

## Hepatit C Virüse Bağlı Kriyoglobulinemik Vaskülitli Bir Olgu

### A Case of Hepatitis C Virus Related Cryoglobulinemic Vasculitis

Ömer KARATAŞ, Demirhan DIRAÇOĞLU, Ahmet EKMEKÇİ\*, Özgür METE\*\*, Cihan AKSOY

*Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, \*İç Hastalıkları ve \*\*Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

#### Özet

Hepatit C virüsü (HCV), bütün dünyada yaygın olarak görülen, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Vaskülitler ise damar duvarında inflamasyon, nekroz ve bazı koşullarda granülom oluşumu ile karakterize, heterojen bir grup hastalıktır. Bu yazıda dejeneratif eklem hastalığı ile takip edilen kronik HCV hepatitli bir hastada ortaya çıkan kriyoglobulinemik vaskülit tartışılmıştır. Kriyoglobulinemik HCV vaskülitli hastalar sadece eklem şikayetleri ile fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniklerine başvurabilirler. Ülserle cilt lezyonları ile başvuran eklem ağrılı hastalar HCV açısından sorgulanmalı ve gözlenmelidir. Ülser varlığında fizik tedavi uygulamaları dikkatle yapılmalı ve vaskülitte yönelik tedaviler planlanmalıdır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008;54:177-80.*

**Anahtar Kelimeler:** HCV, kriyoglobulinemi, vaskülit

#### Summary

HCV is a universally common and serious health problem. Vasculitis is a group of illnesses characterized by inflammatory alteration of the blood vessel wall and development of necrosis and granuloma in some circumstances. In this article, vasculitis of cryoglobulinemia which appeared in a patient with chronic HCV, followed by degenerative joint disorder, was discussed. Patients with HCV vasculitis of cryoglobulinemia may present at a physical medicine and rehabilitation outpatient clinic with joint complaints only. Joint-pain patients with ulcerating skin lesions should be questioned and monitored regarding HCV. In the presence of skin ulcers, physical therapy must be carried out carefully, and treatments must be planned for vasculitis. *Turk J Phys Med Rehab 2008;54:177-80.*

**Key Words:** HCV, cryoglobulinemia, vasculitis

#### Giriş

Hepatit C virüsü (HCV), bütün dünyada yaygın olarak görülen oldukça ciddi bir sağlık sorunu olup, ortalama görülme sıklığı %3 civarındadır. HCV, kronik karaciğer hastalığı dışında hematolojik, dermatolojik, renal, otoimmün ve nörolojik bozukluklar gibi çok sayıda ekstra-hepatik belirti ve bulgulara neden olabilmektedir (1,2).

Vaskülitler, damar duvarında inflamasyon, nekroz ve bazı koşullarda granülom oluşumu ile karakterize, heterojen bir grup hastalıktır. Bir hastalığa bağlı olmaksızın (primer) veya başka etiyolojik faktörlere bağlı olarak (sekonder) ortaya çıkabilirler. Kriyoglobulinemik vaskülit başlıca küçük çaplı damarların immün kompleks ve kompleman birikimi ile karakterize bir iltihaptır ve HCV enfeksiyonu hastalığın en belirgin sekonder nedenidir (3).

Bu yazıda fizik tedavi servisine dejeneratif eklem hastalığı ve kronik HCV hepatiti tanıları ile yatan bir hastada ortaya çıkan kriyoglobulinemik vaskülit olgusu tartışılmıştır.

#### Olgu Sunumu

Seksen yaşında kadın hasta yedi aydır devam eden yaygın eklem ağrıları ve sağ elde uyuşma şikayetleri ile servisimize yatırıldı. Fizik muayenesinde; iki taraflı proksimal ve distal interfalangeal eklemler palpasyonla ağrılıydı. Bu eklemlerde eklem hareket açıklığı normaldi. Servikal ve lomber eklem hareket açıklıkları hafif kısıtlı ve ağrılıydı. Diz muayenesinde rende testi pozitif ve iki taraflı patella-femoral krepitasyon alınmaktaydı. Her iki dizde efüzyon, ısı artışı, varus-valgus stres testi, ön ve arka çekmece testleri, McMurray ve Apley testleri negatifti. Pozisyon duygusu alt ve üst ekstremitelerde bozulmuş, yüzeysel duyusu normaldi. Her iki alt ekstremitede hiperpigmentasyon saptandı. Diğer lokomotor ve sistemik muayene bulgularında özellik yoktu. Hastanın üç yıldır bilinen anti-HCV pozitifliği bulunmaktaydı. Biyokimyasal incelemelerinde Glukoz: 71 mg/dl (70-100), BUN: 17 mg/dl (8-22), kreatinin: 0,7 mg/dl (0,7-1,4), AST: 24 U/L (5-42), ALT: 19 U/L (5-45),

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ömer Karataş, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul, Türkiye  
Tel: 0212 414 22 00/31732 E-posta: omerkrts2@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** Ocak/January 2007 **Kabul Tarihi/Accepted:** Ekim/October 2007

© Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / © Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, Published by Galenos Publishing. All rights reserved.

