

Hepatit C virüsü infeksiyonuna eşlik eden immunolojik ve ekstrahepatik bulgu ve sendromlar

Dr.Nedim KIZILKAYA*, Dr.Emine SÖNMEZ**, Dr.Hatice ÖZBİLGE***

Hepatit C virüsünün bulunmasından sonra yapılan pekçok çalışma, birçok immunolojik ve ekstrahepatik bulgu ve sendromun sık olarak hepatit C virüs infeksiyonuna eşlik ettiğini göstermiştir. Bu bulgu ve sendromların en sık görülenleri; serumda çeşitli otoantikör ve immun kompleksler, otoimmun tiroidit, tip II otoimmun hepatit, esansiyel mikst kriyoglobulinemi, Sjögren sendromu ve porfiriya kutanea tardadır. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2(2):241-244,1995]

Anahtar Kelimeler : Hepatit C virüs, immunolojik bulgular, otoimmun reaksiyon

Immunologic and extrahepatic manifestations and syndromes in patients with hepatitis C virus infection

After the identification of hepatitis C virus, numerous studies have shown frequent association with many immunologic and extrahepatic manifestations and syndromes in patients with hepatitis C virus infection. These syndromes and manifestations, which most frequently associated with hepatitis C virus infection are various autoantibodies and immune complexes in the serum, autoimmune thyroiditis, type II autoimmune hepatitis, essential mixed cryoglobulinemia, Sjögren's syndrome and porphyria cutanea tarda.[Journal of Turgut Özal Medical Center 2(2):241-244,1995]

Key Words : Hepatitis C virus, immunologic manifestation, autoimmune reaction

Hepatit C virüs (HCV)'ünün 1989'da Choo ve ark¹. tarafından enfekte şempanze plazmasından klonlanmasını takip eden yıllarda virüs hakkındaki bilgilerimiz artmış ve tanısı için testler geliştirilmiştir. Bu ilerlemelerle birlikte HCV'nin, daha önceleri non A, non B hepatiti olarak tanımlanan vakaların %85'inden fazlasından sorumlu olduğu anlaşılmıştır²⁻⁴. Virüsün tespit edilmesinden sonraki yoğun araştırmalar bazı immunolojik ve ekstrahepatik sendrom ve bulgunun sık olarak HCV enfeksiyonuna eşlik ettiğini de göstermiştir. Bu sendrom ve bulguları, sınırları net olarak ayrılmamakla birlikte dört ana grupta inceleyebiliriz (Tablo I).

I. Otoimmun reaksiyonlar ve sendromlar: HCV ile enfekte bireylerde doku antikorlarına daha sık raslanmaktadır. Pawlotsky ve ark⁵. yaptıkları çalışmada kronik C virüs infeksiyonu bulunan

hastaların %41'inde en az bir doku antikorunu tespit etmişlerdir. Tespit ettikleri bu otoantikörler; antinükleer (ANA), anti düz kas, antitiroid ve karaciğer böbrek mikrozomlarına karşı oluşmuş tip I antikorlardı (anti-LKM1). Bunları sırasıyla %22, %22, %8 ve %5 oranlarında bulmuşlardır. Bu antikorlar klinik olarak bir otoimmun hastalık tablosu ile birlikte görülebileceği gibi çoğu zaman asemptomatik de olabilir.

Duclos-Vallee ve ark⁶. tarafından yapılan bir çalışmada, ikinci jenerasyon ELISA ile Hashimoto tiroiditi bulunan 50 hastanın 12'sinde, Graves hastalığı bulunan 50 hastanın 1'inde anti-HCV pozitif bulunurken, basit guatrı bulunan 50 hastanın hiçbirinde anti-HCV pozitif bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda anti-LKM1 antikorları kronik C hepatiti bulunan hastaların %5'inden daha azında tespit edilmiş⁷⁻⁹ ise de, anti-LKM1 antikorları

* : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı - Malatya

** : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon hastalıkları ve K1.Mikrobiyoloji Anabilim Dalı - Malatya

*** : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı - Malatya

Tablo I. HCV enfeksiyonuna eşlik eden immunolojik ve ekstrahepatik bulgu ve sendromlar

