

Kronik viral hepatitler ile otoimmün hepatitlerde otoantikörlerin prevalansı

Autoantibodies in chronic viral hepatitis and autoimmune hepatitis

Dr. Yasemin KOŞAR, Dr. Ahmet TEZEL, Dr. Perihan OĞUZ, Dr. Nurgül ŞAŞMAZ,
Dr. Dilek OĞUZ, Dr. Tülin ŞAHİN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

ÖZET: Kronik viral hepatitlerde otoantikörler sıklıkla görülmektedir. Amacımız, kronik viral hepatitlerdeki otoimmün markerların sıklığını belirlemek; etiyolojik gruplar ve otoimmün hepatitler arasında çarpıcı bir farklılık olup olmadığını belirlemektir.

140 kronik viral hepatitli ve 18 otoimmün hepatitli hasta çalışmaya alındı. 34 (%24.2) viral hepatitli hastada otoantikör mevcuttu. Hiçbir hastada başka bir otoimmün hastalık yoktu. Otoantikör prevalansı bu konuda yayımlanan hasta popülasyonuna göre daha azdı. Kronik HCV'li hastalarda otoantikör prevalansı %33 iken, HBV grubunda %10.7 olarak saptandı. Anti-LKM hiçbir hastada belirlenmedi.

Sonuç olarak, otoantikör prevalansı ABD'deki yayımlanan çalışmalarla kıyaslandığında cinsiyet ve etiyolojik farklılıklar gözlemlenmemektedir. Kronik viral hepatitlerde, gruplar arasında otoantikörler açısından aynı anti-LKM'deki gibi bir coğrafi farklılık söz konusu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hepatit, hepatit C virusu, hepatit B virusu, otoantikörler

SUMMARY: Chronic viral hepatitis are frequently associated with autoimmune markers. In our medical center we aimed to detect the prevalence of autoimmune serological markers such as ANA, AMA, SMA and LKM in chronic viral hepatitis and estimate, whether there is a striking difference between etiological groups and autoimmune hepatitis. We assessed 140 patients with chronic viral disease and 18 patients with autoimmune hepatitis. 34 (24.2%) patients in chronic viral group had autoantibodies. Concurrent immunological diseases were not detected in any of the patients. Etiological difference was not observed and the autoantibody prevalence was lower than the published reports. In chronic HCV hepatitis group the autoantibody prevalence was 28 (33.3%), in HBV group it was 6 (10.7%). All the patients in autoimmune group had one of the autoantibodies. Anti-LKM-1 was negative in all the patients. We concluded that the autoimmunity prevalence was low comparing with the reports in United States without significant difference between genders and etiological groups. There may be a diversity of autoantibodies in chronic viral groups like a diversity in anti-LKM.

Keywords: Autoimmune hepatitis, hepatitis C virus, hepatitis B virus, Autoantibodies

patitli grup sonuçlarını otoimmün hepatit ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kronik aktif hepatit kriterlerine uyan, histolojik olarak kanıtlanmış 79 hasta çalışma kapsamına alındı. Olguların 37'si (%46.8) kadın, 42'si (%53.2) erkek olup yaş sınırı 20-62 yıl, yaş ortalaması 42.3 yıl idi.

Çalışma grubumuz 70 kronik viral hepatit ve 9 otoimmün hepatitli hastalardan oluştu. Kronik viral hepatitli grubun 42'si Hepatit C, 28'i Hepatit B'ye bağlıydı. HCV'li hastaların 42'sinin (%60) anti HCV'leri ikinci jenerasyon ELISA ile, 22'sinin (%31.4) HCV RNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit edildi. HBV grubundaki 28 (%70) hastanın 24 (%34.1) de HbsAg veya HbeAg pozitifliği saptandı. 14 (%20) olgunun HBV DNA'sı PCR ile belirlendi (Tablo 1).

Otoimmün hepatitli 9 olguda viral serolojik mar-

VİRAL hepatitler; kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önde gelen nedenlerinden biridir. Hepatit B virusunun (HBV) 1970 yılında (1) ve hepatit C virusunun (HCV) 1989 yılında (2) tanımlanmasından bu yana hepatitlere yol açan viruslar üzerinde geniş ve derinlemesine araştırmalar yapılmıştır (3). Son yapılan çalışmalarda, B ve C hepatitlerinde bazı immünolojik semptomlar ve hastalıklar izlenmiştir (4,5,6,7,8). Kronik HBV de ürtiker, membranöz glomerulonefrit gibi hastalıklar ve anti nukleer antikor (ANA), düz kas antigen (SMA) gibi otoantikörler; kronik HCV de ise bu belirtilere ek olarak mixed kryoglobülinemi ve otoantikörlerden da anti-liver kidney microsome-1 (anti-LKM-1) gözlenmiştir (9).

