

Kronik Viral Hepatitlerin Ekstrahepatik Tutulumlarında Genel Tedavi Prensipleri

Arzu Tiftikçi, Nesliar Eser Vardareli

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Kronik viral hepatitler karaciğerde hasar yapabildiği gibi, karaciğer dışı tutulumlarla da ilişkili olabilir. Bu durumların tedavisi semptomatik olabileceği gibi immunsupresif tedavi de gerekebilir. Bu yazıda sık görülen ekstrahepatik tutulumlarda tedavi prensiplerini özetlemek amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: kronik viral hepatit, ekstrahepatik tutulum, tedavi

GENERAL TREATMENT PRINCIPLES FOR EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

ABSTRACT

In addition to liver disease, chronic viral hepatitis could be associated with several extrahepatic effects. Treatment of them range from symptomatic relief through immunosuppressive therapy. The aim of this manuscript is to summarize general treatment principles of frequently seen extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis.

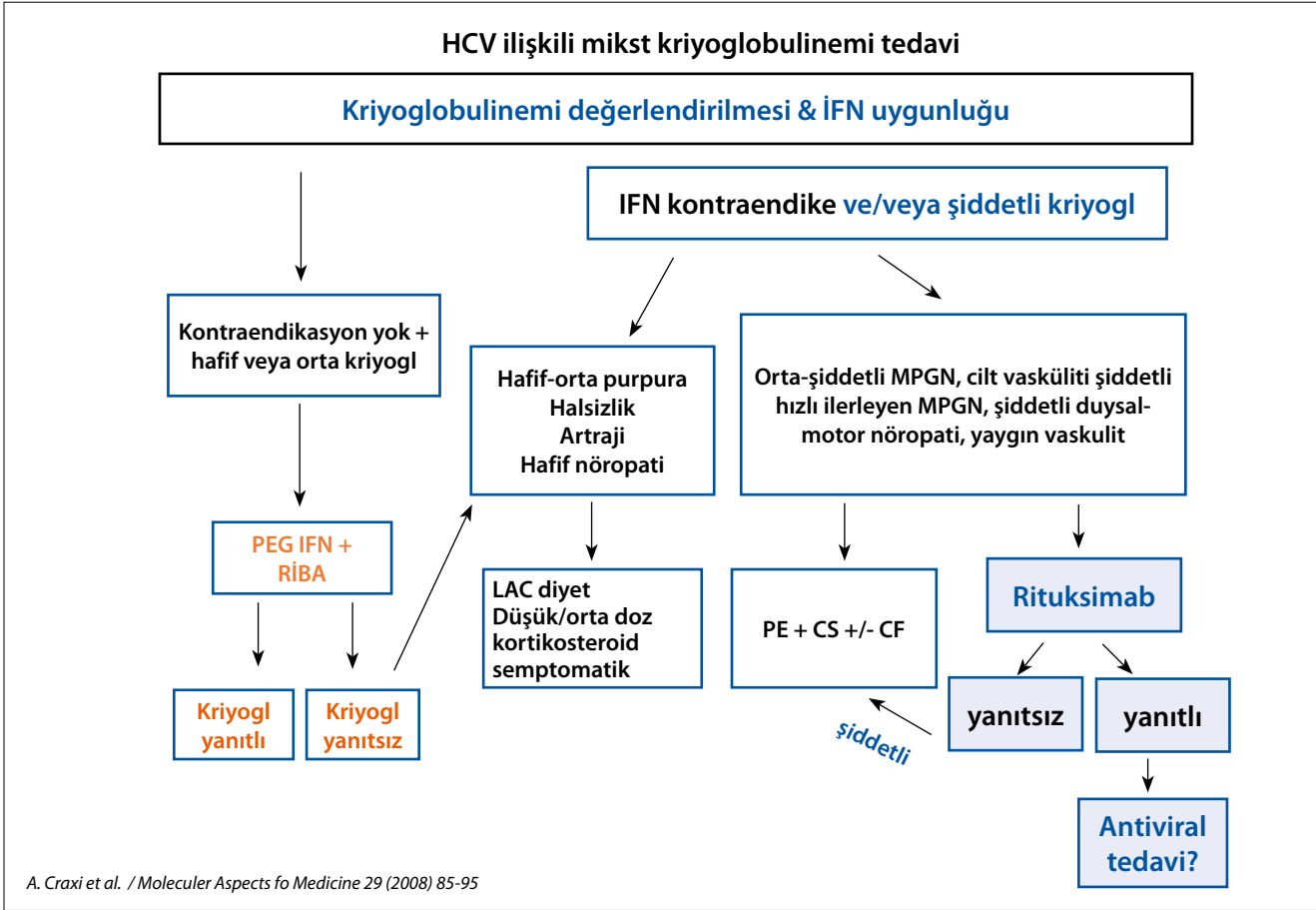
Keywords: chronic viral hepatitis, extrahepatic manifestations, treatment

