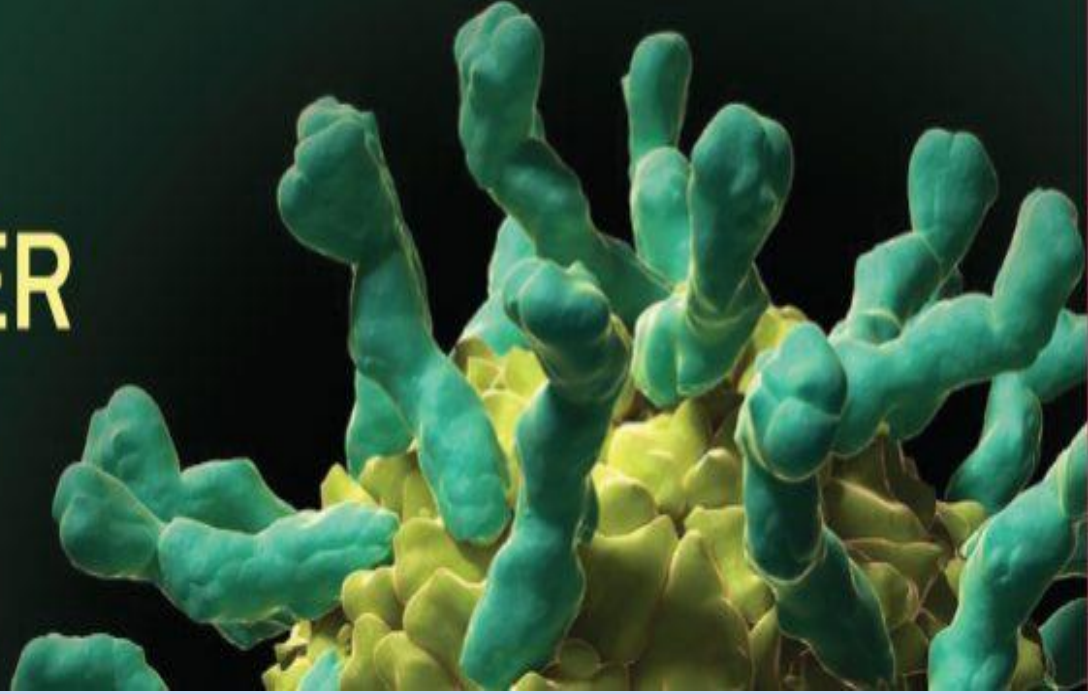


KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2017

TEMEL BİLGİLER

19-22 OCAK 2017

Sheraton Bursa Hotel / Bursa



Dr . Suat Ali Doğan

Adana/Ceyhan Devlet Hastanesi



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 (AST) 120 U/ml,
- Alanin aminotransferaz (ALT) 90 U/ml olarak saptandı.
- Karaciğer biyopsisinde Ishak Hepatik Aktivite İndeksi (HAI) derece 6 ve fibrozis evre 1 olarak saptandı.
- Hastaya PegIFN α -2a 180 μ g/hafta ve ribavirin 1200 mg/gun 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 antikoru (ANA)'na tekrar bakıldığında pozitif olarak saptandı.
- Cilt biyopsisinde nonspesifik inflamasyon saptanması üzerine indifferansiye bağ doku hastalığı ön tanısıyla önerilen hidroksiklorokin tedavisini hasta kendi isteğiyle almadı.
- Cilt döküntüleri gerileyen hastanın hepatit C tedavisine tekrar başlandı.
- Hepatit C tedavisi 48 haftaya tamamlandı
- Tedavi sonu HCV-RNA negatif olarak saptandı.



- 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 değeriendirildi.
- Tekrarlanan kan tetkiklerinde ANA ve anti-SS-A pozitif. Tükürük bezi biyopsi materyalinde fokal lenfositik infiltrasyonlar saptandı.
- Hastaya Sjogren sendromu tanısı kondu

Hepatit C İnfeksiyonunda Karaciğer Dışı Bulgular ve Karaciğer Dışı Tutulumlar

- Hepatit C virüsü, akut ve kronik viral hepatit kliniğinin yanı sıra vücudun birçok organını tutan değişik klinik tablolara neden olan bir RNA virüsüdür.
- Virüsün, immünolojik yanıtı reaktif etmesi, karaciğer dışı hücrelerde bulunmasıyla birçok karaciğer dışı bulgularla izlenmesine neden olmaktadır.