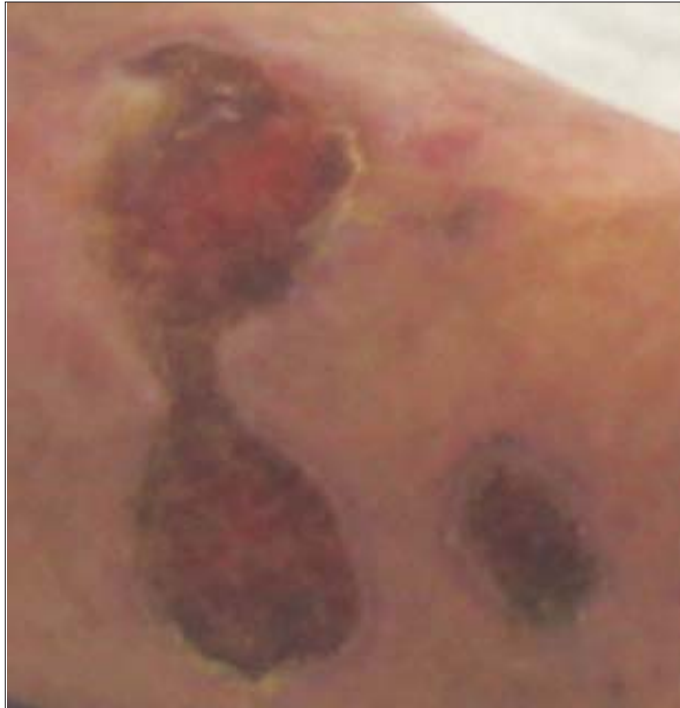
LDH: 334 U/L (240-480), GGT: 33 U/L (5-85), C-Reaktif protein: 0,8 U/L (0,00-5,00), eritrosit sedimentasyon hızı: 26 mm/saat (0-20), lökosit: 4800 (4000-11000), hemoglobin: 11 gr/dl (12,0-18,0), hematokrit: %32 (37,0-50,0), trombosit: 178000 (150000-400000) bulundu. Tam idrar tahlilinde proteinürisi yoktu ve idrar sedimenti normaldi.

Sağ üst ekstremitede uyuşma şikayeti nedeniyle yapılan EMG'sinde her iki üst ekstremitede duysal polinöropati ve mononöritis multipleks bulundu.

Hastanın her iki diz eklemi çevresine uygulanan 20 seans; TENS, sıcak paketler, terapötik pulse ultrason ve kuadriseps güçlendirme egzersizlerinden oluşan fizik tedavi programı ve birer hafta arayla uygulanan üç intraartiküler hyaluronik asit enjeksiyonu ile kas iskelet sistemi şikayetleri geriledi. Hastanın yatışının 4. haftasının sonunda ateş, halsizlik şikayetleri başladı. Sol ayak krusunda hızla büyüyen, nekrotik, kokusuz ve akıntısız iki adet ülser (Şekil 1) ortaya çıktı. Hastanın tekrarlanan biyokimyasal incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı 51 mm/saat, C-Reaktif protein 39,4 U/L olarak bulundu.

Akut faz reaktanları yüksek olan ve vaskülit kliniği bulunan hastada alt ekstremitedeki ülserlerin HCV'ye bağlı vaskülit zemininde gelişmiş olabileceği düşünüldü. HCV RNA, PCR tekniği ile pozitif saptandı. Hepatit B yüzey antijeni (HBs Ag), antinükleer antikor (ANA), çift sarmal DNA'ya karşı antikor (anti-dsDNA), nükleoproteinlere karşı antikor (ENA) taraması ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) negatif saptandı. Kompleman C4 2,77 mg/dl (16-47), romatoid faktör (RF) 21,5 IU/ml (<20) bulundu. Kriyoglobülin ve kriyofibrinojen iki pozitif olarak bulundu.

