

Hepatit C virüs enfeksiyonu ve derin abdominal lenfadenopati*

Hepatitis C virus and deep abdominal lymphadenopathy

Dr. Zeki KARASU¹, Dr. Galip ERSÖZ¹, Dr. Ulus S. AKARCA¹, Dr. Ömer TOPALAK¹,
Dr. Refik KİLLİ², Dr. Yücel BATUR¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Radyoloji Anabilim Dalı², İzmir

ÖZET: Retikuloendotelial sistemi enfekte ettikleri bilinen flavi ve pesti virüsleri ile yapısal benzerlik gösteren HCV'nin de bir çeşit lenfotropizm gösterdiği ve mononükleer hücreler içinde replike olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kronik C hepatitli hastalarda monoklonal gammopati ve mikst kryoglobulinemi gibi lenfoproliferatif hastalıkların görülme sıklığı yüksek olarak bulunmaktadır. Yani sıra, HCV'nin non-Hodgkin lenfomalarla da ilişkisi olduğu öne sürülmektedir. Lenfoid sistemle değişik yönlerden etkileşim içinde olan HCV'nin, derin abdominal lenfadenopatiye (DALAP) yol açabileceği düşünülerek, yaptığımız çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu hastalar ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve % 13 (5/38) DALAP saptanmıştır. Bu değer, kontrol grubu olarak alınan ve hiç DALAP saptanmayan 50 kronik HBV enfeksiyonlu hasta ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark göstermektedir. Kronik HCV'lilerde derin abdominal lenfadenopati varlığının saptanmasının klinik açıdan taşıdığı önem henüz net olarak bilinmemekte ve bu konuda ileri araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Hepatit C, derin abdominal lenfadenopati

SUMMARY: Hepatitis C virus (HCV) shares homology with flavi-and pestiviruses, which are known to infect cells of the reticuloendothelial system. HCV is able to infect and replicate within peripheral blood mononuclear cells of the host. It has been shown that HCV-related chronic liver disease is associated with B-cell lymphoproliferative disorders (i.e. mixed cryoglobulinemia and monoclonal gammopathy). Recent data suggest the existence of an association between HCV infection and non-Hodgkin's lymphoma. Enlargement of deep abdominal lymph nodes has been detected by ultrasound in various chronic liver disorders. To assess the relevance of this feature in chronic hepatitis C, we prospectively evaluated 58 patients with biopsy-proven chronic liver disease (38 chronic hepatitis C, 50 chronic hepatitis B). Ultrasonographic examination showed deep abdominal lymph node enlargement in 13% (5/38) of patients with chronic hepatitis C infection, but not in the patients with HBV ($p<0.05$). These results suggest that HCV might exhibit a type of lymphotropism but the clinical significance of abdominal adenopathy is still unclear.

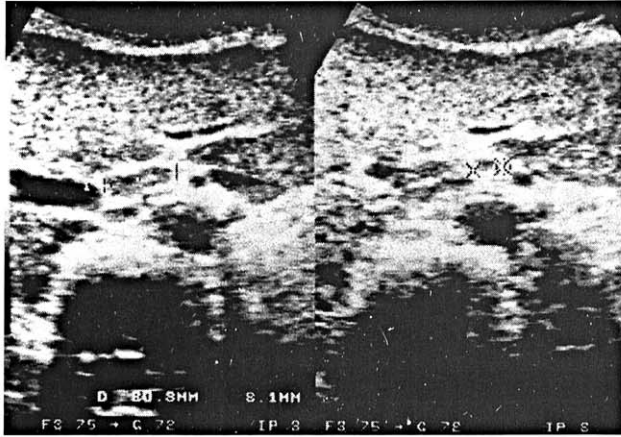
Key words: Hepatitis C, deep abdominal lymphadenopathy

Hepatit C virüsü (HCV), retikuloendotelial sistemi enfekte ettikleri bilinen flavivirüsler ve pestivirüsler ile belirgin yapısal benzerlik gösterir (1). HCV'nin de bir çeşit lenfotropizm gösterdiği, karaciğerde ve periferik kanda mononükleer hücreler içinde replike olduğu gösterilmiştir (2). Kronik C hepatitli hastalarda, daha çok portal traktusta lokalize intrahepatik lenfositik agregatların varlığı bu enfeksiyonun seyri sırasında lenfositler sistemin aktive olduğunu düşündürmektedir (3-5). Ayrıca kronik C hepatitli hastalarda monoklonal gammopati, mikst kriyoglobulinemi gibi lenfoproliferatif hastalıkların

