

# Hepatit C Tedavisi Sırasında Gelişen Sjögren Sendromu

## *Sjögren's Syndrome Developing During Hepatitis C Therapy*

Aysun Yalçı<sup>1</sup>, Güle Aydın<sup>2</sup>, Zeynep Bayındır<sup>3</sup>, Orhan Küçükşahin<sup>4</sup>, Serhat Birengel<sup>1</sup>, İsmail Balık<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Zübeyde Hanım Doğum ve Çocuk Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

<sup>3</sup>Kazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Kronik hepatit C, karaciğer dışı pek çok bulguyla seyreden ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Sjögren sendromuyla hepatit C virüsü enfeksiyonu arasındaki ilişki ilk olarak 1992 yılında Haddad ve arkadaşları tarafından ortaya çıkarılmıştır. Viral enfeksiyonlar uzun yıllardan beri Sjögren sendromunun potansiyel bir nedeni olarak görülmekte ve etyolojide herpesviruslar, retroviruslar gibi pek çok virus suçlanmaktadır. Farelerde yapılan deneysel modellerde de bazı viruslarla Sjögren sendromu arasında direkt bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Primer Sjögren sendromunun klinik ve histolojik bulgularının bazı kronik hepatit C hastalarında görüldüğünü gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Biz de hepatit C tedavisinin neden olduğu bir Sjögren sendromu olgusunu bildirmekteyiz. *Klimik Dergisi 2015; 28(2): 89-91.*

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit C, pegile interferon, Sjögren sendromu.

### Abstract

Chronic hepatitis C is a progressive liver disease, characterized by many extrahepatic manifestations. The relationship between Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection was revealed first in 1992 by Haddad *et al.* Viral infections have long been seen as a potential cause and many viruses like the herpesviruses, and retroviruses have been blamed in the etiology of Sjögren's syndrome. Experimental models in mice have also shown the direct relationship between certain viruses and Sjögren's syndrome. Also the clinical and histological findings of primary Sjögren's syndrome were observed in some patients with chronic hepatitis C in several studies. We report a case of Sjögren's syndrome caused by hepatitis C treatment. *Klimik Dergisi 2015; 28(2): 89-91.*

**Key Words:** Hepatitis C, peginterferon, Sjögren's syndrome.

### 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 karaciğer dışı belirti ve bulguya neden olabilmektedir (1-3).

Sjögren sendromu gözyaşı ve tükürük bezleri başta olmak üzere, tüm ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Sjögren sendromunun etyolojisinde birçok virus (özellikle herpesviruslar ve retroviruslar) suçlanmış ve viral enfeksiyonlar uzun yıllardır potansiyel bir neden olarak görülmüştür (4). Sjögren sendromunun klinik ve histolojik bulgularının bazı kronik hepatit C hastalarında

görüldüğünü gösteren pek çok çalışma da mevcuttur (5). Kronik hepatit C enfeksiyonu tanısıyla pegile interferon (PegIFN) tedavisi sonrasında Sjögren sendromu gelişimine ilişkin literatürde çok az makale bulunmaktadır. Biz de kronik hepatit C tedavisi sırasında ortaya çıkan bir Sjögren sendromu olgusunu bildirmekteyiz.

### Olgu

Elli altı yaşında kadın hasta, memede kitle tanısıyla rezeksiyon amacıyla hastaneye yattığı sırada anti-HCV pozitifliği saptanmıştı. Hastanın tetkiklerinde HCV RNA 2 595 565 kopya/ml, aspartat aminotransferaz 120 Ü/ml, alanin aminotransferaz 90 Ü/ml olarak saptandı. Karaciğer biyopsisinde Ishak hepatik aktivite indeksi derece 6 ve fibroz evre 1 olarak saptandı. Hastaya PegIFN  $\alpha$ -2a

XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (12-15 Nisan 2012, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at the XI<sup>th</sup> National Congress of Viral Hepatitis (12-15 April 2012, Antalya).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Güle Aydın, Afyonkarahisar Zübeyde Hanım Doğum ve Çocuk Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

E-posta/E-mail: gbinjune@gmail.com

(Geliş / Received: 25 Haziran / June 2015; Kabul / Accepted: 4 Temmuz / July 2015)

