

C-hepatiidi viirusega seotud ekstrahepaatilised manifestatsioonid

Riina Salupere – TÜ, TÜ Kliinikumi sisekliinik

C-hepatiit, krüoglobulineemia, nahahilisporfüüria, lame lihhen

C-hepatiidi viirus, põhjustades ägedat või kroonilist hepatiiti ning maksatsirroosi, võib olla patogeneetiline tegur ka mitmete teiste kliiniliste ilmingute kujunemisel. Tuntumad neist on segatüüpi krüoglobulineemia, mis manifesteerub hemorraagilise vaskuliidi ja artralgiaga (Meltzeri sündroom); naha hilisporfüüria; sekundaarne raualadestus ning lame lihhen. C-hepatiidi viirus võib osaleda ka mitmete lümfoproliferatiivsete haiguste patogeneesis.

C-hepatiidi viirus põhjustab ägedat ja kroonilist C-hepatiiti ning võib ka osaleda mitmete ekstrahepaatiliste manifestatsioonide tekkemehhanismis. Kroonilise C-hepatiidiga kaasuvaist maksavälistest manifestatsioonidest on seoses C-viirusega tõestatud segatüüpi krüoglobulineemia ja sellest tulenevad nähud, samuti nahahilisporfüüria ning lame lihhen. Seos on võimalik ka mitmete teiste haigustega, näiteks mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomiga ja Sjögreni sündroomiga (1–3).

Nende seoste tekkemehhanismid ei ole täpselt teada, kuid kuna C-viirus replitseerub lisaks hepatotsüütidele ka mujal, näiteks B-lümfotsüütides, on võimalik nii autoimmuunhaiguste kui ka lümfoproliferatiivsete haiguste teke (1–3). B-lümfotsüütides on CD81 retseptor, mis on vajalik C-viiruse sisenemiseks rakku ja replitseerumiseks (4). Uuringuis on leidnud kinnitust, et 85%-l kroonilise C-hepatiidi haigeist esineb viiruse RNA (HCV RNA) ka lümfisõlmedes (5). Samuti on kinnitatud HCV RNA olemasolu sülje- ja pisaranäärmeis ning närvikoos neil haigeil. Samal ajal ei ole ekstrahepaatiliste manifestatsioonide tekkes leitud seoseid ei HCV RNA kontsentratsiooni ega C-viiruse genotüübiga.

Segatüüpi krüoglobulineemia on kroonilise C-hepatiidi haigeil sagedasim ekstrahepaatiline manifestatsioon (1–3). Krüoglobulineemia puhul krüoglobuliinid (seerumi immuunglobuliinid või nende kompleksid) sadenevad kehatemperatuurist

madalamal temperatuuril väikese kaliibriga vere-soontes pöördvalt, moodustades koos HCV RNA-ga krüopretsipitaate. Kapillaarides pretsipiteerunud krüoglobuliinid põhjustavad süsteemse hemorraagilise vaskuliidi ja artralgi tekke. Vaskuliidi (purpur nahal), artralgi ja asteenia koosinemist on kirjeldatud **Meltzeri sündroomina** (2). Vaskuliit algab jalgadelt ning võib levida kõhule, harvem rinnale ja kätele. Vaskuliitiline purpur võib retsideeruda ja nahk lööbe piirkondades pigmenteeruda. Krüoglobulineemiale võib kaasuda membranoproliferatiivne glomerulonefriit, sest krüoglobuliine ja HCV RNA-d sisaldavatel immuunkompleksidel on tava ladestuda ka glomeerulite basaalmembraanidele. Kuna vaskuliidi paranemine korreleerub HCV RNA kadumise või olulise vähenemisega organismis, on viirusevastane ravi neil haigeil näidustatud (3).

Sjögreni sündroomi seos C-viirusega on hästi teada, kusjuures ka selle puhul arvatakse, et neid ühendavaks teguriks on krüoglobulineemia olemasolu (1, 2). Samas on ka HCV RNA esinemine sülje- ja pisaranäärmeis tõestatud (2).

C-viirus võib olla seotud **lümfoproliferatiivsete haiguste** tekkega, kuigi jällegi ei ole seoste täpsed tekkemehhanismid teada (1, 4). B-rakulise mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomi ja ka T-rakulise mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomi haigeil on leitud

HCV RNA esinemist oluliselt sagedamini kui doonorite kontrollrühmas (6). Lümfoomi tekkerisk on suurim eelkõige krüoglobulineemiaga C-hepatiidi haigeil (4). Kroonilise C-hepatiidi haigeil, kellel on segatüüpi krüoglobulineemia, kirjeldatakse mao limaskesta lokaalse lümfoomi (MALT-lümfoomi) tekkeriski. Ka lümfoproliferatiivsete haiguste esinemisel kroonilise C-hepatiidi haigel on viirusevastane ravi näidustatud (4).

Nahahilisporfüüriat (*porphyria cutanea tarda*) põhjustab ensüümi uroporfürinogeen-dekarboksülaasi (URO-D) aktiivsuse vähenemine maksas, millest tuleneb heemi sünteesi häirumine ja karboksüleeritud porfüriinide – uroporfüriini ja heptakarboksüporfüriini – liigne moodustumine, kuhjumine maksa ja suurenenud eritumine uriiniga (7). Kroonilise C-hepatiidi ja nahahilisporfüüria koosinemist seostatakse liigse rauasisaldusega maksas. Raud ei mõju otseselt URO-D aktiivsusele, vaid arvatavasti põhjustab hapnikuradikaalide tekke ning need oksüdeerivad uroporfürinogeeni uroporfüriiniks, mis pärsib URO-D aktiivsust. Nahahilisporfüüriale iseloomuliku nahakahjustuse põhjustab porfüriinide tekitatud fotosensibiliseerumine, millest tekib näol, käeseljal, jalgadel pärast päikesevalguse toimet krooniline villiline lööve. Lööve on polümorfne: ebakorrapärase kujuga teravalt piirdunud keskosas atroofia tunnustega roosakaspunased infiltreeritud naastud, villid, postbulloossed miiliad, hüpertrihhoos ja hüpo- või hüperpigmentatsioon. Enim kasutatavaks ravimeetodiks on liigse rauasisalduse vähendamine aadrilaskmisega (flebotoomial), kuid kasutatakse ka viirusevastast ravi. Kõigil nahahilisporfüüria haigeil soovitatakse uurida kaasuvaid haigusi ning transaminaaside aktiivsuse suurenemise korral arvestada kroonilise C-hepatiidi esinemisvõimalusega (3, 7).

