

İnterferon (IFN) Tedavisi Altında İken Lenfoma Gelişen Hepatit C Virusuna Bağlı Kronik Hepatitli Bir Olgu

DEVELOPMENT OF LYMPHOMA DURING THE THERAPY OF CHRONIC C HEPATITIS WITH INTERFERON (IFN)

Necati YENİCE*, Celale DURGUT**, Demet AYDIN***, Nurten ARICAN**, Nevzat AKSOY***

* Doç.Dr., SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği,

** As.Dr., SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği,

*** Uz.Dr., SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

Özet

Bugüne kadar hepatit C virüsünün (HCV) hepatik ve ekstrahepatik hastalıklarındaki rolüne ilişkin birçok olgu rapor edilmiştir. 1995 yılında İtalya'da non-Hodgkin Lenfomalı (NHL) hastalarla yapılan bir çalışmada, HCV'nin NHL'lı hastalardaki prevalansı diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Biz burada ülkemizdeki ilk olgu olması nedeniyle HCV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı tanısı ile takip ettiğimiz ve IFN tedavisi uyguladığımız bir hastada dalakta gelişen intermedier grade lenfoma'yı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virus enfeksiyonu, Kronik C hepatiti, Non Hodgkin lenfoma

T Klin Gastroenterohepatol 2000, 11:40-42

Summary

Some amount of reports have suggested a role for hepatitis C virus (HCV) in a variety of hepatic and extrahepatic disorders. At 1995 a study to assess the prevalence of HCV infection among non Hodgkin lymphoma (NHL) was performed in Italy. Consequently HCV prevalence in NHL was higher than the other groups. In our study we report a case with HCV related chronic liver disease whom treated with Interferon. During her clinical controls we diagnosed an isolated lymphoma in spleen.

Key Words: Hepatitis C virus infection, Chronic C hepatitis, Non Hodgkin lymphoma

T Klin J Gastroenterohepatol 2000, 11:40-42

NHL'ların etyolojisi halen tartışmalı bir konudur. Ancak HCV'nin hepatik ve ekstra hepatik hastalıklarındaki rolü birçok olgu ile rapor edilmiştir (1-4). Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda HCV prevalansının yüksek bulunduğu bildirilmiştir (5). Ancak geçtiğimiz birkaç yılda, NHL'lı olguların bir bölümünde immun sistemdeki sapmaların ve virüslerin etyolojik rolü üstlendiklerine dair birçok bulgu elde edilmiştir (6). Bir çalışmada NHL'lı hastaların %30'unda HCV'una karşı antikorlar ve %32'sinde HCV viremisi saptanmıştır.

Geliş Tarihi: 24.06.1998

Yazışma Adresi: Dr.Nevzat AKSOY

Defne:01, Blok:02, Daire:18

31900, Bahçeşehir, İSTANBUL

B-Cell lenfomalı 50 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %34'ünde HCV ile ilişkili markerlar bulunmuştur. Bu prevalans özellikle Hodgkin Lenfomalı (HL) hastalardaki HCV seropozitivitesi (%3) ve sağlıklı kontroller (%13) ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (7).

1996 yılında yapılan bir çalışma ile HCV enfeksiyonu, NHL'lı hastalarda (%28), genel popülasyona göre (%2.9) anlamlı ($p<0.00000001$) derecede yüksek bulunmuştur (8).

1997'de Japonya'da yapılan bir çalışmada HCV enfeksiyonu ile B hücre malignitesi arasındaki ilişki araştırılmış ve HCV enfeksiyonu insidensinin B-Cell maligniteli (BCM) hastalarda sağlıklı popülasyona göre önemli derecede yüksek olduğu saptanmış, elde edilen veriler persistant

HCV infeksiyonu ile BCM sıklığı arasındaki ilişkiye işaret edilmiştir (9).

Olgu

59 yaşında bayan hasta C.S. İlk kez 1996 yılı Mayıs ayında halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı ve nefes darlığı yakınması ile kliniğimize başvurdu. 6 ay önce konulmuş olan KKY tanısı dışında özgeçmişinde özellik olmayan hasta üç aydır halsizlik, iştahsızlık, zayıflama (14 kg) ve karın sol üst kadranda batma tarzında ağrı tarifliyordu. Fizik muayenede özelliği olan bulgular: Deri ve konjunktivalar soluk, kot kavsini 7 cm geçen, düzgün yüzeyle ve orta sertlikte dalak. Laboratuvar bulgularında Hb: 7.9 gr/dl, Hct: %26.4, Plt: 158.000/mm³, Sed: 18 mm/saat, SGOT: 51, SGPT: 35, LDH: 643 olarak saptandı. Albumin, globulin oranında globulin lehine artış görüldü. Hepatit markırları istenen hastanın HCV RNA'sı (+) olarak bulundu. Karaciğer biopsisinde orta derecede makro ve mikroveziküler steatozis, hafif lobuler aktivitede fokal nekroz, portal alanlarda hafif derecede mononükleer hücre infiltrasyonu ve köprüleşme nekrozu bulundu. Bu bulgularla HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı düşünüldü ve hastaya IFN 3.000.000. Ü/haftada 3 gün başlandı. Hastanın anemi yönünden yapılan periferik yaymasında eritrositler normokrom normositer olup trombositler yeterliydi. Batın ultrasonografisinde splenomegali saptanan hastanın kemik iliği aspirasyonunda normosellüler kemik iliği saptandı. Kemik iliği biopsisinde hücreden zengin kemik iliği, belirgin eritroid hiperplazi, normoblastik matürasyon, fokal megaloblastik değişim, kesintisiz myeloid olgunlaşma ve normal megakaryopoezis saptandı. Mevcut hemogram değerleriyle hipersplenizm açısından splenektomi endikasyonu bulunmayan hasta kronik karaciğer hastalığı ve buna bağlı hipersplenizm tanılarıyla kontrolüne devam etmek üzere taburcu edildi.

