

HEPATİTİS C VİRÜS İNFEKSİYONU

Selçuk BİLGİ^a, Kemal KUTLU^b

ÖZET

Parenteral geçişli non-A, non-B hepatiti tüm non-A, non-B hepatitlerinin %90'ının nedenidir. Hepatitis C virüsü parenteral geçişli non-A, non-B hepatitlerinin %70-90'ının etkenidir. HCV %50-60 kronikleşir ve siroza ilerler. HCV infeksiyonunun karaciğer kanseri etyolojisinde belirgin rolü vardır. Histolojik olarak diğer tip hepatotropik virüslerin oluşturduğu lezyonlardan daha belirgin olarak portal alanda lenfoid folikül oluşumu, steatozis ve safra duktus hasarı gibi histolojik bulgular sıkça gözlenir. Bu yazıda HCV'nin yapısı, oluşturduğu infeksiyonun seyri ve histolojik bulguları gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: HCV hepatit, patoloji, epidemioloji

SUMMARY

HEPATITIS C VIRUS INFECTION

Percutaneous non-A non-B hepatitis is responsible for almost 90% of all non-A non-B hepatitis infections. HCV is responsible for 70-90 % of percutaneously transmitted non-A, non-B hepatitis. Progression to chronic hepatitis is expected in 50% to 60% of the cases. Chronic HCV hepatitis eventually leads to cirrhosis. Additionally, HCV has a great role in the etiology of the hepatocellular carcinoma. The histologic pattern of HCV infection in the liver is different from other hepatotropic viruses. Histologically, the lymphoid aggregate or follicle formation in portal tracts fatty changes and bile duct damage are more prominent in HCV hepatitis than the other hepatotropic virus infections.

Key words: HCV hepatitis, pathology, epidemiology

GİRİŞ

Non-A, non-B (NANB) hepatitis virüslerinin en az iki tipi var olduğu düşünülmektedir (1 - 3). Birincisi, kan ve kan ürünleri ile bulaşır ve çok sık olarak kronik hepatite ilerler. Bu etken 1989 yılında Choo ve arkadaşları tarafından deneysel olarak infekte şempanzeden cDNA klonu izole edilerek tespit edildi. Bu virüse hepatitis C virüs (HCV) adı verildi (4). Böylece NANB olgularının %70-80'ninin HCV tarafından

^a Uzm. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

^b Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

oluşturulduğu saptandı (2,5-7). İkinci tip virüs ise epidemik veya enterik geçiş gösteren tiptir. Fekal-oral yolla bulaşır ve NANB ve non-C olgularının yaklaşık %30-35'ini kapsar (3). Bu hepatotropik virüse hepatitis E virüs (HEV) adı verilmiştir (1,3). HEV hepatiti orta şiddettedir; tip A benzeri infeksiyon oluşturur, ancak hamile kadınlarda %20 'ye varan oranlarda fulminan seyir göstererek fetal olabilir. Kronikleşme oranı bilinmemektedir (2, 5).

NANB non-C ve non-E olgularının hepatitis F virüs ve/veya daha başka virüslerle oluşturulduğuna inanılmaktadır (1, 3).

Hepatitis C Virüsü

HCV bir RNA virüsü olup 9400 nükleotidden oluşmaktadır ve Flavi virüs ailesine aittir (8). 3010 aminoasitli poliprotein ile kodlu bir yapılanması vardır. Bu poliproteinden nükleokapsid, matrix, zarf ve yapısal olmayan proteinleri üretilir (8). Bu yapısal olmayan proteinler (NS) NS1, NS2, NS3, NS4 ve NS5'dir. Akut ve kronik HCV hepatiti bu proteinlere karşı oluşan antikorların ortaya konması ile tespit edilebilmektedir. Tanısal test olarak en çok anti-NS4 (C100) kullanılmakta olsada anti-C22 ve anti-NS3 (C33) testleri de kullanımdadır. ELISA, RIBA, PCR gibi tanı yöntemleri ile bu antikor tespitleri %98 oranında özgünleşmiştir (9). İmmunohisto-kimyasal olarak da NS3 ve HCV genomuna karşı antikor uygulanması ile virüsün hepatositlerde varlığı doğrulanabilmektedir (10,11).