Sekundaarne raualadestus võib tekkida kaasvalt kroonilise C-hepatiidiga, sest C-viirus mõjutab ensüüme, mis osalevad raua rakusiseses homeostaasi säilitamisel (8). Raualadestus maksas on suurim selle aktiivsema põletikuga osades.

Raualiia vähendamine aadrilaskmisel võib olla otsustav. Näiteks on kroonilise C-hepatiidi haigetel saadud statistiliselt tõepärane transaminaaside aktiivsuse vähenemine flebotoomia järel võrreldes kontrollrühmaga (8). Vastuseta on aga küsimus, kas flebotoomia ja raua piiramine toidus mõjutab kroonilise C-hepatiidi progresseerumist ehk kas flebotoomia väldib maksatsirroosi või hepatotsellulaarse vähi teket. Igapäevapraktikas uuritakse kõigil kroonilise C-hepatiidi haigeil seerumi ferriitiinisaldust ja transferritiinisaldust ning transferrini rauaküllastusastet.

C-viirust on seostatud **rõngasgranuloomi** (*granuloma anulare*) tekkega (9). Rõngasgranuloom on healoomuline krooniline sõlmeline punetav ringja levikuga nahapinnast kõrgem lööbega dermatoos, mis esineb tavaliselt jalgadel ja kätel.

On hästi teada, et kroonilise C-hepatiidi haigeil esineb **lame lihhen** (*lichen planus*) (10). Lame lihhen esineb neil haigeil ilma nahakahjustuseta, paiknedes ainult suuõnelimaskestal, ning põhjuseks arvatakse olevat HCV RNA olemasolu süljes. Kroonilise C-hepatiidi puhul kulgeb lame lihhen sagedamini erosiivsete muutustega suuõnes (10).

Närvisüsteemi haaratust esineb vähestel kroonilise C-hepatiidi haigeil. Sagedasimaks neuroloogiliseks nähuks on perifeerne neuropaatia, mis võib tekkida segatüüpi krüoglobulineemiaga C-hepatiidi haigeil (2, 3). Üksikjuhtudena on kirjeldatud ka kesknärvisüsteemi kahjustusi, kusjuures ei ole selge, kas kesknärvisüsteemi kahjustus on seotud krüoglobulineemiaga või otseselt C-viiruse replikatsiooniga närvikoes (11).

Lõpetuseks, kroonilise C-hepatiidi haigeil on hepatotsüüt C-viiruse peamine ründekoht ning krooniline hepatiit ja maksatsirroos on kõige sagedasemad kliinilised ilmingud. Samas võib kroonilise C-hepatiidiga kaasuda mitmeid ekstrahepatilisi manifestatsioone, mis on põhjuslikult seotud C-vii-

rusega, ning mille olemasolu peab arvestama nii kroonilise maksahaiguse diagnoosimisel, jälgimisel kui ka ravimisel. Ekstrahepaatiliste manifestatsioonide

esinemisel on neil haigevil otstarbekas kaaluda viirusevastast ravi pegüleeritud alfa-interferooni ja ribaviiriiniga (12, 13).

Kirjandus

1. Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:447–55.
2. Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metabolic Brain Disease* 2004;19:357–81.
3. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: hepatitis C virus-related extra-hepatic disease – aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:129–41.
4. Mazzaro C, Tirelli U, Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin lymphoma 10 years later. *Digestive Liver Disease* 2005;37:219–26.
5. Pal S, Sullivan DG, Kim S, et al. Productive replication of hepatitis C virus in perihepatic lymph nodes in vivo: implications of HCV lymphotropism. *Gastroenterology* 2006;130:1107–16.
6. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Arranz R, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:135–8.
7. Kõiva P, Salupere R. Porphyruria cutanea tarda ja kroonilise C-hepatiidi koosinemisest. *Eesti Arst* 2001;80:468–73.
8. Kaito M. Molecular mechanism of iron metabolism and overload in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2007;42:96–9.
9. Granel B, Serratrice J, Rey J, Bouvier C, et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with a generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:918–9.
10. Nagao Y, Sata M. Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1101–13.
11. Buccoliero R, Gambelli S, Sicurelli F, et al. Leukoencephalopathy as a rare complication of hepatitis C infection. *Neurol Sci* 2006;27:360–3.
12. Margus B, Salupere R, Prükk T, Ott K. Kroonilise C-hepatiidi ravijuhend. *Eesti Arst* 2006;85:610–3.
13. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, et al. Therapeutic management of extrahepatic manifestations with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology* 2003;42:818–28.

Summary

Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations

Hepatitis C virus infection is often associated with extrahepatic manifestations. The most clear associations are those linking chronic hepatitis C with mixed cryoglobulinemia and related glomerulonephritis and vasculitis,

as well as lichen planus and porphyria cutanea tarda. Less well-documented disorders include non-Hodgkin lymphoma, Sjögren syndrome and neurological disorders.

Riina.Salupere@kliinikum.ee