Bacak ön yüzdeki ülserden alınan punch biyopsi örneğinde epidermiste yaygın ülserasyon ve dermiste birkaç küçük damar duvarında daha belirgin olmak üzere fibrinoid nekroz, seyrek lökositoklazi ve nötrofil polimorf infiltrasyonu ile bu damarlar çevresinde eritrosit ekstrasvazasyonu gibi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu histolojik özellikler saptandı. Epidermiste izlenen ülserasyonun da vaskülitte sekonder geliştiği düşünüldü (Şekil 2 ve 3).



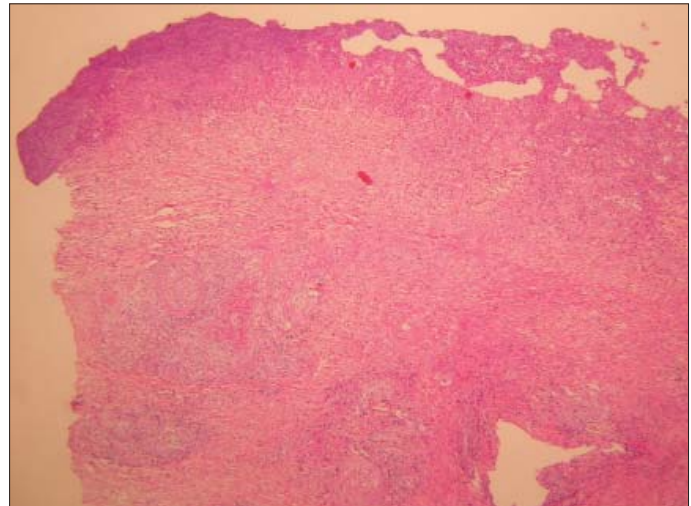
Şekil 1. Kriyoglobulinemik vaskülitte bağlı cilt ülseri.

Direkt immünfloresan incelemede IgM ile yoğun perivasküler birikim ve sitoid cisimler, C3 ve fibrinojen ile perivasküler birikimi saptandı. Hastaya konstitüsyonel semptomlar, ülserler, punch deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit bulgularıyla HCV'ye bağlı mikst kriyoglobülinemi tanısı kondu.

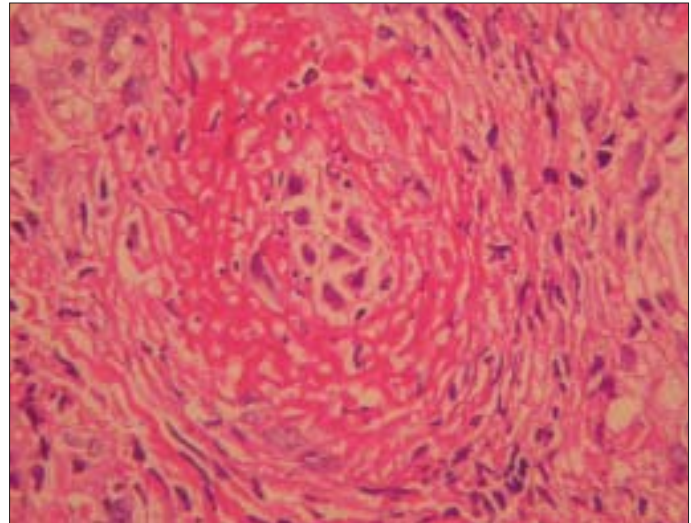
Hastada vaskülit tablosunun ön plana çıkması nedeniyle dahiliye servisine yatırılmak üzere taburcu edildi. Dahiliye servisinde hastaya ribavirin tedavisi başlandı ve semptomlarında gerileme gözlemlendi.

## Tartışma

Kriyoglobülinler serum soğutulunca geri dönüşümlü olarak çöken serum immünglobülinleridir (4). Kriyoglobülinemik vaskülit başlıca küçük çaplı damarların immün kompleks ve kompleman birikimi ile karakterize iltihabıdır. Immünglobülin alt tipi ve klonal özelliğine göre üç farklı kriyoglobülin tanımlanmıştır. Tip I; monoklonal kriyoglobülinlerdir ve lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif hastalıklarda görülür. Tip II; mikst monoklonal, monoklonal (genellikle IgM) ve poliklonal (genellikle IgG) kriyoglobülinlerdir ve len-



Şekil 2. Yüzeyde geniş ülserasyon ve dermiste küçük çaplı damar duvarlarında eozinofilik görünüm, iltihabi hücre infiltrasyonu (H&E, X40).