HCV antikorları serumda akut infeksiyondan 1-3 ay sonra belirir. Anti-NS4 kronikleşmiş olguların %90'nında ve akut dönemden sonra iyileşen olgularda 24 hafta sonra, %50 oranında tespit edilmiştir (8). Anti-HCV belirleyicileri parenteral NANB olgularının %90' nında, sporadik NANB olgularının %50-75' inde saptanmıştır (12, 13). Batı ülkelerinde kan transfüzyonuna gerek duyulan hastalarda %1-6 oranında seropozitiflik saptanmıştır (10). Taiwan'da 1993 yılında yapılan 22500 örneklilik bir çalışmada serum aminotransferaz seviyeleri normal gönüllülerde HCV seropozitifliği %1.4 olarak bulunmuştur (14). Bütün bu kan transfüzyonu gerektiren durumlar dışında bazı yüksek risk gruplarında veriler düşündürücüdür. Hemofilili ve intravenöz ilaç bağımlılarında oran % 60-90' dır. Hemodializ hastalarında oran %20 -40 'dır(5). Türkiye' de yapılan bazı çalışmalar da bu verileri desteklemektedir. Türkiye' de gönüllü kan verenlerde oran %0.7, hemodializlilerde %30-40 ve genel ev kadınlarında %10 oranında seropozitiflik bildirilmiştir (15-17). Homoseksuellerde bu oran %3-6' dır (5, 8). Bu son oran ve genel ev kadınlarından elde edilen sonuçlar HCV 'nin seksüel geçiş özelliğinin Hepatitis B virüs (HBV) veya HIV ile benzeşmediğini göstermektedir. Seksüel geçiş HBV ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşüktür (5).

Kronik HCV'li hastalar kan ya da çok yakın kişisel ilişki sırasındaki bazı vücut sıvısı alışverişi sayesinde hastalığı bulaştırabilirler (8).

Genellikle parenteral geçen virüsler sitopatiktirler (8). HCV 'nin hepatositlere doğrudan sitopatik etkide bulunduğu düşünülmekte iken son immünopatolojik çalışmalar hepatosit nekrozunun patogeneğinde immün yanıtın rolü olduğunu

göstermektedir, bu çalışmalarda zarf ve çekirdek proteinlerinin immünojenitesi saptanabilmiştir (18).

HCV hepatitinin klinik gidişi

HCV 'nin kuluçka süresi ortalama 7-8 haftadır. Ancak 2-26 haftaya kadar yayılabilir (19). Akut HCV hepatiti diğer tip hepatit virüs infeksiyonlarından daha hafif semptom verir (20). Sarılık ancak %25 hastada görülür ve hastalar genellikle asemptomatik, anikterik seyir gösterirler. Aminotransferaz yüksekliği özellikle dikkate alınmalıdır çünkü genellikle normalin üç katına ulaşır (5, 21). Fulminan hepatit gelişimi HAV hepatitindeki kadar seyrek (5). Ancak multiple virüs hepatitlerinde, özellikle HBV ile beraber infeksiyon oluşturunca fulminan hepatit sıklığı artar. Kötü olarak HCV ile HBV beraber görülmesi seyrek değildir. Ve HBV olgularında fulminan gidişin esas sorumlusunun HCV virüsü olabileceği bildirilmiştir (22).