Tedavinin 9. ayında artan sol hipokondrium ağrısı, halsizlik ve çarpıntı yakınmalarıyla yeniden yatırıldı. Hemogram testleri sonucunda BK; 3200/mm³, Hb 6.6 gr/dl, Hct %20.4, Plt; 132.000/mm³ ve Sedim; 150 mm/saat olarak saptandı.

Fizik muayenede dalak kot kavsini 15 cm geçmekteydi. Kan transfüzyonlarına rağmen yeter-

li hemogram stabilizasyonu sağlanamayan hasta splenektomi endikasyonu ile cerrahiye verildi. Splenektomi sonrası hastanın hemogram değerleri yükseldi. Yakınmaları düzelen hastanın operasyon sonrası yapılan, dalağa yönelik patolojik inceleme sonucu dalakta lenfoma hücre infiltrasyonu saptandı. Ayrıca hiler lenf nodunun patolojik inceleme sonucu (Working formulation'a göre) büyük hücreli tip, intermediate grade malign lenfoma saptandı. Hasta takip ve tedavi amacıyla onkoloji kliniğine sevkle taburcu edildi.

Tartışma

Primer immun yetmezlik ya da otoimmün disfonksiyonla karakterize hastalığı olanlarda NHL riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. NHL etyolojinde rol oynaması olası pek çok virus ayırt edilmiştir. Bunların üzerinde en çok çalışılmış olanlarından birisi EBV'dur. Ve Burkitt Lenfomalı hastaların tümör hücrelerinden elde edilen kültürlerde EBV tespit edilmiştir. Bu virusun patogenetik potansiyeli onun artan sayıdaki malign hastalıklarla olan ilişkisi ile açıklanır. Ayrıca Human T-Cell Lymphotropic Virus (HTLV) ailesi Cutanöz T-Cell Lenfoma ve T-Cell Lösemi - Lenfoma Sendromu (HTLV-1), T Cell Hairy Cell Lösemi (HTLV-II)'deki olası etyolojik rolleri ile tanınırlar. Yakın zamanlarda HCV infeksiyonu varlığı, mixed cryoglobulinemia (MC), Low grade malign Lenfoma ve Waldenström hastalığı gibi çeşitli hematolojik malignite durumlarında saptanmıştır (6).

HCV hepatotropik ve lenfotropik bir virustur. Bu virusun MC ve B - cell NHL gibi benign ve malign lenfoproliferatif hastalıklarla birlikteliği sıktır (10). MC, Romatoid faktör üreten bir lenfosit klonunun proliferasyonu ile karakterize olup Low grade lenfoma olarak sınıflanır (2). MC açık bir şekilde lenfomaya progresyon gösterir. Ayrıca cryoglobulinemianın lenfoproliferatif kanserlerle ilişkisi rapor edilmiştir (11). MC olsun ya da olmasın HCV ile kronik olarak infekte şahısların periferik mononükleer hücrelerinde (12,13) ve kemik iliğinde (13) HCV varlığı, B hücrelerinin HCV'nin hedefi olabileceğini ve HCV'nin lenfoma gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Avrupa'da yapılan pek çok farklı çalışmada, B - cell NHL'li hastalarda kronik HCV prevalansı

%9-32 olarak saptanmıştır. Bu da HCV'nin B - cell NHL patogeneziindeki olası rolünü destekler niteliktedir (4).

Bu konuda bu güne kadar yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. 1994'te İtalya'da MC'li 31 hasta ile yapılan bir çalışmada anti HCV antikor prevalansı %83.9 olarak saptanmıştır. Bu hastaların %48'inde kronik karaciğer hastalığı mevcut olup kemik iliği biopsi materyalinden yapılan incelemede %38 oranında NHL varlığı saptanmıştır (14).