Kronik viral hepatitlerin ekstrahepatik tutulumları

Kronik viral hepatitlerin karaciğerde yaptığı hasar yaygın olarak bilinmektedir. Özellikle Kronik Hepatit C; daha az olmak üzere Kronik Hepatit B karaciğer dışı tutulumlarla da seyredebilir. Hepatit C Virusünün (HCV) keşfinden kısa bir süre sonra pek çok ekstrahepatik hastalığın da virüse eşlik edebileceği saptanmıştır. Kronik Hepatit C'de hematolojik hastalıklardan, otoimmün hastalıklara, diyabet ve hatta miyokardit ve kardiyomiyopati gibi kardiyolojik hastalıklara kadar geniş bir spektrumda ekstrahepatik bulgularla karşılaşabiliriz (Tablo1). Kronik Hepatit B'li hastaların ise %10-20'sinde sıklıkla artrit-dermatit, poliarteritis nodosa, glomerulonefritler, kriyoglobulinemi gibi ekstrahepatik tutulum olabilir. Patogenez tam olarak açıklanamamış olsa da dolaşan immun komplekslerin rolü üzerinde durulmaktadır. Kronik viral hepatit klinik olarak belirgin olmadan da ekstrahepatik bulgular görülebilmektedir (1).

Tablo 1. Kronik Hepatit C'de ekstrahepatik tutulumlar.

Hematolojik hastalıklar	Esansiyel mikst kriyoglobulinemi Monoklonal gammopatiler Lenfoma
Otoimmün hastalıklar	Subklinik otoantikör oluşumu Tiroid hastalıkları Sialadenit Otoimmün trombositopenik purpura Miyastenia Gravis Sarkoidoz
Dermatolojik hastalıklar	Porfiriya kutanea tarda Lökositoklastik vaskulit Liken planus Nekrolitik akral eritem
Böbrek hastalıkları	Membranoproliferatif glomerulonefrit Membranöz glomerulonefrit
Göz hastalıkları	Kuru göz Korneal ülserler Üveit, sklerit, sikka, sjögren gibi
Kas iskelet sistemi	Osteosklerozis Artrit
Diğer	Diyabet Miyokardit, Kardiyomiyopati



Şekil 1. HCV ilişkili miksed mikst kriyoglobulinemi tedavi.

Bu yazının içeriğinde sık karşılaştığımız ekstrahepatik tutulumların tedavisine değinilecektir.

Kronik Hepatit C’de ekstrahepatik tutulumların genel tedavi prensipleri

Kronik Hepatit C’de Kriyoglobulinemi tedavisi (Şekil 1)

Kriyoglobulinler soğukta presipite olan antikorlardır. Saptanabilmeleri için kanın 37°C’de sentrifuje edilmesi gerekmektedir. Düşük ısılarda dokularda presipite olarak doku hasarı ve inflamasyona neden olurlar. Üç tip kriyoglobulin vardır. Tip I monoklonal tip olup genellikle hematolojik hastalıklarla ilişkilidir. Tip I’de antikor genellikle İmmunoglobulin M ve bazende İmmunoglobulin G, A veya hafif zincir olabilmektedir. Tip II ve III mikst tip antikorlardan oluşur. Aralarındaki farkı romatoid faktör (RF) oluşturur. Tip II’de RF monoklonal, Tip III’te RF poliklonaldır. Tip II kriyoglobulinemi; HCV ile birlikteliği anlaşılana kadar Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi olarak adlandırılmıştır. Günümüzde bilinmektedir ki; Tip II kriyoglobulinemik hastaların %90’ı Anti -HCV pozitifdir.