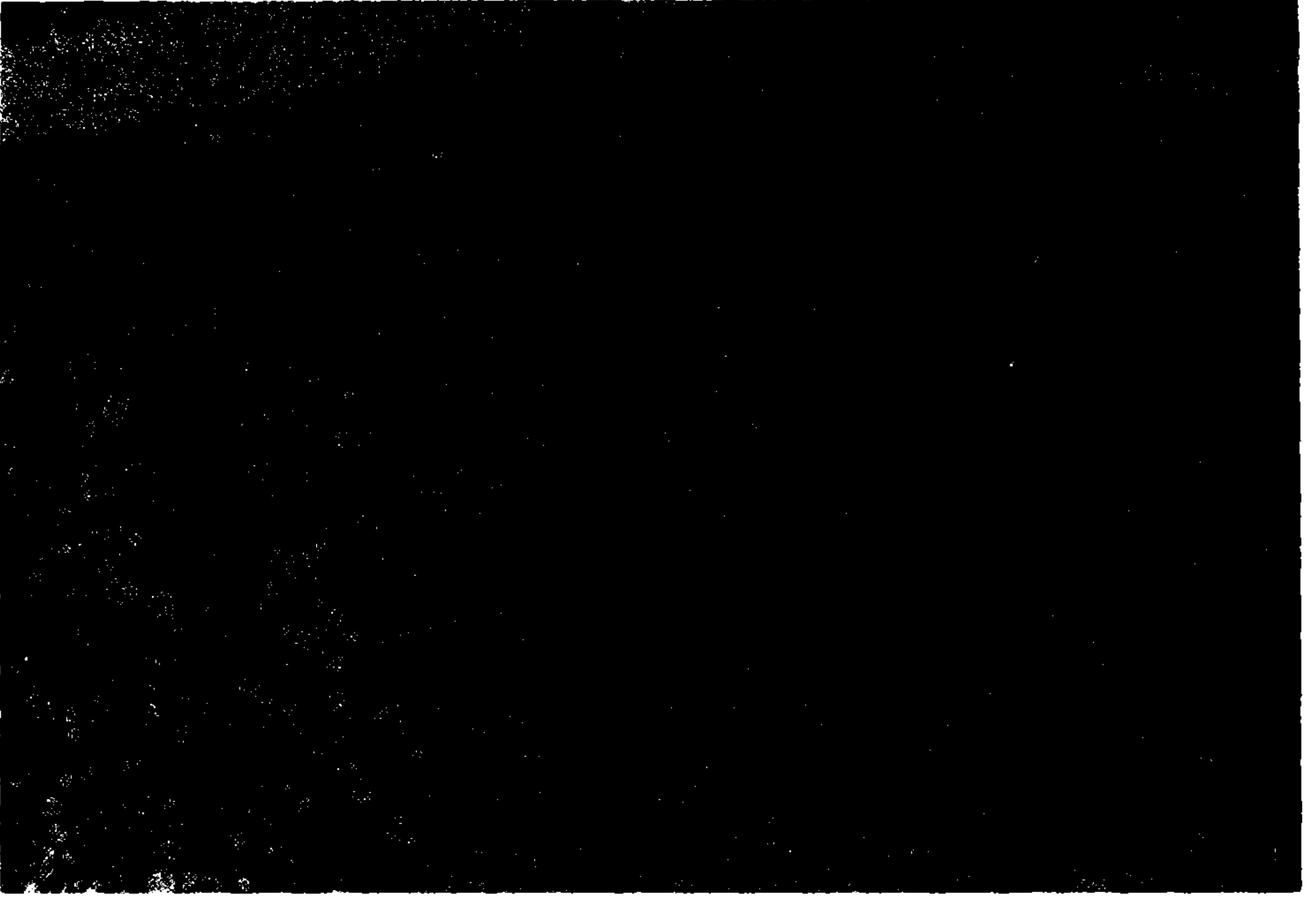
Ekstrahepatik manifestasyonlara akut HBV infeksiyonundan daha az sıklıkta rastlanılır. Aplastik anemi, agranulositopeni gibi ciddi komplikasyonlar izlenebilir. Ayrıca akut hepatite eşlik eden artrit görülebilir (5). Spontan iyileşme %40-50'dir. Kronik hastalığa ilerleyiş %60-70 'dir (23). Kronik HCV hepatitli hastalar uzun sessiz bir dönemden sonra progresyon gösterirler. Yapılan bir çalışmada kronik persistan HCV hepatitinin (CPH -C) %55 oranında 10 yılda kronik aktif hepatite (CAH) ilerlediği, CAH olgularında 7 yılda %75 oranında siroza ilerlediği gösterilmiştir (24). Derece derece siroza ilerleyen bu hastalık yüksek oranda hepatosellüler karsinomla sonuçlanmaktadır (25- 27).

