

Kronik Viral Hepatitlerde Otoantikorlar*

AUTOANTIBODIES IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Galip ERSÖZ*, Ulus S. AKARCA**, Ömer TOPALAK***, Yücel BATUR****, Funda YILMAZ*****, G.BAŞDEMİR*****, Selda ERENŞOY*****

* Uz.Dr.F.gc Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD.
** Doç.Dr.Hge Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
*** Dr.Bgc Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
**** Prof.Dr.Egc Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
***** Uz.Dr.Fgc Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,
***** Doç.Dr.Hge Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,
***** Doç.Dr.Hge Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, İZMİR

Özet

Viral hepatitlerin seyri esnasında otoimmünun belirtilerinin ortaya çıkabileceği veya en azından bazı otoantikorların oluşabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada kronik karaciğer hastalığı olan HBV ve HCV enfeksiyonlu hastalardaki aniinikleer antikör (ANA), anti mitokondriyel antikör (AMA), anti düz adele antikoru (ASMA), anti tiroglobulin antikoru (anti-T), anti mikrozomal antikör (anti-M), anti-DNA sonuçları sunulmuştur.

Çalışılan 42 kronik B hepatitli (KBH) vakanın yalnızca 1 'inde AMA ve 1 'inde ASMA pozitifken, 67 kronik C hepatitli (KCH) vakanın 4'ünde ANA, 6'sında AMA, 6'sunla ASMA pozitif bulundu. KBH'li hastalardan ikisinde (%4.8) bu üç antikordan en az biri olumlu iken KCH'li hastalarda bu oran %20.9 olarak tespit edildi (p=0.017). Anti-T ve anti-M, çalışılan 14 KBH'li hastada negatifken, 41 KCH'li hastanın 10'unda (%24.4) pozitif bulundular (p<0.05).

Kronik HCV enfeksiyonunda kronik HBV enfeksiyonuna oranla otoantikorlara çok daha sık rastlanmadığı ve otoantikör saptanan hastaların çoğunda otoimmün hastalık belirtileri görülmediği saptanmıştır

Anahtar Kelimeler: Viral hepatit. Otoantikör

T Klin Gastroenterohepatoloji 1997, 8:31-35

Geliş Tarihi: 03.02.1907

Yazışma Adresi: Dr.Galip ERSÖZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD,
Bornova, İZMİR

*3. Ulusal viral hepatit sempozyumunda sunulmuştur.

T Klin J Gastroenterohepatol 1997, 8

Summary

// has been reported that autoimmune disorders may develop or autoantibodies can be detected during the course of viral hepatitis. In this study, prevalence of anti-nuclear antibody (ANA), anti-mitochondrial antibody (AMA), anti-smooth muscle antibody (ASMA), anti-thyroglobulin antibody (anti-T), anti-microsomal antibody (anti-M) were determined in patients with chronic B and C hepatitis.

Of 42 patients with chronic B hepatitis (CBH) studied, 1 was AMA and 1 was anti-SMA~, while 4 patients were ANA +, 6 AMA*, and 6 anti-SMA*. among 67 patients with chronic C hepatitis (CHC). Two patients with CBH (4.8%) had at least one autoantibody of the studied ones. This rate was calculated as 20.9% in patients with CHC (p=0.017). Anti-T and anti-M were found to be negative in 14 CBH patients studied. Of 41 patients with CHC studied, 10 (24.4%) had anti-T and anti-M antibodies (p<0.05).*

As conclusions it has been found that autoantibodies are more prevalent in patients with CHC comparing with those with CHB and most of the patients with autoantibodies does not reveal findings of autoimmune disorders.

Key Words: Viral hepatitis, Autoantibodies

T Klin J Gastroenterohepatol 1997, 8:31-35

Virüs enfeksiyonları, otoimmün fenomenler ve serum otoantikorlarının eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Bu durum, viral enfeksiyonların otoimmün hastalıkları ortaya çıkardığı veya otoimmün hastalıkların gelişmesine katkıda bulunduğu görüşünün ortaya atılmasına neden ol-

muştur. Hepatotropik virüslardan hepatit B virusu (HBV) ve özellikle hepatit C virusu (HCV) otoimmüniteden sorumlu tutulmuşlardır. HCV keşfedildikten sonra kronik HCV enfeksiyonu ile hepatit dışı bir çok hastalık arasında bağlantı kurulmuştur. Bu hepatit dışı hastalıkların çoğu otoimmün hastalıklardır. Kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerulonefrit, poliarteritis nodosa, porfira cutanea tarda, Sjögren hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı bu hastalıklar arasında sayılmaktadır (1). Ayrıca tip II otoimmün hepatit ile kronik HCV enfeksiyonu arasında ilişkinin olduğu bilinmektedir (2).

