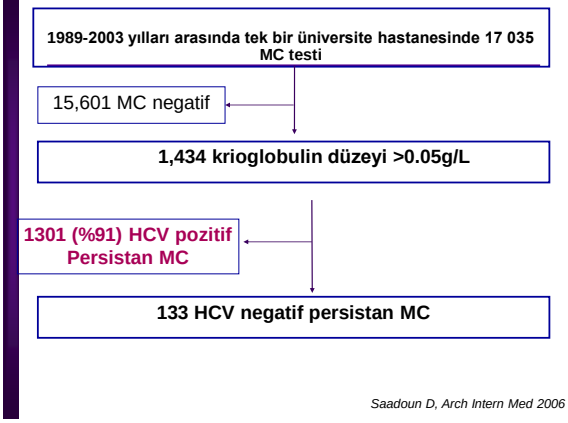
Hepatit C ve Krioglobulinemi

Prof.Dr.Ömer ŞENTÜRK

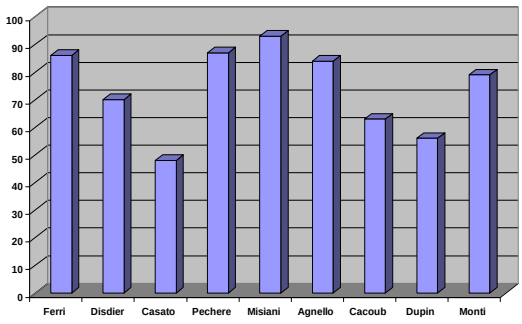
MC ve HCV

- MC coğrafi dağılım (Avrupa'nın güneyinde daha sık)
- İmmün kompleks hastalık
- Hastalık çevresel bir faktör ve/veya hepatotropik virüs
- MC'li hastaların %30-55'de HCV'ye karşı antikor (+)
- İkinci kuşak testlerle anti-HCV sıklığı %70-100

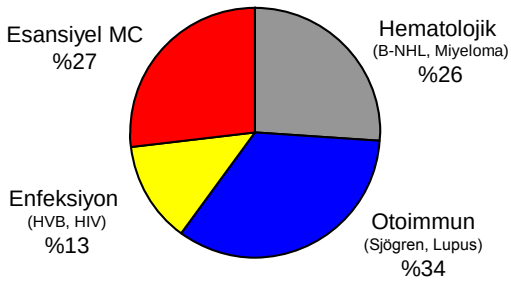


Saadoun D, Arch Intern Med 2006

Esansiyel MC'li Hastalarda HCV Sıklığı



HCV Dışında MC İle Birlikte Olan Hastalıklar (n=133)



Saadoun D, Arch Intern Med 2006

Olgu

- ✓ 67 / K, kronik HCV nedeniyle takip edilen hasta antihistaminiklere dirençli ürtiker ve kaşıntı yakınmaları ile başvurdu (2007)
- ✓ Diğer ürtiker nedenleri negatif
- ✓ 1998 yılında kronik HCV nedeniyle İFN-alfa (haftada 3) tedavisi almış, ancak cevapsız
- ✓ GD iyi, diğer sistemlerle ilgili yakınması yok
- ✓ FM: Ürtiker ve scrabble signs
- ✓ Laboratuvar bulguları…

Olgu

Laboratuvar bulguları:

WBC	7.18	Total bilirubin	1.2
Hbg	11.4	Anti-cyclic citrullinated peptide	Negative
PLT	145	**Rheumatoid factor**	**Positive**
ESR	24	**HCV RNA IU/mL**	**750 000**
AST	53	HCV genotype	2a
ALT	58	C3 (N:0.9-1.8 g/L)	1.24
GGT	25	**C4 (N: 0.1-0.4 g/L)**	**0.06**
AP	191	**Cryoglobulin**	**Tip 3 (IgG-IgM)**

Olgu

- ✓ Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonları normal
- ✓ Ig'ler, anti-DNA, AMA, ANA, ANCA ve β-2–mikroglobulin normal
- ✓ HBV ve HIV enfeksiyonları negatif
- ✓ FM'de diğer sistem muayeneleri normal
- ✓ **USG:** Siroz ve portal hipertansiyona ait bulgu yok. Fokal bir karaciğer lezyonu yok, hepatik hilusta 1cm çaplı reaktif bir lenf nodu var

