

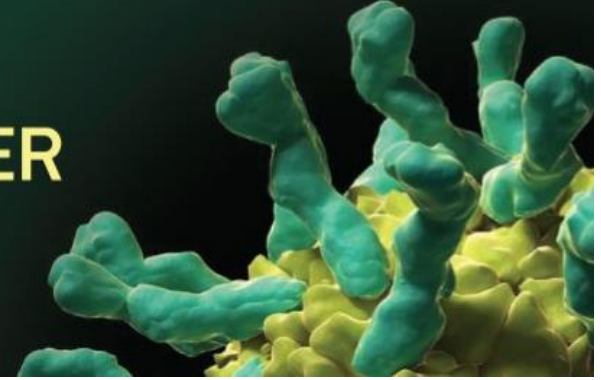


**KOÇ
ÜNİVERSİTESİ
HASTANESİ**

KLİNİK HEPATİT AKADEMİSİ 2017

TEMEL BİLGİLER

19-22 OCAK 2017
Sheraton Bursa Hotel / Bursa



HEPATİT C VİRUSU

Klinik ve Karaciğer Dışı Bulgular

Dr. Süda TEKİN

KUH Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

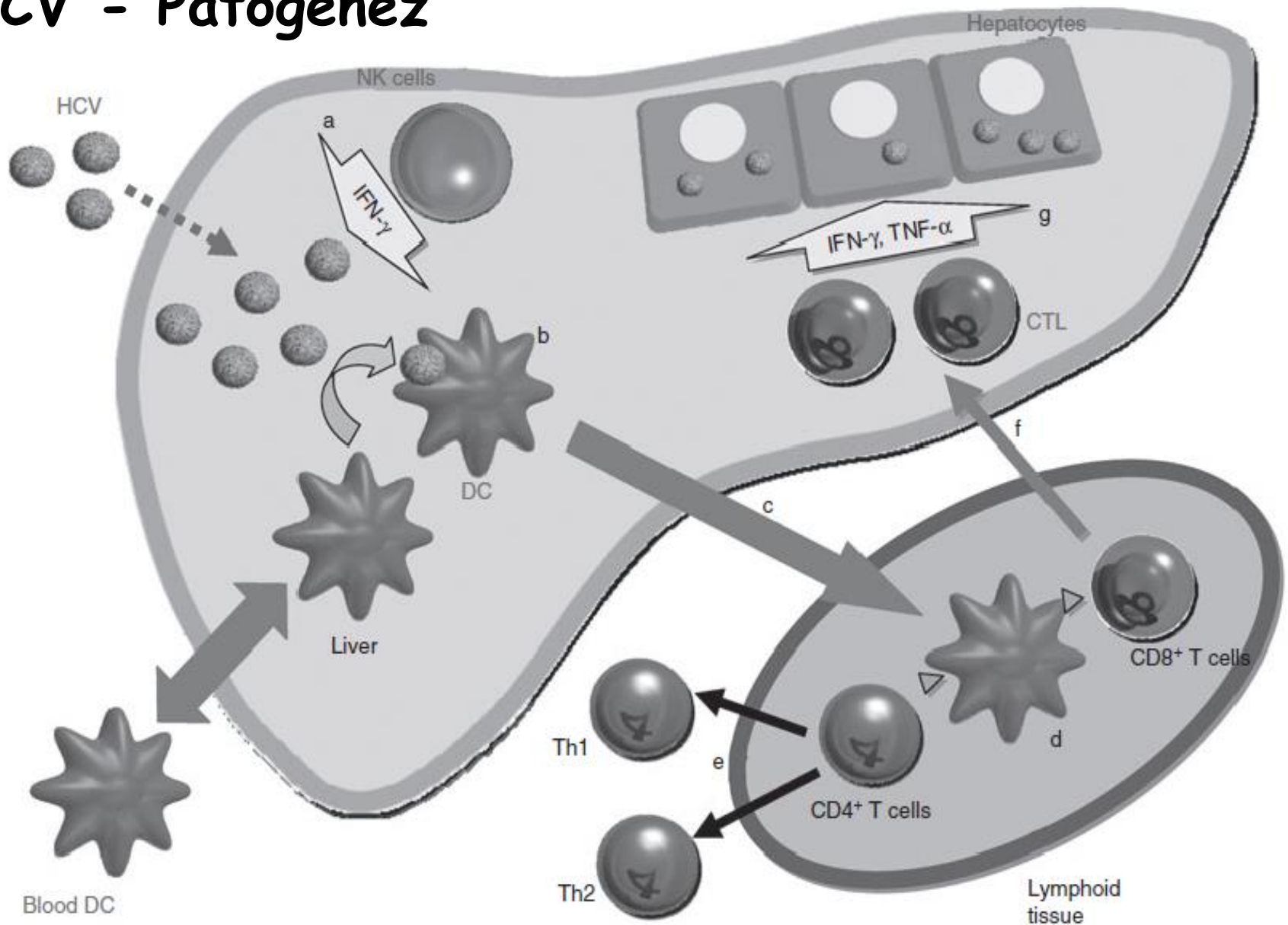


Sunum içeriđi

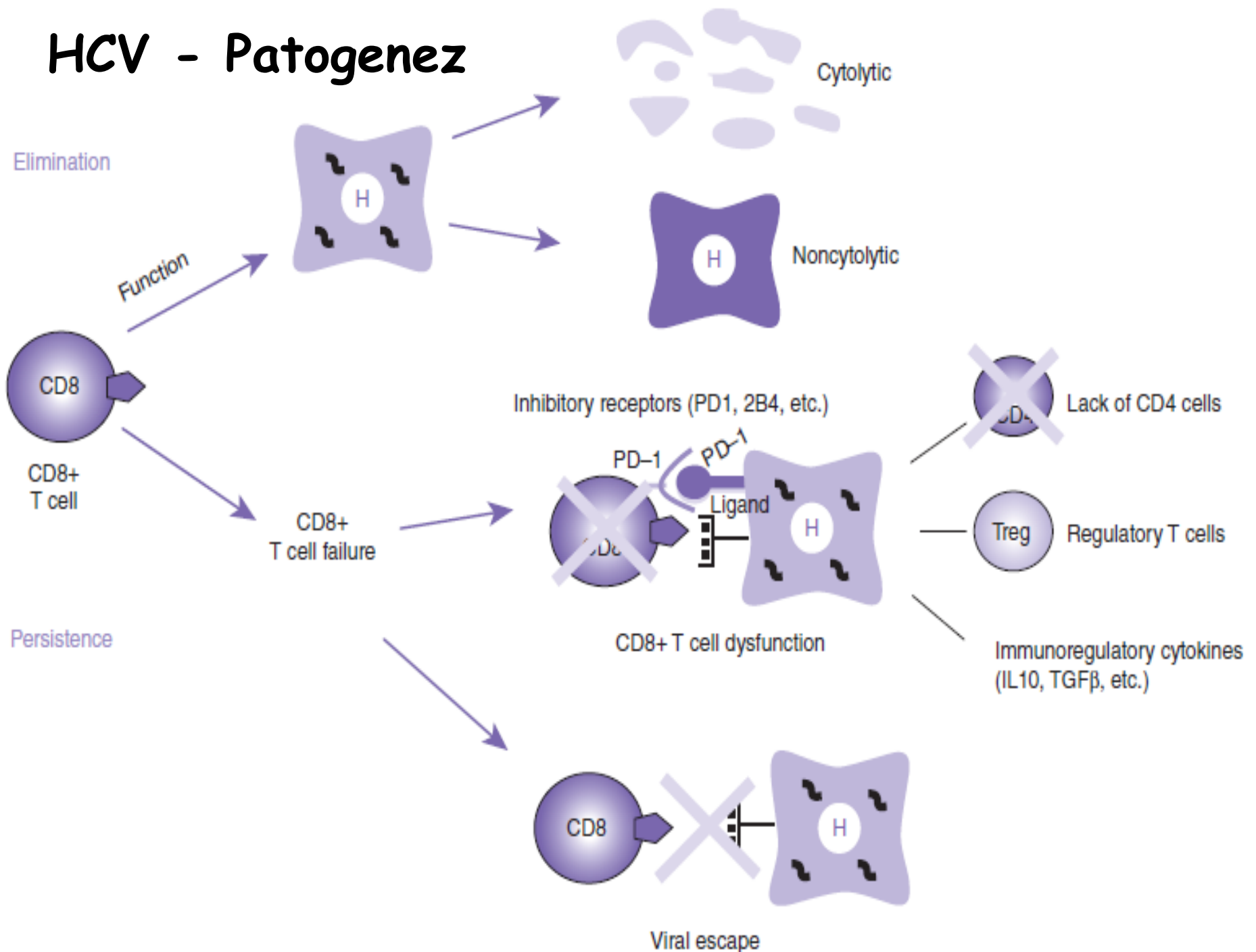
- HCV infeksiyonu
- Klinik
- Karaciğer dışı tutulum
- Yönetim