DOI: 10.5152/kd.2015.17



180 µg/hafta ve ribavirin 1200 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavi öncesi halsizlik dışında şikayeti olmayan hastanın, tedavinin birinci ayında HCV RNA'sı negatifleşti. Tedavinin üçüncü ayında cilt döküntüsü ve göz kuruluğu şikayetleri olan hastanın tedavisine, cilt döküntüleri nedeniyle ara verildi. Eklem ağrıları, ağız ve göz kuruluğu şikayetleri olan hastanın tedavi öncesi negatif olan anti-nükleer antikor (ANA)'na tekrar bakıldığında pozitif olarak saptandı. Cilt biyopsisinde nonspesifik inflamasyon saptanması üzerine indifferansiye bağ doku hastalığı ön tanısıyla önerilen hidroklorokrin tedavisini hasta kendi isteğiyle almadı. Cilt döküntüleri gerileyen hastanın hepatit C tedavisine tekrar başlandı. Hepatit C tedavisi 48 haftaya tamamlandı. Tedavi sırasında göz kuruluğu ve ağız kuruluğu şikayetleri artan hastada Schirmer testi, tükürük testi ve soğuk su testi yapıldı. Schirmer testinde lakrimal bez fonksiyonunun, tükürük testinde tükürük bezlerinin fonksiyonlarının azaldığı belirlendi ve soğuk su testi de pozitif olarak değerlendirildi. Tekrarlanan kan tetkiklerinde ANA ve anti-SS-A pozitif. Tükürük bezi biyopsi materyalinde fokal lenfositik infiltrasyonlar saptandı. Hastaya Sjögren sendromu tanısı kondu.

## İrdeleme

HCV tüm dünyada hepatit, siroz ve karaciğer kanserine neden olan en önemli etkenlerdendir. *Flaviviridae* ailesi içinde bulunan, zarflı tek iplikli bir RNA virusudur. Dünya genelinde yaklaşık 170-300 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (6).

Karaciğerde yol açtığı sorunlarla birlikte, bu enfeksiyonun seyri sırasında görülen yaygın immünolojik anormallikler kronik hepatit C'yi önemli bir halk sağlığı sorunu yapmaktadır. Kronik hepatit C pek çok ekstrahepatik bulguyla seyredir. Gordon (7), bu ekstrahepatik bulguların büyük çoğunluğuna HCV'nin ya otoimmünitenin bir mediyatörü olarak ya da immün kompleks formasyonu ile neden olduğunu bildirmiştir. Bu ekstrahepatik bulgulardan en sık görülenler, membranöz glomerülonefrit ve membranoproliferatif glomerülonefrit, esansiyel mikst kriyoglobülinemi, porphyria cutanea tarda, Sjögren sendromu, lichen planus, polyarteritis nodosa, idiopatik pulmoner fibroz, otoimmün tiroidit, tip 2 diabetes mellitus, Behçet hastalığı ve çeşitli otoantikör pozitiflikleridir (6). Bunlar arasında mikst kriyoglobülinemiyle HCV enfeksiyonu arasında bir neden sonuç ilişkisi olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Membranoproliferatif glomerülonefrit, HCV ile ilişkili kriyoglobülinemiyle birlikte oluşabilir (8). Karaciğerdeki HCV ile ilişkili değişiklikler iyi bilinse de karaciğer dışı bulguları aydınlatmak için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Temelde bir otoimmün ekzokrinopati olan Sjögren sendromunun başlıca semptomları ağız ve göz kuruluğu (sikka semptomları) olmakla birlikte pek çok organ ve sistemi etkileyebilir. Bu anlamda hem organ-spesifik hem de sistemik özellikleri birlikte bulundurmaktadır. Sjögren sendromu, primer ya da sekonder olabilir. Altta yatan başka bir hastalık yoksa, primer; başka bir hastalıkla birlikteyse (başlıca romatoid artrit veya sistemik lupus erythematosus) sekonder Sjögren sendromundan söz edilir (4).

Sjögren sendromuyla hepatit C arasındaki ilişki ilk olarak 1992 yılında Haddad ve arkadaşları (9) tarafından orta-

ya çıkarılmıştır. Bu yazarlar, HCV enfeksiyonu olan hastaların tükürük bezlerinde Sjögren sendromunun karakteristik histolojik değişikliklerinin görüldüğünü bildirmişlerdir. Kronik HCV enfeksiyonu olan bazı hastalarda görülen siyaloadenit, Sjögren sendromunu yansıtabilmektedir (10). Primer Sjögren sendromunun klinik ve histolojik bulgularının bazı kronik hepatit C hastalarında görüldüğünü gösteren pek çok çalışma da mevcuttur (11-13).

Kronik hepatit C'li hastalarda antiviral tedavinin amacı yaşam beklentisini uzatmak ve kalitesini düzeltmektir. Herhangi bir kontrindikasyon yoksa progresif hastalık gelişme riski bulunan tüm hastalara tedavi başlanmalıdır (3).

HCV enfeksiyonuna sekonder Sjögren sendromu gelişimini gösteren epidemiyolojik, deneysel, klinik, histolojik ve virolojik kanıtlar olmakla birlikte, bizim hastamızda hepatit C sırasında HCV RNA değerleri yüksek seyrederken Sjögren sendromu bulguları olmadığı gibi, o dönemde rutin tetkikleri sırasında bakılan ANA da negatif olarak saptanmıştır. Tedaviyle HCV RNA negatifleşmesi görüldükten sonra Sjögren sendromu bulguları ortaya çıkmıştır.

