

VİRAL HEPATİTLERDE EKSTRAHEPATİK SENDROMLAR

Özden UZUNALİMOĞLU

Değişik tipte çeşitli virüsler karaciğerde nekroinflamasyonla karakterize "hepatit" yaparlar. Bu virüsleri klasik olarak hepatotropik ve non-hepatotropik olarak ikiye ayırırız. Non-hepatotropik virüsler, örnek olarak Epstein-Barr Virüsü (EBV), cytomegalovirüs (CMV) genellikle diğer organları da tutarak çeşitli hastalıklar yaparlar. Viral hepatit virüsleri diye adlandırılan A, B, C, D, E..... G gibi hepatotropik virüslerin de farklı mekanizmalar ile ekstrahepatik semptom ve lezyonlara sebep olduğu son 30 yıldan beri bildirilmektedir. Bu virüslerin ekstrahepatik lezyonlarının patogenezi, "immun mediated" mekanizmalar aracılığı ile indirekt veya sitopatik etkisi ile direkt kabul edilir. Genel olarak virüslerin bazı sebebi bilinmeyen hastalıklara ve tümörlere immünolojik mekanizmaları bozarak sebep olabildiği moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Hepatit virüslerinin de hepatitle birlikte çeşitli hastalıklarla beraber olabileceği gösterilmiştir. Bu hastalıkların etkenleri çoğu zaman birden fazla olduğu için kavram olarak hepatit virüslerinin sebep olduğu karaciğer dışı lezyonları "viral hepatitlerde ekstrahepatik sendromlar" başlığı altında toplamayı uygun görmekteyiz.

Bu virüslerin akut döneminde ortaya çıkan ekstrahepatik değişiklikler genellikle kronikleşmez ve kendi kendini sınırlar. Halbuki B, B+D ve C virüslerinin kronik infeksiyonlarında oluşan ekstrahepatik sendromlar kronik, tedavisi güç ve kalıcıdır.

A Hepatitinde Ekstrahepatik Sendromlar

Uzayan HAV infeksiyonlarında daha çok görülür. En sık görülen ekstrahepatik bulgular hematolojiktir: Kemik iliği hipoplazisi, bazen de aplazisi oldukça sık görülür. Bu durumda pansitopeni olabileceği gibi bir veya iki hücre serisi tutulabilir. Mekanizması immünolojiktir. Trombositopenide antitrombosit antikolar gösterilmiştir, ayrıca otoimmün hemolitik anemi de tarif edilmiştir.

Deri tutulumu: Eritematöz, ürtikere benzer deri lezyonları olabilir. Histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülitir. Ayrıca damar duvarında anti HAV IgM antikoru bulunan immün kompleksler gösterilmiştir.

Sindirim sisteminde HAV enfeksiyonunda ince barsak mukozasında tunika propriada lenfosit artımı ile karakterize değişiklikler görülür. Asemptomatiktir.

Safra kesesi duvarı kalındır, ödemlidir. Kolesistit bildirilmiştir. Bu kolesistitte histopatolojik olarak yoğun lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Ayrıca akut pankreatit görülebilir.

A hepatitinde renal tutulum, eklem tutulumu, kriyoglobulinemi nadirdir, fakat birlikte olabilir. Çok nadir olarak nörolojik tutulum olabilir (1). Guillain-Barre sendromu, transvers myelit, optik nörit birlikteliği uzamış hepatit A olgularında gösterilmiştir.

Özetle HAV infeksiyonunda muhtemelen immünolojik mekanizma ile, kendi kendini sınırlayan ekstrahepatik sendromlar görülebilir.

B Hepatitinde Ekstrahepatik Sendromlar

Hepatit B'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı Türkiye'de bölgelere göre değişmek üzere ortalama %40-60 arasındadır.

Kesinlikle "hepatotropik" olduğu düşünülen HBV'nin son on yıldır ekstrahepatik hücrelerde de bulunabileceği gösterilmiştir. Ekstrahepatik dokularda bulunan HBV'nin karaciğer hastalığının reaktivasyonunda ve HBV-sirozlarda yapılan karaciğer transplantasyonu sonrası allograftta tekrar HBV enfeksiyonu gelişiminde rol oynadığı kabul edilmektedir.