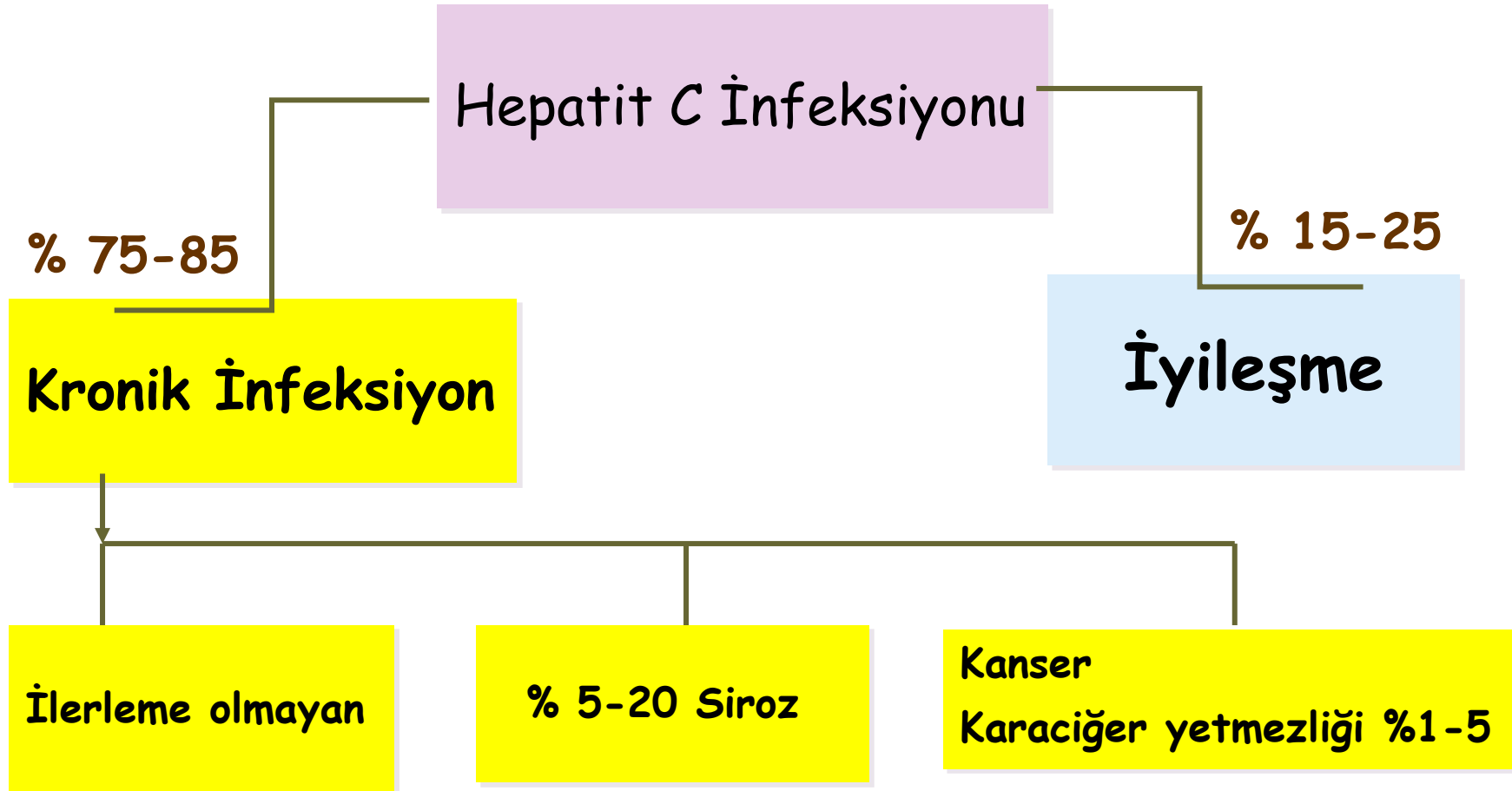
HCV - Patogenese

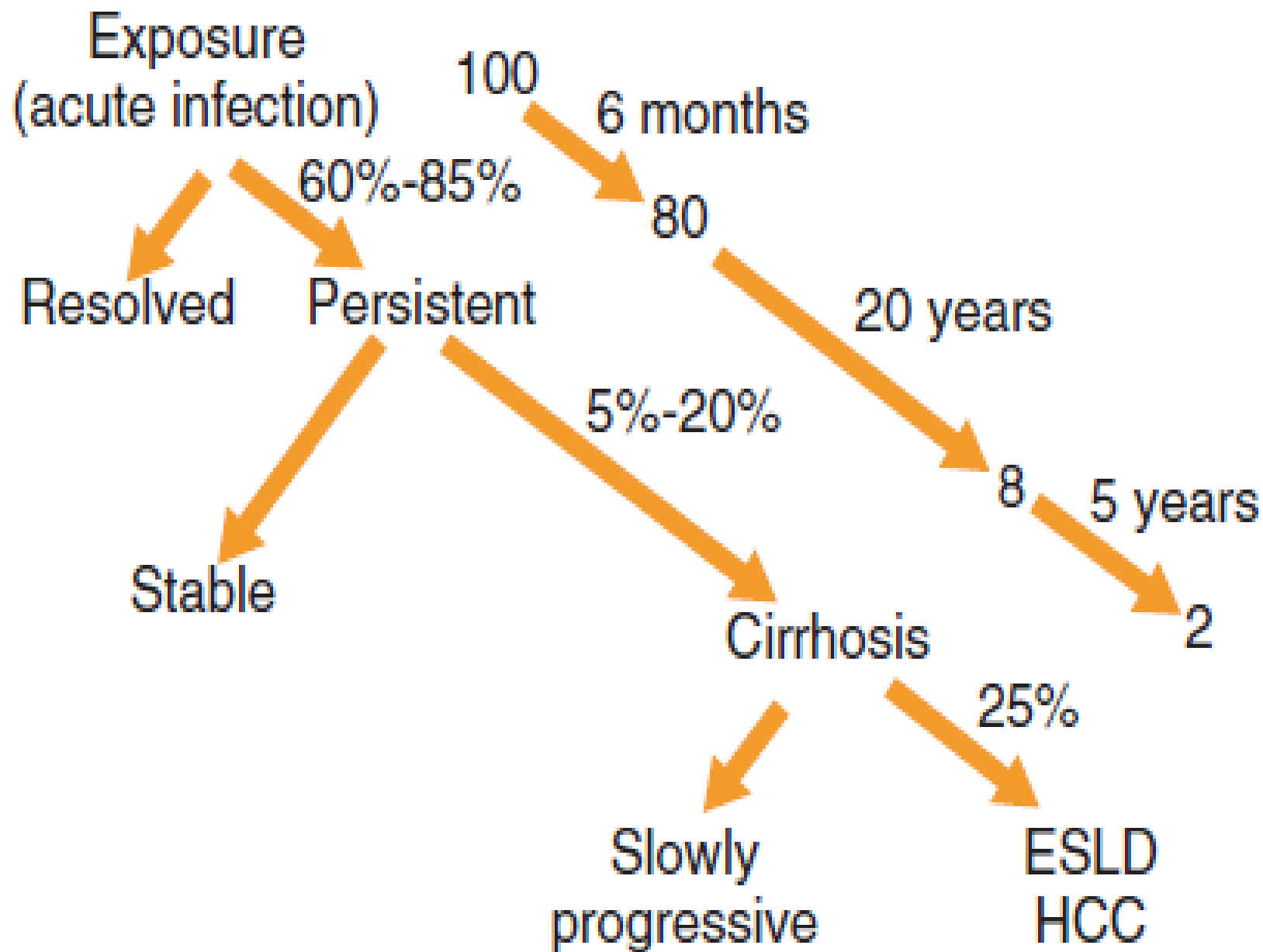


HCV - Patogeneze

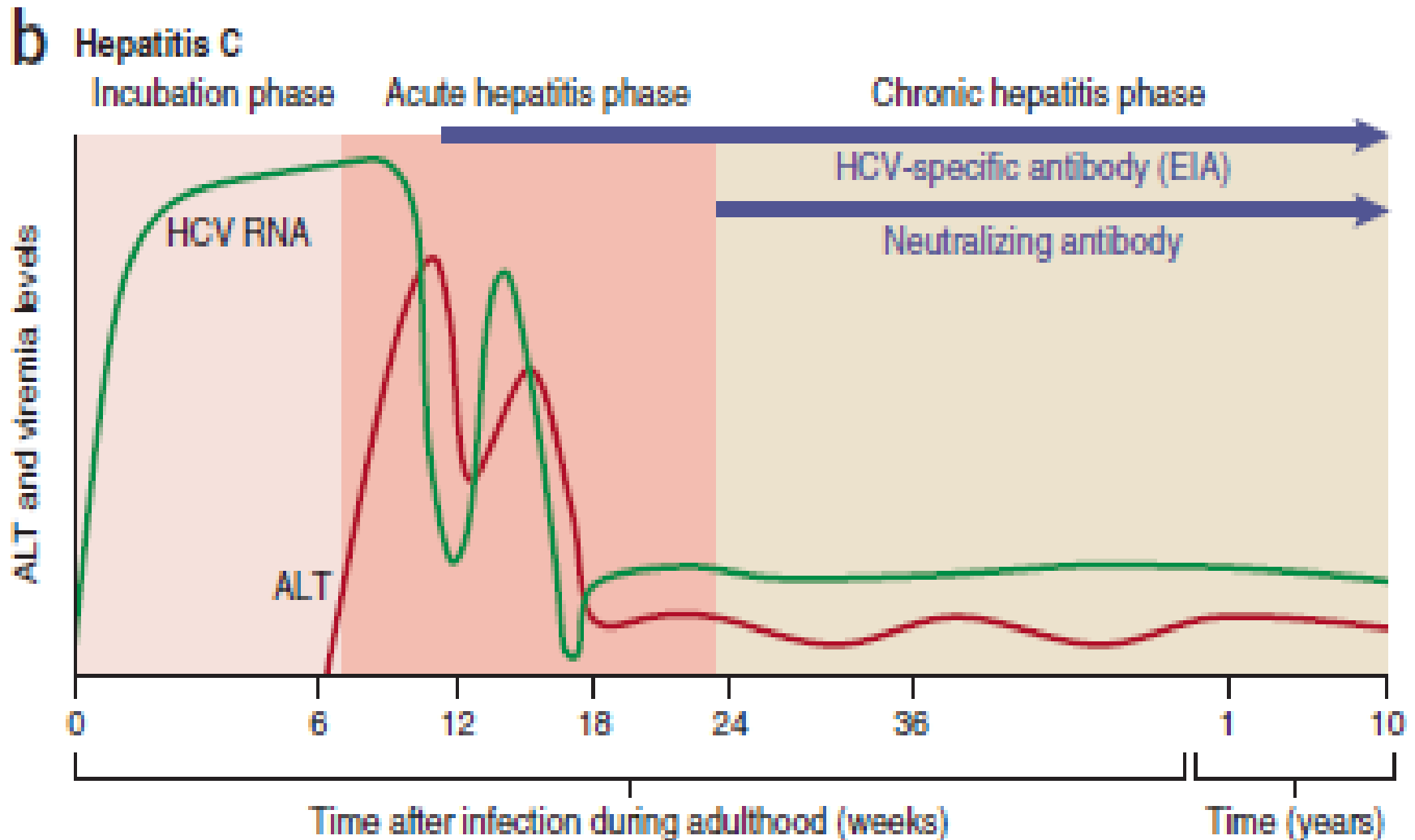


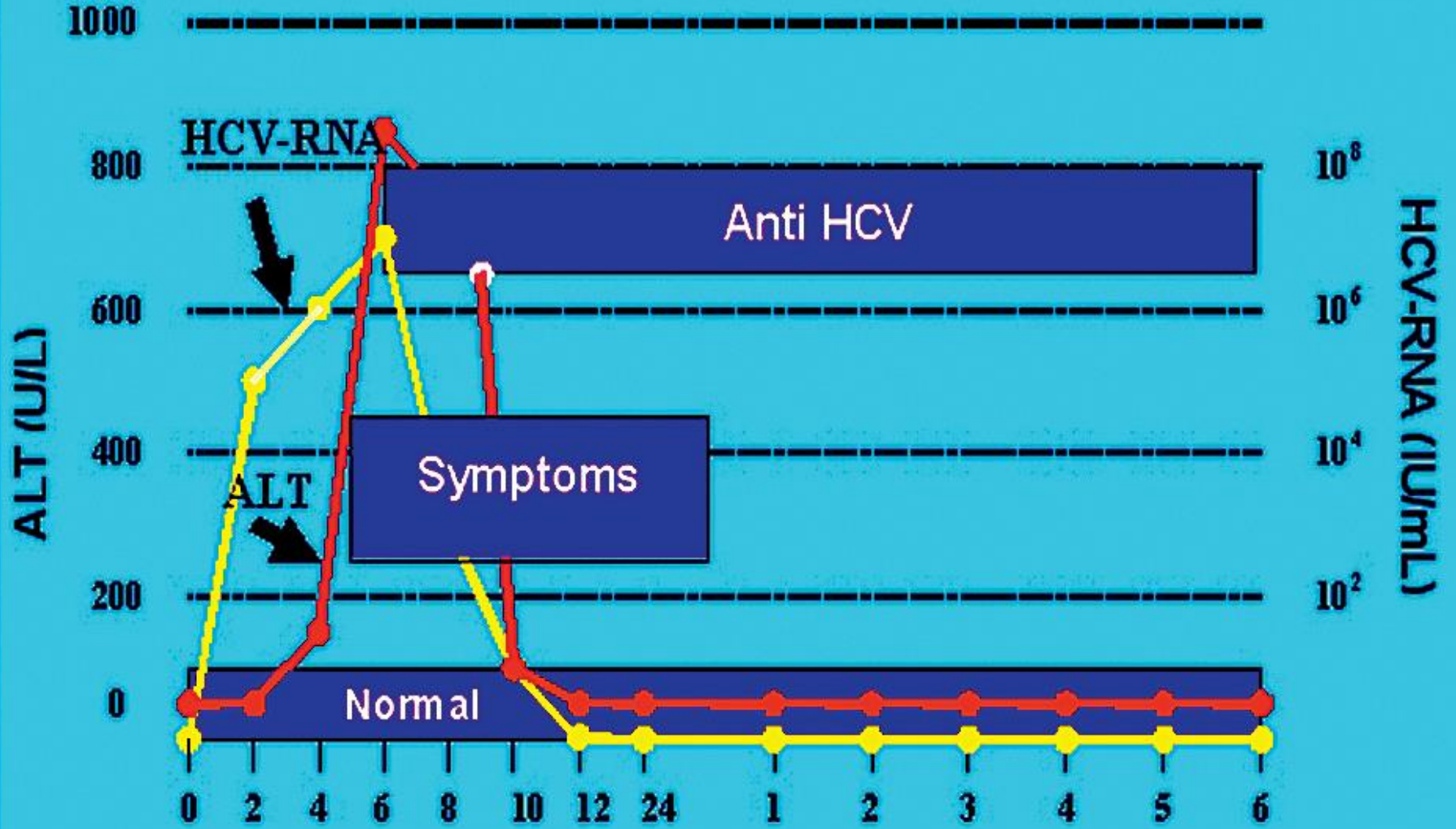
Hepatit C İnfeksiyonunun Doğal Seyri



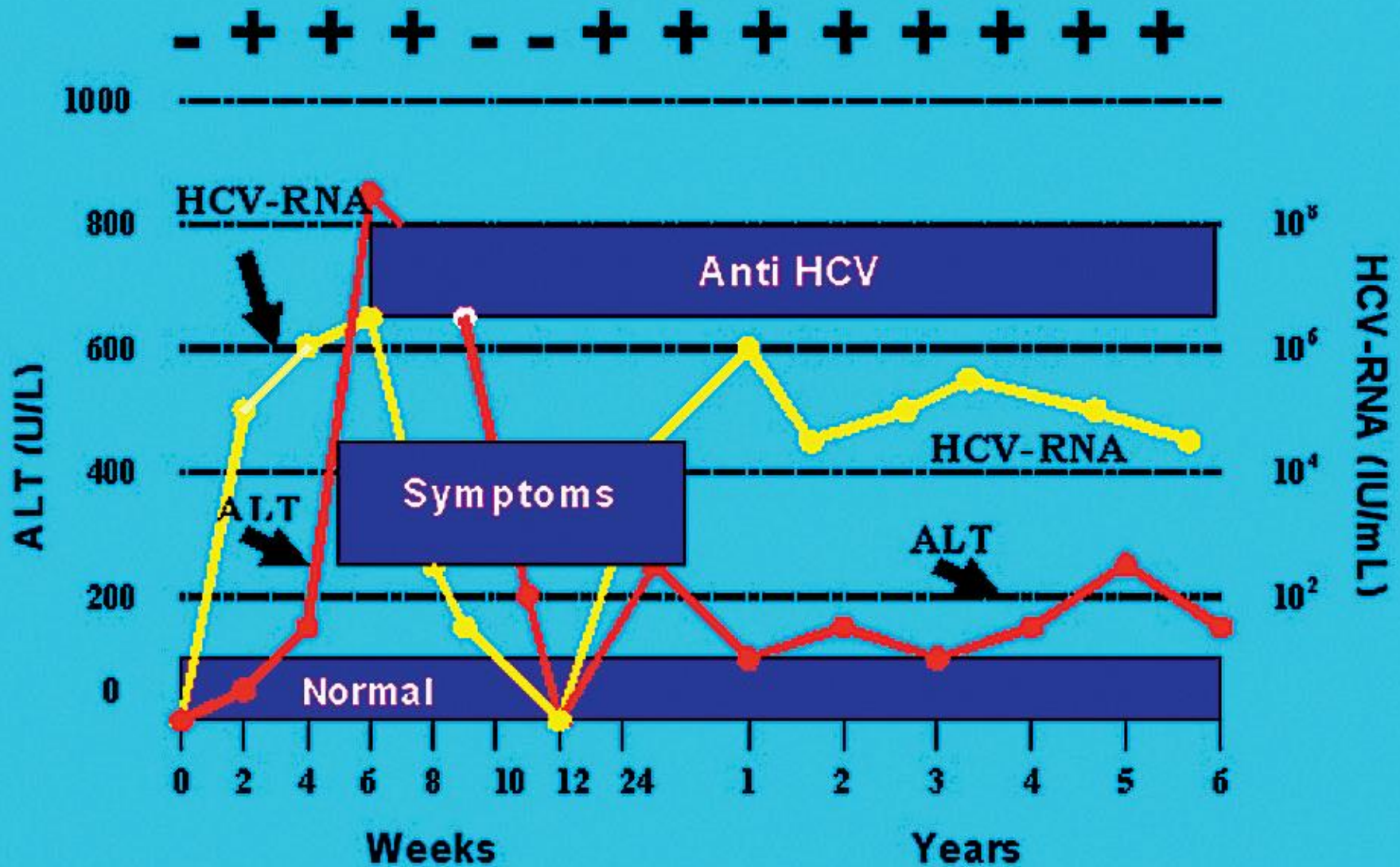


HCV İnfeksiyonunun Seyri





Viremi infeksiyonun 4-6. haftalarında zirve yapar, birkaç ayda saptanamaz düzeye iner.



