

Hepatit B aşısı sonrası gelişen morfea

Recep DURSUN, İnci MEVLİTOĞLU

Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Hepatit B aşısı sonrası enjeksiyon bölgelerinde morfea gelişen iki olgu sunulmaktadır. Olgulardan kadın olanı 25 yaşındaydı. Olgu, sağ kolunun dış kısmında sertleşme ve kahverengi lekelenme şikayetleri ile kliniğimize başvurmuştu. Anamnezinden olgunun kolundaki kalınlaşan bu bölgeden bir yıl önce 4 hafta ara ile iki kez hepatit B aşısı ile aşılandığı ve aşılamadan birkaç ay sonra enjeksiyon bölgelerinde kaşıntı, renk değişikliği ve sertleşmenin ortaya çıktığı, özellikle de yazın güneşte bu şikayetlerinin arttığı öğrenildi. 23 yaşında ve erkek olan diğer olgu ise sağ kolunun üst dış kısmında renk değişikliği, bölgesel sertleşme ve kıllarda dökülme şikayetleri ile polikliniğimize başvurmuştu. Hasta anamnezinde 8 ay önce birer ay ara ile iki kür hepatit B aşısı olduğunu ve aşı yapılan yerlerde 2 ay sonra yukarıda anlatılan şikayetlerin başladığını söyledi. Her iki olgudan da insizyonel biyopsi alındı. Histopatolojik inceleme sonuçları her iki olgu için de morfea ile uyumlu bulundu. Klinik olarak takip edilen hastalarda hastalığın seyrine göre kadın olan olguda plak ve yavaş ilerleyen tipte morfea ve erkek olan olguda da lineer ve hızlı ilerleyen tipte morfea tanısı konuldu. Her iki olguda da sistemik tutulum saptanmadı. Her iki hastaya da lokal ve/veya sistemik tedaviler başlandı.

Anahtar kelimeler: Morfea, Hepatit B aşısı

Selçuk Tıp Derg 2005; 21:83-87

SUMMARY

Morphea developing after hepatitis B vaccination

Two cases of morphea which developed after hepatitis B vaccination at the sides of injection were presented. One of these two patients was a 25 years old female. She referred to our clinic with complaints of brownish spots and hardening on external side of her right arm. In her history she said that she was given hepatitis-B vaccination a year ago, on the thickened parts of her arm, twice with 4 weeks interval. Itching, discoloration and hardening started on these regions 3-4 months later, especially increasing with exposure to sun. The other case was male and 23 years old. He referred to our clinic with complaints of discoloration, regional hardening, hair fall on the upper part of his right arm. He said that he was given two hepatitis B vaccination 8 months ago with 4 weeks interval. Two months after the inoculation he had the mentioned complaints over the inoculated regions of his arm. Incisional biopsy was taken from both of two cases. Histopathologic examination results were found accord with morphea. According to clinic prognosis, plaque and slowly progressive type morphea was found in the female patient, and linear and rapidly progressive type morphea was found in the male patient. Systemic involvement was not determined in both of the two patients. The local and/or systemic treatments were begun to both of the patients.

Key words : Morphea, Hepatitis B vaccination .

Morfea (lokalize ya da fokal skleroderma); sebebi tam olarak bilinmeyen lokalize deri sklerozudur. Başlangıç safhalarında hafif ödemli olabilen lokalize kırmızı plaklar şeklindedir. İlerleyen dönemde, aktif sınırları leylak rengi halo ile çevrili ve merkezi gümüşü renkte olan sklerotik plaklara döner. Erken dönemde lezyon sınırında leylak rengi inflamasyon olması morfea için oldukça karakteristiktir. Bu durum lezyonun genişleyeceğinin bir göstergesidir. Morfea, aktif olarak 1 ila 25 yıl süreyle kalabilir. Başlangıcından haftalar, hatta aylar sonra lezyon merkezinde diskolarasyon, kalınlaşma, kıllarda dökülme, terlemede azalma

meydana gelir. Plaklarda aktivasyon azaldıkça, atrofi ve sınırlarda kahverengi pigmentasyon artışı ile birlikte iyileşme görülür (1,2,3). Klinik olarak morfea; plak, guttat, generalize, linear, nodüler, büllöz, profunda ve fasial tip ile Pasini ve Pieri'nin atrofoderması, çocukların pansklerotik tipi (4) ve son zamanlarda tanımlanan süperfasial tip (5,6) olmak üzere çeşitli formlara ayrılmaktadır. Morfeanın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat pek çok faktörün rol oynadığı bildirilmektedir. Travma, BCG aşısı, kızamık enfeksiyonu, radyoterapi uygulamalarından sonra görülebildiği gibi hamilelikte ve fenilketonürlü hastalarda da

