

# Hepatit C Virusu ve Otoimmünite

## HEPATITIS C VIRUS AND AUTOIMMUNITY

Ali MERT\*, Pınar KADIOĞLU\*, Recep TUNÇ\*, Meral AKDOĞAN\*,  
Erdal KURTOĞLU\*, Fehmi TABAK\*, Nuray GÜREL\*\*, Hakan ŞENTÜRK\*

Dr.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, iç Hastalıkları AD,

\*\* Dr.Istanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Viroloji ve Temel İmmünoloji BD, İSTANBUL

### ÖZET

Kronik hepatit C (KHC)'li hastalarda otoimmün hastalık olmaksızın otoantikorların bulunabileceği bilinmekte ve ayrıca HCV'nin otoimmün hastalıklarda etiopatogenetik rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla KHC'li vakalarda otoantikorların ve otoimmün hastalığı olanlarda anti-HCV antikorlarının prevalansı araştırıldı. Bu çalışmaya 35 KHC'li, 27 otoimmün endokrin hastalıklı (16 Hashimoto hastalığı, 8 Graves hastalığı, 2 Addison hastalığı, 1 otoimmün hipoparatiroidi) ve 19 Sjögren sendromlu (15 primer, 4 sekonder) olmak üzere toplam 81 hasta alındı. Anti-HCV antikorları 2.kuşak ELISA, otoantikorlar immünofloresan yöntemle çalışıldı. KHC'li hastaların %23'ünde (8/35) antinükleer antikor, %36'sında (10/28) düz kas antikorları, %4.5'inde (1/22) anti-LKM-1 (liver, kidney microsome tip 1) antikorları, %6'sında (1/17) tiroid mikrozomal antikorları, %6'sında (1/17) tiroid tiroglobulin antikorları ve %6'sında (1/17) antimitokondhal antikorlar saptandı. Hastaların 8'inde bakılan kriyoglobulinemi 3'ünde (+) bulundu. Antiparietal hücre antikorları, bakılan 7 olgunun hiçbirinde belirlenmedi. Otoimmün kökenli hastalıklarda anti HCV (+)'liğine rastlanmadı (0/52). KHC'li hastalarda otoantikora rastlanırken, otoimmün hastalıklarda anti-HCV antikorlarına umulanın aksine hiç rastlanmaması, HCV'nin manifest otoimmün hastalık oluşturma potansiyelini kuşku ile karşılamamız sonucuna götürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virusu, Otoimmünite

T Klin Gastroenterohepatoloji 1996, 7:172-174

Kronik hepatit C'li (KHC) hastalarda herhangi bir otoimmün hastalık tablosu olmaksızın sadece serumda otoantikorların bulunduğu bildirilmektedir (1). Ayrıca HCV'nin otoimmün mekanizmaların rol oynadığı hepatik

Geliş Tarihi: 20.12.1996

Yazışma Adresi: Dr.Ali MERT  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD,  
Enfeksiyon Hastalıkları BD, İSTANBUL

\*Bu çalışma III. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumunda sunulmuştur (7-9 Kasım 1996, Ankara).

### SUMMARY

It is thought that patients with chronic hepatitis C may have autoantibodies without having any autoimmune disease and hepatitis C virus (HCV) may play a role in the etiopathogenesis of autoimmune diseases. For this reason prevalence of autoantibodies and anti-HCV antibodies was investigated in chronic hepatitis C and in autoimmune diseases, respectively. Total of 81 cases namely 35 with chronic hepatitis C, 27 with autoimmune endocrine disease (16 Hashimoto disease, 8 Grave's disease, 2 Addison's, 1 autoimmune hypoparathyroiditis), and 19 with Sjogren's disease (primary 15, secondary 4) were included in this study. Anti-HCV antibodies and autoantibodies were studied by second-generation ELISA and immunofluorescence, respectively. Antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies, anti-LKM (liver, kidney, microsomal type 1) antibodies, thyroid microsomal antibodies, thyroid thyroglobulin antibodies and antimitochondrial antibodies were positive in 23% (8/35), 36% (10/28), 4.5% (1/22), 6% (1/17), 6% (1/17) and 6% (1/17) of patients with chronic hepatitis C, respectively. Cryoglobulinemia was positive in three of eight cases. Antiparietal cell antibodies were not present in any of seven cases tested. Anti-HCV-positivity wasn't detected in any of patients with autoimmune disease (0/52). Autoantibodies were detected in patients with chronic hepatitis C whereas anti-HCV antibodies were not present in patients with autoimmune disease in contrast to prediction. This finding suggests that etiologic role of HCV causing overt autoimmune disease is suspicious.

