

## POLİARTRİTLE SEYREDEN İKİ KRONİK HEPATİT C OLGUSU

Kemalettin AYDIN\*, İftihar KÖKSAL\*, Rahmet ÇAYLAN\*, Serkan VOLKAN\*, Mehmet TOSUN\*\*

### ÖZET

Viral hepatitler, özellikle HBV ve HCV, neden oldukları immünopatolojik değişikliklerle hem primer olarak karaciğer hasarını yapmaktadırlar, hem de immün sistemi tetikleyerek pek çok ekstrahepatik manifestasyonlara neden olabilmektedirler. HBV'nin neden olduğu karaciğer dışı bu patolojiler ile ilgili pek çok yayın mevcut olmasına rağmen, HCV'nin etyolojide sorumlu olduğu artralji ve artrit tablosu ile ilgili sınırlı sayıda vaka bildirimi vardır. Poliartrit kliniği ile takip ettiğimiz iki hastada yapılan incelemelerde, ALT yüksekliği, anti HCV pozitifliği, HCV RNA pozitifliğinin yanında, karaciğerin histopatolojisinde kronik aktif hepatitin tesbit edilmesi dışında poliartrit etyolojisini aydınlatacak başka bir bulgu bulunamamıştır. Başlanan interferon tedavisi ile klinik ve laboratuvar yanıtın sağlanması nedeniyle, HCV enfeksiyonlarının poliartrite neden olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** HCV, Poliartrit

### SUMMARY

#### DOES HEPATITIS C CAUSE POLYARTHRITIS? "A REPORT OF TWO CASES"

Viral hepatitis, especially HBV and HCV result in primary hepatic damage or extrahepatic manifestations by triggering the immune system resulting in immunopathologic changes. In spite of numerous articles on various extrahepatic pathologies limited number of reports on arthralgia and arthritis caused by HCV are available. In two patients with polyarthritis the only positive findings were high levels of ALT, anti HCV positivity, HCV RNA positivity and chronic active hepatitis diagnosed histopathologically. Initiation of interferon administration caused both clinical and laboratory response reflecting the possibility of polyarthritis due to HCV infection.

**Key Words:** HCV, Polyarthritis

### Giriş

Romatizmal hastalıkların gelişimindeki etyolojik faktörler arasında virüslerde yer almaktadır (1). Hepatite neden olan virüsler içinde hepatit B virüsü (HBV) ile artrit arasındaki ilişki iyi bir şekilde bilinirken, hepatit A virüsüne bağlı artrit vakaları nadir olarak bildirilmektedir (2,3). Bugüne kadar HCV enfeksiyonuyla birlikte görülen ekstrahepatik bulgular arasında, ürtiker, eritema nodosum, kriyoglobulinemi, lupus benzeri sendrom, poliarteritis nodosa, Sjögren sendromu, romatoid artrit bildirilmiştir (4-12). Ayrıca HCV enfeksiyonu ile birlikte, artralji, miyalji ve poliartrit tablosunun da görüldüğüne ait yayınlar mevcuttur (13-15).

Kliniğimizde; HCV enfeksiyonu tanısı ile takip ettiğimiz iki erkek hastada gelişen eş zamanlı beş veya daha fazla eklemde şişlik, ısı artışı, hassasiyet, kızarıklık, eklem hareketlerinde ağrı ve kısıtlılık, gezici artrit tablosu nedeniyle HCV enfeksiyonu ile poliartrit tablosu arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak, ayırıcı tanı da dikkati çekmek amacı ile bu olgular sunularak literatür gözden geçirilmiştir.

### VAKA 1

35 yaşında erkek hasta, Mayıs 1994'de 3 hafta süren ateş, yaygın miyalji, büyük ve küçük eklemlerinde şiddetli ağrı ve şişme, sabahları iki saatten daha fazla süren sabah sertliği ve yarımsız yürüyememe nedeniyle hastanemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğinde yatırılarak takibe alındı. Hasta yatırılmadan önce gittiği pratisyen hekimin, üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen reaktif artrit tanısı ile uyumlu bularak önerdiği penisilin ve asetil salisilik asit tedavisinden fayda görmemişti. Özgeçmişinde, 12 yıl önce üst gastrointestinal kanama ve bu nedenle 4 ünite kan transfüzyonu dışında herhangi bir özellik yoktu. Hasta daha önceye ait sarılık geçirme anamnezi de vermemekteydi. Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından yapılan konsültasyonlar ile incelemeye alınan hastanın genel durumu ortaydı ve günlük aktivitelerini yerine getirebilmek için tekerlekli sandalye kullanmaktaydı. Vücut ısısı:38.5°C, nabız:104/dak., kan basıncı 140/80 mmHg idi. Yapılan sistem muayenesinde patolojik bulgu saptanmazken, eklemlerin de-