Bunun dışında otoimmün bir hastalık olmadan da HBV ve HCV enfeksiyonu sırasında karaciğere ya da diğer organlara spesifik çeşitli otoantikolar, otoimmün belirtiler (artralji, serum hastalığı vs.) ortaya çıkabilmektedir. Anti GOR antikoları (3) anti liver-kidney mikrozomal antikor tip 1 (anti LKM1) (4), anti nükleer antikor (ANA) ve anti düz kas antikorunun (ASMA) (5,6) kronik HCV enfeksiyonunun seyrinde ortaya çıkan otoantikolar olduğu bildirilmiştir. C virüs enfeksiyonunun otoantikolar ve otoimmün hastalıklarla daha sık birlikte olduğu anlaşıldıktan sonra hepatoloji polikliniğimizde takip ettiğimiz kronik B ve C virüs enfeksiyonlu hastalarımızda antinükleer antikor, anti mitokondrial antikor (AMA), anti düz kas antikor, anti tiroglobulin antikor (anti-T), anti mikrozomal antikor (anti-M) sıklığının araştırılması düşünülmüştür.

Materyel ve Metod

Eylül 1995 ile Haziran 1996 arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği hepatoloji polikliniğinde takip edilen 42 kronik hepatit B'li, 67 kronik hepatit C'li hasta çalışmaya alınmıştır. Kronik C hepatit (KCH) tanısı; ikinci jenerasyon ELISA ile anti HCV'si pozitif, anti HCV doğrulama RIBA II testi pozitif, karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları olan hastalarda konulmuştur. Ayrıca doku antikorlarından biri (ANA, AMA, ASMA) pozitif bulunan hastalarda PCRTa HCV RNA'nın da pozitif olması tam için gerekli görülmüştür.

Kronik B hepatit (KBH) tanısı; HBsAg, antiHBc, HBcAg veya anti HBe pozitif olan, karaciğer biyopsisinde kronik hepatit bulguları olan hastalara konulmuştur.

Bu hastalarda serum doku antikorları; ANA, AMA, ASMA patoloji kliniği laboratuvarında indirek immunfloresan yöntemiyle araştırılmıştır. ANA 1/40 ve üzerindeki değerler pozitif kabul edilirken, AMA ve ASMA titrimetrik olarak çalışılmadı.

KBH'lı 34 hastada, KCHTi 41 hastada, tiroid hormonları (T3, T4, FT3, FT4, TSH) ve antitiroid antikoları; anti-M, anti-T araştırılmıştır. Anti-T ve anti-M hemaglutinasyon yöntemiyle çalışılmıştır.

67 kronik hepatit C vakasının 41'i kadın, 26'sı erkek, 15 ile 80 yaş arasında, yaş ortalaması 51 ± 13.2 bulunmuştur. HBV'ye bağlı kronik hepatitli hastaların 23'ü erkek, 19'ü kadın, 18 ile 67 yaş arasında ve yaş ortalaması 38 ± 10 bulunmuştur.

Hepsine biyopsi yapılan hastaların tamamını kronik hepatitli hastalar oluşturmuştur. Karaciğer sirozlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların 39'unun İFN verilmiş, bütün antikor testleri interferon tedavisi öncesi alınmıştır.

Risk faktörü yönünden KCH'li hastaların 10'unda, KBH'lı hastaların 6'sında transfüzyon öyküsü, KCHTi hastaların 37'sinde, KBH'li hastaların 17'sinde cerrahi müdahale öyküsü alınmıştır.

Sonuçlar

KCH'li hastalarla, KBHTi hastaların yaş ortalaması kıyaslandığında KCH'li hastaların daha yaşlı olduğu görülmüş ($p < 0.0001$), ancak gruplar arasında cinsiyet farkı anlamlı bulunmamıştır.