Haberleşme Adresi: Dr. Recep Dursun

S.Ü. Meram Tıp Fakültesi dermatoloji Anabilim Dalı
e-posta: rdursun@selcuk.edu.tr

Geliş Tarihi : 24.01.2005

Yayına Kabul Tarihi : 15.04.2005

görülmektedir. Suçiçeği, *Borrelia burgdorferi* de hastalık etyolojisinde araştırılmaktadır. D-penisilamin ve bromokriptin tedavilerinden sonra da morfeaya benzer plaklar gelişebileceği gösterilmiştir (7). K1 (phytonadione) ve B12 vitamini enjeksiyonu, tetanoz, çiçek aşısı sonrası enjeksiyon bölgelerinden başlayarak gelişen morfea olguları bildirilmiştir (8,9,10,11). Travma, pek çok etyolojik ajanın ortak özelliğidir. Komocci ve ark (12) yanık, yaralanma ve kortikosteroid enjeksiyonu sonrası fiziksel travmaya maruz kalan bölgelerde skleroderma plaklarının geliştiğini ve yayıldığını bildirmişler ve travmanın önemini ortaya koymuşlardır. Jin-Gyun ve ark (13) da mekanik travmaların morfea'nın oluşumunda önem taşıdığını, hatta morfea olgularında yapılacak mekanik travmaların izomorfik yanıtı neden olup morfea plağı oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hepatit B aşısı sonrası enjeksiyon bölgesinde gelişen morfea plağı ile ilgili şu ana kadar tek olgu bildirilmiştir (14). Hepatit B aşısı sonrası aşılanan kişilerde akut olarak; anafilaksi, ürtiker gelişimi görülmüştür. Geç reaksiyon olarak da; eritema nodosum, liken planus, ekzema, eritema multiforme, lupus eritematosus, multipl skleroz, aşı yerinde nodüler reaksiyon ve anetoderma görülmüştür. Hepatit B aşısı içerisinde alüminyum tuzlarına bağlanmış, non-infeksiyöz, saflaştırılmış Hepatit B yüzey antijenleri ve adjuvan olarak da tiomersal ve formalin bulunmaktadır. Dermatolojik olguların çoğunun aşı içindeki formalin, alüminyum ve tiomersale karşı alerji şeklinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (15). Biz de hepatit B aşısı yapıldıktan sonra aşı bölgelerinde morfea plakları gelişen iki olguyu sunmayı uygun bulduk.

OLGU 1 : 25 yaşındaki kadın olgu sağ kolunun dış kısmında kahverengi lekelenme ve sertleşme şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Anamnezinden, bir yıl önce sağ kol üst kısmından birer ay ara ile iki kür hepatit B aşısı ile aşılandığı ve birkaç ay sonra bu bölgelerde kaşıntı, renk değişikliği ve sertleşmelerin başladığı, özellikle de yazın güneşte arttığı öğrenildi. Ayrıca hasta herhangi bir böcek sokması anamnezi vermedi. Hastanın özgeçmişinde nodüler guatrı, soygeçmişinde de annesinde guatr ve vitiligo olduğu belirlendi. Dermatolojik muayenede, hastanın sağ kol üst dış kısmında; 2x3 cm ve 1,5x2 cm ebadında iki adet etrafı kahverengi, ortası parlak ve hipopigmente, sert, atrofik plakları vardı (şekil 1). Hastadan

alınan insizyonel biyopsi sonrası yapılan histopatolojik incelemelerde; ince keratinizasyon gösteren çok katlı yassı epitel altında kollagen demetlerde artma, kırılma, deri eklerinde nispeten azalma ve yer yer mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edildi (Şekil 2). Bu bulgular morfea ile uyumlu bulundu. Klinikopatolojik olarak lokalize plak tipi morfea olarak değerlendirildi. Yapılan serolojik incelemelerde *Borrelia* IgM ve IgG pozitif bulundu. ANA, anti-DNA, Scl 70 negatifti. Diğer tetkiklerinde sistemik tutulum açısından herhangi bir patolojik sonuç saptanmadı. Hastaya penisilin ve kolşisin tedavisi başlandı.