1. Akut B hepatitinde Ekstrahepatik Sendromlar:

- a. Serum Hastalığına Benzer Prodom: Ateş, deri döküntüsü ve/veya ürtiker, artralji ile karakterizedir. Preikterik dönemde çoğu kez 2-7 gün sürer, kronikleşmez.
- b. Popüler Akrodermatitis (Gianotti-Crosti Sendromu): Akut B enfeksiyonunda çocuklarda görülür. Cilt lezyonları liken planus ve Henoch-schönlein ile karışabilir. 2-3 ay sürerse de kronikleşme nadirdir.
- c. Akut B hepatitinde böbreklerde immün komplekslere bağlı lezyonlar olabilir ve geçicidir.

2. Kronik B Hepatitinde HBV ile İlişkili Sendromlar:

a. Polyarteritis Nodosa (PAN):

Çeşitli sistemleri tutan nekrotizan bir vaskülit olan PAN'da enfeksiyon oranı %30-70'dir (2,3). HBV'ye bağlı PAN'da karaciğer lezyonları genellikle siliktir. Ayrıca PAN'ın şiddeti ile karaciğer lezyonlarının şiddeti orantılı değildir. PAN'da hastalığın ciddiyeti genellikle hastada nekrotizan vaskülütün tutulma yerlerine bağlıdır. Santral sinir sistemi, böbrek ve gastrointestinal sistem tutulumunda mortalite yüksektir (4).

HBV ile oluşan PAN patogenezi, HBsAg içeren immün komplekslere bağlanmaktadır. Vaskülitli damarlardan biyopside HBsAg IgM, IgG ve C3 depolanması varlığı gösterilmiştir. Geniş serilerde HBV pozitif PAN ile HBV işaretleri negatif PAN'ın prognozunda fark görülmemiştir.

HBV'ye bağlı PAN görülme oranı ülkeden ülkeye değişiktir. Avrupa'da ve Amerika'da daha yüksek iken, HBV enfeksiyonunun epidemik olduğu Uzakdoğu'da çok düşüktür. Türkiye'de PAN'da HBV enfeksiyon markerlarının %40-60 olduğu bildirilmektedir.

b. HBV'ye Bağlı Glomerulonefrit:

HBV'ye bağlı glomerulonefrit görülebilir. HBV'ye bağlı glomerulonefrit çocuklarda ve gençlerde membranöz glomerulonefrit (MGN) tipindedir ve MGN HBV'nin renal tutulumunda en sık görülen tiptir. Özellikle erkek çocuklarda ve gençlerde görülür. Glomerül kapillerlerinde HBV antijenlerinden en çok HBeAg depolanması ile birliktedir. Bu olgularda karaciğer lezyonları ikinci plandadır. Hastaların serumlarında HBsAg, HBeAg pozitifdir. C3, C4 düzeyleri düşüktür. Çocuklarda MGN hemen daima 6 ay ile 2 yıl arasında düzelir. Erişkinlerde çocuklarda olduğu kadar benign değildir. Geniş serilerde MGN 5 yıl içinde %95 spontan remisyona girer. Düzelme HBeAg serokonversiyonu ile birliktedir.

Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) daha çok erişkinlerde olur. HBsAg kapiller duvarlarında ve mezengiumda depolanır. Daha uzun sürer. Tedaviye dirençlidir.

c. HBV'ye Bağlı Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi (EMK):

HCV'ye bağlı olanlara göre nadirdir.

HBV'de EMK, immün kompleks vaskülitli ya da membranoproliferatif glomerulonefrit ile birlikte görülen nadir bir komplikasyondur. Levo ve arkadaşları EMK ve HBV'yi hastaların serum ve kriyopresipitatlarında HBsAg ve anti HBe antikorlarını tespit ederek raporlamışlardır (5).