I. Otoimmün reaksiyonlar ve sendromlar
- Serumda dokulara karşı oluşmuş antikorlar (antinükleer, anti düz kas, antitiroid, anti-LKM1 antikorları)
- Otoimmün tiroitit
- Tip II otoimmün hepatit
II. İmmün kompleksler ve immün kompleks hastalıkları
- Romatoid faktör, kriyoglobulinemi
- Esansiyel mikst kriyoglobulinemi
- Membranoproliferatif glomerulonefrit
- Tükürük bezi lezyonları ve Sjögren sendromu
III. Hematopoetik sistem bozuklukları
- Porfiriya kutanea tarda
- Hemopoetik inhibisyon
- İdiopatik trombositopenik purpura
IV. Cilt lezyonları
- Liken planus
- Diğer immunolojik ve hematolojik bozukluklara bağlı cilt lezyonları (esansiyel mikst kriyoglobulinemi, porfiriya kutanea tarda)
- Eritema multiforme
- Eritema nodozum
- Ürtiker

bulunan tip II kronik aktif hepatit olgularının yaklaşık yarısında HCV pozitifliği gösterilmiştir¹⁰⁻¹². Bu bulgular anti-LKM1 antikorları ile birlikte bulunan kronik aktif hepatit (tip II otoimmün kronik aktif hepatit) olgularının en az yarısından HCV'nin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. LKM1 antikorları ile HCV'nin bu sık birlikteliği moleküler benzerlikle açıklanmıştır. Gerçektende HCV kor bölgesi ile sitokrom P₄₅₀ IID6 (anti-LKM1 antikorları bu proteine karşı oluşur) arasında moleküler benzerlik gösterilmiştir^{13,14}. Bununla birlikte bu varsayım Japonya gibi HCV enfeksiyonunun daha sık görüldüğü bölgelerde anti-LKM1 antikorlarının niçin düşük düzeyde bulunduğunu açıklayamamaktadır.

II. İmmün kompleksler ve immün kompleks hastalıkları: Pawlotsky ve ark⁵. yaptıkları çalışmada kronik HCV enfeksiyonu bulunan hastaların serumunda kriyoglobulin ve romatoid faktörü sırasıyla %36 ve %71 oranında pozitif bulmuşlardır. Kriyoglobulinler genellikle hasta serumunda düşük seviyede bulunur ve klinik semptomla yol açmazlar. Ancak bazan daha yüksek seviyelerde bulunur ve cilt, böbrek, sinir sistemi, eklem tutulumu ile ortaya çıkabilir. HCV enfeksiyonu ile birlikte sık olarak bulunan esansiyel mikst kriyoglobulinemi; kutanöz vaskülit, artralji, zayıflık ve sıklıkla glomerulonefritle birlikte serumda kriyoglobulinlerin bulunduğu sistemik bir hastalıktır¹⁵⁻¹⁹. Kriyoglobulinler genellikle poliklonal IgG ve monoklonal IgM yapısındadır (Brouet sınıflandırmasına göre tip II

mikst kriyoglobulinemi). Yapılan çalışmalar mikst kriyoglobulineminin interferon tedavisinden yarar gördüğünü göstermiştir^{18,20,21}.

Misiani ve ark¹⁸. tarafından yapılan randomize, kontrollü çalışmada, HCV enfeksiyonu ile birlikte mikst kriyoglobulinemi bulunan hastalarda, interferonun terapotik etkisinin direk antiviral etkisi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kutanöz vaskülit, artralji, zayıflık, serumda IgG ve IgM kriyoglobulinleri bulunan 49 hasta izlenmiştir. Tüm bu hastalarda PCR (polimerase chain reaction) ile HCV RNA gösterilmiştir. Bu çalışmada interferon tedavisi alan 25 hastanın 15'i (%60) tedaviye cevap vermiş (tedaviden önce tümünde HCV RNA pozitif bulunurken tedavi sonrası 15'inde tespit edilememiştir) ve bu 15 hastada kriyoglobulinemiye ait semptomlar azalmış ya da tamamen kaybolmuştur. Buna karşın tedaviye cevap vermeyen 10 hastada, semptomlarda önemli bir değişiklik olmamıştır. Kontrol grubundaki 24 hastada ise, kriyoglobulinemi ile ilgili semptomlar progressif olarak artmıştır. Ancak, tedavi kesildikten 1 yıl sonra interferon tedavisine cevap veren 15 hastanın tümünde nüks görülmüş (serumlarında HCV RNA tespit edilmiş) ve kriyoglobulinemi ile ilgili klinik bulgular tekrar ortaya çıkmıştır.