Serum doku antikorları

KCHTi 67 vakanın 4'ünde (%6) ANA, 6'sında (%9) AMA, 6'sında (%9) ASMA pozitif iken, 42 KBHTi hastanın yalnızca 1'inde AMA ve 1'inde ASMA pozitif bulunmuştur. KBH'li hastalarda bu 3 antikordan en az biri iki vakada (%4.8) olumlu iken, KCH'li hastalarda bu oran %20.9 olarak tesbit edilmiştir ($p=0.017$).

Tablo 1. KBH ve KCH'li hastaların vaka karakteristikleri

	KBH	KCH
Sayı	42	67
Cinsiyet K/E	19/23	41/26
Yaş	38±10	51 + 13.2
Risk Faktörü	Transfüzyon	6
	Ameliyat	17
ANA	1 (%2.4)	4 (%6)
AMA	1 (%2.4)	6 (%9)
ASMA	1 (%2.4)	6 (%9)
Herhangi bir doku antikor	2 (%4.8)	14 (%20.9)
Anti-T/Anti-M	1/34 (%2.9)	10/41 (%24.4)

Tiroid hormon ve anti tiroid antikorlar

T3, T4, serbest T3, serbest T4, TSH, anti-T ve anti-M, 34 KBH'li, 41 KCH'li hastada çalışılabilmiştir. Otuzdört KBH'li hastadan birinde (%2.9) düşük titrede (1/200) anti-T ve anti-M pozitif bulunurken, 41 KCH'li hastanın 10'unda (%24.4) pozitif bulunmuştur (p<0.05). Bu 10 KCH'li hastanın 7'sini kadın, 3'ünü erkek vakalar oluşturmaktadır. Klinik olarak yalnızca bir KCH'li kadın hastada hipertiroidi tesbit edilmiştir. Bu hastada T3:206 nmol/L (normal değeri: 82-179 nmol/L), T4: 16.2 mg/dl (normal değeri: 4.5-12.5 mg/dl), TSH: 0.2 mIU (normal değeri 0.4-4 mIU), anti-T: 1/2560 titrede pozitif, anti-M: 1/5120 titrede pozitif bulundu. Hastada Graves hastalığı düşünüldü. Ancak Hashimoto hastalığına bağlı hipertiroidi dışlanamadı. Diğer hastalarda klinik olarak tiroid hastalığı tesbit edilememiştir.

Tartışma

Bu çalışma KCH'lilerde KBH'e göre daha sık otoantikörlere rastlandığını göstermektedir. Hem doku antikorları (ANA, AMA, ASMA), hem de anti-tiroid antikorlar KCH'li hastalarda sık bulunmuştur. Bizim KCH vakalarımızda ANA, AMA ve ASMA'dan en az birinin pozitifliği %20.9 bulunmuştur. Ancak bu pozitiflik hiç bir vakamızda 1/160 titrenin üzerine çıkmamıştır ve hiç bir

vakamızda otoimmün belirtiler gözlenmemiştir. Doku antikorları, AMA pozitif olan hastaların biyopsileri incelenirken patolojik otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz yönünden uyarılmış, ancak hiçbir hastamızda otoimmün hepatiti ya da PBS'u destekler patolojik bulgu tesbit edilmemiştir.

ANA ve/veya ASMA'nın pozitifliği ile seyreden otoimmün hepatitli hastalarda anti-HCV antikorları yalancı pozitiflik verebilmektedir. Bu yalancı pozitifliğin nedeni olarak hipergamaglobülinemi ve anti-süperoksid dismutase antikorları düşünülmüştür (7,8). Otoantikörlüğün pozitif olduğu bu hasta grubunda PCR'la HCV-RNA tayini hastalığın HCV ile ilişkili olup olmadığını gösterebilmektedir (5,6). Ayrıca klinik bulgular da ayırıcı tanıya yardım etmektedir. ANA, ASMA'u pozitif olan bizim vakalarımızda da KCH tanısı HCV-RNA tayiniyle doğrulanmıştır. Nadiren KCH vakalarında bu otoantikörlüğün yüksek titerleri ile karşılaşmakta ve ekstrahepatik otoimmün belirtilerle birlikte olabilmekte ve tip-1 otoimmün hepatiti taklit edebilmektedir (6). Pawlotsky ve ark. yayınladığı tip-1 otoimmün hepatit özelliklen gösteren 5 vakayı kapsayan araştırmalarında; böyle vakalarda anti-HCV ve HCV-RNA'nın pozitifliği ile birlikte, karaciğer hastalığının kortikosteroid tedaviye cevap vermemesinin karaciğer hastalığından hepatit C virüsünün sorumlu olduğunun en güçlü delili olduğunu ifade etmişlerdir (6).