Bazı hastalardaysa viremi erken dönemde dalgalanabilir ve altı aydan uzun bir süre stabilleşmez.

Akut İnfeksiyonu Fark Etmek Zor

Görebilsek
tanıyabiliriz

❖ Akut infeksiyon çoğu zaman farkedilmez

❖ Akut dönemde serolojik testler negatif olabilir

❖ Çoğu zaman tek bulgu AST ALT yüksekliği olabilir



Akut hepatit C klinik bulgular

Klinik %70-90 asemptomatik seyreder

Semptomatik => Hafif semptomlarla anikterik seyir gösterir

- ✓ Halsizlik
- ✓ Bulantı
- ✓ Sağ üst kadranda ağrısı
- ✓ İdrarda koyulaşma
- ✓ Ciltte sarılık

Kronik hepatit C klinik bulgular

Hafif bir halsizlik ve yorgunluk dışında klinik bulgu yoktur

Dekompanse siroz gelişirse;

- ✓ Özefagus varisi
- ✓ Asit
- ✓ Koagülasyon bozuklukları
- ✓ Ansefalopati
- ✓ HSK

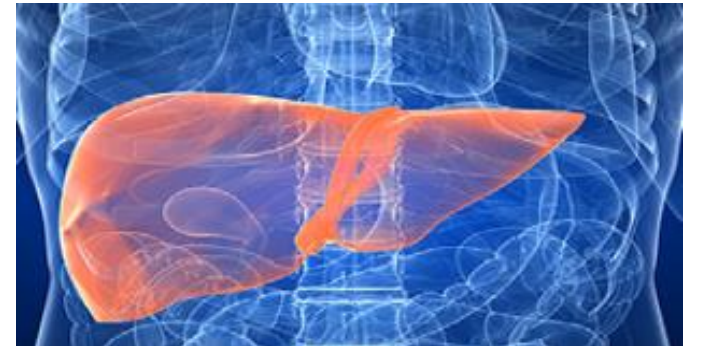


HCV - Klinik Süreç

- Anti-HCV pozitif
 1. Akut infeksiyon
 2. Geçirilmiş infeksiyon
 3. Yanlış pozitiflik
- HCV RNA (+) => Devam eden bir infeksiyon
- Negatif ise geçirilmiş, düzelmiş bir infeksiyonu ve/veya yanlış pozitiflik

HCV

Karaciğer Dışı Tutulum



Karaciğer Dışı Tutulum

- HCV, karaciğer dışında da replike olabilir
- Karaciğer dışı tutulumu bağlı farklı klinik tablolara neden olabilir
- Mekanizma?

