



HCV: Klinik Bulgular ve Ekstrahepatik Tutulum



Doç. Dr. Kaya Süer

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

23.01.2016 Hatay

Sunum Planı

- Giriş
- Hepatit C Klinik Bulgular
- HCV'ye bağlı ekstrahepatik bulgular

HCV



Hepatit C virüsü

- %3 $\cong$ 180 milyon kişi
- Global prevalansı dünyada 2. en sık görülen kronik viral enfeksiyon



HCV Klinik Bulgular

- Kuluçka süresi 4-20 hafta
- Hepatit B'ye benzer
- Daha uzun süreli enfeksiyon oluşturur
- Subklinik enfeksiyonlar daha yaygındır
- Hafif semptomlu ve anikterik seyirlidir
- KCFT dalgalı iniş/çıkış
- Daha düşük düzeyde pik yapar
- Kronikleşme, nüks ve siroz daha sıktır

HCV

- Virüs, hepatotropik ve lenfotropik
- Neden olduğu hastalıklar,
 - Hepatik
 - Ekstrahepatik
- Primer hedef organı karaciğer
- Başta lenfoid doku olmak üzere diğer birçok dokuda gösterilmiş

Hepatit C ve Ekstrahepatik Bulgular

- Gerçek mekanizmalar bilinmemekle beraber bir çoğu **immun aracılıklıdır**
- Ne taraftan bakalım ?
 - HCV hastalarında ekstrahepatik bulguların sıklığı nedir?
 - Bir ekstrahepatik bulguda ne sıklıkta HCV vardır?

HCV Seyrinde

- Akut ve Kronik hepatit C
- Siroz ve HCC
- Diğer organ sistemlerinin de etkilendiği ekstra hepatik tablolar arasında öncelikli olarak mikst kriyoglobülinemi ve lenfoma

HCV'nin Diğer Hastalıklarla İlişkisi

- Renal
- Tiroid
- Oküler
- Nöropsikiyatrik
- Dermatolojik
- Romatizmal
- Kardiyovasküler
- GİS (bağırsak)
- İnsülin direnci ve tip 2 diyabet

HCV Malignite

- HCV infeksiyonunun giderek sistemik bir hastalık olarak kabul ediliyor olması fikri vücudun tüm önemli hücresel sistemlerinde
 - HCV saptanması ve çoğaltılmasının kanıtlanması ile daha da güçlendirilmiştir.
- Hepatik (hepatosellüler karsinom) ve ekstrahepatik (lenfoma, tiroid kanseri) gibi maligniteler de insan kanser virüsleri arasında HCV'nin de yer aldığı kabul edilmektedir.

HCV ve Mortalite

- HCV ye bağı olarak gelişen hepatik patolojiler nedeni ile mortalite 350.000/yıl
- Ekstrahepatik patolojiler nedeniyle kaybedilen vaka sayıları da bu rakamın üstüne eklenirse
- HCV'ye sekonder mortalite oranları daha da artmaktadır

HCV - Ekstrahepatik Mekanizma

- Kronik HCV tanısı olanların %74'ü hastalıkları boyunca en azından bir ekstrahepatik bulgu ile karşılaşmışlardır.
- HCV'nin ekstrahepatik bulgulara nasıl neden olduğu halen tam olarak anlaşılmamıştır.

HCV - Ekstrahepatik Mekanizma

- Artmış oksidatif stres yolu ve sitokinlerin salınımı ile
 - direkt ve/veya indirekt,
 - lokal veya sistemik enflamasyon ,
 - immun sistem yoluyla ve/veya metabolik düzensizliğe neden olarak sistemik semptomlara yol açabilir

HCV'ye Bağlı Ekstrahepatik Bulgular

- Yaşlılarda
- Kadın hastalarda
- KC' de artmış fibrozisi olanlarda
- Enfeksiyon yaşının fazla olduğu hastalarda daha sık görülmektedir

Reported extrahepatic disease associations with HCV infection [2–69]

Antiphospholipid syndrome	MALToma
Aplastic anemia	Membranoproliferative glomerulonephritis
Autoimmune hemolytic anemia	Membranous glomerulonephritis
Autoimmune thyroiditis	Mixed cryoglobulinemia
Chronic fatigue syndrome	Mooren corneal ulcers
Behcet's syndrome	Multiple myeloma
Carotid atherosclerosis	Non-Hodgkin's lymphoma
CRST syndrome	Neurocognitive Impairment
Dermatomyositis	Pancreatitis
Diabetes mellitus	Polyarteritis nodosa
Fibromyalgia	Polymyositis
Guillain-Barré syndrome	Porphyria cutanea tarda
Hypertrophic cardiomyopathy	Rheumatoid arthritis
Hypocholesterolemia	Sialadenitis
Idiopathic pulmonary fibrosis	Sjögren's syndrome
Idiopathic thrombocytopenia purpura	Systemic lupus erythematosus
IgA deficiency	Uveitis
Lichen planus	Waldenstrom's macroglobulinemia