Şekil 3. Dermiste damar duvarında eozinofilik görümlü fibrinoid nekroz, çevresinde lökositoklazi, eritrosit ekstrasvazasyonu (H&E, X100).

foproliferatif, otoimmün hastalıklar, viral ve bakteriyel infeksiyonlarda görülür. Tip III; mikst poliklonal kriyoglobülinlerdir ve lenfoproliferatif, otoimmün hastalıklar, viral ve bakteriyel infeksiyonlarda görülür (5).

HCV'nin en sık görülen karaciğer dışı bulgusu mikst kriyoglobülinemidir ve sıklıkla tip II ve tip III kriyoglobülinemiye bağlı lökositoklastik vaskülitte sebep olur (6). Kronik HCV infeksiyonlu hastaların %36-54'ünde görülmektedir. Purpura, deri ülserleri, artralji, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar ile karakterizedir. Sistemik vaskülit, glomerülonefrit ve nöropatiler de gelişebilir (Tablo 1).

Kriyoglobülinemik vaskülit en sık ciltte ortaya çıkar ancak pek çok organ etkilenebilir. Mikst kriyoglobülinemik hastaların %90'ında palpabl purpura vardır ve genellikle bu hastalığın ilk bulgusudur. Kronik bacak ülserleri malleol etrafında daha siktir ve hemen her zaman purpura ile beraberdir. Hastamızda bulunan cilt ülserleri malleol etrafında lokalize idi. Histopatolojik olarak küçük damar duvarlarında inflamatuvar infiltrasyon, fibrinoid nekroz ve hemoraji ile karakteristiktir (5). Belirgin düşük serum C4 düzeyleri ile hipokomplementemi tanıda değerlidir ve immün kompleks vaskülitini başta ANCA ilişkili vaskülitler olmak üzere diğer küçük damar vaskülitlerinden ayırır. Serumda romatoid faktör pozitifliği hastaların %70'inde rastlanır ve kriyoglobülinemi varlığını akla getirmelidir. Lökositoklastik vaskülit deri lezyonlarının tipik histolojik bulgusudur ve immüno floresans boyama ile damar duvarında granüler tarzda IgM ve kompleman C3 birikimi saptanır. Kronik HCV hepatiti bulunan hastamızda da kriyoglobülinemik vaskülit ile uyumlu olarak kompleman C4 düzeyi oldukça düşük, ANCA negatif ve RF pozitif olarak saptandı. Ayrıca immüno floresans boyamada damar duvarında IgM ve C3 birikimi bulunmaktaydı.

Tablo 1. Mikst kriyoglobülinemide sık görülen semptom ve bulgular.

| Organ/sistem                      | %  |
|-----------------------------------|----|
| <b>Cilt</b>                       |    |
| Palpabl purpura                   | 90 |
| Bacak ülserleri                   | 15 |
| Raynaud fenomeni                  | 30 |
| Soğuk ürtiker                     | 10 |
| <b>Karaciğer</b>                  |    |
| Hepatomegali                      | 70 |
| Hipertransaminazemi               | 50 |
| <b>Böbrek</b>                     |    |
| Mikrohematüri                     | 30 |
| Proteinüri                        | 15 |
| Arteriyel hipertansiyon           | 40 |
| <b>Kas-iskelet sistemi</b>        |    |
| Artralji                          | 70 |
| Asteni                            | 80 |
| <b>Sinir sistemi</b>              |    |
| Periferik motor-duysal aksonopati | 60 |
| Akut mononörit                    | 5  |
| Santral nörolojik hasar           | 25 |

Mikst kriyoglobülinemi etyolojisinde HCV dışında kronik HBV infeksiyonu da araştırılmalıdır. Bu hastaların çoğunda dolaşan HBsAg mevcuttur. Hastamızda kronik HBV infeksiyonunu gösterecek HBsAg incelemeleri negatif olarak sonuçlandı ve HBV etiolojide dışlandı.

Mikst kriyoglobülinemili hastalar sıklıkla artralji tarif ederler, ancak klinik olarak artrit bulguları nadirdir. Çoğu hastada ılımlı, eroziv olmayan oligoartrite rastlanır, hidroklorokin ile birlikte veya tek başına düşük doz kortikosteroide iyi cevap verir. Mikst kriyoglobülinemi olmadan HCV'ye bağlı karaciğer hastalığı olanlarda ise romatoid artrite benzer poliartrit daha siktir (7,8,9). Bizim hastamızda mevcut durumu ile poliartralji vardı ancak fizik muayenede aktif artrit bulguları yoktu ve direkt grafilerde dejeneratif değişiklikler ön plandaydı. Hastamızın diz ağrıları her iki dize uygulanan intra-artiküler hyalüronik asit enjeksiyonu ve TENS, sıcak paketler ve terapötik ultrasondan oluşan fizik tedavi ile büyük oranda azaldı.