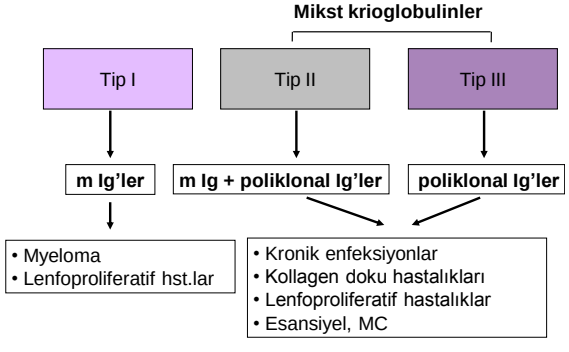
Olgu

- ✓ PEG-İFN α-2a (180 µg/hafta) + Ribavirin tb (800 mg/gün) tedavi
- ✓ 4.,12. ve 24.haftalarda HCV RNA PCR negatif
- ✓ Tedavi 6.ayın sonunda sonlandırıldı
- ✓ 10.günde hastanın kutanöz manifestasyonları düzeldi
- ✓ 4.haftada krioglobulinler negatif
- ✓ Tedavi bittikten 3 ay sonra AST/ALT yeniden yükselmeye başladı ve HCV RNA pozitifleşti
- ✓ Krioglobulinemide rekürrens yok (viral replikasyondaki relaps ile beraber)(serum krioglobulinler iki yıllık takipte (-)

Mikst Krioglobulinemi (MC)

- Mikst krioglobulinemi Meltzer & Franklin, 1964
- Sendrom **purpura**, **güçsüzlük** ve **artralji** ile karakterize
- "Essential", sonra HCV ve MC arasında ilişki ortaya konmuştur (1990)
- Kriyoglobulinler <37 C ısılarda reversible olarak presipite olan Ig'lerdir
- Kriyoglobülinler *Brouet ve ark.* tarafından Ig klonalitesine göre sınıflandırılmışlardır

Krioglobulinler İmmun Komplekslerdir



MC

- Dolaşan immunkompleksler → Küçük ve orta çaplı damarlarda birikmesi → Klinik bulgu
- HCV'li hastalarda kriyoglobülinler %19-50
- MC sıklığı = Hastalık süresi/Hastalık virülansı
- Kriyoglobülinler hastaların büyük kısmında düşük konsantrasyonlarda bulunur ve klinik bulgu oluşturmazlar (%90)
- HCV ile ilişkili MC olan hastaların küçük bir kısmında (<%15) semptomatik hastalık görülür

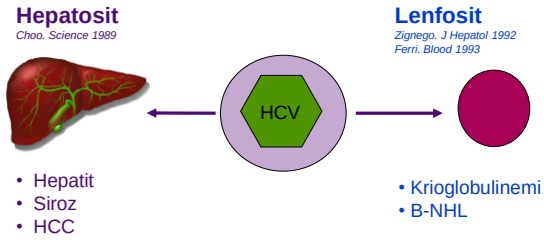
MC ve Patogenez

- B-hücre lenfoproliferasyonu patolojik tetikleyici
- HCV hem rezervuar ve hem de replikasyon için periferik lenfositlere tropism gösterir
- HCV E2 proteini → B lenfositlerin (CD81) aktivasyonu
- Önce poliklonal kriyoglobülinler, daha sonra monoklonal Ig'ler üretirler

MC ve Patogenez

- Enfekte ekstrahepatik dokular HCV için rezervuar (hem HCV persistansı hem de enfeksiyonun reaktivasyonu)
- HCV immün eliminasyondan kaçar → Dolaşan immün komplekslerin birikimi ve otoimmün fenomen
- HCV hepatik tropizmden başka lenfatik tropizm nedeniyle bir çok EHM'den sorumlu