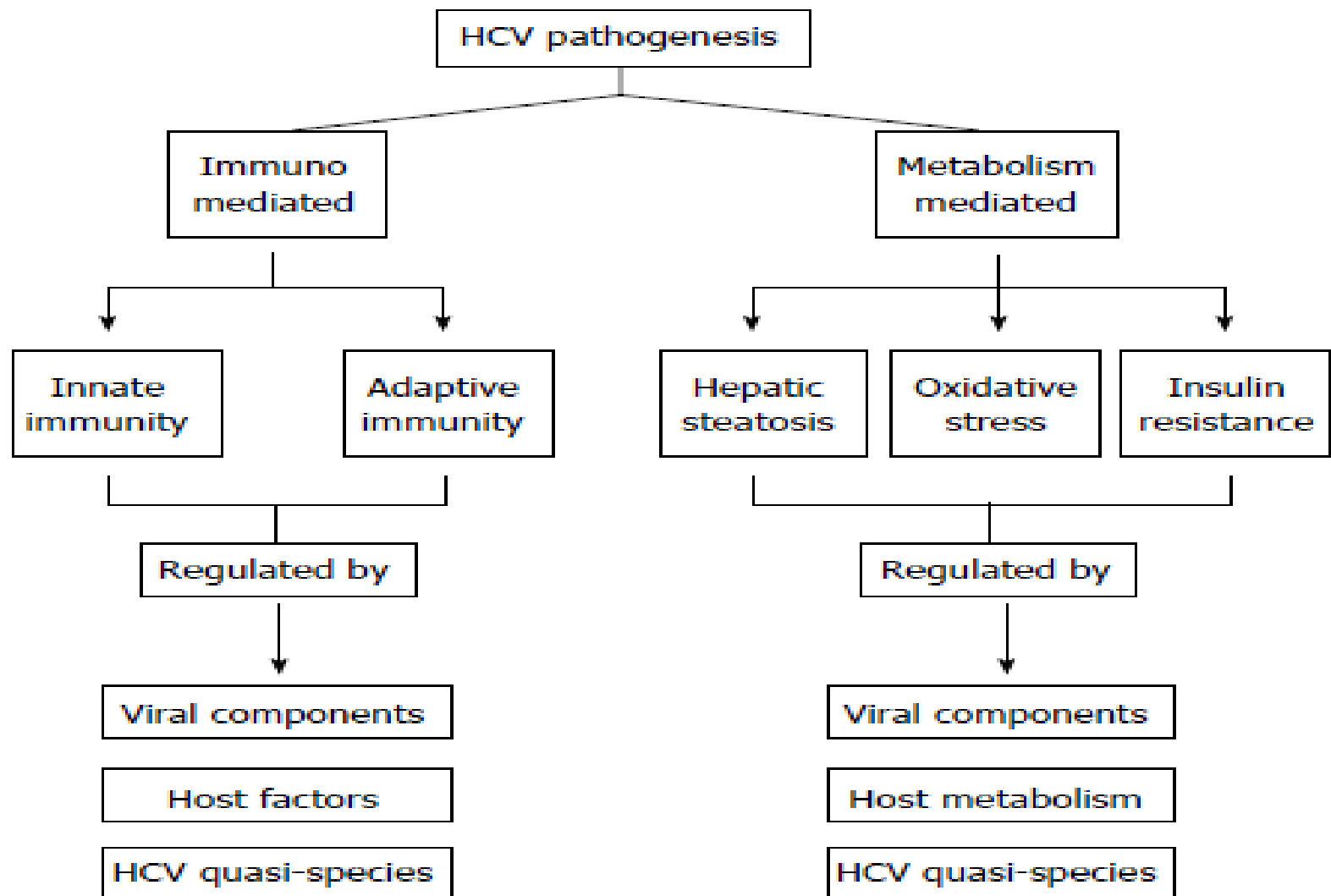


Figure 2 Regulation of hepatitis C virus pathogenesis by host immunity and metabolic factors. HCV: Hepatitis C virus.

Karaciğer Dışı Tutulum

- HCV ile infekte hastaların %40-74 hayatlarının bir döneminde EHB'den en az biri
- Bazı hastalarda EHB, infeksiyonun ilk belirtisi
- ❖ Yaşlılarda
- ❖ Kadın hastalarda
- ❖ KC'de artmış fibrozu olanlarda
- ❖ İnfeksiyon yaşının fazla olduğu hastalarda daha sık

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 Consensus State Sci Statements* 2002; 19(3):1-46
4. Scene D, et al. *Metab Brain Dis*. 2004;19: 357-381

Autoimmunity Reviews. 2016;15: 1145–60.



Review

International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement

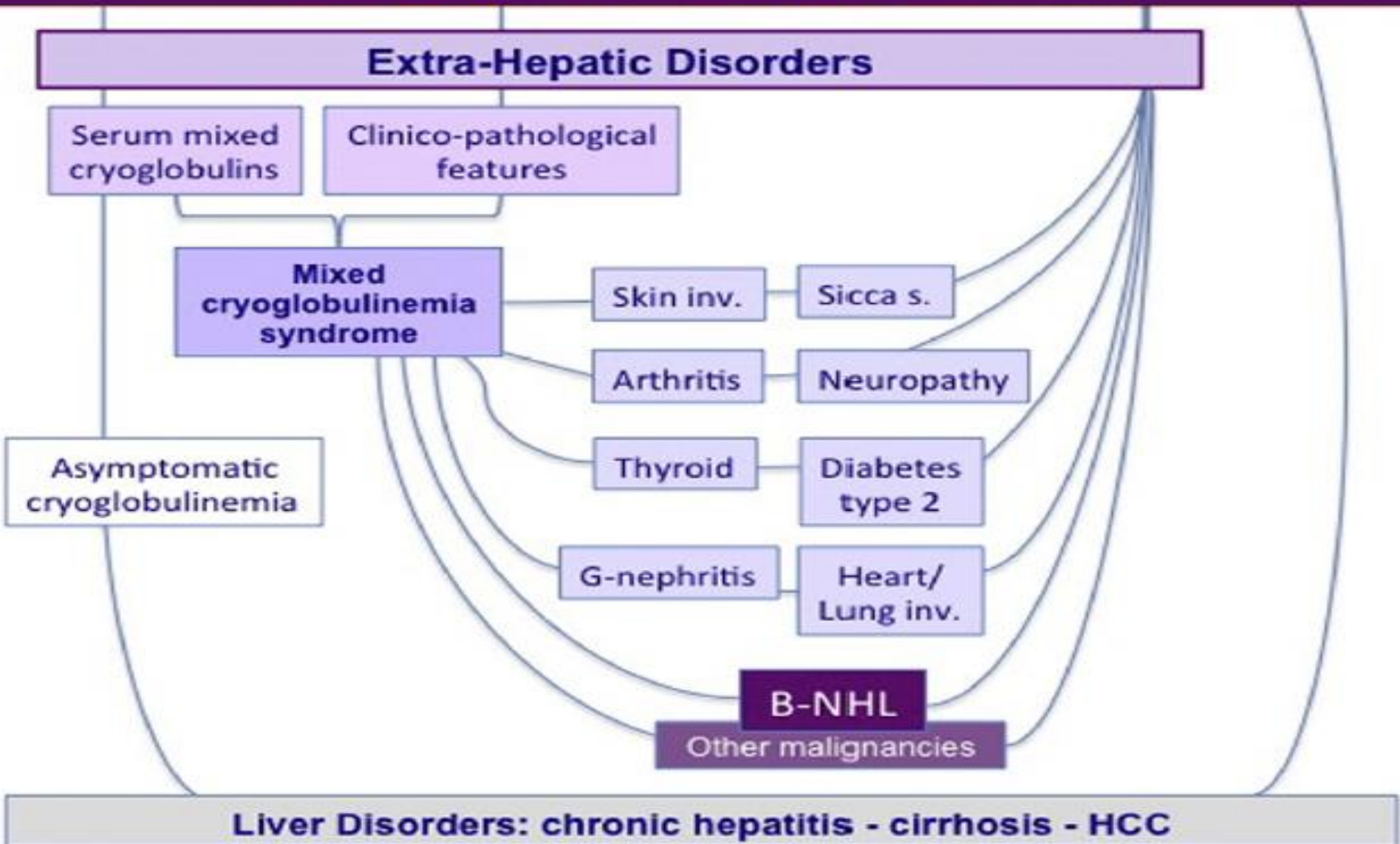
Clodoveo Ferri ^{a,*}, Manuel Ramos-Casals ^b, Anna Linda Zignego ^c, Luca Arcaini ^{d,e}, Dario Roccatello ^f,