- \* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Trabzon
- \*\* Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD

ğerlendirmesinde şiddetli ağrı, el bilekleri, dirsekler, sağ elin metakarpofalangial eklemleri ve proksimal interfalangial eklemleri, dizler ve ayak bileklerinde artrit bulguları mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde ise; BK:14.300/mm<sup>3</sup>, ESR:104mm/h, AST:49 IU/L(7-40), ALT:264 IU/L(7-35), GGT:184 IU/L(0-85), ALP:230 IU/L(91-258), CRP 6 mg/dl(<0.5), IgG 1960mg/dl (700-1500), C3:49.6 mg/dl(80-170). Hb, Hct, diğer biyokimyasal testler, idrar analizi, ASO, RF, Brucella, ANA, anti-ds DNA, IgA, IgM, C4 ve kriyoglobulin normal sınırlarda idi. Göğüs ve eklemere ait düz grafileri normaldi. Kan, boğaz, idrar ve dışkı kültürlerinde özellik saptanmadı. Serum HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM ve IgG, HIV antikorları negatif. Serumda HCV IgM ve IgG antikorları 2.kuşak ELISA(Abbott) ile pozitif bulundu. PCR tekniği ile HCV RNA pozitif. Perokutan karaciğer iğne biopsi örneğinin histopatolojik incelemesi Knodell sınıflandırmasına göre grade 3 stage 2 kronik aktif hepatit olarak değerlendirildi. Hastanın daha önce başlanmış olan non-steroid antiinflamatuvar tedaviye cevap vermemesi nedeniyle Fizik Tedavi Kliniği tarafından oral prednisolon (0.5mg/ kg/ gün) tedavisi başlandı. Tedavi başlangıcından birkaç gün sonra semptomları hızla düzeldi. İkinci haftanın sonunda vücut ısısı, inflamasyon bulguları ve laboratuvar tetkikleri (anti HCV pozitifliği ve yüksek karaciğer enzimleri dışında) normal sınırlarda tesbit edildi. Steroid tedavisi, dozu azaltılarak 6 haftanın sonunda kesildi. Azalan steroid dozunda hastanın artralji şikayeti tekrar belirginleşti. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik ve HCV antikor pozitifliği devam etti. Bunun üzerine yapılan 2. karaciğer biopsisinde karaciğer hasarında artış varlığı nedeniyle, α-interferon tedavisi haftada 3 gün, 3 milyon Ü/gün dozda başlandı. İnterferon tedavisinin 6. ayında gittikçe azalan eklem şikayetleri son dönemde düzeldi ve bu dönemde karaciğer fonksiyon testleri normale döndü. İnterferon tedavisi kesildikten 10 ay sonra, klinik ve laboratuvar olarak daha önceki tablosuna benzer şekilde müracaat etti ve relaps olarak değerlendirildi. Yeniden haftada 3 kere 6 milyon Ü/gün interferon ve 1200mg/gün ribavirin ile tedaviye alındı. Halen klinik olarak rahat olan hastanın, anti-HCV pozitifliği devam ederken, karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olup, PCR tekniği ile HCV RNA düzeyi cutt off sınırına yakın pozitiflik değerindedir.

## VAKA 2

54 yaşında erkek hasta, 1993 yılında karaciğer enzimlerindeki yüksekliğin nedeni araştırılırken, HCV antikor pozitifliği tesbit edilmiş olup, HCV enfeksiyonu tanısı ile takibe alınmıştı. Özgeçmişinde, 6 yıl önce hemoroid ve inguinal herni operasyonu hikayesi mevcuttu.