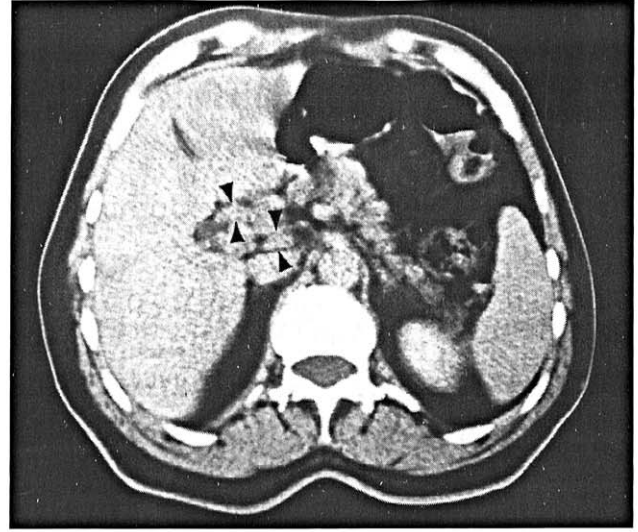
görülme sıklığı yüksek olarak bulunmaktadır (6-11).

Kronik hepatit C ile non-Hodgkin lenfoma (NHL) arasında bir ilişki olduğu, NHL'li hastalarda HCV görülme sıklığının arttığı (% 35-90) ve yine HCV'lilerde NHL'nin normalden sık görüldüğü bildirilmektedir (12-14).

Lenfoid sistemle değişik yönlerden böylesi etkileşim içinde olan HCV'nin derin abdominal lenf nodlarında büyümeye (DALAP) yol açtığı da gösterilmiştir (15). Cessani ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada kronik C virüs enfeksi-



Resim 1. Derin abdominal lenfadenopatinin ultrasonografik görüntüsü



Resim 2. Derin abdominal lenfadenopatinin tomografik görüntüsü

yonlu 27 sirozlu vakanın 11'inde (% 41) ve kronik hepatitli 27 hastanın 17'sinde (% 63) DALAP saptamışlardır (16).

Biz de kliniğimize başvuran hepatit C'li hastalarda DALAP varlığı ve sıklığını araştırmak üzere bu çalışmayı planladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya tanıları biyopsi ile doğrulanmış kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonlu 50 ve kronik HCV enfeksiyonlu 38 hasta alındı. Bu hastalarda kronik karaciğer hastalığına yol açabilecek başka sebepler (viral serolojik göstergeler, otoantikörler, seruloplazmin, bakır, demir, ferritin düzeyleri) çalışılarak ekarte edildi. Hastalar, tanılarını bilmeyen aynı radyolog tarafından B-mod USG ve doppler USG (Toshiba EUB 316-3, 5 MHz) ile değerlendirildiler. 10 mm'den büyük intraabdominal lenf nodu görülmesi DALAP olarak değerlendirildi.

USG ile DALAP saptanan hastalardan bilgisayarlı tomografi (BT) istenerek tanı doğrulandı.

DALAP tespit edilen hastalarda olası diğer lenfadenopati sebeplerini ekarte etmek için anti-CMV, anti-rubella, anti-herpes antikörleri, Paul-Bunnell, salmonella agg., brucella agg., toksoplazma agg., kalaazar agg., ASO, CRP, RF, VDRL PPD, IgA, IgG, IgM, AFP, CEA, CA 19-9 değerlerine bakıldı. Akciğer grafileri ve torakoabdominal BT'leri çekildi.

BULGULAR

HBV'li hastaların 20'si (% 40), HCV'li hastaların 14'ü (% 38) sirozlu, geri kalanları kronik hepatitliydi. Her iki gruptaki hastalar arasında yaş, cinsiyet, transaminaz ve hemogram değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). HBV'li 50 hastanın hiçbirinde DALAP saptanmazken HCV'li 38 hastanın 5'inde (% 13) DALAP tespit edildi ($p < 0.05$). Resim 1 ve 2'de USG ve BT'de saptanan DALAP örnekleri verilmiştir. Saptanan DALAP-en uzun-çapları sırasıyla 12, 12, 20, 22 mm ve konglomerat olduğu izlenimini veren sonuncuda 40 mm idi. DALAP tespit edilen hastaların ikisi sirozlu, üçü kronik hepatitliydi ve bu hastalarla diğer hastalar arasında yaş, cinsiyet ve bakılan kan değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