Kronik HCV Enfeksiyonu : İki ana hedef hücre



231 MC'li Hastanın Klinik Özellikleri

	Takip başlangıcı	Takip sonu	p
Purpura	81	89	.05
Güçsüzlük	80	91	.001
Artralji	72	90	.001
Artrit	8	6	ns
Raynaud fenomeni	36	44	ns
Sicca sendromu	29	48	.001
Deride ülserler	11	20	.02
Periferik nöropati	58	73	.001
Karaciğer tutulumu	58	70	.02
Böbrek tutulumu	20	27	ns
B-hücreli lenfoma	0.4	9	.001
HCC	0	3	.05

Ferri C, Sem Arthr Rheum 2004

Klinik Özellikleri

- Hastalık lenfoproliferatif hastalık + sistemik immun-kompleks salınımı
- Küçük arter ve venleri tutan bir vaskülit
- Temel klinik özelliği purpura
  - hastaların <%90,
  - lökositoklastik vaskülit nedeniyledir,
  - alt ekstremitelerde lokalizedir

Klinik Özellikleri

- Karaciğer tutulumu sık görülen karakteristik bir özelliği
- Şiddetli olgularda hastalığın prognozu tayin edebilir

Klinik Özellikleri

- MC sıklıkla farklı lenfoid infiltratlardan oluşan benign lenfoproliferatif hastalıkla birliktelik gösterir
- Burada hücreler portal traktta, dalak ve kemik iliğinde yüzeyel monoklonal RF taşırlar
- MC hastaların yaklaşık %10'unda aşikar bir non-Hodgkin B cell lenfomaya dönüşür

Ferri C, et al. Hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia and B cell lymphoma. Clin Exp Rheumatol 1994;12:89±96.

Klinik Özellikleri

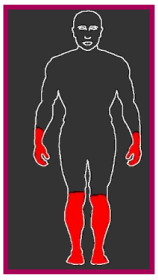
- Bb tutulumu ciddi komplikasyonlarından biri (1/3 olguda)
- Bb tutulumu tromboz veya immun kompleks birikimine ikincil
- Histolojik MPGN
- Klinik olarak izole proteinüri …aşikar nefrotik sendrom
- Hastalık remisyon & alevlenme
- Tedavi edilmezse böbrek yetmezliği

Klinik Özellikleri

- Hastalığın diğer sık görülen belirtisi nöropatidir
- Hastaların çoğunda elektronörografik bulgular saptanır (semptomlar hafif olmasına karşın)
- Parestezi en sık görülen manifestasyon
- Tek başına motor nöropati nadir

MC ve Nöropati

Distal Polinöropati %80

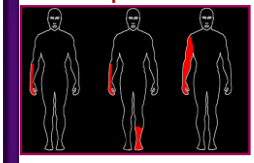


- İlk semptomlar: 60 yaş
- Kronik ve progressif seyir
- Distal, simetrik, aksonal polinöropati, esas olarak sensoriyal ve ağrılı
- Az miktarda ekstra nörolojik bulgular: purpura, Raynaud, böbrek ve şiddetli karaciğer tutulumu…

Cacoub P et al, AIDS 2005

MC ve Nöropati

Mononöropati Multipleks %20



- İlk semptomlar daha genç yaşta (<60 yaş)
- Akut veya subakut tutulum
- Şiddetli, sensori-motor, mononöritis multipleks
- Kilo kaybı ve ekstra-nörolojik manifestasyonlar
- Orta şiddette karaciğer tutulumu

Cacoub P et al, AIDS 2005

HCV'li Hastalarda SSS Tutulumu

- ✓ Stroke (iskemik veya hemorajik)
- ✓ Koma veya konvulzyonla birlikte ensefalopati

Steroidler, immunosupressif ajanlar ve anti-viral tedavi ile düzelme sağlanabilir

Fizik Muayene Bulguları

- **Deri bulguları**
  - İskemik nekroz
  - Palpable purpura
  - Livedoid vaskülit
  - Soğukla oluşan ürtiker
  - Soğuğa maruz bölgelerde hiperkeratotic deri lezyonları
  - Akrosiyanoz
  - Tırnak yatağında kapiller anormallikler

Fizik Muayene Bulguları

- **Solunum sistemi bulguları**
  - Dispne
  - Öksürük
  - Plörezi
  - Plevral efüzyon
  - Bronşiektazi