Pawlotsky ve ark. 1994 yılında yayınladıkları araştırmada yaş ortalaması 51+14 olan 61 KCH'li hastanın 25'inde (%41) en az bir serum doku antikorunu pozitif bulmuşlardır. ANA ve ASMA'yı vakalarının %21 'inde belirleyebilmişlerdir. KBH'li hastaların ise %7'sinde ANA, %8'inde ASMA olumluluğu saptamışlardır. Hastaların hiçbirinde AMA tesbit edememişlerdir (9). Bu sonuçlar, KCH'li hastalarda en az bir doku antikor pozitifliği %20.9, ANA pozitifliği %6, AMA ve ASMA pozitifliği %9 bulduğumuz bizim sonuçlarımızdan belirgin şekilde daha yüksektir. Ancak bu çalışmadan farklı olarak bizim vakalarımızın %9'unda AMA pozitif bulunmuştur. Aynı şekilde KBH'li hastalarda da bizim oranımız (%4.8) daha düşüktür. Bu farklılıkların nedenini tam olarak bilmiyoruz. Yaş ortalaması ve anti-doku antikorlarının tayin

yönteminin farklı olmaması bu farklılıkta HCV genotipinin ya da genetik farklılıkların etkisinin olabileceğini akla getirmektedir.

Grimbert ve ark. 460 KCH'li hastadan 7'sinde (% 1.5) AMA pozitifliği saptamışlar, hiç bir hastada biyolojik ve histolojik primer biliyer siroz bulgusu tesbit edememişlerdir (10). Bu 7 vakadan ancak 3'ünde primer biliyer siroz için daha spesifik olan M2 tipi AMA bulunmuştur. Sunulan çalışmada KCH'li hastalarımızda AMA rastlanma oranı %9 olarak bulunmuştur. Bulunan AMA'nın tipinin belirlenmesi KCH'nde AMA'nın anlamını daha iyi ortaya koyacaktır. AMA'nın tüberküloz ve Escherichia coli'ye bağlı ünner enfeksiyonlarda da pozitif olabildiği bilindiğinden (11,12) AMA pozitif hastalarımızda ayrıca bu iki hastalık araştırılmıştır.

41 KCH'li hastanın 10'unda tiroid otoantikorları pozitif bulunurken, KBHTi 34 hastanın birinde ve düşük litrede (1/200 titrede) pozitif bulunmuştur. Otoantikor pozitif olan KCH'li hastaların 9'u kadın, biri erkek, KBH'li tek hasta erkek bulunmuştur. Şu anda kliniğimizde KCH'li hastalarda, KBH'li hastalarla kıyaslamak olarak tiroid hastalıkları araştırmada, 72 KCH vakasından 9'unda (% 12.5), kontrol grubu olarak aldıkları 60 KBH'li hastanın birinde tiroid otoantikorları tesbit etmişlerdir. Yirmidokuzu kadın olan 72 KCH'li hastadan otoantikor pozitif olanların hepsini kadınlar oluşturmuştur (kadınların %31'i). Bu 9 hastanın 6'sında antikor titrelerini yüksek bulmuşlar ve iki hastanın hipotiroidisim olduğunu belirtmişlerdir (13).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden bir çalışmada KCH'li hastaların %23'ünde ANA, %29.6'sında ASMA, %5.9'unda anti-T, %5.9'unda anti-M pozitif bulunmuştur (14). ANA ve ASMA pozitifliği bizim vakalarımızdan yüksek, anti-tiroid antikorları ise düşük bulunmuştur. Araştırmalar arasındaki bu farklılığın nedenini tam olarak bilmemekteyiz. Vaka sayısının azlığı, antikor tayin yönteminde farklılık ve interferon gibi immünolojik anormalliklere yol açan ilaç kullanımı sorumlu olabilir.