Kronikleşme oranının yüksek oluşu karaciğer kanseri etyolojisindeki belirgin rolü ve sıklığı nedeniyle takip ve tedavisi gerekmektedir. Altı ay süreyle interferon alfa-2b kullanan kronik HCV infeksiyonlu hastalardan %40-50'sinin aminotransferaz düzeyleri normale ya da yakın bir düzeye döner (21). İnterferon tedavisinden olumlu sonuç alındığını gösteren birçok çalışma vardır (20, 28, 29, 30).

HCV Hepatiti Morfolojisi

Histolojik olarak HCV infeksiyonu fokal nekroz değişik derecelerde mono-nükleer hücre inflamasyonu ve hepatosit şişmesi ile başlar; sonra aktif faz gelişerek kronik hepatite ilerler (31). Akut hepatitis C tanısı zordur çünkü serolojik testler ilk üç ay boyunca genellikle negatiftir (5, 21, 32). Bu seronegatiflik histolojik veriler üzerinde yoğunlaşmayı sağlayan bir faktör olmuş ve HCV hepatiti histolojisi için birçok çalışma yapılmıştır. Anti-HCV antikörlerinin gösterilebilmesi histolojik bulguların kesinlikle HCV tarafından oluşturulduğunu ispatlamıştır. Bu gelişmeler sayesinde histolojik açıdan da HCV 'nin diğer virüslerle farklılıkları ortaya konmuştur (5, 33- 37).

Akut HCV hepatitinde de viral hepatitlerin klasik bulguları olan; portal ve parankimal mononükleer hücre infiltrasyonu, "spotty nekroz" safra duktus epitel hasarı ve hücre rejenerasyon bulguları değişik derecelerde izlenir (5, 33). Kesin bir ayırıcı tanı kriteri olarak gösterilebilecek tek bir bulgu ortaya koymak olanaksızdır. Bununla