Fizik Muayene Bulguları

- **Gastrointestinal bulgular**
  - Karın ağrısı (%2-22)
  - Hemoraji
  - Hepatomegali veya siroza ait bulgular (örn, palmar eritem, kollateral dolaşım, spider)
  - Splenomegali

Fizik Muayene Bulguları

- **Böbrek bulguları**
  - MPGN
  - Hipertansiyon
  - Nefrotik sınırda proteinüri
  - Ödem

Fizik Muayene Bulguları

- **Eklem bulguları**
  - Artralji
  - Artrit
  - Progressif eklem deformitesi

Fizik Muayene Bulguları

- **Sinir sistemi**
  - Sensorimotor nöropati
  - Görme bozuklukları
  - SSS tutulumu

Fizik Muayene Bulguları

- **Diğer**
  - Ateş

Laboratuvar Özellikleri

- İmmune kompleks aracılıklı hastalıklara tipik bir model
- Klasik yol üzerinden kompleman sisteminin aktivasyonu → Düşük düzeyde C4
- Aşırı miktarda immun kompleksler ve RF → Hiperviskosite sendromu

Ferri C, et al. Blood viscosity and filtration abnormalities in MC patients. Clin Exp Rheumatol 1990;8:271±81.

Laboratuvar Özellikleri

- **Serum krioglobulinlerinin araştırılması**
  - Kan alımı (ılık tüp, antikoagülansız)
  - Santrifüjle serum ayrıştırılmadan kan örneğinin pıhtılaşması sağlanmalı (37°C'de)
  - 4°C'de serum örneğinin inkübasyon periyodu krioglobulin tipine göre değişir:
    - Tip I ilk 24 saatte presipite olma eğilimi gösterir
    - Tip III krioglobulinler presipite olmak için 7 güne ihtiyaç duyarlar
  - Krioglobulin konsantrasyonu spektrofotometrik analizle de saptanabilir

Ferri C, et al. Blood viscosity and filtration abnormalities in MC patients. Clin Exp Rheumatol 1990;8:271±81.

Laboratuvar Özellikleri

- İdrar → Böbrek tutulumu
- Tam kan sayımı (Lökositoz → Enfeksiyon, Lösemi. Anemi bulunabilir)
- Kan biyokimyası (Cr, elektrolit anormallikleri…)
- KCFT (Hepatit, siroz?)
- RF (RF tip II ve III'de pozitif)
- ANA (Kollagen doku hastalığı →SLE, Sjögren sendromu)
- ESR
- Kompleman (Hipokomplemanemi, özellikle C4)
- Protein elektroforezi…

HCV ile enfekte hastaların ne kadarında MC ya da sistemik vaskülit gelişir ?

- HCV sıklığı %1-3
- HCV'de romatolojik semptomların yokluğunda dahi bazı otoantikorlar görülebilir
- Kronik enfeksiyonu olan bireylerin %75'inin serumlarında RF bulunur
- Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların çoğunda MC gelişmez (%13-54)
- Otoantikorların varlığı ≠ Semptom görülmesi (kriyoglobülinemik sendrom çok az)

MC genetikle ilişkili midir?

- HCV enfeksiyonu olan tüm hastalarda MC gelişmediğinden virüse ek olarak başka faktörler?
- Konakçı faktörleri ve genetik arka plan muhtemelen eşit öneme sahiptir
- Konakçı HLA profillerinin bazıları (HLA B8/DR3) HCV ile ilişkili MC'ye yatkınlık yaratabilir ?

MC HCV genotipi ile ilişkili midir?

- Farklı HCV suşları hem patojenite ve hem de İFN tedavisine cevapta farklılık gösterir
- Herhangi bir HCV genotipi ile MC'yi ilişkilendirmeye yönelik çabalar sonuçsuz

HCV enfeksiyonu ile ilişkili tek romatolojik hastalık MC midir?