Amacımız, kronik viral hepatitli (KVH) hastalarda, prospektif olarak otoimmün markerlar ve birlikte giden immünolojik hastalık belirtilerini araştırmak, prevalansını saptamak ve kronik viral he-

Tablo 1. Çalışma grubunun özellikleri

Kadın	37 (%46.8)
Erkek	42 (%53.2)
Yaş sınırı	20-62 yıl
Ortalama yaş	42.3 yıl
Kronik C hepatit	42 (%53.2)
Kronik B hepatit	28 (%35.4)
Otoimmün hepatit	9 (%11.4)

ker veya viral hepatit için epidemiyolojik risk faktörü yoktu; fakat olguların hepsinde otoantikorlardan ANA veya SMA ya da her ikisi birlikte pozitif ve klinik bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde bu olgular otoimmün hepatit grubuna alındı, ve hepsinde ANA veya SMA pozitifliği mevcut olup, anti-HCV ve anti-LKM negatif olduğu için Tip 1 otoimmün hepatit olarak kabul edildi. Otoimmün hepatitli 9 olgunun 5'inde (%55.5) ANA, 2'sinde (%22.2) SMA ve 2'sinde (%22.2) ANA ve SMA birlikte pozitifliği mevcuttu (Tablo 2).

KVH grubu, eşlik eden immünolojik hastalıklar ve otoantikorlar yönünden araştırıldı (11,13). Eşlik eden immünolojik hastalıklar için her hastada önceden yayınlanmış bilgilerin ışığında tiroid antikorları, tiroid hormonları, kryoglobulinemi, üre, kreatinin ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve proteinüri olup olmadığına bakıldı. Otoantikorlardan ANA ve SMA araştırıldı: ANA için minimum olumlu sayılabilecek titre 1/40, SMA için 1/20 kabul edildi. SMA ve ANA'nın biyokimyasal incelemesi immüno Floresans yöntemiyle yapıldı ve bu incelemede fare böbreği kesitleri kullanıldı. 70 olgunun tümüne anti-LKM'nin totaline bakılmak zorunda kalındı ancak tüm olgularda total anti-LKM negatif olduğu için anti-LKM-1 bakılamaması sonucu etkilemedi ve herhangi bir ayırıcı tanı yapmaya gerek kalmadı. Anti-LKM Manns ve arkadaşlarının belirlediği yöntemle çalışıldı (12) ve minimum titre 1/10 olarak belirlendi.

KVH grubunun sonuçları otoimmün hepatit grubu ile karşılaştırılırken, kendi içinde de etyolojiye göre kıyaslandı.

İstatistiksel değerlendirme kronik viral hepatit grubunda X2, otoimmün hepatit grubunda yüzdelar arası fark testiyle (sayı yetersizliği nedeniyle) yapıldı.

SONUÇLAR

70 kronik viral hepatitli olgunun 3'ünde (%4.3)

Tablo 2. Kronik hepatitlerde immüno serolojik markerların prevalansı

	ANA	SMA	anti-LKM
Toplam viral hepatitis	3 (%4.3)	14 (%20.0)	-
- Kr. C hepatit	2 (%4.7)	12 (%28.6)	-
- Kr. B hepatit	1 (%3.6)	2 (%7.1)	-
Otoimmün hepatit	7 (%77.7)	4 (%44.4)	-

ANA pozitif bulundu. Üç hastanın ortalama titrasyon değeri 1/40 civarındaydı. SMA prevalansı ise ANA'ya oranla daha yüksek olup KVH grubunda 14 olguda (%20) pozitif bulundu. Tüm olgularda anti-LKM negatifti. Otoantikorları pozitif ya da negatif olan kronik viral hepatitli olguların hiç birinde eşlik eden immünolojik hastalık saptanmadı.

Etyolojiye göre hastaları gruplandırdığımızda HCV'li hastalarda ANA pozitifliği %4.7 (2 olgu), SMA pozitifliği %28.6 (12 olgu) idi. Kronik HBV grubunda ise %3.6 (1 olgu) ANA pozitifliği, %7.1 (2 olgu) SMA pozitifliği izlendi. ANA ortalama titrasyonu 1/40-1/80 arasında değişiyordu; SMA ortalama titresi ise 1/20-1/80 arasında idi. Otoantikorların görülme oranı otoimmün hepatit grubu ile karşılaştırmalı olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Otoimmün grubuna dahil 9 hastanın 5'inde (%55.5) ANA, 2'sinde (%22.2) SMA ve 2'sinde (%22.2) ANA ve SMA pozitifliği mevcuttu. ANA ortalama titresi bu grupta 1/320 (1/80-1/1240); SMA ortalama titresi ise 1/240 idi (1/20-1/1640).