HCV: Extrahepatic Manifestations

Autoimmune Phenomena

- CRST Syndrome²

Dermatologic

- Cutaneous Necrotizing Vasculitis²
- Lichen Planus¹
- Porphyria Cutanea Tarda¹

Hematologic

- Aplastic Anemia¹
- Mixed Cryoglobulinemia¹
- Non Hodgkin's B-Cell Lymphoma¹
- Thrombocytopenia¹

Endocrine

- Diabetes Mellitus²
- Hypothyroidism²



Neuromuscular

- Arthritis/Arthralgia³
- Myalgia/Weakness³
- Peripheral Neuropathy³

Neuropsychiatric

- Depression⁴

Ocular

- Corneal Ulcer²
- Uveitis²

Renal

- Glomerulonephritis¹
- Nephrotic Syndrome²

Vascular

- Necrotizing Vasculitis³
- Polyarteritis Nodosa³

CRST = Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Sclerodactyly and Telangiectasis

1. Angello V, et al *Journal of Hepatology*. 2004;40:341-352
2. Galossi A, et al. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16:65-73
3. NIH. *NIH Consens State Sci Statements* 2002; 19(3): 1-46
4. Scene D, et al. *Metab Brain Dis*. 2004;19: 357-381

HCV ile İlişisine Göre Ekstrahepatik Tutulumlar

Kesin ilişkili olduğu patogenetik ve birlikte bulunma sıklığı ile kanıtlanmış	Mikst kriyoglobulinemi B hücreli NHL
İlişkisi kontrollere göre yüksek birliktelik oranları ile tanımlanmış	Tip 2 Diabet, insülin rezistansı; Porfiria kutenea tarda;Liken planus; Sicca sendromu; Otoantikör üretimi (ASMA, R, kriyoglobulinler, ANA, Antikardiolipin, antitiroid antikör); Glomerulonefrit, renal yetmezlik ; Yorgunluk, kognitif bozukluk, depresyon; Kardiyovasküler hastalıklar; Artralji, miyalji; Monoklonal gammopatiler; İmmun trombositopeni
İlişkisi olması muhtemel	Poliarterit; Pruritis; Fibromyalji Kronik radikulonöropati; Alveolit, pulmoner fibrozis
Anekdotall gözlem ilişkili bulgu veya hastalık	Psöriazis; Polimiyozi; Dermatomiyozi; Poliarteritis nodoza Eritema nodozum; Mooren corneal ülser
Antiviral tedavide kullanılan ilaçlarla ilişkili	İnterferon: Hipo-Hipertroidi; Sarkoidoz; Liken planus; Vaskülit (deri) ; Periferik nöropati

Table 3. Prevalence of clinical and biological extrahepatic manifestations in HCV positive patients (decreasing order).

	%	95% CI
A. Clinical extrahepatic manifestation (tested in 1614 patients)		
Fatigue	53	51–56
Arthralgia	23	21–26
Paresthesia	17	15–19
Myalgia	15	14–17
Pruritus	15	13–17
Sicca syndrome	11	10–13
Arterial hypertension	10	8–11
Diabetes	7	5–8
Raynaud's phenomenon	3.5	2.6–4.5
Abnormal thyroid function	3.4	2.0–4.0
Psoriasis	3	2–4
At least one clinical manifestation	74	72–77
B. Biological extrahepatic manifestation (total tested)		
Cryoglobulin (1083)	40	37–43
Anti-nuclear antibodies (874)	10	8–12
Low thyroxin (661)	10	8–13
Anti-smooth muscle antibodies (873)	7	5–9
Anti-microsomal thyroid antibodies (451)	5	3–8
Elevated creatininaemia (1614)	3	2–4