Görüldüğü gibi, pekçok farklı çalışmada birbirinden farklı oranlarda olsa da KCH'li hastalarda otoantikorların normalden çok daha fazla tesbit

edildiği anlaşılmaktadır. Genellikle bu otoantikorlar otoimmün hastalıkların aksine interferon tedavisi ile ortadan kalkmaktadır (15). KCH'nde otoantikorların fazla miktarda görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Virüsün bazı antijenlerinin doku antijenleri ile benzerlik göstermesi (örn: P-450 IID6 antijeninde olduğu gibi) veya virüsün lenfotropik özelliği otoantikorların gelişmesinden sorumlu olabilir.

Bu çalışmada da, KCH'li hastalarda normalden ve KBH'li hastalardan daha yüksek oranda doku antikorlarına rastlanmıştır. KCH çeşitli ve sık immünolojik anormalliklerle birlikte olabilmektedir, fakat sıklıkla bu immünolojik anormallikler, otoimmün hastalıklar şeklinde değil, serum otoantikorlarının pozitifliği ile karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Strassburg CP, Manss MP. Interferon and autoimmunity: implications for managing side effects. In: Dianzani F, Valtuena JP, eds. Lymphoblastoid alpha-interferon. London: Butler&Tanner Ltd, 1995:238-47.
2. Vergani D, Mieli-Vergani G. Type II autoimmune hepatitis. What is the role of the hepatitis C virus? Gastroenterology 1993; 104:1870-3.
3. Michel G, Ritter A, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde KIT, Decker R, Manns MP. Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. Lancet 1992; 339:267-9.
4. Lunel F, Abuaf N, Franguel L, Gripon P, Perrin M, Le Coz Y, Valla D, et al. Liver/kidney microsome antibody type 1 and hepatitis C virus infection. Hepatology 1992; 16:630-6.
5. Magrin S, Craxi A, Fabiano C, Fiorentino G, Almasio P, Palazzo U, Pinzello G et al. Hepatitis C virus replication in "autoimmune" chronic hepatitis. J Hepatol 1991; 13:364-7.
6. Pawlotsky JM, Deforges L, Bretagne S, Andre C, Metreau JM, Thiers V, Zafrani ES, et al. Hepatitis C virus infection can mimic type 1 (antinuclear antibody positive) autoimmune chronic active hepatitis. Gut 1993; 34(suppl):s.66-s.68.
7. McFarlane IG, Smith HM, Johnson PJ, Bray GP, Vergani D, Williams R. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenetic factor or false-positive result? Lancet 1990; 335:754-7.
8. Nishiguchi S, Kuoki T, Ueda T, Fukuda K, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, et al. Detection of hepatitis C virus antibody in the absence of viral RNA in patients with autoimmune hepatitis. Ann Intern Med 1992; 116:21-5.
9. Pawlotsky JM, Yahia M, Andre C, Voisine MC, Intra L, Throval FR, Deforges L, Duvoux C, Zafrani ES, Duval J, Dhumeaux D. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. Hepatology 1994; 19:841-8.

10. Grimbert S, Johanet G, Bendjaballah F, Flomberg JC, Poupon R, Beaugrand M. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 16:161-5.
11. Klein R, Wiebel M, Engelhart S, Berg PA. Sera from patients with tuberculosis recognize the M2a-epitope (E1-subunit of pyruvate dehydrogenase) specific for primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 1993; 92:308-16.
12. Butler P, Valle F, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W, Baum H, Burroughs A K. M2 mitochondrial antibodies and urinary rough mutant bacteria in patients with recurrent haeteriuria. *J Hepatol* 1993; 17:408-14.
13. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, Thiers V, Chau HT, Hastier P, Regnier D, Dreyfus G, Pradier C, Sadoul JL, et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18:253-7.
14. Mert A, Kadoglu P, Tunç R, Mercan E, Sonsuz A, Güreli N, Şentürk H. Hepatit C virusu ve otoimmünite. Ankara: Millîlusal Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre Kitabı, 1996:75.
15. Calleja JL, Albillos A, Cacho G, Iborra J, Abreu L, Escartin P. Interferon and prednisone therapy in chronic hepatitis C with non-organ-specific antibodies. *J Hepatol* 1996; 24:308-12.