

Helikobakter pilori enfeksiyonu Mikozis fungoides için risk faktörü müdür?*

Munise Daye¹, İnci Mevlitoğlu¹, Tahir Kemal Şahin², Hanife Merve Akça¹

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar¹ ve Halk Sağlığı² Anabilim Dalları, Konya

* 9-13 Ekim 2012 tarihinde Gaziantep'te düzenlenen 24. Ulusal Dermatoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak ve 27-30 Eylül 2012 tarihinde Prag'da düzenlenen 21. EADV kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş: Kutane T hücreli lenfomalar (KTHL)'ın iki önemli varyantı; Mikozis fungoides ve Sezary sendromudur. KTHL'in oluşumundaki, otolog dendritik hücrelerin, tümöral yöndeki dönüşümlerini, hangi antijenlerin başlattığı bilinmemektedir. Helicobacter pylori'nin (H.pylori) bazı dermatozlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. H.pylori; kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku lenfomanın (MALT) gastrik B hücreli lenfoması ile kuvvetle ilişkili gram (-) bakteridir. Bu çalışmada H.pylori enfeksiyonu ile MF gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Bu çalışma yaş-cinsiyet eşlemeli vaka-kontrol çalışmasıdır. MF'li olan 50 olgunun 37 (%74)'si evre1 ((n=13 (%26) evre1A) (n=24 (%48) evre 1B)), 13 (%26)'ü evre 2A'ydı. H.pylori enfeksiyonu ile ilişkiz dermatolojik hastalığı bulunan 50 olgu kontrol olguları olarak alındı. H.pylori için H. pylori gayta antijen testiyle bakıldı. **Bulgular:** MF olgularının ortalama yaşı 48 (38.75-59.25), kontrol olgularının ortalama yaşı 53 (41-62) yılı. MF olgularının ortalama hastalık süresi 7 (4-10) yılı. MF ve kontrol olgularının yaş ve cinsiyet açısından aralarında fark saptanmadı. MF olgularının 12 (%24)'sinde H.pylori gayta antijen test (+) idi. Cinsiyet (p=0.185), evre (p=0.1570), hastalık süresi (p=0.846) ile H.pylori (+) 'liği arasında fark saptanmadı. MF ve kontrol olgularının H.pylori gayta antijen (+)'liği arasında fark saptanmadı (p=0.648). **Sonuç:** Çalışmamızda H.pylori enfeksiyonu ile MF arasında ilişki saptanmadı. Farklı toplumlarda prospektif, multimerkez çalışmaların yapılmasının faydalı olacağını, H.pylori antijeninin MF olgularının MF lezyonu olan dokusunda bakılmasının olası ilişkiyi araştırmada yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori, Mikozis fungoides, lenfoma

Is Helicobacter pylori infection a risk factor for Mycosis fungoides ?

Objectives: The most common forms of Cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) are Mycosis fungoides (MF) and Sezary Syndrome (SS). Etiology of triggering antigenic stimulation causes to form clonal T cell proliferation is not clear. Helicobacter pylori (H.pylori) known to be associated some dermatologic disorders. H.pylori causes primary gastric B cell lymphoma of MALT-type by chronic antigenic stimulation forming clonal proliferation. We evaluated the relationship between H. pylori infection and the development of MF. **Materials and methods:** This is a sex-age matched case-control study. We studied 50 MF patient, 37 (%74) patient were stage 1 (n=13 (%26) stage 1A) (n=24 (%48) stage 1B), 13 (%26) patient were stage 2A. 50 controls have other dermatologic disorders without any relation between H. pylori infection and their dermatologic disorder. H.pylori infection detected with H. pylori stool antigen. **Results:** Median age for MF patients were 48 (38.75-59.25). Median age for controls were 53 (41-62). Mean MF disease duration was 7 (4-10) year. There is no difference between ages and sex of MF and controls. 12 (%24) of MF patient have (+) results for H.pylori stool antigen. There is no difference for H. pylori (+) results with sex (p=0.185), stage (p=0.1570) and disease duration (p=0.846). MF and control patients have no difference for H. pylori stool antigen (+) results (p=0.648). **Conclusion:** Our study did not confirm the relationship between H.pylori infection and MF. We suggest that investigators should plan prospective multicenter studies in different populations. Investigation for antigenic stimulation of H.pylori antigen may be looked in MF tissues.