TARTIŞMA

HCV hepatotropik ve lenfotropik bir virüstür (17). HCV'nin monoklonal gammopati ve mikst kriyoglobulinemi gibi lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte görülme sıklığının yüksek olduğu ve hatta bu hastalıkların etyopatogenезinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (18-22). HCV eksojen bir uyarı olarak B-hücre klonal ekspansiyonuna sebep olabileceği gibi (23, 24), viral RNA ve anti-HCV antikörleri immün kompleks oluşturarak IgM romatoid faktör üreten B-hücrelerin monoklonal ekspansiyonuna yol açabilir (25, 26). HCV "kor" proteini ile IgG ağır zinciri arasında anti-

jenik bir benzerlik olduğu ve bu nedenle IgM-anti-IgG oluşumuna yol açtığı iddia edilmektedir (27). "Benign" karakterli bu lenfoproliferatif hastalıklarda gözlenen klonal B-hücre ekspansiyonunun herhangi bir tetikleyici ile malign transformasyon gösterebileceği de akla gelmektedir. Ayrıca, kronik HCV'li hastaların yarısından fazlasında, periferik kanda CD5 (+) B-lenfosit sayısında anlamlı bir artış görülür; bu alt grubun aktivasyonu otoimmün hastalıklarla (RA gibi) ilişkilidir ve bu artış otoimmünite gelişimi ile alakalı olabileceği gibi B-hücreli lenfomaya da yol açabilir (28-31). Nitekim HCV ile NHL arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda NHL'lerde HCV görülme sıklığının çok yüksek (% 35-90) olduğu ortaya konmuştur (2, 12-14, 28, 39).

Otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz gibi bazı kronik karaciğer hastalıklarında derin abdominal lenf nodlarında büyüme olabildiği bilinmektedir (32-36). HCV gibi lenfoid sistemle direkt etkileşim içinde bulunabilen bir virüsle enfekte olduktan sonra ortaya çıkacak kronik karaciğer hastalıklarının seyri esnasında derin abdominal lenf nodlarında büyüme olabileceği düşünülebilir. Ancak, bu konuda literatürde şimdiye kadar yayınlanmış çok az sayıda bildiri vardır. Cessani ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda, siroz gelişmemiş olanlarda % 63, siroz gelişmiş olanlarda % 41 oranında DALAP tespit etmişlerdir (16). Bir başka çalışmada ise 14 kronik HCV'li hastanın 10'unda (% 70) DALAP tespit edildiği bildirilmektedir (15). Maeda ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir araştırmada ise ultrasonografik inceleme sırasında tespit edilen benign karakterli abdominal lenf nodu büyümesi olan 75 hastanın 63'ünde (% 84) karaciğer hastalığı bulunduğu ve bunların da % 65'inde anti-HCV antikorlarının varlığı gösterilmiştir (37).

Bizim çalışmamızda da kronik HBV'li 50 hastanın

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	HBV	HCV
Sayı	50	38
Ortalama yaş	46.2 ± 8.3	42.3 ± 7.9
Erkek/kadın	27/23	20/18
Siroz	20	14
Kronik hepatit	30	24
SGOT (U/L)	56.7 ± 9.1	59.5 ± 9.9
SGPT (U/L)	69.4 ± 11.6	64.7 ± 9.8
Hemoglobin (g/dL)	10.6 ± 1.8	11.1 ± 1.9
Hematokrit (%)	31.1 ± 4.7	32.3 ± 4.8
Lökosit (/mm ³)	4300 ± 760	5100 ± 890

hiçbirinde DALAP görülmezken, kronik HCV enfeksiyonlu 38 hastanın 5'inde (% 13) DALAP tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Abdominal lenf nodlarında tespit edilen bu büyümenin klinik açıdan taşıdığı önem ve ileride lenfoproliferatif bir hastalıkla sonuçlanıp sonuçlanmayacağı bilinmemektedir. Bu hastaların ileri tetkik ve takipleri konusunda yapılması gerekenler hakkında, henüz üzerinde fikir birliğine varılmış standart protokoller yoktur. Bu nedenle, bu hastalar şu anda kliniğimizde sık kontrollere çağrılarak takip edilmektedir. Hastalarımızın şu ana kadar yapılan 8-12 aylık takipleri sırasında DALAP büyüklük ve sayılarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Sonuç olarak DALAP, kronik HCV'li hastaların izlemi sırasında gelişebilecek olası bir lenfoid sistem hastalığı konusunda uyarıcı olabilir. Bu nedenle, klinisyenlerin göz ardı etmemeleri gereken bir bulgudur.