Mikst kriyoglobulinemi; palpabl kutanöz purpura, halsizlik ve artralji yaparak hafif seyredebileceği gibi, yaşamı tehdit eden ciddi vaskulit, sensorimotor nöropati ve glomerülo-nefritle sonuçlanarak ciddi de seyredebilir. Sebep viral antijenle gerçekleşen immun reaksiyon olduğu için tedavide öncelikli amaç; HCV eradikasyonu olmalıdır. Patogenezde B lenfosit proliferasyonunun rolü de çok önemlidir. Vaskuliti tedavi etmek ve dolaşan immunkomplekslerin hasarını azaltmak diğer tedavi hedefleri olmalıdır. Kronik Hepatit C tedavisinde halen en etkili yöntem Pegile interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisidir. Virolojik yanıtsızlarda süreyi uzatmak (72 haftaya kadar) kriyoglobulinemi tedavisinde halen önerilmektedir. Serin proteaz inhibitörlerinin yaygın kullanımı ile kriyoglobulinemideki tedavi başarıları artacak ve muhtemel tedavi önerileri bu yöne doğru kayacaktır. Rituksimab (şimerik anti-insan CD-20 antikoru) tek başına veya pulse steroidle kombine edilerek kriyoglobulinemi tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca plazmaferez (siklofosamid ile beraber veya tek), kolşisin tedavisi de kriyoglobulinemi tedavisinde önerilen diğer seçeneklerdir (2).

İnterferon: İnterferonların "antiproliferatif ve immunomodulator etkileri" ile "Klonal B lenfositlerin selektif inhibisyon etkileri" uzun süredir bilinmektedir. Kriyoglobulinemi tedavisinde interferon kullanımı HCV henüz tanınmadan önce, 1987 yılında dahi kullanılmaktaydı. Mazarro ve arkadaşlarının 2007'de yayımladığı bir çalışmada klasik hepatit C (pegile interferon+ribavirin) tedavisiyle 18 hastanın 10'unda tedavi sonunda kriyokritler azalmış bu 10 hastanın 6'sında tam yanıt elde edilmiştir (3). İnterferonların alta yatan otoimmün hastalığın alevlenmesini tetikleyebileceği unutulmamalıdır. Bazı hastalarda interferon tedavisi sırasında HCV başarılı bir şekilde eradike olsa dahi mikst kriyoglobulinemi alevlenebilir. Bu grup hastada tedavi tamamlanıp interferon kesildiği zaman kriyoglobulinemik semptomlarda toparlayacaktır.

Ritüksimab: Kriyoglobulinemiye bağlı nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom, şiddetli kutanöz ülserler, yaygın vaskulit veya hiperviskosite sendromu varlığında antiviral tedavi yeterli olmamakta daha agresif tedaviler gerekmektedir. Bu durumlarda antiviral tedaviye *Ritüksimab* eklenebilir (4). Ritüksimabın 375 mg/m² haftada bir, dört defa uygulanması klasik yaklaşımdır ama düşük doz (250 mg/m² haftada bir, iki defa) uygulama yüksek doz (375 mg/m² haftada bir, dört defa) uygulama kadar etkin bulunmuştur (5). Kalp yetmezliği veya aritmi varlığında Ritüksimab standart dozunu yarıya azaltıp yarı doz iki ardışık günde uygulanmalıdır. Refrakter kriyoglobulinemide ritüksimab tedavisi glomerulonefriti ilk üç ayda (1 ila 6 ay arasında) düzeltmeye başlamakta, cilt ülserleri; ilk üç ayda yanıt vermekle birlikte, tam geçmesi daha uzun zaman almaktadır. Duysal ve motor nöropati'nin ise 1 ila 5 ayda toparlamaya başladığı söylenebilir. Genelde ritüksimab tek doz haftada bir, dört defa önerilse de şiddetli nefrit veya vaskulitte idame ritüksimab tedavisi düşünülmelidir. Ritüksimab tedavisi HCV RNA düzeyini artırabilir ama hastanın kliniği bu durumdan etkilenmemektedir. Ayrıca unutulmaması gerekir ki ritüksimab immunsupresif hastada şiddetli enfeksiyona sebep olabilir. Vigani ve arkadaşları Hepatit C tedavisinde ritüksimabın klasik tedaviye eklenmesinin en etkili tedaviyi sağladığını göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca kriyoglobulinemi varlığının kalıcı yanıt olasılığı ile bağlantılı olduğu bulunmuş bu durum T-helper 1 tip sitokin yanıtı ile açıklanmıştır (6). Petrarca ve arkadaşları sirotik hastalarda kriyoglobulinemi varlığında ritüksimab tedavisinin siroz evresinde düzelmeye sağladığını saptamıştır (7).