Key words: Helicobacter pylori, Mycosis fungoides, lymphoma

Yazışma Adresi:

Munise Daye
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Konya
E-posta: dr_munise@yahoo.com

Giriş

Kutane T hücreli lenfomalar (KTHL); genellikle deri yerleşimli CD4+ immunfenotipindeki T hücrelerin lenfomasıdır. Klinik olarak yamaların, plakların, tümörlerin görüldüğü Mikozis fungoides, lösemik tutulumla karakterize Sezary sendromu, KTHL'in 2 önemli varyantıdır. KTHL; gastrointestinal sistem sistemden sonra ekstra nodal non-Hodgin lenfomaların ikinci en sık görülen formudur ve nedeni bilinmemektedir. Birçok kanserin enfeksiyöz ajan kaynaklı kronik enfeksiyon ve inflamasyon nedeniyle oluştuğu bilinmektedir (1,2). KTHL oluşumundaki otolog dendritik hücrelerin tümöral yöndeki dönüşümlerini hangi antijenlerin başlattığı bilinmemektedir (3). Mikozis fungoidesin etyolojisinde de çeşitli enfeksiyöz ajanlar suçlanmaktadır (1).

Helikobakter pylori (H.pylori); kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoma (MALT)'nın gastrik B hücreli lenfoması ile kuvvetle ilişkili gram (-) bakteridir (4,5). Buradan yola çıkarak; H.pylorinin lenfomayla ilişkili olması ve MF'in etyolojisinde antijenik stimülasyonun enfeksiyöz ajan kaynaklı olması nedeniyle H.pylori ile MF arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod

Vaka-kontrol metoduyla yapılan çalışmamıza 2006-2012 yılında fakültemizin dermatoloji polikliniği ve servisinde takip edilen 50 MF olgusu dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, hastalık süreleri, hastalık evreleri, H.pylori gayta antijen sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. Biyopsi ile tanı konulmuş olgular PUVA (psoralen ultraviyole A), DbUVB (dar bant ultraviyole B), asitretin, interferon ve kombinasyonları ile tedavi almaktaydılar. Cinsiyet ve yaş eşlemeli yine servisimizde H. pylori ile ilişkisi olmayan dermatozu bulunan 50 olgudan kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma için fakültemizin etik kurulundan 2012/97 sayılı onay alındı. H.pylori enfeksiyonu için H.pylori gayta antijen ile değerlendirme yapıldı. Verilerin özetlenmesinde ortalanca (1.çeyreklik-3.çeyreklik) ve yüzde (%) kullanıldı.

İstatistiksel analizde sürekli sayısal verilerden normal dağılıma uymayanların karşılaştırılması için Mann-Whitney U, kategorik verilerin analizinde ki kare (%) testleri kullanıldı. Vaka kontrol gruplarına alınacak örneklem bü-

yüklüğü seçimi; %95 güven ve %80 güç ile tahmini; vaka grubu H.pylori sıklığı %60 alınarak her bir gruba alınması gereken en az olgu sayısı 49 olarak hesaplandı ve olgu kontrol 50'şer olgu alındı.

Bulgular

50 MF ve kontrol olgularının özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Evre 2B, 3, 4A, 4B 'ye ait takipli olgular bulunmamaktadır. MF olgularımızın; 13 'ü (%26) evre 1A, 24'ü (%48) evre 2B, 13'ü (%26) evre 2A'idi. Evre 1A olguları için 2 (%18,2), evre 1B olguları için 9 (%34,6), evre 2A olguları için 1 (%7,7) H.pylori gayta antijen testi pozitif olarak değerlendirildi. H.pylori gayta antijen pozitifliği için MF olgularında kendi içinde karşılaştırıldığında cinsiyet (p=0,185), hastalık süresi (p=0,846), hastalık evreleriyle (p=0,1570) anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

MF etyolojisi ve patogenezi için çok sayıda çalışma bulunmaktadır. KTHL'daki bilinmeyen antijenik uyarı için birçok ajan ve risk faktörleri öne sürülmüştür. KTHL'in etyopatogenezinde HTLV-1, EBV, HIV, CMV gibi çeşitli virusların rolü üzerinde de durulmuş, ancak bu etkenlerin daha çok immünsüpresyona ikincil olarak aktive oldukları kanısına varılmıştır (6-10). MF hastaları üzerinde yapılan bazı çalışmalarda deri ve kan kültürlerinde S.aureus %75 oranında pozitif bulunmuş ve Sezary eritrodermisinin antibakteriyel tedaviyle hafifleyebildiği gösterilmiştir (11-13). S. aureus'un ürettiği bir ekzotoksinin süperantijen etkisiyle lenfosit infiltrasyonunu arttırdığı ve T hücrelerinde klonal çoğalmaya sebep olacak kronik antijenik uyarıyı oluşturduğunu göstermektedir. S. aureus dışında, Clamidia pneumoniae, borrelia burgdorferinin etyolojide rol alabileceğini vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır (14-16). Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde H.pylori