Key Words: Hepatitis C virus, Autoimmunity

T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7:172-174

veya ekstrahepatik birçok hastalıkta etiopatogenetik rolü olduğu düşünülmektedir (1,2).

Bu amaçla KHC'li olgularda otoantikorların ve otoimmün hastalığı olanlarda anti-HCV antikorlarının prevalansı araştırıldı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 1995-Aralık 1996 arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, iç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda (Hepatoloji, Endokrinoloji ve Romatoloji Bilim Dalları'nda) izlenen toplam 81 vaka alındı. Bunlar; 35 KHC'li, 27 otoimmün endokrin hastalıklı (16 Hashimoto hastalığı, 8 Graves hastalığı, 2 Addison hastalığı, 1

otoimmun hipoparatiroidi) ve 19 Sjögren sendromlu (15 primer, 4 sekonder) vakayı içermekteydi. KHC'lerde otoantikörler (anti-nükleer antikor-ANA-, anti-düz kas antikor-ASMA- anti-karaciğer/böbrek mikrozomal antikor-anti LKM-), anti-tiroid mikrozomal/tiroglobulin antikor, anti-mitokondrial antikorlar-AMA-, anti-gastrik parietal hücre antikor-GPCA-) İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel immünoloji Bilim Dalı, immünoloji Laboratuvarında, kriyoglobulinemi ise hastanemiz Romatoloji laboratuvarında çalışıldı. Otoantikörlere immunfloresan yöntemle bakıldı. ANA ve ASMA için 1/40 ve üzeri pozitif olarak kabul edildi. Anti-HCV antikorları Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji laboratuvarında 2.kuşak ELISA ile çalışıldı.

### BULGULAR

KHC'li hastaların %23'ünde (8/35) ANA, %36'sında (10/28) ASMA, %4.5'inde (1/22) anti-LKM-, %6'sında (1/17) anti-tiroid mikrozomal antikor, %6'sında (1/17) anti-tiroid tiroglobulin antikor ve %6'sında (1/17) AMA saptandı. Vakaların 8'inde bakılan kriyoglobulinemi 3'ünde pozitif bulundu. GPCA'lar, bakılan 7 vakanın hiçbirinde belirlenemedi. KHC'li hastalarda bilinen bir otoimmun hastalık yoktu. Otoimmun kökenli hastalıkların tümünde anti-HCV antikorları negatif idi.

### İRDELEME

KHC'de eşlik eden herhangi bir otoimmun hastalık olmaksızın sadece serumda bazı otoantikörlerin (ANA, ASMA ve daha az oranda da anti-LKM^ antitiroid antikorları ve AMA gibi) bulunduğu bildirilmektedir (1,3-5). ASMA'lara normal populasyonda, düşük titrede, %5-6 oranında rastlanılmaktadır. Kronik aktif hepatitli vakaların ise yaklaşık %70'inde bu antikora yüksek titrede (>1:80) rastlanılmakta ve titresi hastalığın remisyona girmesiyle azalabilmektedir (5). Normal populasyonda orta yaş kadınların %20'sinde anti-tiroid tiroglobulin antikorları, erkeklerin %2'sinde ve kadınları ise %6'sında anti-tiroid mikrozomal antikorlara rastlanmıştır (5). Bayraktar ve ark. (6) KHC'li hastalarda ANA'u %67.27 ve ASMA'u %67.31 oranında bulmuşlardır. Anti-LKM, antikorlarını ise hiçbir vakada saptamamışlardır. Ayrıca bu çalışmada otoantikörlerin varlığının IFN tedavisine yanıtı etkilemediğini de göstermişlerdir. Çolak ve ark. (7) akut veya kronik hepatitli, anti-HCV pozitif 53 hastada ve sağlıklı 40 kişilik kontrol grubunda ANA ve anti-tiroid mikrozomal antikorları varlığını araştırmışlardır. ANA, çalışma grubunda bir vakada pozitif bulunurken, kontrol grubunda pozitiflik saptanmamıştır. Anti-tiroid mikrozomal antikor ise, çalışma grubunda 12 (%22.6), kontrol grubunda 2 (%5) vakada pozitif bulunmuştur (p<0.05). Çalışmamızda ise KHC'li hastaların %23'ünde (8/35) ANA, %36'sında (10/28) ASMA, %4.5'inde (1/22) anti-LKM., %6'sında (1/17) anti-tiroid mikrozomal antikor, %6'sında (1/17) anti-tiroid tiroglobulin antikor ve %6'sında (1/17) AMA saptandı. Hastaların 8'inde bakılan kriyoglobulinemi 3'ünde pozitif bulundu. GPCA'lar, bakılan 7 vakanın hiçbirinde belirlenemedi.