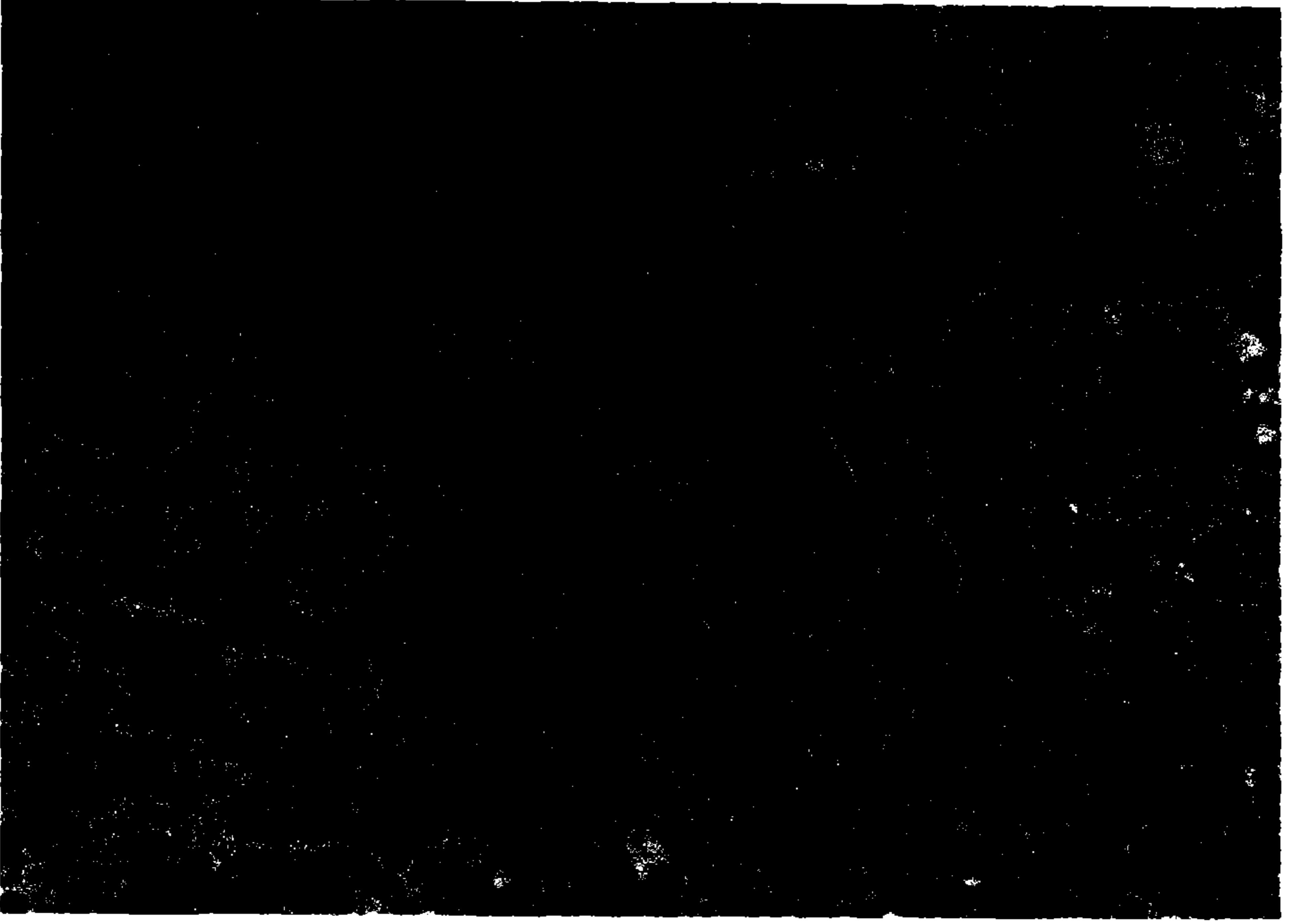


Fotoğraf I. Kronik aktif HCV hepatiti. Portal alanda lenfoid agregasyon oluşumu ve parankimde steatosis. H + E x 160

birlikte portal alanda lenfoid agregat ve/veya folikül oluşumu steatosis, safra duktus hasarı ve asidofilik cisim oluşumuna (Resim I) diğer tip hepatotropik virüs hepatitlerinden daha sıklıkta rastlanmaktadır (5, 30, 32-37). Özellikle portal alanda lenfoid folikül oluşumu en belirgin ve en güçlü tanı desteği olarak kabul edilmektedir (5, 33,34,37). Bu lenfoid agregatlar gevşek kümeler veya germinal merkezleri belirgin foliküller şeklinde ortaya çıkmaktadır (Resim II). Bunlar portal alanın tümünü kaplıyabilir ancak bazen portal alanın bir kısmına lokalize olabilir (34). Lenfoid folikül oluşumu hem akut hem de kronik HCV hepatitinde görülebildiğinden dolayı akut ve kronik ayırımı zor olabilir (34, 38).

Lenfoid foliküllerin incelenmesi sonucunda T4:T8 hücre oranının 1.0'dan büyük olma durumu folikül olmayan olgulara göre folikül içerenlerde daha sık rastlanılmıştır. Bu bulgu otoimmün hepatitlerde de vardır. Dolayısıyla hepatitis C ile otoimmün hepatit arasında bir ilişki olabileceği akla gelmektedir (38).

Histolojik olarak HBV ve HCV ko-infeksiyonu tanınması da zordur. Ayrıca bu birlikteliğin siroz gelişimini hızlandırdığı gösterilememiştir (39).



Fotoğraf II. Kronik aktif HCV hepatiti. Portal alanda folikül oluşumu ve safra duktus hasarı. H + E x 400

HCV hepatitinin karakteristik bulgularından biri de kronikleşip hastaların yüksek bir oranının siroza ilerlemesidir (34, 40, 41, 42). Bu agresif tarza karşın kronik HCV hepatit histolojisinde genellikle CPH ve minimal CAH izlenmektedir.

Yapılan birçok araştırma sonucuna göre hepatosellüler karsinom etyolojisinde HCV HBV 'den daha fazla rol almaktadır ve HCV replikasyonu tümör hücrelerinde gösterilmiştir (43).