Principal HCV-EHDs classified according to the strength of the association

1 Strong association	2 Significant association	3 Possible association	4 Anecdotal association
<i>Mixed cryoglobulinemia syndrome (cryogl. vasculitis)</i> <i>B-cell NHL</i>	<i>Monocl. gammopathies</i> <i>PCT, Sjögren/sicca s. lichen planus</i> <i>glomerulonephritis</i> <i>autoimmune thyroiditis</i> <i>papillary thyroid cancer</i> <i>diabetes m. type 2</i> <i>cardiovascular inv.</i>	<i>PAN, IBM,</i> <i>Polyarthritis,</i> <i>Sarcoidosis,</i> <i>Pruritus</i> <i>Osteosclerosis</i> <i>fibromyalgia</i> <i>Peripheral neuropathy</i> <i>Lung alveolitis</i>	<i>Large-vessel vasculitis</i> <i>ANCA-vasculitis</i> <i>Other SAD</i> <i>(PM/DM , SLE, APS, Beçhet's s., etc.)</i> <i>Chronic urticaria</i> <i>Psorias</i> <i>Mooren corneal ulcer</i>

The Network of HCV-related Disorders

Patient with chronic HCV infection



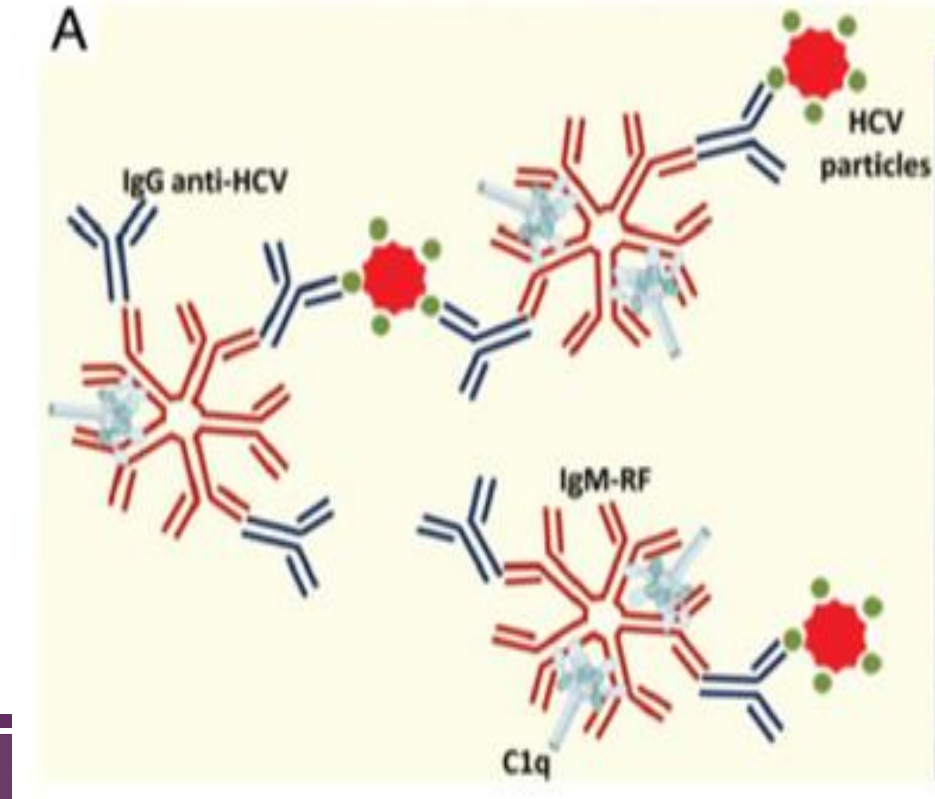
Miks kriyoglobulinemi (MK)

- En yaygın olanı
- **Kriyoglobulinler**, 37°C'nin altında presipite olan ve immün kompleks oluşturan immünoglobulinlerdir
- MK'lerin %60-96'sı HCV'ye bağlı
- HCV infekte hastaların %19-55'inde kriyoglobulinler tespit edilmiştir
 - Bu hastaların %15'ten daha az kısmı klinik olarak semptomatik seyirlidir

Miks kriyoglobulinemi

Patogenez;

- ❖ Kriyoglobulinler, B hücrelerince oluşturulur
- ❖ Kronik HCV'de sürekli immün uyarım vardır
- ❖ Lenfoproliferatif hastalık gelişiminde rol oynar



Miks kriyoglobulinemi

❖ Kriyoglobulinler;

- ✓ Tip I: Monoklonal (Ig M > IgG) => Lenfoprol hastalık ilişkili
- ✓ Tip II: MK => Poliklonal IgG, RF aktivitesi IgM; HCV ilişkili
- ✓ Tip III: MK => HCV ilişkili

❖ HCV, MK tip II ve III ile yakından ilişkilidir

❖ Bu hastalarda dolaşan immün kompleksler orta ve küçük çaplı damarlarda birikerek klinik bulgular oluşturur

37C'de hasta serumu

+4C'de, 7 gün

Santrifüj sonrası çökme

A



B



C



24 s içinde çökme monoklonal-tip I, 7 gün içinde mixed-tip II veya III

Klinik semptomlar	Görölme sıklığı (%)
Güçsüzlük	89-100
Döküntü (purpura)	91-98
Artralji	83-98
Periferik polinöropati	36-80
Sicca sendromu	36-53
Raynaud send	34-48
Nefropati	30-36
Lenfoma	7-10

Tablo 1. Mikst kriyoglobülinemide sık görülen semptom ve bulgular.