HCV'nin hepatik ve ekstrahepatik otoimmun hastalıklarla ilişkisi üzerinde durulmaktadır (1,2). Tip IIb otoimmun kronik hepatitlerden (anti-LKM^ ve anti GOR +) bu virüsün sorumlu olduğu öne sürülmektedir (1-3). LKM, antikorları sitokrom P 450 II D6 antijenine karşı gelişmektedir. Anti-GOR ise muhtemelen hepatosit çekirdek membranına karşıdır (2,8).

Sjögren sendromu ile HCV arasındaki ilişki de araştırılmaktadır (9). Patogenez açık olmamakla beraber HCV'nin tükrük ve gözyaşı bezleri epitelini enfekte ederek olaya yol açtığı öne sürülmektedir. Haddad ve ark. (9) KHC'li 28 vakanın dudak tükrük bezi biyopsisinin 16'sında (%57) Sjögren sendromu ile uyumlu histopatolojik bulgular saptadıklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kontrol grubunda bu oran %5 olarak (1/20) bulunmuştur. Marrone ve ark. (10) 100 primer Sjögren sendromlu olguda 2.kuşak ELISA ile anti-HCV antikorları bakmışlar ve 1'inde (%1) pozitiflik bildirmişlerdir. Anti-HCV pozitifliği RIBA ile doğrulanmış ve PCR ile HCV-RNA saptanmamıştır. 19 Sjögren sendromlu vakamızın hiçbirinde anti-HCV antikorları saptanmadı.

Kriyoglobulinemi vakalarının (tip II ve III= Esansiyel mikst kriyoglobulinemi) tamamı yakınında HCV-RNA pozitif bulunmaktadır (2,11). Patogenezde anti-HCV antikorlarının kriyopresipitatu oluşturması üzerinde durulmaktadır. KHC'li hastalarımızın 8'inde kriyoglobulinemi araştırıldı ve 3'ünde pozitif bulundu.

HCV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu öne sürülen diğer immün kökenli hastalıklar arasında porfria kütanea tarda, membranoproliferatif glomerulonefrit, eritema nodosum, idiyopatik trombositopeni, aplastik anemi, lökositoklastik vaskülitler ve liken planus sayılabilir (1,2).

Hashimoto hastalığı ile HCV arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Bisot-Locard ve ark. (12) 216 Hashimoto tiroiditi vakanın finde (%0.5), Quranta ve ark. (13) ise anti-tiroid mikrozomal/tiroglobulin antikorları pozitif olan 147 vakanın 10'unda (%6.8) anti-HCV antikor pozitifliği bildirmişlerdir. Bu iki çalışma arasındaki oran farkı değişik nedenlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Quaranta ve ark.'nın (13) çalışması; (1) Akdeniz bölgesinde yapılmıştır, (2) 1. ve 2.kuşak ELISA testi kullanılmış ve pozitif olgular RIBA ile doğrulanmamıştır. Bisot-Locard ve ark.'nın (12) çalışması ise; 1) Kuzey Fransa'da yapılmıştır (bu bölgede anti-HCV prevalansı Akdeniz bölgesinden düşüktür), 2) anti-tiroid peroksidaz otoantikörleri pozitif hipotiroidik popülasyon çalışma grubuna alınmıştır ve 3) 2.kuşak ELISA testi kullanılmış, pozitif vakalar RIBA ile doğrulanmıştır. Duclos-Vallee ve ark. (14) Hashimoto ve Graves hastalığı olan olgularda 2.kuşak ELISA ile anti-HCV antikorlarını sırasıyla %24 (12/50) ve %0.5 (1/50) olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada Hashimoto hastalığı olan anti-HCV pozitif olguların 5'inde 2.kuşak RIBA ile pozitiflik saptanırken, Graves hastalıklarının hiçbirinde pozitiflik bulunmamıştır. Wong ve ark. (15) ise 28 Hashimoto sağlıklı vakanın hiçbirinde anti-HCV antikorlarına rastlamamışlardır.