Adapted from Cacoub et al.⁵⁹

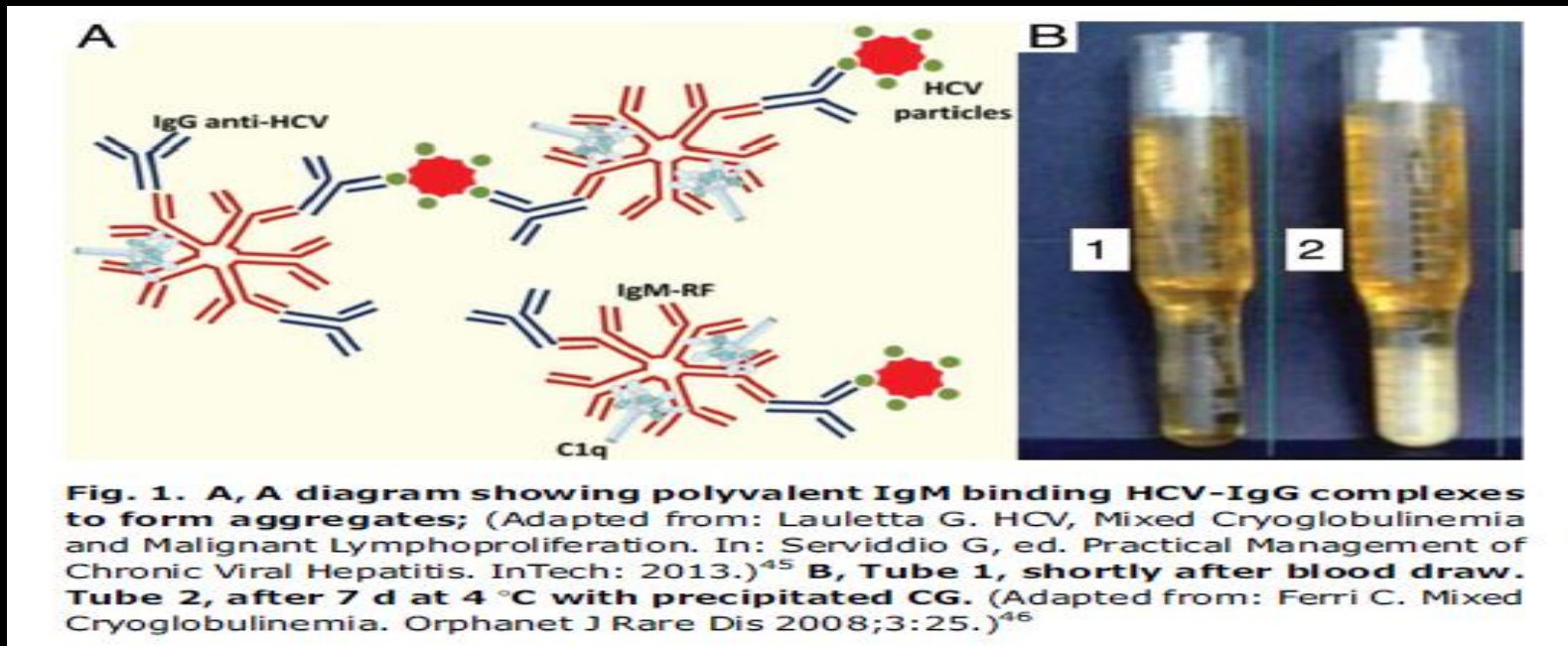
The following extrahepatic manifestations were present in less than 2% of patients: purpura 1.5%, vasculitis 1%, lichen planus 1%, porphyria cutanea tarda 0.2%, anti-thyroglobulin antibody 2%, anti-liver–kidney microsomal antibody 2%, anti-mitochondrial antibody 1%, elevated thyroid stimulating hormone 1%, low thyroid stimulating hormone 1%, elevated thyroxin 1%.

Ekstrahepatik Bulgular

- Tiroid Ca
- Behçet Hastalığı
- Kronik ürtiker
- Kronik kaşıntı
- Kaposi psödo sarkomu
- Vitiligo
- Erektile disfonksiyon
- Nekrolitik akral eritem

Mikst Kryoglobulinemi

- Kryoglobulinemi hasta serumunun 4°C' de tutulması ile presipite olan proteinlerin 37° C' de çözülmesi ile tespit edilebilir



- Casato M, Mecucci C, Agnello V, et al. Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C
- virus infection in a patient with partial trisomy 3 Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. Blood 2002

Mikst kryoglobulinemi

- HCV ile beraber görülen mikst kryoglobulinemi küçük ve orta ölçekli damar duvarlarında immunkompleks birikimi gelişen lenfoproliferatif bir patolojidir

Mikst kryoglobulinemi

- İmmunkompleks birikimi ciltte özellikle alt ekstremiteler, eklemler, periferik sinirler ve böbreklerde görülür.
- Hastalığın klinik seyri oldukça değişken
 - Artralji, purpura gibi hafif semptomlardan, yaygın vaskülit ve glomerulonefrit gibi hayatı tehdit eden semptomlara kadar geniş bir yelpazeye sahip

Mikst Kryoglobulinemi

- Cilt en sık tutulan organdır ve ana semptom palpabl purpuradır, Raynaud fenomeni, akrosiyanoz ve kronik kutaneöz ülserler de görülebilir.