Mikst kriyoglobülinemili hastaların yaklaşık yarısında ağız ve göz kuruluğu vardır; ancak nadiren primer Sjögren sendromu gelişir (9,10). Bizim hastamızda ağız ve göz kuruluğu saptanmadı.

HCV infeksiyonu pek çok nörolojik soruna yol açabilir. Nörolojik tutulum insidansı %60'ın üzerindedir. Periferik sinir sisteminin tutulması özellikle alt ekstremitelerde ağırlı parestezi ve güç kaybıyla seyreden duysal ve motor nöropatiye yol açabilir. HCV'ye bağlı vasa nervorumların vaskülit patojenik mekanizmadan sorumludur (11). Periferik nöropati mikst kriyoglobülineminin sık görülen diğer özelliklerinden biridir. Sıklıkla ılımlı duysal nöropati olarak ortaya çıkar (12). Bizim olgumuzda da yapılan EMG'sinde her iki üst ekstremitede duysal polinöropati ve mononöritis multipleks bulunmaktaydı.

Tedavide hastalar iki grupta incelenebilir. Hafif-orta düzeyde ülsere lezyonu olan HCV kriyoglobülinemik hastalarda ribavirinli ya da ribavirinsiz interferon alfa gibi anti-viral tedavi ile klinik olarak hızlı bir iyileşme sağlanabilir. Bu tip hastaların %75'i tedaviye yanıt verir. Ancak tedavi kesildiğinde nüks oranı yüksektir. Kortikosteroidlerin antiviral tedavi sırasında kullanımı fazlasıyla tavsiye edilmemektedir. Antiviral bir ajan olan ribavirin hafif klinik bulguları olan olgularda hastalık aktivitesini baskılamada tek başına veya interferon alfa ile bir arada uygulanabilir. İkinci grup hasta başta böbrek tutulumu olmak üzere hızlı ilerleyen, ciddi organ tutulumu olan ve geniş cilt tutulumlu hastalardır. Bu hastalarda immüno-supresif ilaçlar tedaviye eklenebilir. Bu durumda HCV ilişkili vaskülitlerde siklofosfamid ve kortikosteroid içeren standart vaskülit tedavi şemaları uygulanabilir. Yaşamı tehdit eden ciddi klinik bulguların varlığında tedaviye plazmaferez eklenebilir.

Sonuç olarak artralji, kas güçsüzlüğü, periferik motor-duysal polinöropati, mononöritis multipleks ve santral nörolojik hasar gibi şikayetlerle polikliniğe başvuran hastalarda HCV'ye bağlı mikst kriyoglobülinemi ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardan birisidir ve bu hastalar mutlaka ön planda HCV olmak üzere viral hepatitler açısından taranmalıdır. Anamnezde HCV pozitifliği bulunan hastalar vaskülitik ülserler açısından sorgulanmalı ve gözlenmelidir. Ülser varlığında gerekli ise fizik tedavi uygulamaları dikkatle yapılmalı ve spesifik tedaviler başlanmalıdır.

**Kaynaklar**

1. Cacoub P, Sene D, Saadoun D, Piette JC, Godeau P. Systemic vasculitis due to hepatitis C virus. *Bull Acad Natl Med* 2006;90:123-34; discussion 135-7.
2. Cohen P, Guillevin L. Vasculitis associated with viral infections. *Presse Med* 2004;3:1371-84.
3. Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M, Sebastiani M, Mascia MT, Zignego AL. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6 Suppl 32):S78-84.
4. Suarez-Amor O, Sanchez-Aguilar D, Labandeira J, Pereiro M Jr, Toribio J. Cryoglobulinemic syndrome: presentation of four cases with skin involvement. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:126-30 (abstract).
5. Tedeschi A, Barate C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Rev* 2007;21:183-200.
6. Naouri M, Bacq Y, Machet MC, Rogez C, Machet L. Interferon-alpha and ribavirin treatment in a patient with hepatitis C virus-associated cutaneous periarteritis nodosa. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:679-82.
7. Fadda P, La Civita L, Zignego AL, Ferri C. Hepatitis C virus infection and arthritis. A clinico-serological investigation of arthritis in patients with or without cryoglobulinemic syndrome. *Reumatismo* 2002;54:316-23.
8. Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:979-83.
9. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine* 2006;73:633-8.
10. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
11. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005;5:227-36.
12. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, Siciliano G, Longombardo G, Bombardieri S, Rossi B. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol* 1992;19:889-95.