HCV enfeksiyonuna bağlı ekstrahepatik bulguların görülme sıklığı ile ilişkili risk faktörleri

- İleri yař
- Kadın cinsiyet
- Karacięerdeki fibrozis evresinin yüksek olması
- Enfeksiyon yaşının fazla olması

HCV İnfeksiyonu İlişkili Karaciğer Dışı Bulguların Kanıt Gücüne Göre Sınıflandırılması

HCV ile ilişki derecesi	İlişkili bulgu veya hastalık
A- Kesin ilişkili olduğu patogenetik ve birlikte bulunma sıklığı ile kanıtlanmış	Mikst kriyoglobulinemi
B- İlişkisi kontrollere göre yüksek birliktelik oranları ile tanımlanmış	B hücreli NHL Monoklonal gammopati Porfiris kutanea tarda Liken planus
C- İlişkisi doğrulanmış ve tanımlanmış	Otoimmün tiroidit Tiroid kanseri Sicca sendromu Alveolit, pulmoner fibrozis Diabetes mellitus Aortik ateroskleroz Non-kriyoglobulinemik nefropati
D- Anekdotik gözlem	Psöriazis Periferik/merkezi nöropati Kronik poliartrit Romatoid artrit Poliartiritis nodoza Behçet Hastalığı Poli/Dermato miyozit Fibromyalji Kronik ürtiker Kronik kaşıntı Kaposi psödo sarkomu Vitiligo Kardiyomiyopati Mooren korneal ülser Eretil disfonksiyon Nekrolitik akral eritem



Kronik Hepatit C'de Karaciğer Dışı Tutulumlar

Hematolojik hastalıklar	Esansiyel mikst kriyoglobulinemi Monoklonal gammapatiler Lenfoma
Otoimmün hastalıklar	Subklinik otoantikör oluşumu Tiroid hastalıkları Sialadenit Otoimmün trombositopenik purpura Myastenia Gravis Sarkoidoz
Dermatolojik hastalıklar	Porfiriya kutanea tarda Lökositoklastik vaskulit Liken planus Nekrolitik akral eritem
Böbrek hastalıkları	Membranoproliferatif glomerülonefrit Membranöz glomerülonefrit
Göz hastalıkları	Kuru göz Korneal ülserler Üveit, sklerit, sikka, sjögren gibi
Kas iskelet sistemi	Osteosklerozis Artrit
Diğer	Dişabet Miyokardit, Kardiyomiyopati

Mikst Kriyoglobulinemi

Hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonunun en sık görülen karaciğer dışı bulgusu mikst kriyoglobülinemidir. Mikst kriyoglobulinemi (MK) immün kompleks oluşumu ile karakterizedir. Kronik HCV infeksiyonlu hastaların %36-54'ünde görülmektedir.

Dolaşan immün komplekslerin küçük damarlarda depolanmasına bağlı oluşan ve esas olarak cilt, periferik sinirler, böbrekler ve tükürük bezleri gibi organ tutulumlarıyla, daha nadiren yaygın vaskülit ve lenfomayla karakterize sistemik vaskülitir. HCV ile MK arasındaki güçlü bağlantı çeşitli serolojik ve moleküler çalışmalarla doğrulanmıştır.

Küçük-orta çaplı arteriyollerin damar duvarlarına birikimle karakterize olan bu durum, purpura, artralji ve kuvvetsizlik şeklinde kliniğe yansır. Sistemik vaskülit, glomerülonefrit ve nöropatiler gelişebilir.

Soğukta presipite olan bu immün kompleksler romatoid faktör (RF), HCV-RNA, anti-HCV ve komplemanlardan oluşurlar. Kriyoglobulinemi pozitif HCV infeksiyonlu hastalarda fibroza ilerleme daha hızlıdır .

Pawlotsky JM, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. Ann Intern Med. 1995

Lunel F, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. Gastroenterology. 1994

Misiani R, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. Ann Intern Med 1992

Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N Engl J Med. 1992



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

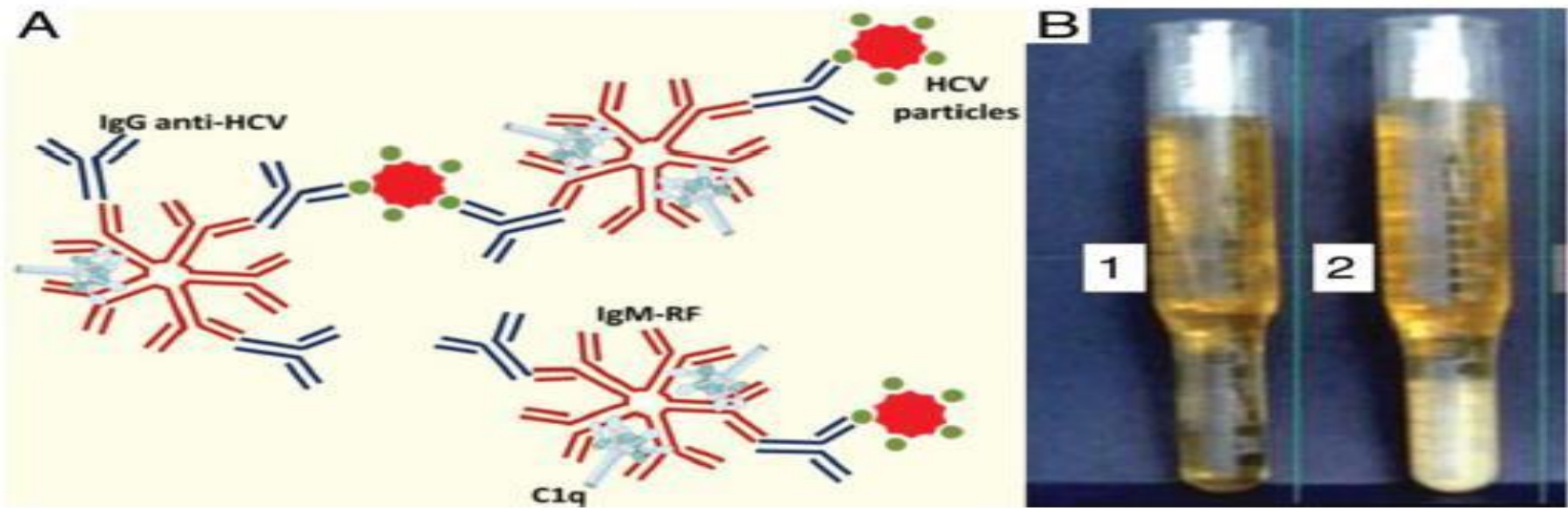


Fig. 1. A, A diagram showing polyvalent IgM binding HCV-IgG complexes to form aggregates; (Adapted from: Lauletta G. HCV, Mixed Cryoglobulinemia and Malignant Lymphoproliferation. In: Serviddio G, ed. Practical Management of Chronic Viral Hepatitis. InTech: 2013.)⁴⁵ B, Tube 1, shortly after blood draw. Tube 2, after 7 d at 4 °C with precipitated CG. (Adapted from: Ferri C. Mixed Cryoglobulinemia. Orphanet J Rare Dis 2008;3:25.)⁴⁶

Mikst Kriyoglobulinemi

Kronik HCV infeksiyonu olan hastalarda kriyoglobulin oluşumu %19-50 arasında değişmektedir. Hastaların çoğunda düşük seviyededirler, çoğunlukla semptom görülmez, ancak MK olgularının %10-30'unda aşikar MK sendromu (MKS) görülür.

MKS'nin en sık semptomları halsizlik, artraljiler ve purpuradır. Cilt bulguları ilk bulgudur ve hemen her vakada görülür. Epizodik vasküler purpura en sık görülen cilt tutulum formudur. Artralji vakaların %72'sinde vardır.

Raynaud fenomeni, sicca sendromu, periferik nöropati, renal tutulum, akciğer bulguları, ateş ve sitopeniler MKS ile görülebilir.

HLA B-8, DR-3 pozitif bulunanlarda HCV ilişkili mikst kriyoglobulinemiye duyarlılık artmıştır. Kalıcı virolojik yanıtla dolaşan immün kompleks düzeyinde azalma ve mikst kriyoglobülinemin klinik semptomlarında iyileşme sağlanmıştır.

İlerleyici renal yetmezlik, şiddetli vaskülit ve/veya ileleyici nöropati gibi akut şiddetli hastalığı olan hastalarda plazmaferez ve kriyofiltrasyon ile immünkomplekslerin dolaşımdan uzaklaştırılması amaçlanır.





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



Halsizlik ve Fibromiyalji

Halsizlik, KHC infeksiyonlu hastaların %53'ünde saptanmaktadır ve bunların %17'sinde şiddetli seyreder. Vakaların %19'unda fibromiyalji vardır .

Artralji KHC'li hastaların yaklaşık % 20'sinde görülmektedir. Artrit ise kriyoglobülinemik hastalarda ama bunların %5'inden azında rastlanılan bir bulgudur .

Poynard T, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2002

Merle P, Trepo C. Treatment of extrahepatic diseases caused by hepatitis B and hepatitis C viruses.

Lenfoma

HCV infeksiyonu B hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL) ile ilişkili bulunmuştur .

Etyopatogenezinde ki rolü tam olarak gösterilememiştir. Nedeni HCV ile infekte hastalarda immün sistemin kronik stimülasyonu olabilir.