Kronik B ve C grupları arasında ANA açısından estetiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$) ama SMA'da belirgin farklılık göze çarpıyordu ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Otoantikorlar, otoimmün hepatitlerin önemli göstergelerinden olmasına rağmen henüz hiçbirinin patojenik olduğu gösterilememiştir, ayrıca bugüne kadar da seropozitifliğin en düşük değeri de saptanmamıştır (17). ANA otoimmün hepatitlerin önemli markeri olup (11) tip 1 otoimmün hepatitli hastalarda %74 oranında en az 1/40 titrasyonda görülmektedir (19,20). Çalışmamızdaki tip 1 gruba ait otoimmün hepatitli hastalarımızda %77.7 ANA pozitif olup Cjaza ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi (19) ortalama titreler 1/320'dir. SMA'da tip 1 otoimmün hepatitlerin önemli bir-

Tablo 3. Kronik hepatitlerde etyolojiye göre otoantikör prevalansının, Clifford ve arkadaşlarının (10) sonuçlarıyla kıyaslanması

	ANA (Clifford / Koşar)	SMA (Clifford / Koşar)
Kronik C hepatit	%15 / %4.3	%34 / %20
Kronik B hepatit	%14 / %3.6	%9 / %7.1
Otoimmün hepatit	%69 / %77.7	%80 / %44.4

markerıdır. Genellikle birlikte görülmesine rağmen %26 vakada tek başına da bulunabilir; serimizdeki 9 otoimmün hepatitli olgunun 4'ünde (%44.4) pozitif. Kronik viral hepatitlerde ANA ve SMA birlikteliğine nadir olarak rastlanırken otoimmün hepatitlerde sık olarak izlenmektedir (19). Çalışmamızda ANA ve SMA 2 olguda (%22.2) birlikte pozitif olarak izlenmiştir.

Otoimmün hepatitlerdeki sonuçlarımız literatürle uyumlu görülmektedir (19), %77.7 oranında ANA, %44.4 oranında SMA pozitifliği Czaja ve arkadaşlarının çalışmalarında (19,20) otoimmün hepatitte bulunan %67 ANA, %62 SMA oranlarıyla uyumlu görülmektedir.

Kronik viral hepatitlerin %38'inde ANA veya SMA pozitifliği bulunmaktadır (17,19).

Çalışmamızdaki 70 olgunun 3 (%4.3)'ünde ANA, 14 (%20)'ünde SMA pozitif bulunmuştur. Viral hepatitlerde ANA ve SMA birlikteliğine rastlanılmamıştır. Etiyolojiye göre değerlendirildiğinde ise ANA prevalansı belirgin bir farklılık göstermemekte olup HCV'de %4.7, HBV'de %3.6 oranında bulunmuştur; SMA ise HCV'de %28.6, HBV'de %7.1 oranında pozitifdir. Clifford ve ark. (10) ABD'den bildirdikleri sonuçlara göre ANA oranları bizim sonuçlarımıza göre yüksek, SMA sonuçları ise benzerdir (Tablo 3). KCH'de ANA prevalansı diğer yazarların Tablo 4'de gösterilen sonuçlarına göre düşük gözlenirken, SMA ise yakın değerlerdedir (10,14,15,16); ancak bu yazarların sonuçlarındaki titreler serimizdeki sonuçlara benzer şekilde oldukça düşük olarak seyretmektedir (1/40-1/80). Mayo kliniğin deneyiminde de ANA ve SMA pozitif olan viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğunda serum ANA ve SMA titresi 1/80 veya daha az bulunmuştur, sadece %23 oranında serum titreleri 1/320 veya daha yüksek izlenmiştir (19,20). Bu değişik titrasyon değerleri ve prevalanstaki farklılıkların değişik laboratuvarların kullandığı titrasyon eşiklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir ama kesin olarak açıklık getiri-

Tablo 4. Kronik C Hepatitlerde'de otoantikör prevalansının literatürle karşılaştırılması

	ANA	SMA	anti-LKM
Clifford et al (10)	%14	%66	%2
Czaja et al. (15)	%23	%26	%3
Fried et al. (14)	%21	%55	0
Reddy et al. (16)	%10	%19	0
Çalışma sonuçlarımız	%4.3	%20	0

lememekle birlikte coğrafi farklılığa bağlı olabileceği düşünülmektedir (10). Dolayısıyla otoantikör değerleri düşük olup tek bir belirleyicisi varsa otoimmün olaydan daha çok viral patoloji düşünülmelidir (17).