Yırmıyedi otoimmun endokrin (16 Hashimoto hastalığı, 8 Graves hastalığı, 2 Addison hastalığı, 1 Otoimmun

hipoparatiroidi) hastalıklı vakalarımızın hiçbirinde anti-HCV antikorları saptanmadı.

Sonuç olarak KHC'II hastalarda otoantikörlere rastlanırken, otolmmun hastalıklarda, anti-HCV antikorlarına umulanın aksine hiç rastlanmaması, HCV'nin manifest otolmmun hastalık oluşturma potansiyelini kuşku ile karşılamamız sonucuna götürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Çakaloğlu Y. Hepatit C virusu infeksiyonu (C hepatiti): Epidemiyoloji-patogenez-klinik-tedavi. Kılıçturgay K, ed. Viral hepatit 94 kitabında, İstanbul: VHSD Yayını, 1994: 191-235.
2. Tekesin O. HCV'nin otolmmun olaylardaki rolü nedir? II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu. 3-4 Kasım 1994, Ankara. Program ve Kongre Kitabı. İstanbul: VHSD Yayını, 1994: 50.
3. Magrin S, Pinzello G, Craxi A, Almaslo P, Pagllaro L. Anti-HCV, anti-GOR, and autoimmunity. *Lancet* 1992; 339:871.
4. Yenen OŞ. Viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanaya M, eds. infeksiyon hastalıkları kitabında. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 1996: 641-701.
5. Martin L, Fritzel MJ. Autoantibodies. In: Stein JH, ed. Internal medicine, 4<sup>th</sup> ed. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book, 1994: 2349-56.
6. Bayraktar Y, Gürakar A, Hassanein T, Wright H, Thiel DV. Prevalence of autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. 1. Ulusal Hepatoloji Kongresi. 1-3 Haziran 1995, İstanbul. Bildiri özetleri kitabı. Karaciğer Araştırmaları Derneği Yayını, 1995: 3.
7. Qolak D, Gultekin M, Basustaoglu A, Ongut G, Demirgiller D, Baysallar M. Anti-HCV pozitif olgularda otoantikörlük. *Mikrobiyol Bult* 1996; 30:65-8.
8. Hosen B, Fang X, Wang CY. Anti-HCV, anti-GOR and autoimmunity. *Lancet* 1992; 339:871.
9. Haddad J, Deny P, Munz-Gothell C, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339:321-3.
10. Marrone A, Di Bisceglie AM, Fox P. Absence of hepatitis C viral infection among patients with primary Sjogren's syndrome. *J Hepatol* 1995; 22:599.
11. Agnello V, Chung RT, Kaplan LA. Role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Eng J Med* 1992; 19:1490.
12. Bisot-Locard S, Bornet H, Rousset H, et al. *J Hepatol* 1995; 23:233-4.
13. Quaranta JF, Tran A, Regnier D, et al. High prevalence of antibodies to hepatitis C virus (HCV) in patients with anti-thyroid autoantibodies (letter). *J Hepatol* 1993; 18:136-8.
14. Duclos-Vallee JC, Johanet C, Trinchet JC, et al. High prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus in patients with Hashimoto's thyroiditis. *BMJ* 1994; 309:846-7.
15. Wong S, Mehta AE, Faimen C, Berard L, Ibbott T, Minuk GY. Absence of serologic evidence for hepatitis C virus infection in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(8):420-1.