Johnson ve ark²². HCV enfeksiyonuna bağlı kronik hepatit veya siroz gelişmiş 8 hastanın böbrek biopsisinde IgG, IgM ve C3 depolanması ile karakterize membranoproliferatif glomerulonefrit geliştiğini göstermişlerdir. Proteinüri ve azotemi ile birlikte, serumlarında kriyoglobulinler, RF ve immün kompleksler mevcut olan bu hastalarda, aynı zamanda hem serum hem de böbrekteki kriyopresipitatlarda HCV RNA pozitifliği gösterilmiştir. Bu bulgular HCV'nin immün kompleksler oluşturarak membranoproliferatif glomerulonefrite sebep olduğunu düşündürmektedir. İnterferon tedavisi verilen bu hastaların dördünde, virüs replikasyonundaki azalmaya paralel olarak, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında düzelme görüldüğü bildirilmiştir. Diğer bir raporda biokimyasal ve histolojik olarak karaciğeri normal olan, ancak serumunda HCV RNA'sı pozitif olarak bulunan bir hastada membranoproliferatif glomerulonefrit bildirilmiştir²³. Bu bulguya dayanılarak karaciğer fonksiyonları normal olsa bile glomerulonefriti olan hastalarda HCV'nin araştırılması önerilmiştir.

Yine Pawlotsky ve ark⁵. tarafından yapılan çalışmada tükürük bezi biopsisi yapılan 49 hastanın 24'ünde (% 49) lenfositik kapillerit görülmüştür.

Bunların 7'sinde Sjögren sendromunun lenfositik sialadenitine benzer daha ağır lezyonlar vardı. 98 Sjögren sendromlu hastayı kapsayan başka bir çalışmada anti HCV pozitifliği %12.2 oranıyla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur²⁴. Bu bulgular en azından bazı Sjögren sendromu vakalarının HCV ile ilgili olabileceğini göstermektedir.

III. Hematopoetik sistemle ilgili bozukluklar: Herrero ve ark²⁵. sonradan kazanılmış porfiria kutanea tardalı (PCT) 95 hastanın %79'unda anti-HCV'yi pozitif (ikinci jenerasyon ELISA ve RIBA ile) bulmuşlardır. PCT, porfirianın en sık görülen şekli olup, azalmış üroporfirinojen dekarboksilaz enzim aktivitesine bağlı olarak, polikarboksile porfirinlerin aşırı üretim ve atılımı ile karakterize, otozomal dominant olarak kalıtsal geçen veya sonradan kazanılan bir hastalıktır. Hemen daima karaciğer fonksiyon bozuklukları ile birlikte görülür. PCT'li hastalarda HCV enfeksiyonunun bu kadar sık bulunması HCV enfeksiyonunun PCT vakalarının bir kısmından sorumlu olduğunu veya PCT için predispoze bireylerde PCT gelişmesini başlatabilecek bir sebep olduğunu düşündürmektedir.

Bouffard ve ark²⁶. yaptıkları invitro çalışmada HCV enfeksiyonunun kemik iliğini hafif derecede inhibe ettiğini göstermişlerdir. Silva ve ark²⁷. tarafından HCV ile ilgili olduğu düşünülen bir idyopatik trombositopenik purpura vakası bildirilmiştir.

IV. Cilt lezyonları: Liken planuslu hastalarda anti-HCV antikorları normal popülasyona göre yüksek (%3.8-14) bildirilmiştir²⁸⁻³¹. PCT'li hastalarda cildin ışık gören bölgelerinde kronik hiperpigmente lezyonlar, eritem, veziküler ve ülseratif lezyonlar görülebilir. Esansiyel mikst kriyoglobulinemili hastalarda vaskülitik cilt lezyonları görülebilir. HCV enfeksiyonu ile birlikte eritema multiforme, eritema nodozum, ve ürtiker vakaları da bildirilmiştir³²⁻³⁴.