Otoimmün markerlardan anti-LKM hem otoimmün hem de kronik viral hepatit grubundaki hiçbir hastada pozitif bulunmadı. Anti-LKM ile HCV ve HBV arasındaki ilişkinin coğrafi farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir (14,16); ABD'de yapılan bu iki çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde anti-LKM negatif olarak bulunmuştur. Anti-LKM oluşturacak hastaları enfekte eden virusun genomu seronegatif hastaları enfekte eden virusun genomu ile aynıdır, burada araya henüz belirlenemeyen veya açıklık getirilemeyen konakçıya ait faktörlerin girdiği düşünülmektedir (18).

Otoimmün hepatitli hastaların konak olarak otoimmüniteye yatkınlığı bilinmektedir. Bu genetik eğilim immünoreaktiviteyi otoantijenlere karşı etkilemekte ve hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (19). Oysa kronik viral hepatitlerde virus bizzat konakda bu immünolojik olayı ortaya çıkarmakta veya körüklemektedir. Aynı LKM olduğu gibi ANA ve SMA seropozitif ve seronegatif hastalarda virusun genomu aynı mı yoksa immünmarkerlar coğrafi bir değişkenlik mi gösteriyor bilinmemektedir; ANA ve SMA pozitifliğinin düşük titrasyon değerlerinde ve düşük prevalansta olması ve eşlik eden immünolojik hastalıkların bulunmaması bu faktörleride akla getirmektedir.

Sonuç olarak KVH den hem HCV hem de HBV de otoantikörlere düşük oranda ve düşük titrasyonda rastlanmaktadır. Ancak kronik viral hepatite eşlik eden immünolojik hastalık saptanmamıştır. Bu immünolojik özelliklerin azlığının virusun genomuna mı bağlı olduğu ya da bir Akdeniz ülkesi olan Türkiye'de değişik genetik özelliklere bağlı konakçı yapısının mı etkili olduğu ileri çalışmaları konusu olacaktır.

KAYNAKLAR

- Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN and Knipe DN, eds. *Virology*. New York, Raven Press, 1990;2171.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from blood borne non-A non-B hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-362.
- Sherlock S, Viral hepatitis C, *Curr Opin Gastroenterol* 1993; 9:341-348, Hollinger FB, Hepatitis B virus. In Fields BN and Knipe DN, eds. *Virology*. New York, Raven Press, 1990; 2171.
- Agnello V, Chung RT, Kaplan LM, A role for hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *N England J Med* 1992; 327:1490-1495.
- Levey JM, Bjornson B, Baner B et al. Mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection. *Medicine* 1994; 73:53-67.
- Finlayson NOC, Krohn K, Anderson KE et al. Interrelations of hepatitis B antigen and autoantigens in chronic idiopathic liver disease. *Gastroenterology* 1972; 63:646-652.
- Schalm SW, Summerskill WHJ, Gitnick GL et al. Contrasting features and responses to treatment of severe chronic active liver disease with and without HBe antigen. *Gut* 1976; 17:781-786.
- Pawlowsky JM, Yahia MB, Andre C et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19:841-848.
- Cassoni F, Muratori L, Manotti P et al. Serum autoantibodies and the diagnosis of type 1 autoimmune hepatitis in Italy: a reappraisal at the light of hepatitis C virus infection. *Gut* 1992; 33:1260-1263.
- Clifford BD, Donative D, Smith HL, High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:613-619.
- Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver disease* 1984; 4:1-12.
- Manns MP, Johnson EF, Griffen KF et al. The major target antigen of liver and kidney microzomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis in cytochrome P450db1. *J Clin Invest* 1989;83:1066-1072.
- Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J et al. Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. *Gastroenterology* 1983; 85:713-717.
- Fried MW, Droguescu JO, Shindo M et al. Clinical and serological differentiation of autoimmune and hepatitis C virus related chronic hepatitis. *Dig Dis Scie* 1993; 38:631-636.
- Czaja AJ, Manns MP, Hamburger HA. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microzome type I in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 103:1290-1295.
- Reddy KR, Krewitt EL, Redick J et al. A bsence of LKM-1 antibody in hepatitis C viral infection in the United States (abstract). *Hepatology* 1993; 18:173A.
- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ et al. Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe autoimmune hepatitis in the United States. *J Hepat* 1993; 18:173A.
- Michitaka K, Durazzo M, Tillman HL et al. Analysis of hepatitis C virus genome in patients with autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology* 1994; 106:1603-1610.
- Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and evolving concepts and strategies. *Digestive Dis and Science* 1995; 40:435-436.
- Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ et al. Genetic predispositions for the immunologic features of chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993; 18:816-822.
- Buey-Garcia L, Garcia-Monzon C, Rodriguez S et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995; 108:1770-1777.