Hasta, poliklinikten yapılan kontrollerinden Mayıs 1995 tarihinde, dirseklerde, ayak bileklerinde ve özellikle sağ omuzunda daha belirgin olan, artrit ile uyumlu bulgular ile müracaat etti. Fizik incelemelerinde; vücut ısısı:37.2°C, nabız:92/dk, kan basıncı: 160/90 mmHg olarak bulundu. Laboratuvar incelemelerinde; BK:11600/mm<sup>3</sup>, ESR:76 mm/h, AST:74

IU/L(7-40), ALT:86 IU/L(7-35), ALP:160 IU/L(91-258), GGT:120 IU/L(0-85), CRP 2 mg/dl(<0.5), IgG 1350 mg/dl(700-1500), C3:56 mg/dl(80-170) tespit edildi. Ayrıca serumunda HCV IgG antikorunu pozitif bulunurken, IgM negatif olarak bulundu. PCR çalışmasında HCV RNA pozitif olarak tesbit edildi. Yapılan iğne biyopsisi ile alınan karaciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde Knodell sınıflandırmasına göre, grade 2 stage 2 kronik aktif hepatit ile uyumlu bulgular tesbit edildi. Poliartrit etiyolojisini aydınlatmak için yapılan diğer tetkiklerden Hb, Htc, diğer biyokimyasal testler, idrar analizi, ASO, RF, Brucella, ANA, anti-ds DNA, IgA, IgM, C4 normal sınırlarda bulundu. HCV IgG antikorunu dışındaki diğer hepatit göstergeleri ve HIV antikorunu negatifti. Kronik aktif hepatit olarak değerlendirilen hastaya haftada üç kez 6 milyon U/gün interferon tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü ayında poliartrit kliniği ile beraber biyokimyasal testlerde düzelmeye saptandı. Anti HCV pozitifliği devam etmesine rağmen HCV RNA, tedavinin yedinci ayında negatif olarak tesbit edildi ve dokuzuncu ayda tedavi kesildi. Halen klinik olarak rahat olan hasta takip edilmektedir.

## Tartışma

Hepatit B virüs enfeksiyonu ile poliartrit ilişkisi iyi bilinmemesinin yanında, HAV'da ekstrahepatik bulgular son derece nadir bildirilmektedir (2,3).

HCV enfeksiyonu ile beraber gözlenen çeşitli sistemik, romatolojik bulgular ve immünolojik hastalıklar tanımlanmıştır. Bunlar, artrit veya artralji, miyalji, sicca sendromu, romatoid artrit, poliarteritis nodosa ve lupus benzeri bulgulardır (8-15). HCV'nin neden olduğu artrit ile ilgili az sayıda vaka raporu mevcuttur (8,10-15). Genellikle simetrik, poliartikuler, metakarpofalangial, proksimal interfalangial, dirsek, diz, el ve ayak bileği eklemleri gibi hem küçük, hem de büyük eklemleri tutar. Çoğu vakada artrit, nondestrüktif seyretmesine rağmen, son raporlar HCV'yi romatoid artrit ortaya çıkarıcı faktörlerden biri olarak da göstermektedir (11,12). Dhar ve arkadaşları (8) daha önceden lupus hastalığı olduğu bilinen bir hastada, hepatit C virusuna bağlı enfeksiyon kliniği eklendiğinde lupus kliniğinin alevlenme gösterdiğini yayınlamışlardır. Romatoid faktörün prevalansı, HCV ile infekte hastalarda IgG antikorlarının virus ile indüklenmiş yapımı nedeniyle yüksek olabileceğine ait yayınlarda mevcuttur (16). Ayrıca romatoid artritli hastalarda yalancı HCV seropozitifliğine ait raporlarda bildirilmiştir (10,17). Baffony ve arkadaşları (17), romatoid artritte bulunan HCV antikorlarının ikinci kuşak ELISA ve immunoblot tekniği ile doğrulanması gerektiğini vurgulamışlardır. Vakalarımızın serolojisinin ikinci kuşak ELISA yöntemiyle çalışılmış olmasının yanında, transaminazların yüksek olması, serumda PCR ile HCV RNA pozitifliği, karaciğerin histopatolojik incelemesinde kronik aktif hepatit ile uyumlu olması nedeniyle yalancı pozitiflik düşünülmüştür. HCV enfeksiyonuna eşlik eden artropatinin mekanizması bilinmemektedir. Otoimmün mekanizma artro-

patinin patogenezinde primer rolü oynayabilir. Hastalığın başlangıcında, antijen-antikor kompleksleri sinovyal dokularda birikebilir ve inflamatuvar cevaba öncülük eden kompleman aktivasyonuna neden olabilir. Bundan dolayı, persistan veya latent virus enfeksiyonu gösterilen vakalarda, immünkompleksler lokal olarak sinovyal dokularda şekillenebilir veya sinovyal doku hücre membranları içine giren viral antijenler hücrel sitotoksite yanıtı oluşturabilir.