Glukokortikosteroidler; sistemik vaskülit alevlenmelerinde etkinken, *Aferez* ise; hiperviskosite ilk seçenek olarak uygulanmalıdır. Kronik Hepatit B'de mümkün olduğunca

steroidle kombinasyondan kaçınılmalıdır. *Siklofosfamid*; sadece ciddi olgularda aferezle kombine edilerek uygulanmalıdır. Siklofosfamidin HCV RNA'yı arttırabileceği unutulmamalıdır. *Kolşisin*; 1mg/gün dozunda hafif kriyoglobulinemi olgularında kullanılabilir.

Kronik Hepatit C'de Membranoproliferatif Glomerulonefrit Tedavisi

Genel olarak HCV enfekte bireylerde böbrek hastalığı olasılığı fazla artmamıştır. Bunun yanında epidemiyolojik çalışmalara göre HCV ile membranoproliferatif glomerulonefrit arasında ilişki vardır ayrıca Kronik Hepatit C'de kalıcı yanıt elde edilmesi membranoproliferatif glomerulonefritin düzelmesi ile koreledir. Genellikle kriyoglobulinemide nefrite eşlik etmektedir. Çalışmalar standart interferon tedavisinin proteinuriyi azaltmada immunsupresiflerden daha iyi olduğunu göstermektedir. Ritüksimab tedavisi proteinuriyi azaltabilir, ama uzun süreli takipte glomerulonefritin tekrarlayabileceği bilinmelidir. İdame tedavisi ile çalışma henüz bulunmakla beraber yakın zamanda idame tedavisi gündeme gelebilir (8). Glomerulonefrit tedavisinde immunsupresifler, kortikosteroidler ve sitotoksik ajanlar kullanılabilir, ayrıca plazmaferez ve tabii ki antiviral tedavinin de yeri vardır. Antiviral tedavi glomerüler filtrasyon hızına göre ayarlanmalıdır (Tablo 2). Renal koruma için antihipertansif, antiproteinurik, antilipidemik tedaviler de eklenmelidir (9). Orta düzeyde proteinuri ve yavaş ilerleyen renal yetmezlikte önce ritüksimab sonra viral tedavi uygulanmalıdır. Nefrotik sendrom düzeyinde proteinuri ve/veya hızlı seyirli renal yetmezlikte ise ritüksimab ve plazmaferez tedavisi uygulanmalıdır. İmmunsupresif olarak kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar da denenebilir (10).

Tablo 2. Glomerüler filtrasyon hızına göre antiviral tedavi.

GFR > 50 ml/dk/1.73m ²	PEG-IFN α 2a 180ug haftadibir veya α 2b 1.5ug/kg/haftada bir + Ribavirin 800-1400mg/gün
GFR = 15-50 ml/dk/1.73m ²	PEG-IFN α 2a 135ug/haftada bir veya α 2b 1ug/kg/haftada bir \pm Ribavirin 200-800mg/gün
GFR < 15 ml/dk/1.73m ²	İnterferon 3 MU haftada üç gün veya PEG-IFN α 2a 135ug/haftada bir veya PEG IFN α 2b 1ug/kg/haftada bir

Kronik Hepatit C'de malign lenfoproliferatif hastalıklarda tedavi
Genel kanı Kronik Hepatit C'li hastalarda lenfoma riskinin arttığı yönündedir. İki geniş vakalı populasyon çalışmasına göre artmış risk 1,2 civarındadır. Genel risk hafifçe artmasına rağmen tip II kriyoglobulinemili hastalarda B hücreli non-hodgkin lenfoma sık görülmektedir. Etkin antiviral tedavi ile klonal proliferasyon gerilemektedir. Bu nedenle bazı lenfoma tiplerinin antiviral tedaviden fayda gördüğü bilinmektedir. Düşük evreli Non Hodgkin Lenfomada ilk olarak antiviral tedavi, orta ve yüksek evreli Non Hodgkin Lenfomada ise kemoterapi tamamlandıktan sonra idame tedavisi olarak antiviral tedaviler önerilmektedir (11).

Kronik Hepatit B'de ekstrahepatik tutulumların genel tedavi prensipleri

Kronik Hepatit C diğer tutulumlarda tedavi
Sicca'da topikal ajanlar uygulanmalıdır.

Romatoid Artrit benzeri poliartritte Pegile interferon + ribavirinle tam yanıt alınabilir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, hidroklorokin, düşük doz kortikosteroidler, şiddetli durumlarda ise immunsupresyon (metotreksate gibi) denenebilir.

Depresyon: Antidepresan ve/veya anksiyolitiklerle tedavi önerilir.