Sonuçta, HCV ile NHL arasındaki olası ilişkinin varlığına işaret eden pek çok çalışma yayınlanmıştır. 1996 yılında Japonya'da Kronik HCV enfeksiyonlu bir hastada primer dalak lenfoması bildirilmiştir ve buna göre HCV'nin lenfotropizminin NHL gelişimindeki rolüne dikkat çekilmiştir (3). Bunların dışında 1997 yılında Fransa (15) ve İrlanda'da (16) primer hepatik lenfoma ve kronik HCV enfeksiyonunun bulunduğu birer vaka rapor edilmiştir. Son olarak İtalya'da 1997 yılında yapılan bir yayında splenik NHL ve HCV enfeksiyonunun bir arada olduğu bir olgu yayınlandı (17).

Bizim olgumuzda da HCV'ye bağlı kronik hepatit nedeniyle takip altında ve IFN tedavisi uygulanması sırasında hipersplenizm nedeniyle yapılan splenektomi sonrası dalağın patolojik incelenmesinde intermediate grade malign lenfoma saptandı. Bu durum yukarıda belirtildiği gibi HCV'nin lenfotropik etkisi ile ilişkili olabilirse de burada IFN tedavisinin de olayı ayrıca tetikleyip tetiklemediği de araştırılma değeri olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Bombardieri S, Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 399-405.
2. Monteverde A, Rivano MT, Allegra GC et al. Essential mixed cryoglobulinemia, Type II: a manifestation of a low-grade malignant lymphoma. Clinical - morphological study of 12 cases with special referance to immunohistochemical findings in frozen liver sections. *Acta Haematol* 1989; 79: 20-5.
3. Fukutomi T, Fukushima M, Tanabe Y, Hiroshige K, Itasaka H, Matsumata T, Kasai N, Yoshida K, Suzumia J, Kikuchi M, et al. Case report: primary splenic non - Hodgkin's B cell Lymphoma in a patient with chronic hepatitis C.J. *Gastroenterol Hepatol* 1996 Aug; 11 (8): 724-7.
4. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M, Quian DG, Velankar M, Nathwani BN, Fong TL. Hepatitis C virus infection in patients with B cell non Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997 Sep; 15; 127 (6): 423-8.
5. Pioltelli P, Zehender G, Monte G, Monteverde A, Galli M. HCV and non-Hodgkin lymphoma: *Lancet*, March 2, 1996; 347:624-5.
6. Pozzato G, Mazzaro C, Santini G, Burrone O. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk. Lymphoma* 1996 Jun; 22 (1-2): 53-60.
7. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, et al. HCV infection in patients with non - Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994 Oct; 88 (2) 392-4.
8. Mazzaro C, Zagonel V, Monfardini S, Tulissi P, Pussini E, Fanni M, Sorio R, Crovatto M, Santini G, Tiribelli C, Sasso F, Masutti R, Pozzato G. Hepatitis C virus and non - Hodgkin's lymphomas. *Br J Haematol* 1996 Sep; 94 (3) 544-50.
9. Izumi T, Sasaki R, Tsunoda S, Akutsu M, Okamoto H, Miura Y. B cell malignancy and Hepatitis C virus infection. *Leuk.* 1997 Apr; 11 Suppl 3:516-18.
10. Ferri C, La Civita L, Monti M, Giannini C, Cecchetti R, Caracciolo F, Longombardo G, Lombardini F, Zignego AL. Chronic hepatitis C and B cell non - Hodgkin's lymphoma. *QJM* 1996 Feb; 89 (2) 117-22.
11. Invernizzi F, Galli M, Serino G et al. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification long - term follow up. *Acta Haematol* 1983; 70: 73-82.
12. Bouffard P, Hayashi PH, Acevedo R et al. Hepatitis C virus is detected in a monocyte / macrophage subpopulation of peripheral blood mononuclear cells of infected patients. *J Infect Dis* 1992; 166: 1276-80.
13. Galli M, Zehender G, Monti G et al. Hepatitis C virus in the bone marrow of patients with mixed cryoglobulinemia and in subjects with noncryoglobulinemic chronic hepatitis type C. *Jour Infect Dis* 1995; 171:672-5.
14. Pozzato G, Mazzaro C, Cirovatto M, Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G, Sulfaro S et al. Low - grade malignant, hepatitis C virus infection., and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994 Nov 1; 84 (9): 3047-53.
15. Andres E, Herbrecht R, Campos F, Marcellin L, Oberling F, Primary hepatic lymphoma associated with chronic hepatitis C. *Ann Med Interne (Paris)* 1997; 148 (3): 280-3.
16. Clarke G, MacMathuna P, Fenlon H, Callagi G, O'Keane JC, Carney D, Crowe J. Primary hepatic lymphoma in a man with chronic.
17. Mancuso G, Gnasso A, Montalcini T, Mattioli PL, Pujia A. Non-Hodgkin's lymphoma of the spleen and hepatitis C. Report of a clinical case. *Minerva Med* 1997 March; 88 (3):97-9.