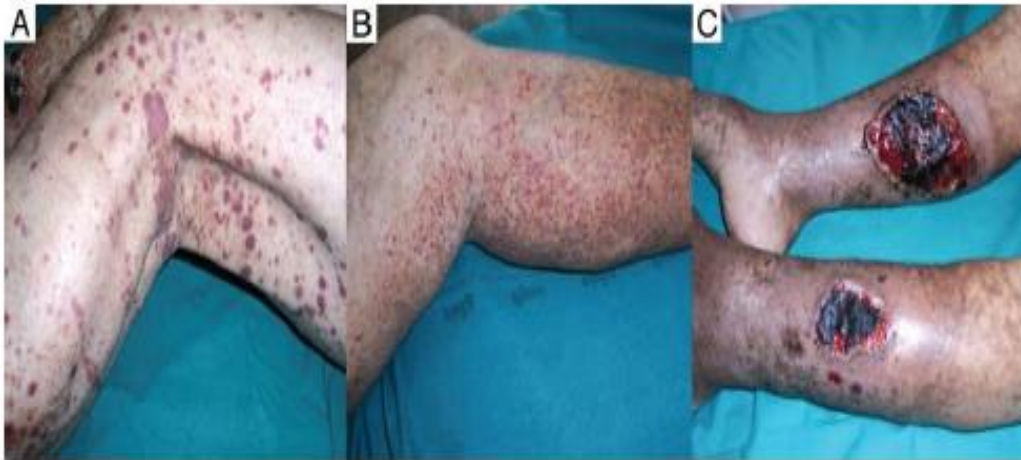


Fig. 2. A, Cutaneous palpable purpura; B, Complex confluent purpura; C, Ulcerations of skin due to cryoglobulinemic purpura.⁴⁵



- Casato M, Mecucci C, Agnello V, et al. Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C
- virus infection in a patient with partial trisomy 3 Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. Blood 2002

Mikst Kryoglobulinemi

- Nörolojik bulgular duyusal aksanopati gibi hafif veya motor polinöropati gibi ağır bulgular gösterir
- Renal tutulum subendotelyal yerleşen immunkompleksler nedeni ile akut veya kronik seyirli olabilir
 - Hastalarda proteinüri, hematüri ve değişik derecede renal yetmezlik saptanır

Mikst Kryoglobulinemi

- Kronik HCV infeksiyonunda, RF aktivitesi gösteren poliklonal IgG ve mono veya poliklonal IgM'den oluşan tip 2 veya 3 mikst kryoglobulinler ile karakterizedir.

Mikst Kryoglobulinemi

- HCV infeksiyonu sırasında görülebilen mikst kryoglobulinlerde kötü prognoz işareti 60 yaş üstü ve renal yetmezlik olan vakardadır

Mikst Kryoglobulinemi

- 1972-2001 yılları arasında HCV ve Mikst kryogloblunemili 231 olgunun takip edildiği bir çalışmada
- 79/97 olgunun ölüm nedenleri ;
 - nefropati (% 33), maligniteler (% 23), karaciğer tutulumu (% 13), yaygın vaskülit (% 13)

Lenfoma ve HCV pozitifliği ile beraber giden olgularda uygulanan antiviral tedavi

- HCV'nin kalıcı viral yanıtının lenfomanın gerilemesine
- HCV'nin relapsının ise lenfomanın rekürrensine neden olduğu görülmüştür

Artralji /Myalji

- Artralji, HCV ile infekte hastaların % 40-80'inde bildirilmiştir
 - Eklem ağrıları
 - Bilateral,
 - Simetrik
 - Deformasyon göstermeyen
 - Sıklıkla diz ve elleri
 - Nadiren dirsek ve ayak bilekleri
- MC ile ilgili olmayan HCV artriti, daha az yaygın (% 10'dan daha az)

Cacoub P, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. 2000.

- Hepatit C'ye bağlı gelişen ekstrahepatik bulgular her zaman karaciğer hastalığı bulguları ile beraber görülmez
- İlk bulgular karaciğer bulgularından önce de saptanabilir
- Bu nedenle dikkatli yapılan sistemik muayene ile HCV tanısının daha erken konulabilmesi mümkün olabilir