HBV'ye bağlı diğer sendromlar: Guillain-Barre sendromu tarif edilmiştir ve bu olgularda serumda ve serebrospinal sıvıda HBsAg içeren immün kompleksler gösterilmiştir.

HCV'ye Bağlı Ekstrahepatik Sendromlar

Kronik HCV enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığının %18-22'sinin sebebidir. Bu oran Türkiye'de yapılan invaziv girişimlerle, ameliyatlara, kan ve kan ürünlerinin verilmesine bağlı olarak da artmaktadır. HCV enfeksiyonu %70 oranında kronikleşir. Karaciğer lezyonunda, HCV'nin sitopatik etkisi, HCV'nin genotipleri ev heterojenitesi, ayrıca hostun immün sistemi etkili görülmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu çeşitli ekstrahepatik durumlarla kesin beraberliği gösterilmiştir. Bu nedenle HCV yaygın bir enfeksiyon yapmakta ve karaciğer hastalığından başka birçok sendromlara da neden olmaktadır. Son yapılan çalışmalarla bir çok hücre membranında bulunan CD81 ile HCV'nin yüzey proteini E2 bağlandığı gösterilmiştir. CD81 karaciğer hücreleri dışında

birçok hücre membranında da bulunmaktadır. Diğer taraftan C virüsü ile ilişkili ekstrahepatik sendromların kliniğinde ve laboratuvar bulgularında immün sistem ile ilişkili olduğu belirgindir. HCV B lenfositleri, monositler ve polinuklear lökositlerle ilişkilidir ve bu hücreleri enfekte etmektedir. Fakat T lenfositlerini enfekte etmez.

Ekstrahepatik sendromlar; HCV'nin kesin bağlantısı olduğu durumlar kriyoglobulinemi, bazı glomerulonefrit ve vaskülit olgularıdır.

Ayrıca sebebi belli olmayan hastalıklardan PAN, porphyria cutanea tarda, Sjögren sendromu, lichen planus, idiyopatik pulmoner fibrozis, Mooren tip korneal ülser, otoimmün tiroidit, tip II diabetes mellitus ve Behçet hastalığında olası bir bağlantı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

a. HCV'ye Bağlı Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi (EMK)

Kriyoglobulinler soğukta presipite olan immün globulinler olup, klonal yapılarına göre 3 gruba ayrılırlar: Tip I kriyoglobulinler: Monoklonal IgM tipi soğuk protein aglütinasyonu olup, neoplastik hastalıklarda görülür. Tip II kriyoglobulinler mikst tip homojen immünglobulinler ile heterojen poliklonal IgG tipi serum protein aglutinasyonudur. Tip III kriyoglobulinler ise poliklonal IgG ve RF tipi protein aglutinasyonudur. Tip II ve III kriyoglobulinler esansiyel olabileceği gibi, sekonder olarak enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklarda görülebilir. Esansiyel mikst kriyoglobulinemi antijenik stimulus ile immün olayın tetiklenmesi sonucunda, dolaşımda immün komplekslerin artması ve bu immün komplekslerin küçük ve orta çaplı damar duvarlarında depolanması ile karakterizedir. Halsizlik-güçsüzlük, artralji, purpura, sistemik vaskülit, periferik nöropati, Raynaud sendromu, glomerulonefrit ve karaciğer hasarı gibi semptom ve klinik durumlara sebep olan bir hastalıktır (7,8). Hepatotropik virüslerin, özellikle HCV'nin hastalığın patogenezesinden sorumlu olabileceğinden bahsedilmektedir. EMK'li hastalarda HCV enfeksiyon prevalansı %71-86 olarak bulunmuştur. HCV enfeksiyonunda kriyoglobulinemi prevalansı ise %13-54'tür (9). HCV enfeksiyonunda bu yüksek kriyoglobulinemi prevalansına rağmen hastaların ancak %10'u semptomatiktir. İdilman ve ark. Türk ve Amerikan hastalarda HCV ve kriyoglobulinemi birlikteliğini araştırmışlardır. Türkiye'de %23 iken Amerika'da bu oranı %34.2 bulmuşlardır. İki toplum arasında istatistiki farklılık saptamamışlardır (10).