KAYNAKLAR

1. Zuckerman AJ, Zuckerman JN. Prospects for hepatitis C vaccine. *J Hepatol* 1995; 22 (suppl 1): 97-100.
2. Ferri C, Monti M, La Civita L, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993; 82: 3701-4.
3. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15: 572-7.
4. Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104: 595-603.
5. Freni MA, Artuso D, Gerken G, et al. Focal lymphocytic aggregates in chronic hepatitis C: occurrence, immunohistochemical characterization, and relation to markers of autoimmunity. *Hepatology* 1995; 22: 389-94.
6. Mussini C, Ghini M, Mascia MT, et al. Monoclonal gammopathies and hepatitis C virus infection. *Blood* 1995; 85: 1144-5.
7. Cacoub P, Lunel F, Musset L. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1121-2.
8. Eddleston ALW. Hepatitis C infection and autoimmunity. *J Hepatol* 1996; 24 (suppl 2): 55-60.
9. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type 2 cryoglobulinemia. *N Engl J Med*

- 1992; 327: 1490.
10. Pawlotsky JM, Yahia MB, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: A prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841-8.
 11. Disdier P, Harlé JR, Weiller PJ. Cryoglobulinemia in hepatitis infection. *Lancet* 1991; 338: 1151.
 12. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994; 84: 3047-53.
 13. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; 88: 392-4.
 14. Ferri C, La Civita L, Caracciolo F, Zignego AL. Non-Hodgkin's lymphoma: possible role of hepatitis C virus (Letter). *JAMA* 1994; 272: 355-6.
 15. Lyttkens K, Prytz H, Forsberg L, et al. Ultrasound, hepatic lymph nodes and chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21: 578-81.
 16. Cassani F, Valentini P, Cataleta M, et al. Ultrasound-detected deep abdominal lymph nodes in chronic hepatitis C: high frequency and relationship with viremia (abstract). *J Hepatol* 1996; 24 (suppl 1): 143.
 17. Zignego AL, Macchia D, Monti M, et al. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 1992; 15: 382-5.
 18. Frangeul L, Musset L, Cresta P, et al. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1996; 25: 427-32.
 19. Knox TA, Hilyer CD, Kaplan MM, Berkman EM. Mixed cryoglobulinemia responsive to interferon alpha. *Am J Med* 1991; 91: 554-5.
 20. Lunel F. Hepatitis C virus and autoimmunity: fortuitous association or reality? *Gastroenterology* 1994; 107: 1550-5.
 21. Khella SL, Frost S, Hermann GA, et al. Hepatitis C infection, cryoglobulinemia, and vasculitic neuropathy. Treatment with interferon alpha: case report and literature review. *Neurology* 1995; 45: 407-11.
 22. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alpha-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330: 751-6.
 23. Ferri C, Greco F, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus antibodies in mixed cryoglobulinemia patients. *Arthr Rheum* 1991; 34: 1606-8.
 24. Botarelli P, Brunetto MR, Minutello MA, et al. T-lymphocyte response to hepatitis C in different clinical courses of infection. *Gastroenterology* 1993; 104: 580-2.
 25. Lunel F, Musset L, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106: 1291-300.
 26. Abel G, Zhang QX, Agnello V. Hepatitis C virus infection in type 2 mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1341-9.
 27. Hartmann H, Schott P, Polzien F, et al. Kryoglobulinämie bei chronischer Hepatitis C-virus-Infektion: Prävalenz, klinische Befunde und Analyse der Kryoprecipitate (Abstr). *Z Gastroenterol* 1995; 33: 77.
 28. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia and B-cell lymphoma (Letter). *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 89-90.
 29. Pozzato G, Moretti M. Lymphocyte subsets in HCV-positive chronic liver disease. *Immunol Today* 1994; 15: 137-8.
 30. Jarvis JN, Kaplan J, Fine N. Increase in CD5+ B-cells in juvenile rheumatoid arthritis-Relationship to IgM rheumatoid factor expression and disease activity. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 204.
 31. Monteverde A, Rivano MT, Allegra GC, et al. Essential mixed cryoglobulinemia, type 2: A manifestation of low-grade malignant lymphoma? Clinical morphological study of 12 cases with special reference to immunohistochemical findings. *Acta Haematol* 1988; 79: 20.
 32. Hübscher SG, Harrison RF. Portal lymphadenopathy associated with lipofuscin in chronic cholestatic liver disease. *J Clin Pathol* 1989; 42: 1160-5.
 33. Gore RM, Vogelzang RL, Nemcek AA. Lymphadenopathy in chronic active hepatitis: CT observations. *AJR* 1988; 151: 75-8.
 34. Outwater E, Kaplan MM, Bankoff MS. Lymphadenopathy in primary biliary cirrhosis: CT observations. *Radiology* 1989; 171: 731-3.
 35. Lyttkens K, Prytz H, Forsberg L, et al. Ultrasound, hepatic lymph nodes and primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992; 15: 136-9.
 36. Forsberg L, Floren CH, Hederström E, Prytz H. Ultrasound examination in diffuse liver disease. Clinical significance of enlarged lymph nodes in the hepatoduodenal ligament. *Acta Radiol* 1987; 28: 281-4.
 37. Maeda T, Hori Y, Yamaguchi N, et al. Clinical significance of lymphadenopathy in the upper abdomen; ultrasound demonstration. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1995; 55: 228-32.