Tablo 1: MF ve kontrol olgularının özellikleri

	MF	Kontrol	P değeri
Median yaş (yıl)	48 (38.75-59.25)	53 (41.00-62.00)	0.277*
Cinsiyet K/E	25/25	31/19	0.227*
H.pylori stool antijen sonuçları			
Pozitif	12	14	0,648#
Negatif	38	36	
Ortalama hastalık süresi	7 (4-10) yıl		

*Mann-Whitney test sonucu, #Ki-kare (Chi-square) test sonucu

prevalansı %70-90 civarındadır. Kronik H.pylori enfeksiyonu dolayısıyla gelişen sürekli antijenik uyarı T lenfositleri aktive ederek klonal çoğalmaya zemin hazırlayabilir. H. pylori'nin de sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda sık görülen bir enfeksiyon olması, bakterinin MF insidansındaki yükseklikte rol oynayabileceği şüphesini doğurmaktadır. H.pylori'nin deri hastalıklarından özellikle kronik ürtiker, akne rozase, akiz soğuk ürtikeri, herediter anjionörotik ödem, psoriazis, alopesi areata, Behçet hastalığı, reküran aftöz stomatit, Sweet sendromu ve dermatitis herpetiformis gibi hastalıkların etyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ve olgu sunumlarında H.pylori'nin, bu hastalıkların etyopatogenezinde kesin bir rol oynayıp oynamadığı, eğer rolü varsa, doğrudan bir enfeksiyon ajanı olarak mı, yoksa dolaylı olarak, immünolojik yollarla mı etki gösterdiği tam olarak aydınlatılamamıştır (7).

H. pylori tanısında kullanılan testler invaziv ve noninvaziv olarak ayrılır. İnvaziv testler; kültür, histoloji, hızlı üreaz testi PCR (Polimeraz Zincir reaksiyonu) ve FISH dir. Bunlar için endoskopi şarttır. Günümüzde invaziv bir girişim olan endoskopiye gerek kalmadan noninvaziv yöntemlerle bakteri varlığını tespit etmek mümkün olabilmektedir. Bu noninvaziv yöntemler; üre nefes testi, gayta antijen testi, PCR ve serolojik testlerdir. Altın standart test endoskopi ve biyopsidir; fakat invaziv ve her merkezde yapılamamaktadır. İnvaziv olmayan; üre nefes testi veya gayta antijen testi kullanılmaktadır. ELİ S A testleri lokal validasyon gerektirirken, serolojik testler tanıda uygun bulunmamaktadır ve gayta antijen testi serolojik testlerden daha üstündür (5, 17-19). H.pylori gayta antijen testin sensitivitesi ve spesifitesi %94 olarak bildirilmektedir (20).

Çalışmamızda MF hastalarının H. pylori gayta antijen testi sonuçlarını, H. pylori ile ilişkisi olmayan dermatozu bulunan yaş-cinsiyet eşlenmiş kontrol grubuyla H. pylori gayta antijen testi pozitifliklerini kıyaslayıp etyolojide olası H. pylori rolünü değerlendirdik. MF olgularının 12'sinde (%24) H. pylori gayta antijen testi pozitif iken kontrol grubunun 14'ünde (%28) H. pylori gayta antijen testi pozitif. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0,648). MF 1A, 1B, 2A olgularının evreleriyle H. pylori gayta antijen pozitifliğinin arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,1570). H. pylori gastrik mukozada üreaz üretmeden de bulunabilir. MF olgularının antijenik uyarıyla oluşumu için ne kadar süreyle H. pylori ile enfekte

olmaları gerektiğine dair bir veri bulunmamaktadır. Olgularımızın hastalık süreleriyle H.pylori pozitifliği açısından anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,846).