- Sistemik vaskülitler, Sjögren sendromu ve RA gibi geniş bir romatolojik hastalık grubu HCV ile ilişkilidir
- HCV ile ilişkisi olduğu sıkça bildirilen durumlar: >MC >PAN >Lökositoklastik vaskülit
- HCV'nin RA'deki rolü anektodaldir
- RA hastaları arasındaki yüksek HCV prevalansı muhtemelen rastlantı sonucudur

HCV enfeksiyonundan MC ya da diğer ilişkili sendromların görülmesine kadar geçen zaman aralığı nedir?

- HCV → Viral replikasyon →Kronik enfeksiyon (>15 yıl)
- HCV'nin genetik heterojenitesi konakçı için majör bir sorundur, immün sistem virüs ile sürekli değişen bir denge durumundadır
- Nötralize edici kaçak mutantların ortaya çıkması →Enfeksiyonun kronikliği
- Virusun konakçıda devamlılığı →Otoimmün olay
- MC ilişkili semptomların ortaya çıkışı ile HCV'nin ilk tespiti arasında 6 yıldan fazla süre olabilir

MC sadece HCV ile ilişkili bir hastalık mıdır?

- MC sadece virüsün tetikleyerek ortaya çıkarttığı bir hastalık değildir
- Bazen başlangıçtaki tetikleyici faktörden kaçıp kendi kendini sınırlayabilen otoimmün bir hastalık
- Enolaz alfa antikorları MC'de immün kompleks oluşumu yoluyla glomerülonefrit gelişimine katkıda bulunur
- Anti-enolaz alfa diğer sistemik otoimmün bozukluklarda da sıklıkla tespit edilir
- MC ve SLE'de bu antikorlar nefrit ile ilişkili iken, sistemik sklerozda ciddi endotel hasarı ile ilişkilidir

MC Tanı

- Tanı için standardize edilmiş kriter yok, sadece sınıflama kriterleri vardır
- Bu kriterler **klinik** (örn. purpura, organ tutulumu) ve **serolojik verileri** (örn. C4 düşüklüğü, kriyoglobülin konsantrasyonları, RF pozitifliği gibi) içerir
- Kronik HCV infeksiyonu olan bazı hastalar aşikar ya da inkomple MC biçimleri gösterirler
- İnkomple MC'de hastaların kriyoglobülin düzeylerinin tekrarlanması suretiyle takipleri gerekir

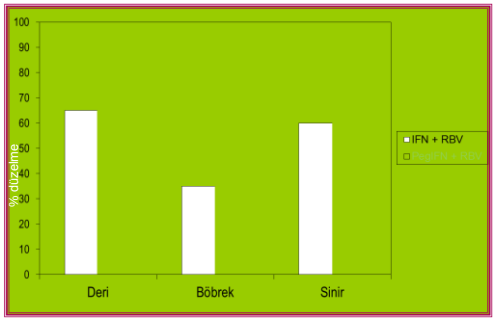
MC Ayırıcı Tanı

- Antifosfolipid sendromu
- KLL
- Churg-Strauss sendromu
- Siroz
- Giant cell arterit
- Glomerulonefrit,
- Goodpasture sendromu
- Hemolytic-Üremik Sendrom
- Multiple myeloma
- Hepatitis A, B, C
- Diğer viral hepatitler
- Mikroskopik poliangiitis
- PAN
- Sarkoidoz
- Serum hastalığı
- SLE
- Waldenstrom hypergammaglobulinemia
- Non-Hodgkin Lenfoma

MC Tedavi

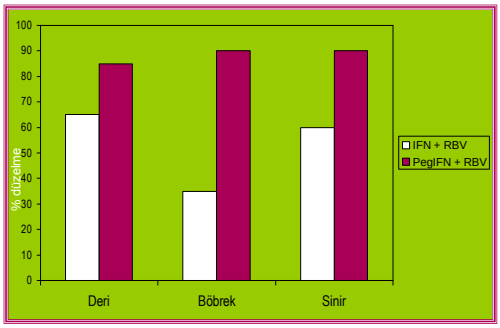
- HCV enfeksiyonu & MC arasında nedensel ilişkinin → Tedavi stratejisi =Virüsü eradikasyonu
- Antiviral tedavi IFNα + Ribavirin kombinasyonu
- HCV RNA konsantrasyonlarındaki azalma MC'de düzelmeye yol açar (%50-70)