Sonuç olarak diyebiliriz ki, her ne kadar HCV enfeksiyonu ile birçok immunolojik ve ekstrahepatik bulgu ve sendromun birlikteliği bildirilmiş ve bu konuda birçok çalışma yapılmışsa da, bunlar bu konuyu aydınlatmak için henüz yeterli değildir. Daha çok sayıda hastayı kapsayan, daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR,

- Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, nonB viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-61.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker A, Purgell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiology virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-64.
3. Van der poel CL, Cuypers HT, Reesink HW. Hepatitis C virus six years on. *Lancet* 1994;344:1475-79.
4. Van der poel CL, Resink HW, Lelie PN, Leentvaar-Kuypers A, Choo QL, Kuo G, Houghton M. Anti hepatitis C antibodies and non-A, non-B post transfusion hepatitis in the Netherlands. *Lancet* 1989;2:297-8.
5. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia M, Andre C, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-73.
6. Duclos-Vallee JC, Johanet C, Trinchet JC, Deny P, Laurent MF, Duron F, et al. High prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus in patients with Hashimoto's thyroiditis. *BMJ* 1994;309:846-7.
7. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19:841-8.
8. Abuaf N, Lunel F, Giral P, Borotto E, Laperche S, Poupon R, et al. Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J Hepatol* 1993;18:359-64.
9. Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1992;103:1290-5.
10. Michel G, Ritter A, Gergen G, Meyer zum Buschenfelde KH, Decker R, Manns MP. Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver disease. *Lancet* 1992;339:267-9.
11. Lunel F, Abuaf N, Frangeul L, Gripon P, Perrin M, Le Coz Y, et al. Liver/kidney microsome antibody type 1 and hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992;16:630-6.
12. Toda G, Manns MP. HCV in autoimmune and extrahepatic syndromes. *Viral Hepatitis and Liver Disease* 1994:210-2.
13. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 auto antibodies recognize a short

- linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991;88:1370-8.
14. Yamamoto AM, Cresteil D, Homberg JC, Alvarez F. Characterization of anti-liver-kidney microsome antibody (anti-LKM1) from hepatitis C virus-positive and negative sera. *Gastroenterology* 1993;104:1762-7.
 15. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 1990;162:569-70.
 16. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992;117:573-7.
 17. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.
 18. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994;330:751-6.
 19. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980;69:287-308.
 20. Knox TA, Hillyer CD, Kaplan MM, Berkman EM. Mixed cryoglobulinemi responsive to interferon- α . *Am J Med* 1991; 91:554-5.
 21. Ferri C, Marzo E, Longombardo G. interferon- α in mixed cryoglobulinemia patients: a randomised, crossover-controlled trial. *Blood* 1993;81:1132-6.
 22. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993;328:465-70.
 23. Sechi LA, Pirisi M, Bartoli E. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C infection with no evidence of liver disease. *JAMA* 1994;271:194.
 24. Masaki N, Hayashi S, Aotsuka SI, Umeda N. Contribution of hepatitis C virus infection to the development of Sjögren's syndrome in Japan. *Viral Hepatitis and Liver Disease* 1994: 225-8.
 25. Herrero C, Vincente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barrera JM, Vidal J, et al. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet* 1993;341:788-9.
 26. Bouffard P, Schupper H, Lee JH, Mack K, Levy N, Acevedo R, et al. *Viral Hepatitis and Liver Disease* 1994;195-9.
 27. Silva M, Li X, Cheinguer H. HCV associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gastroenterology* 1992; 102:A889.
 28. Rebora A. Lichen planus and the liver. *Int J Dermatol* 1992;31:392-5.
 29. Mokni M, Rybojad M, Puppin D. Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:792.
 30. Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid E. Lichen planus and hepatitis C virus infection: An epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:1070-2.
 31. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). Lichen planus and liver disease: a multicentre case-control study. *BMJ* 1990;300:227-30.
 32. Antinori S, Esposito R, Aliprandi CA. Erythema multiforme and hepatitis C. *Lancet* 1991;337:428.
 33. Domingo P, Ris J, Martinez E. Erythema nodosum and hepatitis C. *Lancet* 1990;336:1377.
 34. Reichel M, Mauro TM. Urticaria and hepatitis C. *Lancet* 1990;336:822-3.

**Yazışma adresi : Dr.Nedim KIZILKAYA
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
44300 MALATYA**