Mikst kriyoglobülinemi B hücrelerinin klonal çoğalması ile karakterizedir. Klonal çoğalma düşük veya yüksek dereceli lenfomaya ilerleyebilir. HCV ilişkili mikst kriyoglobülinemik hastalarda Bcl-2 gen ekspresyonunda artış rol oynayabilir.

HCV ile ilişkili lenfoid malignansiler MK seyri sırasında veya MK dışı idiyopatik olarak ortaya çıkabilir. Uzun süreli enfeksiyonu olan hastaların %8-10'unda lenfoma görülür.

Genel topluma göre MK'li hastalarda NHL riski 35 kat fazladır .



Porfiri Kutena Tarda

- Bu bir dermatolojik bir tablodur ve karaciğerde üroporfirinojen dekarboksilaz enzim aktivitesinde azalma vardır. Fotosensitivite, fragil deri ve hemorajik de olabilen vezikül-bül formasyonu görülebilir.
- HCV infeksiyonunda %8-75 oranında bildirilmiştir. Porfirili hastaların çoğunda hemokromatozistekine benzer şekilde demir birikimi olmaktadır. Plazma demir ve ferritin düzeyleri yükselir.
- Porfiri kutena tardalı hastaların %73'ünde HFE gen mutasyonları saptanmıştır. Tedavide flebetominin ve daha sonra interferon (IFN) tedavisinin etkili olduğu öne sürülmüştür.

Lambrech tRW, Bonkovsky HL. Hemochromatosis and porphyria. Semin Gastrointest Dis. 2002

Bonkovsky HL, et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. Hepatology 1998

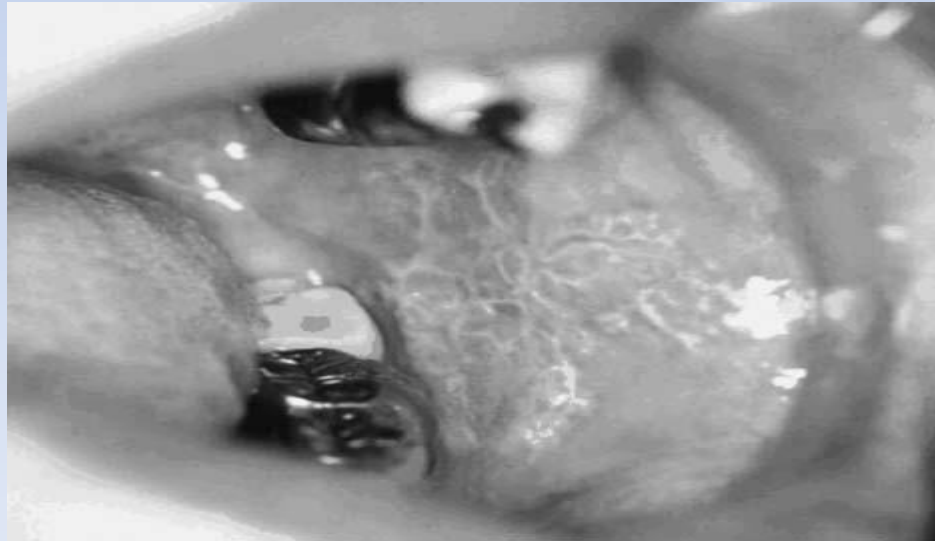
Liken Planus

- Deri ve mukozalardaki kaşıntılı erüpsiyonlardır. Dermis üst bölgesinde lenfositik infiltrasyonlar vardır. Liken planusu bulunanların %10-40'ında HCV infeksiyonu vardır.
- Deri lezyonlarında HCV spesifik CD4(+) ve CD8(+) lenfositler bulunur.



Pilli M, et al. Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. Hepatology. 2002





Otoimmün Sitopeni

- Trombositopeni HCV ile infekte hastalarda sıktır. Otoimmün hemolitik anemi ve immünotrombositopenik purpura ile ilişkili bulunmuştur.
- Trombosit membran proteinlerine karşı antikor gelişimi vardır.
- Periferik kanda büyük trombositler, kemik iliğinde de normal ve artmış megakaryositler bulunur.
- Tedavide steroidler etkilidir, fakat HCV enfeksiyonunu ağırlaştırabilir

Nakajima H, et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with hepatitis virus infection. Hepatogastroenterology. 2005

Ramos-Casals M, et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of 35 cases. Medicine (Baltimore). 2003