H. pylori mide mukozasının lamina propria bölgesinde antijen spesifik T hücre yanıtını başlatarak Th1 yanıtının oluşturup düşük grade MALT lenfoma gelişimine neden olmaktadır. Antibiyotik tedavisi ile H. pylori eradike edildiğinde %70 tümörde de regresyon olmasıyla bu görüş desteklenmektedir (21-23). MALT lenfomalı hastalarda ek neoplazmları araştıran bir çalışmada, MALT lenfomalı 27 olgunun 3'ünde (%11), bir veya birkaç ek kanser (toplam 8 tümör) saptanmıştır. Bu hastalardan birinde MALT lenfoma gelişiminden önce melanomaya ek olarak MF gelişimi bildirilmiştir. MALT lenfomalı hastalarda başka kanserlerinde görülebilmesi bu hastalarda genetik bir instabiliteyi düşündürmektedir. Bu çalışmada H. pylori'nin %83 oranında pozitif bulunmuş olması MALT lenfoma etyolojisinde bu bakterinin rolünü desteklemektedir (24). Biri intestinal MALT lenfoma olmak üzere, MALT lenfoma- KTHL beraberliği gösteren 2 olgu daha bildirilmiştir. MALT lenfoma ile KTHL'nin birlikteliğinin gösterildiği bu vakalar rastlantısal olabileceği gibi, genetik predispozisyon veya H pylori ile de ilişkili olabilir (25).

Sonuç olarak; çalışmamızda H. pylori enfeksiyonunu MF hastalarında etyolojik faktör olabileceğini desteklemektedir. Fakat kronik antijenik bakteriyel stimulusun MF ile olan bağlantısı ve H. pylorinin MALT lenfoma ile ilişkisi bilindiğinden farklı toplumlarda, çok sayıda hasta gruplarıyla, histopatolojik ve immünolojik olarak antijen spesifik CD4+ T hücre akümülyasyonunu araştıran uzun dönem çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Olası H.pylori enfeksiyonu ve MF ilişkisi varlığında H. pylori eradikasyon tedavisi MF tedavi adjuvanı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJ. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2011;64:423-31.
2. Wilcox RA. Cutaneous T-Cell Lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2011;86:929-48.

3. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood* 2002;99:2929-39.
4. Yepes S, Torres MM, Saavedra C, Andrade R. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas and *Helicobacter pylori* infection: A Colombian perspective. *World J Gastroenterol* 2012;18:685-91.
5. Aktepe OC, Ciftci IH, Safak B, et al. Five methods for detection of *Helicobacter pylori* in the Turkish population. *World J Gastroenterol* 2011;17:5172-6.
6. Bonin S, Tothova SM, Barbazza R, et al. Evidence of multiple infectious agents in mycosis fungoides lesions. *Exp Mol Pathol* 2010;89:46-50.
7. Aydın F, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. *Helicobacter pylori* and skin: Review. *Turkderm* 2004;38:102-5.
8. Shimakage M, Sasagawa T, Kawahara K, et al. Expression of Epstein-Barr virus in cutaneous T-cell lymphoma including mycosis fungoides. *Int J Cancer* 2001;92:226-31.
9. Kanegane H, Nomura K, Miyawaki T, et al. Biological aspects of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes in chronic active EBV infection and associated malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44:239-49.
10. Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, et al. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:2132-6.
11. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996;88:2385-409.
12. Tocura Y, Heald PW, Yan SL, Edelson RL. Stimulation of cutaneous T-cell lymphoma cell with superantigenic staphylococcal toxins. *J Invest Dermatol* 1992;98:33-7.
13. Latkowski JA, Heald P. Cutaneous T Cell Lymphomas. In: Fitzpatrick's Dermatology in General (Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, eds) 6th edn. New York: McGraw-Hill Ltd., 2003: 1537-58.
14. Abrams J.T, Bahn BJ, Vonderheid EC. Association between Sezary T cell-activating factor, *Chlamydia pneumoniae*, and cutaneous T cell lymphoma. *Ann N Y Acad Sci* 2001;941:69-85.
15. Jackow CM, Cather JC, Hearne V, et al. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. *Blood* 1997;89:32-40.
16. Tothova SM, Bonin S, Trevisan G, et al. Mycosis fungoides: is it a *Borrelia burgdorferi*-associated disease? *Br J Cancer* 2006;94:879-83.
17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
18. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:73-9.
19. Braden B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2012;344:e828.
20. Gisbert JP, Pajares JM. Stool Antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347-68.
21. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, et al. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:593-607.
22. D'Elia MM, Amedei A, Del Prete G. *Helicobacter pylori* antigen-specific T-cell responses at gastric level in chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Microbes Infect* 2003;5:723-30.
23. Boot H, de Jong D. Gastric lymphoma: the revolution of the past decade. *Scand J Gastroenterol* 2002;236:27-36.
24. Luppi M, Longo G, Ferrari MG, et al. Additional neoplasms and HCV infection in low-grade lymphoma of MALT type. *Br J Haematol* 1996;94:373-5.
25. Ohmatsu H, Saeki H, Fujita H, et al. Mycosis fungoides associated with intestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Int J Dermatol* 2005;44:878-80.