakpíron (21). Az így kialakult mellékhatás miatt a terápiát fel kellett függeszteni, azonban ez a két hónappal megrövidített kezelés is eredményesnek bizonyult, tartósan tünetmentessé vált.

Az immunológiai eltérések és az immunhisztokémiai kép mellett a máj állapotát követő klinikai tünetek alakulása alapján adott betegeinknél a két betegség összefüggését bizonyítottunk látjuk.

1. *Antinori, S. Esposito, R., Aliprandi, C. A.*: Erythema multiforme and hepatitis C. *Lancet* (1991) 337, 428.
2. *Basaras, M. de las Heras, B. Bengoechea, M. G. és mtsai*: Detection of hepatitis C virus RNA in serum and peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (1996) 15, 887-890.
3. *Brady, W. M.*: A hepatitis C diagnosztikájának és kezelésének ellentmondásai. *Orvostovábbképző Szemle* (1998) V/2, 71-77.
4. *Braun-Falco, O. Plewig, G. Wolff, H. H. Winkelmann, R. K.*: Alopecia areata pp. 778-783. in: (eds) *Dermatology* (1991) Springer-Verlag Berlin, Heidelberg.
5. *Cacoub P., Renou C., Rosenthal E. et al.*: Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* (2000) 79, 47-56.
6. *Cecchi, R., Giomi, A. Tuci, F. és mtsai*: Pytyriasis rubra pilaris, lichen planus, alopecia universalis and vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C. *Dermatology* (1994) 188, 239-240.
7. *Cordel N., Chosidow O., Frances C.*: Cutaneous disorders associated with hepatitis C virus infection. *Ann. Med. Interne* (2000) 151/1, 46-52.
8. *Cribier, B., Petiau, P. Keller, F.*: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. *Arch. Dermatol.* (1995) 131, 801-804.
9. *Dahl, M. V.*: Disorders of hair pp. 349-356. in: (eds) M. Orkin, Hl. Maibach, M.V. Dahl: *Dermatology* (1991) Appleton & Lange, Norwalk.
10. *Domingo, P. Ris, J. Martinez, E. és mtsai*: Erythema nodosum and hepatitis C. *Lancet* (1990) 336, 1377.
11. *Dupin, N. Chosidow, O. Lunel, F. és mtsai*: Essential mixed cryoglobulinemia (Comparativ study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus). *Arch. Dermatol.* (1995) 131, 1124-1127.
12. *Fehér J., Csomós G., Vereczkei A.*: Free radicals and the liver pp. 1-12. in: (ed) G. Csomós: *Role of Free Radical Reactions in Liver Diseases* (1992). Springer-Verlag Berlin, Heidelberg.
13. *Fehér J., Lengyel G.*: A krónikus C vírus hepatitis kezelése. *Orv. Hetil.* (2004) 145, 1065-1069.
14. *Gervai J., Czibula Á., Simon J., Kalmár T.*: Krónikus C-hepatitises betegekből izolált hepatitis C-vírus 1b protein kináz kötő régiójának szerkezeti analízise és ennek összefüggése az interferon kezelés eredményességével. *Orv. Hetil.* (2003) 144, 1179-1184.
15. *Gumber, S. C., Chopra, S.*: Hepatitis C: multifaceted disease (Review of extrahepatic manifestations). *Ann. Intern. Med.* (1995) 123, 615-620.
16. *Hamid, S., Cruz, P. D., Lee, W. M.*: Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: response to interferon alfa therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1998) 39, 278-280.
17. *Jackow, C. Pharm, D., Puffer, N. és mtsai.*: Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J. Am. Acad. Dermatol.* (1998) 38, 418-425.
18. *Kammer, A. R., Grabscheid, B., Cucchiari, M. és mtsai.*: Cellular immune response in hepatitis C: a new link to autoimmunity? *J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (1997) 3, 244.
19. *Kanazawa, K., Yaoita, H., Tsuda, F. és mtsai*: Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1996) 35, 195-198.
20. *Lim, H. S., Kim, Y. J., Ro, B. I.*: A clinical study for alopecia totalis and alopecia universalis. *Clinical Dermatology* 2000 (1996) abs. 568. pp. 173.
21. *Litt J. Z. (szerk.)*: *Drug Eruption Reference Manual* pp. 295-296. The Parthenon Publishing Group 2000, New York, London.
22. *Makara M.*: Májvédelem. *Gyógyszereink* (1998) 48, 20-24.
23. *Manns, M. P., Obermayer-Straub, P.*: Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology. *J. Viral. Hepat.* (1997) 4 Suppl. 2, 42-47.
24. *Marson, P.*: Le manifestazioni extra-epatiche dell'infezione da HCV. *Minerva Med.* (1995) 86, 305-314.
25. *Mondelli, M. U.*: cit. Pár A. Haladás a hepatitis C kutatásban és terápiában: nemzetközi konferencia Monte-Carlo, 1998. január 9-10. *Magyar Belorvosi Archivum* (1998) 1, 87-89.

26. Neri, S., Bruno, C. M., D'Angelo, G. és mtsai: Peripancreatic lymphadenopathy an extrahepatic immunological manifestations in chronic hepatitis C. Eur. J. Clin. Invest. (1996) 26, 665-667.
27. Paoletti V., Mammarella A., Basili S. et al.: Prevalence and clinical features of skin diseases in chronic HCV infection. A prospective study in 96 patients. Panminerva Medica (2002) 44/4, 349-352.
28. Pár A.: Krónikus C hepatitis: virológiai, immunológiai sajátosságok és a terápia kérdései. Orv. Hetil. (1997) 138/22, 1465-1476.
29. Pawlotsky, J. M., Ben-Yahia, M. Andre, Ch. és mtsai: Immunological disorders in C virus chronic activ hepatitis: a prospective case-control study. Hepatology (1994) 19, 841-848.
30. Pawlotsky, J. M., Dhumeaux, D. Bagot, M.: Hepatitis C virus in dermatology (a review) Arch. Dermatol. (1995) 131, 1185-1193.
31. Podányi B., Lengyel G., Hársing J. és mtsai: Krónikus C hepatitishez társult bőrbetegségek. Orv. Hetil. (1998) 139/44, 2633-2638.
32. Podányi B.: Extrahepaticus kórformák és bőrbetegségek hepatitis C vírusfertőzésben. Orvosképzés (2003) 79/1, 17-22.
33. Tran, A., Benzaken, S., Yang, G. és mtsai: Chronic hepatitis C and autoimmunity (good respons to immunosuppressive treatment). Dig. Dis. Sci. (1997) 42/4, 778-780.
34. Tobin, D. J., Hann, S-K., Song, M-S. és mtsai: Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. Arch. Dermatol. (1997) 133, 57-61.
35. Vincente, J., Vázquez, Doval, F. J., Civeira, P. et al.: Cutaneous manifestations in patients with hepatitis C infection. Clinical Dermatology 2000 Vancouver, 1996. Abstr. 461. pp. 155.

HAZAI HÍREK

Prof. Dr. Horváth Attila

a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika intézeti igazgatója, egyetemi tanára, az Országos Bőr-, Nemikórtani Intézet igazgatója, a Magyar Dermatológiai Társulat elnöke, kimagasló szakmai munkássága elismeréseként 2004. augusztus 16-án a *Magyar Köztársasági Érdemrend tisztikeresztje* kitüntetést vette át.

*A Magyar Dermatológiai Társulat nevében sok szeretettel gratulál
a Szerkesztőbizottság*