OLGU 2 : 23 yaşında erkek olgu sağ kolunun üst dış kısmında renk değişikliği, bölgesel sertleşme, kılırlarda dökülme ve terleme şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Anamnezinden hastanın 8 ay önce birer ay ara ile iki kür hepatit B aşısı olduğu ve aşı yapılan yerlerde 2 ay sonra yukarıda anlatılan şikayetlerin başladığı öğrenildi. Yapılan dermatolojik muayenede; hastanın sağ kol üst dış kısmında 2,3 x13 cm ve 1x3 cm lik iki adet etrafı kahverengi, ortası hafif hipopigmente, parlak, sert ve atrofik plak saptandı (Şekil 3). Bu plaklardan alınan insizyonel biyopsinin histopatolojik incelemesinde; deri ve derialtı dokusu kesitlerinde, dermiste bağ dokusu artışı buna bağlı olarak deri adnekslerinin yer yer ortadan kalktığı ve bir kısmının da bağ dokusu ile sıkıştırılmış olduğu görülmüştür. Kollagen lifler geniş, yer yer kırılmış ve birbiri ile kaynaşmış durumdaydı (Şekil 4). Morfea ile uyum gösteren biyopsi bulgularının eşliğinde klinikopatolojik olarak lineer morfea olarak değerlendirilmiştir. Yapılan laboratuvar incelemelerinde, *Borrelia* IgM ve IgG antikorları negatif, ANA pozitif, Anti DNA negatif, Scl 70 negatif olarak bulundu. Sistemik tutulumu düşündürecek herhangi bir patolojik sonuca rastlanmadı. Hastaya kolşisin ve lokal steroid tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

Lokalize skleroderma olan morfeanın etyopatogeneğinde, immün sistemi tetikleyen mekanizma tam olarak ortaya konamamıştır. Sklerodermanın diğer bağ dokusu hastalıklarından ayrıldığı önemli özelliklerinden biri de çevresel faktörlerin hastalığı başlatabilmesidir. Epidemiyolojik çalışmalar, genetik faktörlerin hastalığa yatkınlıkta rol aldığını düşündürmektedir. Fakat diğer bağ dokusu

hastalıklarına göre oldukça zayıf ve tam olarak kanıtlanamamıştır (16). Graft Versus Host reaksiyonlarında morfea görülmesi (17) bize olgularımızda gelişen morfeanın daha önce hepatit B virüsü ile hiç karşılaşmamış olan hastalarımızda birinci aşı sonrası gelişen duyarlanma sonucu ikinci aşılama meydana gelen gecikmiş tip bir hipersensitiviteyi de akla getirmektedir. Borrelia enfeksiyonunun olguların oluşumundaki etkisi tartışmalıdır. Birinci olguda Borrelia IgM ve IgG antikorları pozitif bulunurken diğer olgu da ise negatifti. Borrelia enfeksiyonu ile morfea gelişimi arasında bağlantı olduğunu ortaya koyan çalışmalar bildirilmiştir (18,19,20). Bu çalışmalara karşılık Borrelia enfeksiyonun coğrafi bölgeye bağlı olarak morfea etyolojisindeki rolünün değiştiği ve bazı bölgelerde morfea'ya yol açmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (21,22). Özkan ve ark (23)'nün yaptığı bir çalışmada da Türkiye'nin batı

kisimlerinde Borrelia enfeksiyonunun morfea oluşumunda rol aldığı bildirilmiştir.

Enjeksiyon bölgelerinde morfea plağının gelişip sonra yayılması dikkat çekicidir. Bourrat ve ark (24)'nün bir çalışmasında yeni doğanlara yapılan K vitamini enjeksiyonu sonrası enjeksiyon bölgelerinde skleroderma benzeri plakların oluştuğu bildirilmiştir. Lokalize enjeksiyon sonrası enjeksiyon bölgelerinde oluşan morfea plaklarına ilişkin B12 vitamini, pentazocine, progestini suçlayan yayınlar da mevcuttur (25). Birinci olguda enjeksiyon sonrası enjeksiyon bölgesinde gelişen kaşıntı ve sertleşmenin güneşte attığı anamnezi alınmıştır. Bu açıdan değerlendirildiğinde mekanik travmada oluşabilen morfea plağının radioterapi, UVA1 fototerapisi gibi fiziksel travmalardan sonra da geliştiği bildirilmiştir (26,27,28).