KAYNAKLAR

1. *The A to F of viral hepatitis*. Lancet 10: 1990.
2. Arankalle AV, Ticehurst J, Popper H, Kapikian A, Pavri KM, Sreenivasan MA. *Aetiological association of A virus-like particle with enterically transmitted non-A, non-B hepatitis*. Lancet 12: 550-553 1988.

3. Lok SF Anna, Kwan WK, Moeckli R, Yarbough PO, Chan RT, Reye GT, et al. *Seroepidemiological survey of hepatitis E in Hong Kong by recombinant-based enzyme immunoassays*. Lancet 340: 1205-08, 1992.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ. *Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome*. Science 244: 359-62 1989.
5. Stremmel W, Schwarzendrube J, Niederau C, Strohmeyer G. *Epidemiology, clinical course and treatment of chronic viral hepatitis*. Hepato-gastroenterol 38: 22-28 1991.
6. Nishioka K, Watanabe J, Furuta S, Tanaka E, Suzuki H, Iino S, et al. *A high prevalence of antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan*. Cancer 15: 429-33 1991.
7. Nishioka K. *Hepatitis C virus infection in Japan*. Gastroenterol-Jpn. Suppl 3:152-5 1991.
8. Thomas HC, Monjardino J. *The hepatitis viruses: virology and immunobiology*. In: Oxford textbook of pathology (Eds) James McGee, Peter Isaacson, Nicholas Wright. Oxford University Press, pp1299-1308, 1992.
9. Nakatsuji Y, Matsumoto A, Tanaka E, Ogata H, Kiyosawa K. *Detection of chronic hepatitis C virus infection by four diagnostic systems*. Hepatology 16: 300-5 1992.
10. Hiramatsu N, Hayashi N, Haruna Y, Kasahara A, Fusamoto H, Mori C, et al. *Immunohistochemical detection of hepatitis C virus-infected hepatocytes in chronic liver disease with monoclonal antibodies to core, envelope and NS3 regions of the hepatitis C virus genome*. Hepatology 16: 306-11,1992.
11. Infantolino D, Chiramonte M, Zanetti AR, Lesniewski RR, Bonino F. *Localization of hepatitis C virus antigen(s) by immunohistochemistry on fixed embedded liver tissue*. Arch Virol Suppl 4: 191-5 1992.
12. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. *An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis*. Science 244(4902): 362-4 1989.
13. Nishioka K, Watanabe J, Furuta S. *Antibody to the hepatitis C virus in acute hepatitis and chronic liver diseases in Japan*. Liver 11: 65-70, 1991.
14. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Tsai SJ, Hsieh YS, Lin DT, et al. *Hepatitis C virus infection in volunteer blood donors in Taiwan. Evaluation by hepatitis C antibody assays the polymerase chain reaction*. Arch Pathol Lab Med 117(2): 152-6,1993.
15. Turgut H, Turhanoglu M, Aydın K, Arıkan E. *Değişik gruplarda hepatit C antikorlarının araştırılması*. Enfeksiyon dergisi 6(3): 167-8,1992.
16. Durmaz R, Tecimer C, Durmaz B, Günel B, Temel İ, Kızılkaya N. *Malatya'da farklı risk gruplarında anti-HCV pozitifliği*. Enfeksiyon dergisi 6(4): 247-9, 1992.
17. Durupınar B, Özkuyumcu C, Koçak H, Savran F. *Hemodializ hastalarında hepatit C virus antikorlarının prevalansı*. Türk Mikrobiol Cem Derg 2(3-4): 331-4, 1991.
18. Vierling MJ. *Immune disorders of the liver and bile duct*. Gastroenterology Clinics of North America 21(2): 427-449, 1992.