HCV İle İlişkili Sistemik Vaskülitlerde Tedavi Etkinliği



Zuckerman, J Rheumatol 2000. Naarendorp, J Rheumatol 2001. Cacoub, Arthritis Rheum 2002, Zaja F, Blood 2003. Sansonno D, Blood 2003 , Cacoub, Arthritis Rheum 2005

HCV İle İlişkili Sistemik Vaskülitlerde Tedavi Etkinliği



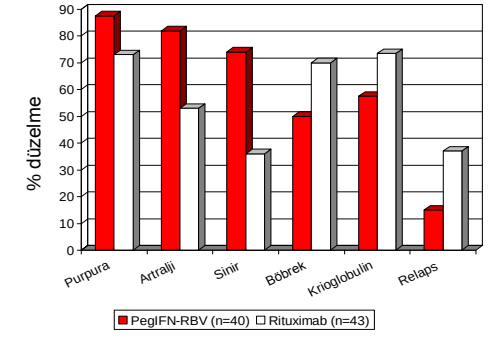
Zuckerman, J Rheumatol 2000. Naarendorp, J Rheumatol 2001. Cacoub, Arthritis Rheum 2002, Zaja F, Blood 2003. Sansonno D, Blood 2003 , Cacoub, Arthritis Rheum 2005

Mikst Krioglobulinemili Hastalarda HCV Tedavisine Cevabı Predikte Eden Faktörler

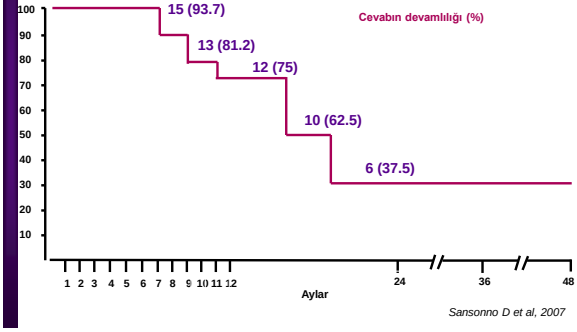
Multivariate Analysis

	Odds ratio	[95%CI]	p
• Böbrek tutulumu	0.27	[0.08-0.87]	0.02
• Böbrek yetmezliği (GFR<70)	0.19	[0.04-0.69]	0.01
• Günlük proteinüri > 1g	0.32	[0.09-1.11]	0.05
• Erken virolojik cevap (M3)	2.86	[0.97-8.78]	0.05

HCV-Vaskülit Tedavisi: PegIFN-Ribavirin vs. Rituximab

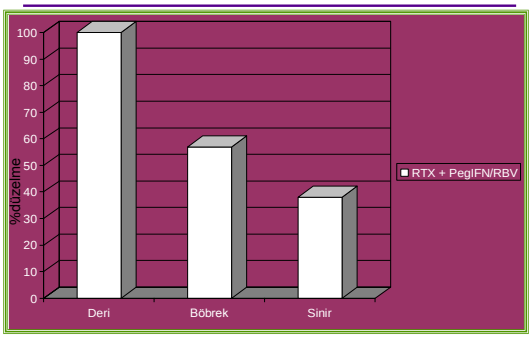


Krioglobulinemik Vaskülit: Rituximabın kesilmesinden sonra cevabın devamlılığı



Sansonno D et al, 2007

HCV İle İlişkili Sistemik Vaskülitlerde (Refrakter Olgularda) Rituximab & Peg-IFNα2b-Ribavirin Tedavisinin Etkinliği (n=16)



Cacoub P, 2007

MC Tedavi

- Antiviral tedavi kontrendike olduğunda ya da klinik tablo hafif ise diğer yaklaşımlar uygulanır
- İmmunkompleks (kriyoglobülin) klirensini arttırmak için düşük antijenli diyet (Lac-diet) başlanmalıdır
- **Lac diyeti** yüksek antijenik özelliği olan alimenter makromoleküllerin miktarının azaltılması ile elde edilir, minör manifestasyonlarında düzelmeye yol açar ve genellikle hastalığın başlangıç aşamasında önerilir