Hepatit B aşısından sonra ortaya çıkan yan etkiler



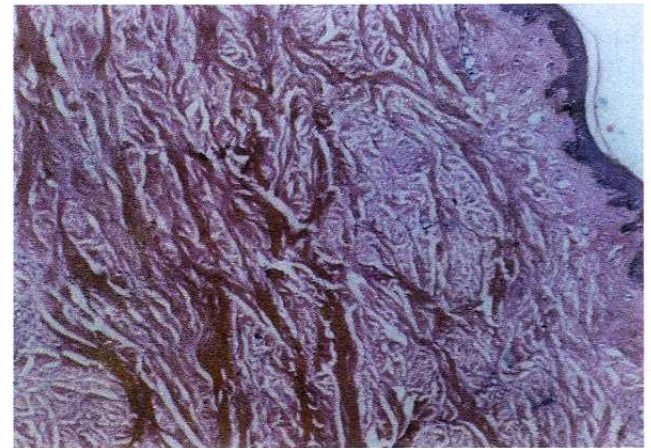
Şekil 1. Birinci olgu. Enjeksiyon bölgelerinde morfea plağı gelişimi.



Şekil 3. İkinci olgu. Enjeksiyon yerlerinden başlayıp lineer genişleyen morfea plağı gelişimi.



Şekil 2. Birinci olgu. Histopatolojik özellikler. Kollagen demetlerde artma ve kırılma. HE boyamax40.



Şekil 4. İkinci olgu. Histopatolojik özellikler. Kollagen liflerde artma, kırılma, lenfosit infiltrasyonu. HE boyama x10.

incelendiğinde anafilaksi ve ürtiker olguları haricindeki diğer immün kompleks hastalıklarına benzediği görülür. Hepatit aşısından sonra görülen lupus eritematosus, eritema nodosum, romatoid artrit, glomerülonefrit, Reiter sendromu, Evans Sendromu, trombositopenik purpura, multipl skleroz ve vaskülit gibi hastalıkların oluşumunda otoimmün mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (29,30). Hepatit B aşısı, yan etkileri ve immün kompleks hastalığı arasındaki ilişki üç şekilde açıklanabilir. 1) Arada ilişki yoktur, bu hastalıklar tesadüfen ortaya çıkmıştır. 2) Hastada post-immünizasyon döneminde hastalıklar ortaya çıkmış olup gerçek hastalıktan ayrılamaz. 3) Hastanın daha önceden var olan bir yatkınlığı vardır ve aşı ile verilen HBsAg antijenik bir stimulus oluşturarak hastalığı başlatır (31). Sunulan olgu-

larımızda gelişen morfeanın nedeni, morfea etyolojisinde olduğu gibi tam olarak bilinmemektedir. Fakat bu tip olgular arttıkça ve araştırmalar derinleştikçe morfea (lokalize skleroderma) ve skleroderma etyolojisindeki etken veya etkenler ortaya çıkarılabilecektir.