19. Van Der Poel CL. *Anti-hepatitis C antibodies and non-A, non-B posttransfusion hepatitis in the Netherlands.* Lancet II: 297-298, 1989.
20. Dienstag JL, Alter HJ. *Non-A, non-B hepatitis: Evolving epidemiologic and clinical perspective.* Seminars in liver disease 6(1): 67-79, 1986.
21. Maddrey WC, Leibovitch ER. *Kronik hepatit enfeksiyonu.* Modern Medicine 1(4):25-31, 1993.
22. Feray C, Gigou M, Samuel D, Reyes G, Bernuau J, Reynes M, et al. *Hepatitis C virus RNA and Hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis.* Gastroenterol 104(2): 640-3, 1993.
23. Bradley D, Maynard JE. *Etiology and natural histology of posttransfusion and enterically transmitted non-A, non-B hepatitis.* Sem Liver Dis 6: 56-66, 1986.
24. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. *Natural course of chronic hepatitis C.* Am J Gastroenterol 88(2): 240-3, 1993.
25. Müller R. *Interferons in chronic viral hepatitis.* Hepato-gastroenterol 38:4-9, 1991.
26. Gerber MA. *Relation of hepatitis C virus to hepatosellular carcinoma.* J Hepatol Suppl 3: 108-111, 1993.
27. Nalpas B, Driss F. *Association between HCV and HBV infection in hepatosellular carcinoma and alcoholic liver disease.* J Hepatology 12:70-4, 1991.
28. Uchida T, Taira M, Shikata T, Moriyama M, Tanaka M, Okuba H, et al. *Histological difference between complete responders and non-responders to interferon therapy of the livers of patients with chronic hepatitis C.* Acta Pathol Jpn 43(5): 230-6, 1993.
29. Davis GL, Balart LA, Schiff ER. *Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized, controlled trial.* N Engl J Med 321: 1501-5, 1989.
30. Panella C, Francavilla A, Conte D, Tatulli I, Rubini F. *Clinical and histological evaluation of interferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis C.* Gut 34: 127-33, 1993.
31. Hütteroth TH. *Immunmechanismen bei entzündlichen Lebererkrankungen.* Internist 26: 607-13, 1985.
32. Kobayashi K, Hashimoto E, Ludwig C, Hisamitsu T, Obata H. *Liver biopsy features of acute hepatitis C compared with hepatitis A, B and non-A, non-B, non-C.* Liver 13(2): 69-72, 1993.
33. Scheuer PJ, Ashrafiadeh P, Sherlock S, Brown D, Dusheiko GM. *The pathology of hepatitis C.* Hepatology 15: 567-571, 1992.
34. Scheuer PJ. *Non-A, non-B hepatitis.* Virch Arch A Pathol Anat 415:301-3, 1989.
35. Schmid M, Pirovino M, Altorfer J. *Acute hepatitis non-A, non-B; are there any specific microscopic features.* Liver 2: 61-67, 1982.

36. **Moreno A, Martinez CJ, Carreno V.** *Liver biopsy and etiologic diagnosis of chronic hepatitis.* J Hepatol 17: 112-5, 1993.
37. **Hahm KB, Chon CY, Kim WH, Han KH, Chung JB, Lee SI, et al.** *Histologic study of chronic active hepatitis C; comparison with chronic active hepatitis B.* Korean J Intern Med (abs) 7(2): 102-10, 1992.
38. **Hino K, Okkuda M, Konishi T, Yamashita A, Kayano K, Kubato M, et al.** *Analysis of lymphoid follicles in liver of patients with chronic hepatitis C.* Liver 12: 387-91, 1992.
39. **Colombari R, Dhillon AP, Piazzola E, Tomezzoli AA, Angelini GP, Capra F. et al.** *Chronic hepatitis in multiple virus infection: histopathological evaluation.* Histopathology 22(4): 319-25, 1993.
40. **Iorio R, Guida S, Porzio S, Farlollo I, Vegnente A.** *Chronic non-A non-B hepatitis : role of hepatitis C virus.* Arch Dis Child 68::219-22, 1993.
41. **Kim KH, Leehr, Min CH, Jeong H, Hong SH, Lee YS, et al.** *Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients with various types of liver diseases.* Korean J Intern Med 7: 9-12, 1992.
42. **Merican I, Sherlock S, McIntyre N, Dusheiko GM.** *Clinical biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection.* Q J Med 86: 119-25, 1993
43. **Gerber MA, Shieh YS, Shim KS, Thung SH, Demetris AJ, Schwartz M, et al.** *Detection of replicative hepatitis C virus sequences in hepatocellular carcinoma.* Am J Pathol 141(6): 1271-7, 1992.