MC Tedavi

- İmmunkompleksleri temizlemeye yönelik diğer bir tedavi girişimi plazma exchange ve immünsüpresif ilaçlardır
- Organ tutulumu varlığında steroidlere cevap alınamazsa immünglobulin sentezini inhibe etmek için immünsüpresif ilaçlar verilebilir
- IFN tedavisine rezistan olan ya da bu tedaviyi tolere edemeyen böbrek tutulumu ve vasküliti olan hastalarda Rituximab (Anti CD 20 antikoru, B-hücre yüzey antijenine karşı gelişmiş olan) kullanımı önerilir
- RTX kriyoglobülin düzeylerini düşürerek klinik manifestasyonları azaltır, böbrek fonksiyonunu düzeltir

HCV Sistemik Vaskülitinde Diğer Tedavilerin Yeri

- **Steroidler**
  - başlangıç fazında hayatı tehdit eden birden fazla iç organ tutulumu olanlar (örn.böbrek, Gİ trakt, SSS…)
  - anti-HCV tedavileri ile kombine edilir
  - prednisone 0.5-1 mg/kg/gün, hızlıca 10 mg/gün dozuna indirilmeli
- **İmmunosupressifler**
  - siklofosfamid: CT + IFN + ribavirin kombinasyonuna cevap yoksa
  - azathioprine, methotrexate: karaciğer hastalarında dikkatli olunmalı
- **Plazmaferez**
  - özellikle böbrek gibi birden fazla iç organ tutulumu varsa
  - CT + IFN + ribavirin kombinasyonuna cevap yoksa

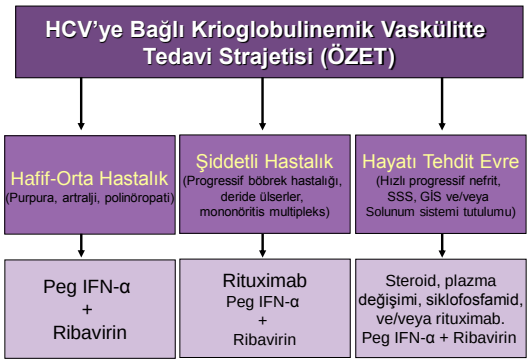
MC Tedavi

- Serolojik parametreler tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmazlar
- Serolojik parametrelerin hiç biri klinik aktivite ya da hastalık şiddeti ile korelasyon göstermez
- Hastalık için tek bir tedavi şeması oluşturulamaz ve tedavi yönetimi genellikle baskın olan semptoma yöneliktir, esas olarak da organ tutulumunun şiddeti ve yaygınlığına göredir

MC Hastalarına Ne Tedavi Verilmelidir?

Temel tedavi yaklaşımlar ve bunların MC'deki klinik endikasyonları

NSAİİ	Purpura Güçsüzlük Artraljiler
Düşük doz steroidler	Duyusal nöropati
Yüksek doz steroidler	Glomerulonefrit
Düşük antijen içerikli diyet	Sjögren sendromu
Plazmaferez	Motor nöropati
Sitotoksik ajanlar	Hiperviskosite sendr. Sistemik vaskülit



Korunma

- Presipite eden çevresel faktörlerden (örneğin soğuk) sakınılmalı

Komplikasyonlar

- Strok, konvulzyon, koma
- Körlük
- Akut Mİ
- Perikardit
- Konjestif kalp yetmezliği
- Solunum yetmezliği
- Gastrointestinal kanama
- Akut böbrek yetmezliği
- Şiddetli kutanöz nekroz veya gangren

Prognoz

- Altta yatan hastalığa bağlı (lenfoproliferatif hastalık, kollagen doku hastalığı, HBV, HCV…)
- Böbrek tutulumu!

Sonuç

- Krioglobulinemik vasküliti olan kronik HCV enfeksiyonlu olgular:
  - Direkt sinir enfeksiyonundan ziyade virusun tetiklediği immun aracılıklı mekanizmalarla meydana gelir,
  - TH1 enfeksiyon ile ilişkili vaskülitlere tipik bir model,
  - Peg IFN + Ribavirin ± anti-CD20 ile yapılan tedaviye hastalık genellikle cevap verir