b. Membranöz ve Membranoproliferatif Glomerulonefrit

Dolaşan otoantikolar HCV enfeksiyonlu hastalarda HBV enfeksiyonlulardan daha sıktır. Glomerulonefrit HCV enfeksiyonunun ilk belirtisi olabilir. Glomeruler lezyonlar HCV enfeksiyonunda EMK ile birlikte olabilir ya da olmayabilir. HCV ile birlikte olan renal lezyonlar 3 tiptir: Kriyoglobulinemik MPGN, non kriyoglobulinemik MPGN ve MGN.

c. Polyarteritis Nodosa (PAN)

PAN HCV enfeksiyonunda HBV'ye oranla daha az sıklıkta ortaya çıkan PAN'lı hastaların yalnızca %20'si HCV için seropozitif bulunmuştur ve bunların %5'inde HCV RNA PCR ile pozitifdir (11).

d. Porphyria Cutanea Tarda (PCT)

PCT uroporfirinojen dekarboksilazın azalmış aktivitesi ile karakterizedir. Porfirianın en sık görülen formudur. Deri bulguları ve hepatik fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Karaciğerde histolojik değişiklikler kronik persistant hepatit, kronik aktif hepatit, siroz ve siderozis gibi çeşitlilik gösterir. PCR ile HBV ve HCV prevalansı %40 ve %91'dir (12).

e. Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu tükürük ve gözyaşı bezlerinin kronik lenfositik infiltrasyonu ve serumda otoantikörlerin varlığı ile karakterize, klinik olarak kserostomi ve kseroftalmi ile kendini gösteren otoimmün bir hastalıktır. HCV'de Sjögren sendromu prevalansı %14 olarak bildirilmiştir.

f. Lichen Planus

Hercai menekşe renginde, tepesi düz, kaşıntılı papüllerle karakterli bir hastalıktır. Lichen planuslu hastalarda %35 oranında kronik karaciğer hastalığına rastlandığı bildirilmektedir. HCV'nin bundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Fakat yapılan çalışmalar çelişkilidir. Yurdaydın ve ark. 41 lichen planus hastasında HCV-RNA oranını %4.8 bulmuşlardır. Bu oran normal popülasyona göre anlamlı yüksek değildir (13).

g. İdiyopatik Pulmoner Fibroz

HCV'nin immünolojik yolla akciğerde interstisyel dokuda, lenfosit subpopülasyonunu etkileyerek fibroza yol açtığı iddia edilmektedir.

h. Mooren Tip Korneal Ülser

Periferik korneayı tutarak görme kaybına yol açan kronik ve ağrılı bir hastalıktır. HCV ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

i. Otoimmün Tiroidit

Kronik HCV enfeksiyonunda tiroid antikörleri sıklığı rölatif olarak artmıştır. Tiroiditis olguları bildirilmiştir özellikle HCV enfeksiyonunun IFN tedavisinden sonra tiroiditis olma oranı artmaktadır.

i. Tip II Diabetes Mellitus

HCV'nin ekstrahepatik manifestasyonları arasında Tip II diabetes mellitusun da yer aldığı bildirilmiştir (14).

J. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığında HCV sıklığı (%8.4-12.6), normal popülasyondan (%1) daha yüksek bulunmuştur (15,16). Behçet hastalarında anti HCV prevalansının yüksek bulunması HCV virüs enfeksiyonu ile Behçet hastalığının ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hematolojik sendromlardan idiopatik trombositopenili hastalarda da anti HCV prevalansı yüksek olarak tespit edilmiştir ve aralarında bir ilişki olması muhtemeldir. Lenfotropik bir virüs olan HCV low-grade B hücre NHL'nin gelişiminde direkt bir rol oynayabilir. Ayrıca geniş bir spektrumda lenfoproliferatif hastalıklarda HCV enfeksiyonu birlikteliği gösterilmiştir.