IFN-α malign hastalıklar ve kronik viral hepatitlerin tedavisinde kullanılan bir sitokindir. IFN-α'nın, doğal öldürücü (NK) hücrelerin farklılaşmasını uyarmak, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisteyi (ADCC) kuvvetlendirmek ya da NK hücrelerinin antikör üreten hücrelere dönüşümünü engellemek gibi bağışıklık sistemini düzenleyici çeşitli etkileri vardır (14). Bu nedenle IFN-α otoimmün olayları tetikleyebilir. Literatürde IFN tedavisinin otoimmüniteyi aktive ederek Sjögren sendromuna neden olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (15). Ancak aynı çalışmada ribavirin tedavisinin eklenmesinin koruyucu etkisi olduğu da bildirilmektedir. Ancak bizim olgumuzda hasta hem PegIFN tedavisi hem de ribavirin tedavisi almasına rağmen Sjögren sendromu gelişmiştir. Başka bir makalede de kronik hepatit C tedavisi için rekombinan IFN-α alan bir hastada tedavinin üçüncü ayından sonra gelişen Sjögren sendromu olgusundan bahsedilmektedir (16).

Yine yapılan çalışmalarda primer Sjögren sendromu olan hastaların tükürük bezlerinde çok sayıda IFN-α üreten hücre tespit edilmiş, bu nedenle de IFN-α'nın Sjögren sendromu gelişiminde önemli rolü olabileceği kabul edilmiştir (14). Ancak IFN-α kullanan her hastada immünolojik bozukluk gelişmez. IFN otoimmün hastalıklara yakınlığı olan hastalarda otoimmün süreçleri başlatabilir. IFN-α'yı tedavide güvenle kullanmak için bu yakınlığı tespit etmeye yönelik kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Cacoub P, Sene D, Saadoun D, Piette JC, Godeau P. Systemic vasculitis due to hepatitis C virus. *Bull Acad Natl Med.* 2006; 190(1): 123-34; discussion 135-7.
2. Cohen P, Guillemin L. Vasculites associées aux infections virales. *Presse Med.* 2004; 33(19 Pt 2): 1371-84. [CrossRef]
3. Aygen B, Keten D, Akalın H, et al. Kronik hepatit C virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu uzlaşma raporu. *Klimik Derg.* 2014; 27(Suppl. 1): 19-39. [CrossRef]

4. Igoe A, Scofield RH. Autoimmunity and infection in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2013; 25(4): 480-7. [\[CrossRef\]](#)
5. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, *et al.* Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84(2): 81-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Mohammed RH, ElMakhzangy HI, Gamal A, *et al.* Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians. *Clin Rheumatol.* 2010; 29(12): 1373-80. [\[CrossRef\]](#)
7. Gordon SC. Extrahepatic manifestations of hepatitis C. *Dig Dis.* 1996; 14(3): 157-68. [\[CrossRef\]](#)
8. Sansonno D, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, Di Stefano R, Lospaluti M, Dammacco F. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology.* 1995; 21(2): 305-12. [\[CrossRef\]](#)
9. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, *et al.* Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet.* 1992; 339(8789): 321-3. [\[CrossRef\]](#)
10. Rosenthal E, Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus.* 2015; 24(4-5): 469-82. [\[CrossRef\]](#)
11. De Vita S, Damato R, De Marchi G, Sacco S, Ferraccioli G. True primary Sjögren's syndrome in a subset of patients with hepatitis C infection: a model linking chronic infection to chronic sialadenitis. *Isr Med Assoc J.* 2002; 4(12): 1101-5.
12. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, *et al.* Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80(1): 1-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Ramos-Casals M, Jara LJ, Medina F, *et al.* Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunologic expression in 180 cases. *J Intern Med.* 2005; 257(6): 549-57. [\[CrossRef\]](#)
14. Båve U, Nordmark G, Lövgren T, *et al.* Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1185-95. [\[CrossRef\]](#)
15. Doffoël-Hantz V, Loustaud-Ratti V, Ramos-Casals M, *et al.* Évolution des syndromes de Gougerot-Sjögren associés au virus de l'hépatite C sous interféron et l'association interféron-ribavirine. *Rev Med Interne.* 2005; 26(2): 88-94. [\[CrossRef\]](#)
16. Unoki H, Moriyama A, Tabaru A, Masumoto A, Otsuki M. Development of Sjögren's syndrome during treatment with recombinant human interferon-alpha-2b for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 1996; 31(5): 723-7. [\[CrossRef\]](#)