

Bölüm 60

HEPATOBİLİYER HASTALIKLAR VE DERİ BULGULARI

Deniz ÇETİNKÜNAR⁷¹

Deri vücudun en büyük organıdır ve birçok sistemik hastalık farklı deri bulgularına sebep olabilir. Deri bulgularını tanımlayabilmek alta yatan hastalığın tanısının konulmasında yardımcı olacaktır. Hepatobiliyer sistem hastalıklarında deri bulgularına sıklıkla rastlanır ancak görülen bulgular genellikle spesifik değildir. Deri, tırnak ve saçlarda oluşabilecek değişiklikler hepatobiliyer hastalık olmadan veya fizyolojik durumlarda da ortaya çıkabilmektedir.⁽¹⁾

Karaciğer hastalıklarında en sık görülen semptom kaşıntıdır.

Hepatobiliyer hastalıklarda görülebilen deri bulguları ve semptomları:

- Kaşıntı
- Sarılık
- Pigment değişiklikleri
- Vasküler değişiklikler
 - Spider nevüs, palmar eritem, dilate umbilikal venler, purpurik lezyonlar
- Hormonal değişikliklere bağlı deri değişiklikleri
- Saç ve tırnak değişiklikleri

KAŞINTI

Hepatobiliyer hastalıklarda en sık görülen ve zaman zaman en sık rahatsız edici olan semptomlardan biri kaşıntıdır. Kaşıntı sıklıkla kolestaza sebep olan durumlara eşlik eder ancak hepatit C gibi kolestazın klinik olarak belirgin olmadığı

hastalıklarda da görülebilir. Hepatik hastalıklarda kolestaz farklı mekanizmalar ile oluşabilir:

1. Hepatoselüler kolestaz: Hepatoselüler sekresyon bozukluğu: Gebeliğin intrahepatik kolestazı, akut veya kronik viral hepatitler, toksin veya ilaç ile indüklenen kolestaz gibi
2. Kolanjiyoselüler kolestaz: İntrahepatik safra kanalı hasarı: Primer biliyer kolanjit, primer ve sekonder sklerozan kolanjit, Alagille Sendromu gibi
3. Tıkanıklık kolestazı: İntrahepatik veya ekstrahepatik safra kanalı tıkanıklığı: Taş hastalığı, biliyer atrezi, kolanjiyoselüler adenoma veya karsinoma, pankreas başı karsinomu gibi.^(2,3,4,5,6)

Kaşıntı primer biliyer sirozlu hastaların %50 den fazlasında ilk semptomdur.

Hepatobiliyer hastalıklarda kaşıntı geçici veya devamlı, sarılıkla beraber veya sarılıksız olabilir. Sıklıkla ekstremiteleri özellikle de el avuç içi ve ayak tabanlarını etkiler ancak tüm vücuda yayılabilir. Genellikle geceleri artan sirkadian bir ritmi vardır. Kadınlarda sıklıkla menstrial siklusun progesteron fazında, gebeliğin gec dönemlerinde artma gözlenmektedir. Kaşıntı primer biliyer sirozda, mekanik biliyer tıkanıklıkta veya ekstrahepatik tıkanıklıkta çok şiddetli olabilir. Kaşıma kolestaz kaşıntısını rahatlatmaz. Ekskoriasyon (şekil 1), likenifiye plaklar ve prurigo nodularis dışında deri bulgusu görülmeyebilir.^(4,5,6)

⁷¹ Uzman Doktor, Özel Acıbadem Adana Hastanesi Dermatoloji Kliniği, dchetinkunar@gmail.com

Akut pankreatitin deri bulguları arasında Grey-Turner bulgusu, Cullen bulgusu, Fox bulgusu ve Walzel bulguları sayılabilir. Pankreastan çıkan kanlı eksuda veya retroperitoneal hemoraji lomber bölgeye yayılarak Grey-Turner, periumbilikal bölgeye yayılarak Cullen, penis köküne ilerleyerek Fox bulgularına yol açar. Klinikte ekimoz şeklindedir, hastaların %3'ünde görülür.