Glukoz metabolizması bozukluğu halinde insülin direnci kalıcı cevap ile düzelebilir, ama ne yazık ki insülin direnci varken kalıcı cevap zordur. İnsülin duyarlılığını arttıracak tedaviler önerilmektedir.

Poliarteritis nodozalı (PAN) hastaların %10 ila %50'sinde HBsAg pozitif saptanmaktadır. Dolaşan HBsAg ile oluşan immunkomplekslerin vasküler hasarı tetiklediği

düşünülmektedir. Tek başına plazmaferez veya antiviraller veya her iki tedavinin kombinasyonu önerilmektedir. Ayrıca kortikosteroid ve immunsupresif ilaçlarla da kombinasyon denenmiştir. Prednison lamivudinle beraber uygulanabileceği gibi, kısa süreli kortikosteroid tedavisine eklenen plazmaferez, lamivudin ve interferon tedavisinde olgu bazında etkili bulunmuştur (12). Virusle ilişkili PAN'ın mortalitesi virusle ilişkisiz PAN'dan daha yüksektir.

Kronik Hepatit B'de membranoproliferatif glomerülonefrit tedavisi

Olgu bazında yayınlar bildirilmiştir. Genellikle nefrotik sendrom şeklinde presente olmaktadır. Haftada üç defa beş milyon ünite İnterferon alfa ile tedavi edilmiş bir hastanın tedavinin beşinci ayında proteinurisi geçmiş, HBV reaktifite olmasına rağmen proteinuri tekrarlamamıştır. Haftada üç defa üç milyon ünite İnterferon alfa ile tedavi edilmiş diğer bir hastada ise tedavinin onaltıncı haftasında proteinuri geçmiş ve HBV serokonversiyonu olmuştur. Ayrıca Nükleosid analogları (Lamivudin)'da denenebilir. Kortikosteroidler uygun değildir, HBV'yi reaktifite edebilirler.

Kronik Hepatit B'de kriyoglobulinemi tedavisi

İnterferonlarla iyi sonuçlar bildirilmektedir. Antivirallerle çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Rituksimab tedavisi Hepatit B Virüsü'nün şiddetli reaktivasyonuna sebep olabilir bu nedenle Kronik Hepatit B'de kullanılması gerektiğinde antivirallerle beraber uygulanması gerekmektedir.

Özet olarak; Kronik viral hepatitlerin ekstrahepatik manifestasyonlarının akılda tutulması karşılaşılan kliniğe göre tedavinin yönlendirilmesi çok önemlidir. Saptanan ekstrahepatik tutulum viral hepatit tanısını dahi sağlayabilir. Öncelikle viral tedavi; klinik duruma görede uygun immunsupresif tedavi planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim and Boyers Hepatology. Sixth edition. Philadelphia. Elsevier Saunders 2012 pp 542-75
2. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. Autoimmun Rev. 2011 Jun;10(8):444-54.
3. Mazzaro C, Pozzato G, Zorat F, Baragiotta AM, Biscontin MG, Spina M et al. Etiologic treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Dig Liver Dis. 2007 Sep;39 Suppl 1:S102-6.
4. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, De Re V, Contedua V et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. Blood. 2010 Jul 22;116(3):343-53.
5. Visentini M, Ludovisi S, Petrarca A, Pulvirenti F, Zaramella M, Monti M et al. A phase II, single-arm multicenter study of low-dose rituximab for refractory mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus
6. Vigani AG, Macedo de Oliveira A, Tozzo R, Pavan MH, Gonçalves ES, Fais V et al. The association of cryoglobulinaemia with sustained virological response in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2011 Apr;18(4):e91-8.

7. Petrarca A, Rigacci L, Monti M, Giannini C, Bernardi F, Caini P et al. Improvement in liver cirrhosis after treatment of HCV-related mixed cryoglobulinemia with rituximab. *Dig Liver Dis.* 2007 Sep;39:5129-33.
8. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C Virus and kidney disease. *J Hepatology* 2008;49: 613-624
9. Pipili C, Ilonidis G, Cholongitas E. Hepatitis C virus and kidney: a strong association with different clinical aspects. *Liver Int.* 2011 Sep;31(8):1071-80
10. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;8(12):1017-29.
11. Craxi A, Laffi G, Zignego AL. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease. *Mol Aspects Med.* 2008 Feb-Apr;29(1-2):85-95.
12. Wicki J, Olivieri J, Pizzolato G, Sarasin F, Guillemin L, Dayer JM et al. Successful treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with a combination of lamivudine and interferon alpha. *Rheumatology (Oxford).* 1999 Feb;38(2):183-5.