Sonuç olarak, atipik veya sınıflandırılmayan poliartrit etyolojisinde birçok nedene rastlanmaktadır. Bunların içinde virüslerinde rolü gösterilmiştir. Özellikle HBV'ne bağlı olarak gelişen artrit vakalarının yanında, son zamanlarda HCV'ne bağlı artrit vakaları da yayınlanmaktadır. Bu iki vakadaki poliartritin etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerde etyolojiyi aydınlatacak bir neden bulunamamış olup, saptanan HCV antikor ve HCV RNA pozitifliği, karaciğer dokusunun histopatolojik incelenmesinde kronik aktif hepatit ile uyumlu olmasının yanında, başlanan interferon tedavisi ile HCV enfeksiyonu yönünden biyokimyasal düzelmeye paralel olarak poliartrit kliniğinde de düzelmeye göstermesi, etyolojide HCV'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Ytterberg SR: Viral Arthritis, In "Mc Carty DJ, Koopman WJ (eds) Arthritis and Allied Conditions, 12 th Ed" p.2047-2065, 1993, Lea and Febiger Philadelphia.

2. Ökten A: B tipi viral hepatit (klinik gidişi ve tedavi). "Kılıçtıngay K.(ed) Viral Hepatit '94, 1.Başkı" Kitabında s:107-119, 1994,Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, İstanbul.
3. Battegay M, Gust ID, Feinstone SM: Hepatitis A Virus, In 'Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4 th Edı p.1636-1656, 1995, Churchill Livingstone Inc.
4. Reichel M, Mauro TM: Urticaria and hepatitis C. Lancet 1990;336:822-3.
5. Domingo P, Ris J, Martinez E, Casas F: Eritema nodosum and hepatitis C. Lancet, 1990;336:1377.
6. Disdier P, Harle JR, Weiller PJ. Cryoglobulinemia and hepatitis C infection. Lancet, 1991, 338:1151-2.
7. Munoz-Fernandez S, Barbado FJ, Mola EM, Gijon-Banos J, Zapico ZM, Quevedo E ve ark: Evidence of hepatitis C virus antibodies in the cryoprecipitate of patients with mixed cryoglobulinemia. J Rheumatol. 1994, 21:229-33.
8. Dhar JP, Dhar R, Mutchnick: MG. Hepatitis C and autoimmunity. Arthritis Rheum, 1994; 37(supp):233.
9. Mariette X, Zerbib M, Jaccard A, Schenmetzler C, Danon F, Clauvel JP. Hepatitis C virus and Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum, 1993, 36 : 280-1.
10. Siegel LB, Cohn L, Nashel D: Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. Semin Arthritis Rheum, 1993; 23:149-54.
11. Hirohata S, Inoue T, Ito KX: Development of rheumatoid arthritis after chronic hepatitis caused by hepatitis C virus infection.Intern Med, 1992, 31: 493-5.
12. Sawada T, Hirohata S, Inoue T, Ito K: Development of rheumatoid arthritis after hepatitis C virus infection. Arthritis Rheum, 1991, 34:1620-1.
13. Uneo Y, Kinoshita R, Kishimoto I, Okamoto S: Polyarthritıs associated with hepatitis C virus infection. Br J Rheumatol, 1994, 33: 289-91.
14. Simon BL. Rheumatologic manifestations and hepatitis C virus infection. Arthritis Rheum, 1994, 37(supp):233.
15. Perrot S, Job-Deslandre C, Puechal X, Menkes CJ, Hepatitis C virus related polyarthritıs. Arthritis Rheum, 1994, 37 (supp):234.
16. Naidu SJ, Viral infections including HIV and AIDS. Curr Opin Rheumatol 1994, 6:423-8.
17. Theilman L, Blazek M, Goeser T, Gmelin K, Kommerell B, Fiehn W: False positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. Lancet, 1990; 335:1346.