Hepatotropik Virüsler ve Otoimmünite

Hepatit C ve hepatit D virüsleri gibi hepatotropik virüsler idiopatik otoimmün hepatitlere benzer otoimmün fenomenlere sebep olabilir. Hepatit C de LKM-I, hepatit D de LKM-3 antikörleri tanınmış problemlere neden olabilir. Hepatit C de LKM-I antikörleri ya sitokrom P450 proteinlerine ya da henüz tanımlanmış mikrozomal antijenlere yönelmiştir. Hepatit D'deki LKM-3 antikörleri ise UDP glukronil transferaza karşıdır. Hepatit D virüs enfeksiyonunda başka otoantikörler de görülebilir (17).

KAYNAKLAR

1. Babacan F. over U Ahepatit, In. Kılıçturgay K (Ed). Viral Hepatit 94 Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1994.39-63.
2. Heyward WI., Templin DW, et al Hepatitis B associated polyarteritis nodosa in Alaska eskimos. Chlinical and epidomilogie features and longterm follow no. Hepatology 1989, 9.97-101.
3. Mc Mahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, et al Hepatitis B, related Sequalaee. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen positive Alaska native carriers. Arch Intern Med 1990; 150-1052-1054.
4. Fuillevin L., Jarrousse B, Lok C, et al. Long term follow up after treatment of polyarteritis nodosa an Chug Strauss angitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosplamide to steroid and plasma exchange. J. Rheumatol 1991, 18. 5677-5684.
5. Levo Y. Gorevic PD, Kassab HJ, et al. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. N Engl J. Med 1977; 296-1501-1504.
6. Bozkaya H, et al. Remission of severe aplastic anemia associated with hepatitis B virus infection after viral clearance by Lamivudine treatment. UEGW 2000 Abstract.
7. Wilson RA. Extrahepatic manifestations of Chronic hepatitis. Am J Gastroenterol 1996; 94:2-16.
8. Pawlotsky JM, Thoraval FR, Simmonds P, Mellor J. et al. Extrahepatic immunological manifestations in chronic hepatitis C and HCV serotypes. Ann Intern Med 1995; 122-169-173.
9. Cacoub P, Luned F, Musset L, et al. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. N. Engl J. Med 1993, 2. 1121.
10. Idilman R, Uzunalimoğlu Ö ve ark. iki toplum arasında kriyoglobulin sıklığının karşılaştırılması. XIII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi Özet Kitabı.
11. Cansas CW, Conn DR, Cjaza AJ, et al. Frequency and significance of antibodies to HCV in polyarteritis nodosa. J Rheumatol 1993; 20:304-309.
12. Navas S, Bosch O, Castillo I, et al. Porphyria cutenea tarda and hepatitis C and B viruses infection: A retrospective study. Hepatology 1995; 21:279-282.
13. Uzunalimoğlu Ö, Yurdaydın C et al. Hepatitis C virus, Lichen planus and Behçet Disease. Hepatology 1996 vol 24, 593 Abstract.
14. Uzunalimoğlu Ö, Çetinkaya H, Dökmeci A, Bozkaya H, Bozdayı AM, Karayalçın S, Yurdaydın C. Diabetes Mellitus: Another extrahepatic manifestation of hepatitis C infection. XIII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi Özet Kitabı.
15. Uzunalimoğlu Ö, Bozkaya H, Çetinkaya H, Bozdayı AM, Yurdaydın C, Erdi H, Gürler A, Çagsın S, Karayalçın S. Behçet hastalığı ve hepatit C virüsü arasında bir ilişki var mı? Turkish J Gastroenterology 1998; 9:10-13.
16. Karabulut Y, Dolar E, Sancaođlu H ve ark. Behçet hastalarında HCV sıklığı ve hastalığın seyrine etkileri. II. Ulusal Hepatoloji Kongresi Özet Kitabı, 1997:16.
17. Manns MP. Hepatotropic viruses and autoimmunity J Viral Hepatitis 1997; 4 (Suppl. 1): 7-10.