Walzel bulgusu abdomen, göğüs ve uylukta görülebilen livedo retikularistir ve subkutan venöz ağın triptaz ilişkili hasarının rol oynadığı düşünülmektedir.^(34,35,36)

Eruptif ksantoma sırt, kalça ve uyluk ekstansör yüzlerde sarı-eritematöz papüller ile karakterizedir. Bu papüller, dermiste trigliserid depolanması ile oluşur. Hipertrigliserit ile indüklenen pankreatitle ilişkili eruptif ksantoma bildirilmiştir.⁽³⁷⁾

Pankreatik pannikülit pankreas hastalıklarının %2-3'ünde görülür. Pankreatitlerde görülebildiği gibi pankreatik karsinomada görülebilir. Klinik olarak iyi sınırlı, ödemli, hassas, eritemli nodüller ile karakterizedir. Nodüller spontan olarak ülsere olabilir ve adipozitlerin lifefaksiyon nekrozu ile oluşan yağlı visköz materyal drene olabilir. Sıklıkla alt ekstremitelerin distaline yerleşir. Pannikülitlerin poliartrit ve eozinofili ile birlikte pankreatik tümörlü hastada görülmesi Schmid's triadı olarak bilinir ve kötü prognoz göstergesidir.^(38,39,40)

Pankreatik Adenokarsinom

Pankreas adenokarsinomlarının spesifik deri bulguları yoktur. Hastalar biliyer sistem tıkanıklığı nedeniyle ağrısız sarılık ile başvurabilirler. Bir grup hastada ortaya çıkabilen hiperkoagülabilitate nedeniyle migratuar tromboflebit, derin ven trombozu gelişebilir. Yüzeysel migratuar tromboflebit ve derin ven trombozu kombinasyonuna Trousseau sendromu adı verilir.

Pankreas adenokarsinomları umblikus, baş, boyun, aksilla ve toraksta plak, nodül şeklinde ortaya çıkan kutanöz metastazlara yol açabilir.⁽⁴¹⁾

Glukagonoma

Pankreasın glukagon sekrete eden alfa hücrelerinden gelişen tümördür. En belirgin kutanöz

bulgusu nekrotik migratuar eritemdir. Erupsiyon anuler veya irregüler, yoğun eritemli yama şeklinde başlar. Üzerinde vezikül veya bül gelişebilir, sıklıkla hızlıca açılır ve yerinde kurut bırakır. Lezyonlar yaygın olabilir ancak en sık perioral bölge, özellikle kasık olmak üzere intertriginöz bölgeler, perigenital bölge tutulur. Hastalarda ayrıca glossit, anguler keilitis, alopesi, distrofik tırnak olabilir.^(36,41,42,43)

KAYNAKLAR

1. Johnston GA, Graham-Brown RAC. The skin and disorders of the alimentary tract and the hepatobiliary system. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 6. Baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. McGraw Hill: New York 2003: 1610-1622.
2. Godara SK, Thappa DM, Pottakkatt B, Hamide A, Barath J, Munisamy M, Chiramel MJ. Cutaneous manifestations in disorders of hepatobiliary system. Indian Dermatol Online J. 2017 Jan-Feb;8(1):9-15.
3. Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. J Clin Exp Hepatol. 2011 Dec;1(3):177-84.
4. Kremer AE, Bolier R, van Dijk R, Oude Elferink RP, Beuers U. Advances in pathogenesis and management of pruritus in cholestasis. Dig Dis. 2014;32(5):637-45.
5. Mittal A. Cholestatic Itch Management. Curr Probl Dermatol. 2016;50:142-8.
6. Düll MM, Kremer AE. Management of Chronic Hepatic Itch. Dermatol Clin. 2018 Jul;36(3):293-300.
7. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Feb;35(2):89-97.
8. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RP. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. Hepatology. 2014 Jul;60(1):399-407.
9. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EM, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Kondrackiene J, Prieto J, Rust C, Geenes VL, Williamson C, Moolenaar WH, Beuers U, Oude Elferink RP. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. Gastroenterology. 2010 Sep;139(3):1008-18, 1018.e1.
10. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, Reiners KS, Raap U, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Davies NA, Rust C, Engert A, Jalan R, Oude Elferink RP, Beuers U. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. Hepatology. 2012 Oct;56(4):1391-400.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009 Aug;51(2):237-67.

12. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology*. 1988 Feb;94(2):488-93.
13. Podesta A, Lopez P, Terg R, Villamil F, Flores D, Mastai R, Udaondo CB, Companc JP. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin. *Dig Dis Sci*. 1991 Feb;36(2):216-20.
14. Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, Ando N, Oh T, Takamori K, Nakamoto H. Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: A randomized, double-blind trial. *Hepatol Res*. 2017 Sep;47(10):972-982.
15. Arca E, Kurumlu Z. Gastrointestinal kanal ve hepatobilyer sistem hastalıkları ve deri. *Dermatoloji* 3. Baskı. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul 2008: 1113-1136.
16. Hazin R, Abu-Rajab Tamimi TI, Abuzetun JY, Zein NN. Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. *Cleve Clin J Med*. 2009 Oct;76(10):599-606.
17. Satoh T, Yokozeki H, Nishioka K. Vascular spiders and paper money skin improved by hemodialysis. *Dermatology*. 2002;205(1):73-4.
18. Serrao R, Zirwas M, English JC. Palmar erythema. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(6):347-56.
19. Khichar S, Choudhary S. Terry nails in a patient with chronic alcoholic liver disease. *Cleve Clin J Med*. 2014 Oct;81(10):603-4.
20. Li ZX, Xiao SX, Ji FP. Comment on "Terry's nail: an overlooked physical finding in cirrhosis". *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014 Jun;13(3):332.
21. Tully AS, Traves KP, Studdiford JS. Evaluation of nail abnormalities. *Am Fam Physician*. 2012 Apr 15;85(8):779-87.
22. Schiff ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine*. 1992;10 Suppl 1:S18-20.
23. Jones AM, Warken K, Tying SK. The cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Dermatol Clin*. 2002 Apr;20(2):233-47.
24. Akhter A, Said A. Cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2015 Feb;17(2):452.
25. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, Cohen P; French Vasculitis Study Group. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Sep;84(5):313-22.
26. Trepo C, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun*. 2001 May;16(3):269-74.
27. Yamazaki T, Akimoto T, Okuda K, Sugase T, Takeshima E, Numata A, Morishita Y, Iwazu Y, Yoshizawa H, Komada T, Iwazu K, Saito O, Takemoto F, Muto S, Kusano E. Purpura with ulcerative skin lesions and mixed cryoglobulinemia in a quiescent hepatitis B virus carrier. *Intern Med*. 2014;53(2):115-9.
28. Chrysomali E, Piperi E, Sklavounou-Andrikopoulou A. Oral acanthosis nigricans in chronic hepatitis B with a 21-year follow up. *J Dermatol*. 2011 Dec;38(12):1172-6.
29. Sayiner M, Golabi P, Farhat F, Younossi ZM. Dermatologic Manifestations of Chronic Hepatitis C Infection. *Clin Liver Dis*. 2017 Aug;21(3):555-564.
30. Poljacki M, Gajinov Z, Ivkov M, Matić M, Golusin Z. [Skin diseases and hepatitis virus C infection]. *Med Pregl*. 2000 Mar-Apr;53(3-4):141-5.
31. Wiznia LE, Laird ME, Franks AG Jr. Hepatitis C virus and its cutaneous manifestations: treatment in the direct-acting antiviral era. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Aug;31(8):1260-1270.
32. Koulentaki M, Ioannidou D, Stefanidou M, Maraki S, Drigiannakis I, Dimoulios P, Melono JM, Tosca A, Kouroumalis EA. Dermatological manifestations in primary biliary cirrhosis patients: a case control study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):541-6.
33. Terziroli Beretta-Piccoli B, Invernizzi P, Gershwin ME, Mainetti C. Skin Manifestations Associated with Autoimmune Liver Diseases: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec;53(3):394-412.
34. Çoker A, Kılıçturgay AS. Akut pankreatit. *Hepatopankreatobilyer Cerrahi* 1. Baskı. Emre A. İstanbul Tıp Kitabevi; İstanbul 2009: 397-421.
35. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Skin signs in acute pancreatitis: frequency and implications for prognosis. *J Intern Med*. 2009 Feb;265(2):299-301.
36. Braverman IM. Skin signs of gastrointestinal disease. *Gastroenterology*. 2003 May;124(6):1595-614.
37. Stark M, Stuart J. Eruptive xanthoma in the setting of hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Am J Emerg Med*. 2018 Aug;36(8):1524.e5-1524.e7.
38. García-Romero D, Vanaclocha F. Pancreatic panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008 Oct;26(4):465-70.
39. Fernández-Sartorio C, Combalia A, Ferrando J, Alsina M, Iranzo P, Estrach T, Hernández-Ruiz E, Mascaró JM Jr. Pancreatic panniculitis: A case series from a tertiary university hospital in Spain. *Australas J Dermatol*. 2018 Nov;59(4):e269-e272.
40. Laureano A, Mestre T, Ricardo L, Rodrigues AM, Cardoso J. Pancreatic panniculitis - a cutaneous manifestation of acute pancreatitis. *J Dermatol Case Rep*. 2014 Mar 31;8(1):35-7.
41. Leventhal JS, Braverman IM. Skin manifestations of endocrine and neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. 2016 Jun;43(3):335-40.
42. Tremblay C, Marciel I. Necrolytic Migratory Erythema: A Forgotten Paraneoplastic Condition. *J Cutan Med Surg*. 2017 Nov/Dec;21(6):559-561.
43. Wu SL, Bai JG, Xu J, Ma QY, Wu Z. Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of pancreatic neuroendocrine tumor. *World J Surg Oncol*. 2014 Jul 17;12:220.fgf