Glomerülonefrit

- HCV infeksiyonunda renal tutulum sık görülür. Membranoproliferatif GN (MPGN) en siktir. HCV ilişkili GN'lerin %85'i membranoproliferatif, %10'u membranöz, %5'i de mezengioproliferatif tiptedir. Kriyoglobulinemi ile birlikte olabilir.
- Mikst kriyoglobülinemik hastaların yaklaşık %50'sinde renal hastalık bulunur. Bu hastalarda palpe edilebilir purpura, artralji, nöropati, mezenterik vaskülite sekonder abdominal ağrı da olabilir. Bu semptomlar renal hastalık saptanmadan öncede bulunabilir.
- Orta dereceli renal yetmezlikle birlikte mikroskopik hematüri ve proteinüri en sık rastlanılan klinik bulgulardır.
- HCV ilişkili MPGN patogenevizinden dolaşımdaki HCV ve anti-HCV içeren immünkomplekslerin glomerüllerde birikimi sorumludur.
- MK'de renal tutulumun varlığı kötü prognozu gösterir. En sık görülen laboratuvar bulguları serum mikst kriyoglobulinlerinin varlığı, yüksek RF ve düşük C4 değerleridir.

Tiroidit

- En sık görülen HCV ilişkili tiroid hastalığı, anti-tiroid peroksidaz antikor pozitifliğidir. Kronik HCV hastalarının özellikle MK'si olanların %2-9'unda subklinik hipotiroidizm saptanır.
- Hastaların ancak %2-5'inde tiroid disfonksiyonu gelişir.
- İFN-alfa tedavisi HCV 'li hastalarda tiroid disfonksiyonu tetikleyebilir ve/veya alevlendirebilir.
- Bu durum genellikle tedavinin başlangıcından itibaren ilk üç ay içinde görülür ve hipertiroidizm gelişen ciddi vakalarda tedaviyi kesmek gerekebilir.
- Düşük titrede otoantikor varlığında ise tedavi devam ettirilmelidir.

Tran A., et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. Hepatology. 1993

Mazziotti G, et al. J Endocrinol Invest. 2002 ;27:624-30.



Sialaadenit ve Sicca sendromu

- Tükürük bezlerinde lenfositik hücre infiltrasyonu ile karakterize, otoimmün bir bozukluktur. HCV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur .
- Sjörger sendromu sialaadenite benzer özellikler taşır. Lenfositik prekapillerit vardır. Anti-SSA ve anti-SSB antikorları genellikle negatiftir.
- HCV enfeksiyonlu hastaların bir kısmında sadece sicca sendromunun semptomları olan kserostomi ve kseroftalmi bulunabilir .
- Sicca sendromu tükürük ve gözyaşı bezlerinin tutulmasıyla oluşan ağız ve göz kuruluğudur, Sjörger sendromuna benzer, otoantikorların yokluğu ile ayrılır .

Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease--aetiopathogenesis and management.

Aliment Pharmacol Ther. 2004

Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. Clin Liver Dis. 2008

Haddad J, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet. 1992



Diabetes Mellitus

- Çeşitli çalışmalarda kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda tip 2 Diabetes Mellitusun (DM) prevalansının yüksek olduğu saptanmıştır.
- Tip 2 DM görülmesinin insülin direnciyle birlikte olduğu ve virüsün indüklediği metabolik sendromun bir parçası olduğu düşünülmektedir.

Antonelli A, et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005
Noto H, Raskin P. Hepatitis C infection and diabetes. J Diabetes Complications. 2006

Nörolojik Bozukluklar

- HCV ile enfekte hastalarda halsizlik, isteksizlik, hafıza ve algılama bozuklukları gibi şikayetler sık görülmektedir.
- HCV enfeksiyonu beyin fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. HCV ile enfekte hastalarda kriyoglobülinemiye sekonder periferik nöropati de oldukça sık görülen bir nörolojik bozukluktur.



Merle P, Trepo C. Treatment of extrahepatic diseases caused by hepatitis B and hepatitis C viruses. In viral hepatitis. Blacwell Publishing, Third edition, UK 2005
Heckmann JG, et al. Neundorfer B. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. J Neurol. 1999

Öneriler

- Ekstrahepatik bulguları olan KHC olgularının tedavisi ve izlemi, ilgili uzmanlık dalıyla birlikte planlanmalıdır.
- Tedavide primer amacın virolojik yanıtı elde etmek olduğu bilinmelidir.
- Mikst kriyoglobülinemi olgularında KHC tedavi süresinin 72 haftaya uzatılması düşünülmelidir.
- Kriyoglobülinleri azaltmak için tedavi seçeneklerinin serin PI'lerin kullanımının yanı sıra, plazmaferez, steroid, siklofosfamid, kolşisin vb. immünosüpresif ajanlar ve rituksimab olduğu bilinmelidir.