SONUÇ

Olgularımızın her ikisinde, aylık yapılan hepatit B aşıları sonrası, aşı bölgelerinden başlayıp ilerleyen, birinci olguda plak tipi, ikinci olguda ise lineer tip morfea gelişmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rowell NR, Goodfield MYD; The Connective Tissue Diseases. Textbook of Dermatology; In: Champion RH, Burton YL, Ebling FJG, editors; 5th Edition; Blackwell Scientific Pub. London 1992: 2225-31.
2. John H. Tu, Arthur Z. Eisen; Scleroderma. Dermatology In general Medicine; In: Freedberg MI, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors; 5th Edition 1999: 2023-7.
3. Habif TP; A Color Guide to Diagnosis and Therapy; In: Clinical Dermatology; Second Edition 1990: 448-50.
4. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. Second, completely revised edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000. 18:785-8.
5. Jacobson L, Palazij R, Jaworsky C. Süperficial morphea. J Am Acad Dermatol. 2003; 49;2:323-5.
6. Srinivasan SK, DiMaio D. Superficial morphea in man. J Am Acad Dermatol. 2004. 51;5:156-8.
7. Tüzün Y; Bağ dokusu hastalıkları. Dermatoloji; Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O, ed; İkinci baskı; 1994: 429-30.
8. Wilkins K, DeKoven J, Assaad D. Cutaneous reactions associated with K1. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery (NLM-Medline) jul 2000. 4(3):164.
9. Ho J, Rothchild YH, Sengelmann R. Vitamin B12-associated localized scleroderma and its treatment. Dermatol Surg. 2004;30(9):1252-5.
10. Drago F, Rampifi P, Lugani C, Rebora A; Generalize Morphea After Antitetanus Vaccination; Clin. Exp. Dermatol 1998 May; 23(3):142.
11. Haim M. Adverse reaction to smallpox vaccine: The Israel Defence Force experience, 1991 to 1996. A comparison with previous surveys. Military Medicine. 2000; 165(4):287-90.
12. Komocci A, Tovari E, Kovacs J, Czirjak L. Physical injury as a provoking factor in three patients with scleroderma. Clin Exp Rheumatol. 2000 Sep-Oct; 18(5):622-4.
13. Ahn JG, Kim YT, Lee CW. Trauma-induced isomorphic lesions in morphea: a brief case report. Journal of Korean Medical Science. 1995 Apr; 10(2):152-4.
14. Schmutz JL, Posth M, Granel F, Trechot P, Barbaud A; Localized Scleroderma After Hepatitis B Vaccination; Presse Med 2000 May 27-Jun 3; 29(19): 1046.
15. Kutlu T, Gülcan EM, Tümay G. Hepatit B aşısının komplikasyonları. Türk Pediatri arşivi 1998;33:193-8.
16. Öksel F; Skleroderma ile ilgili fibrotik hastalıklar. Klinik Romatoloji. Gümüşdiş G, Doğanavsargil E, editörler; Birinci baskı 1999: 310-1.
17. Penas PF, Jones-Cabellero M, Aragües M, Fernandez-Herrera J. Sclerodermatous graft-vs-host disease: Clinical and pathological study of 17 patients. Archives of Dermatology. Jul 2002;138(7):924-35.
18. Özkan S, Fetil E, Çağkan , Sayan M, Yüce A, Güneş A; Morfea ve Borrelia enfeksiyonu; Türkderm 1998:33-4.
19. Buechner SA, Winkelmann RK, Lautenschlager S. Localized scleroderma associated with Borrelia burgdoferi infection. Clinical, histologic, and immunohistochemical observations. J Am Acad Dermatol. 1993 Aug;29:190-6.
20. Nakashima T, Maeda M, Hayashi T, Kitamura K. A case of generalized morphea with a high titer of anti-Borrelia burgdoferi antibodies. J Dermatol. 1999 Dec;26(12):821-4.
21. Goodland JR, Davidson MM, Gordon P, Billington R, Ho-Yen DO. Morphea and Borrelia burgdoferi: results from the Scottish Highlands in the context of the world literature. Journal of Clinical Pathology. 2002 Dec;55(6):374-379.
22. Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by Borrelia burgdoferi? A review. Br J Dermatol. 2000 Apr;142(4):636-44.
23. Özkan S, Atabey N, Fetil E, Erkizan V, Güneş AT. Evidence for Borrelia burgdoferi in morphea and lichen sclerosis. Int J Dermatol. 2000 Apr;39(4):278-83.
24. Bourrat E, Moraillon I, Vignon-Pennamen MD, and et al. Scleroderma-like patch on the thigh in infants after vitamin K injection at birth: six observation. Ann Dermatol Venerol. 1996; 123(10):634-8.

25. Ho J, Rothchild YH, Sengelmann R. Vitamin B12-associated localized scleroderma and its treatment. *Dermatol Surg*. 2004 Sep;30(9):1252-5.
26. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. 2003 Apr;148(4):626-37.
27. Ullen H, Bjorkholm E. Localized scleroderma in a woman irradiated at two sites for endometrial and breast carcinoma: a case history and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Jan-Feb;13(1):77-82.
28. Arden-Jones MR, Black MM. Widespread morphea following radiotherapy for carcinoma of the breast. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Mar;28(2):160-2.
29. Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun* 1996;9:699-703.
30. Carmaell Y, De-Medina T. Serious hepatitis B vaccine adverse reactions, are they immune-mediated? *Vaccine* 1993;11:1358-9.
31. Grotto I, Mandel Y, Ephros M, Ashkenazi I, Sherner J. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines-a review. *Vaccine* 1998; 16:329-34.