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

- ✓ Cilt en sık tutulan organdır
- ✓ Ana semptom palpabl purpuradır
- ✓ Raynaud fenomeni, akrosiyanoz ve kronik kutanöz ülserler

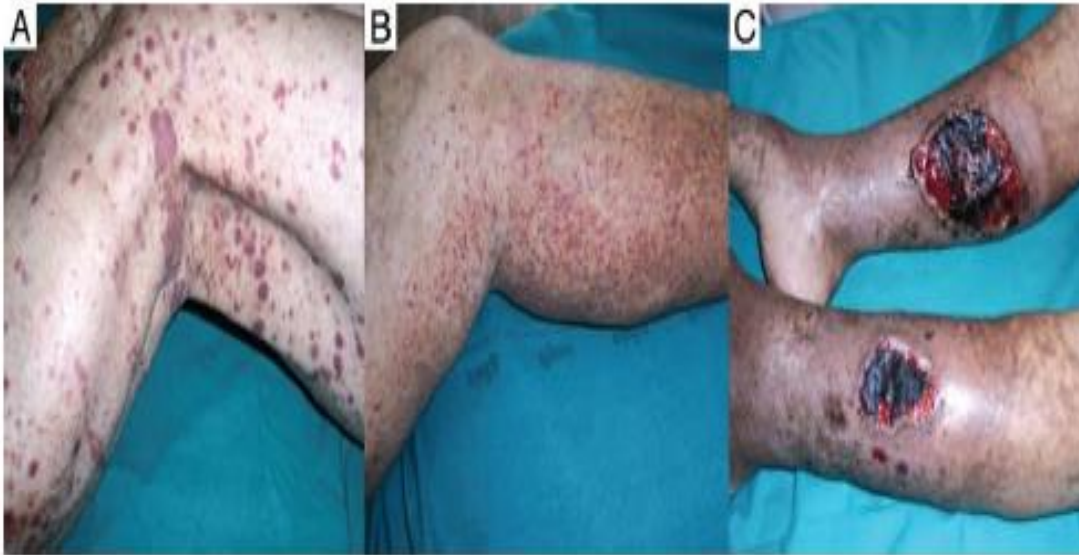


Fig. 2. A, Cutaneous palpable purpura; B, Complex confluent purpura; C, Ulcerations of skin due to cryoglobulinemic purpura.⁴⁵

Tanı kategorisi	Tanı ölçütü	Majör/minör
Serolojik ve patolojik ölçütler	Kriyoglobülinler	Majör
	RF Vaskülit KC /KI B hücre infiltrasyonu	Majör
	CD4 düşüklüğü	Minör
Klinik bulgular	• Deri ülserleri • Kronik hepatit • Memb prof GN • Perf nöropati Üstteki 2 bulgu ve/veya purpura	Majör
	Üstteki bulgulardan birinin varlığı	Minör

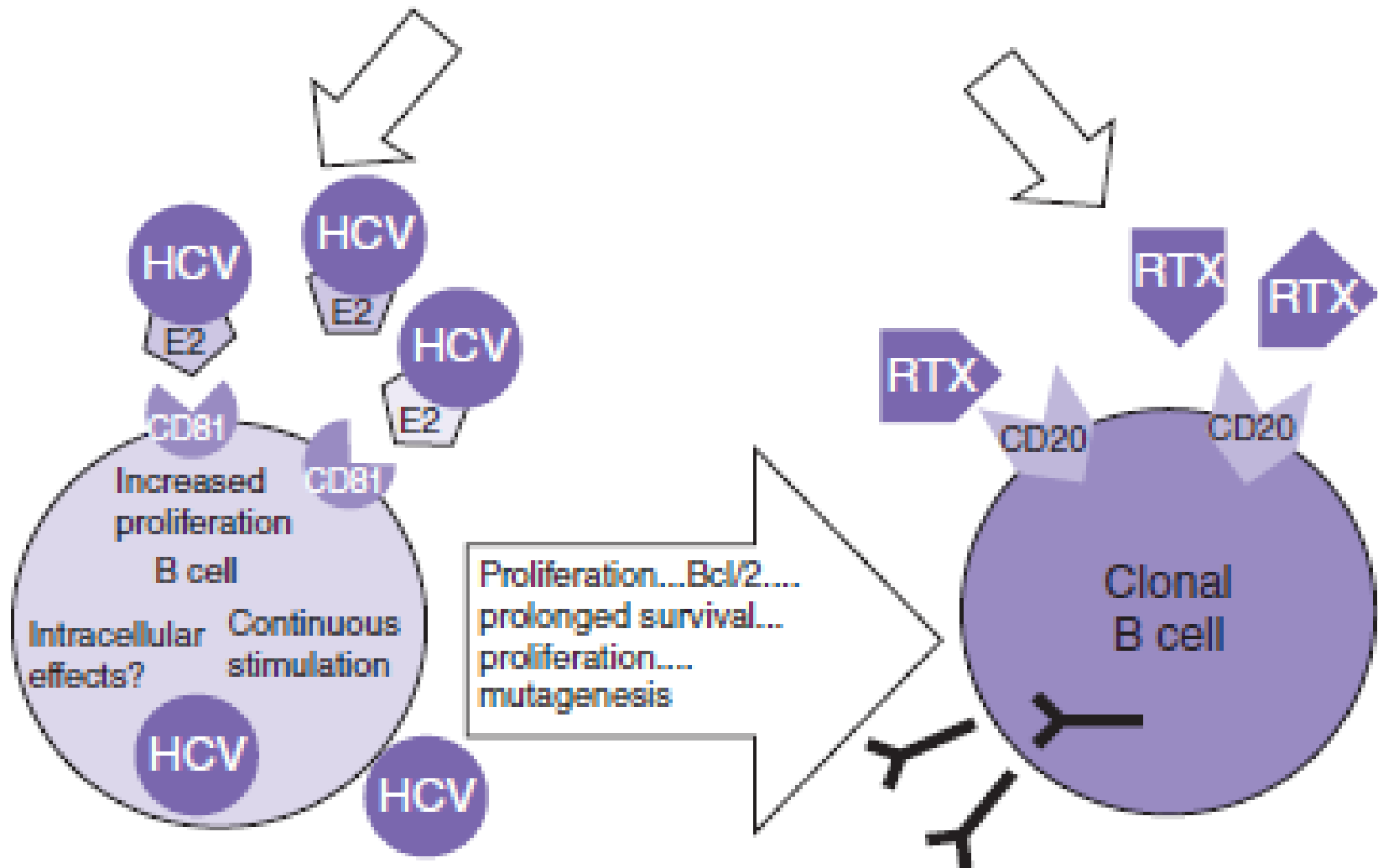
MK: 3 majör

Olası MK: 1 majör veya 2 minör

MK Tedavi

Antiviral therapy

Antilymphoproliferative



İnsülin Direnci

- KC yağ ve glukoz metabolizmasında önemli
- HCV infeksiyonu metabolik bozukluklar için riskli

Sonuçta;

✓İnsülin

✓C-peptit

✓HOMA-IR (homeostatik model assessment ins direnci)

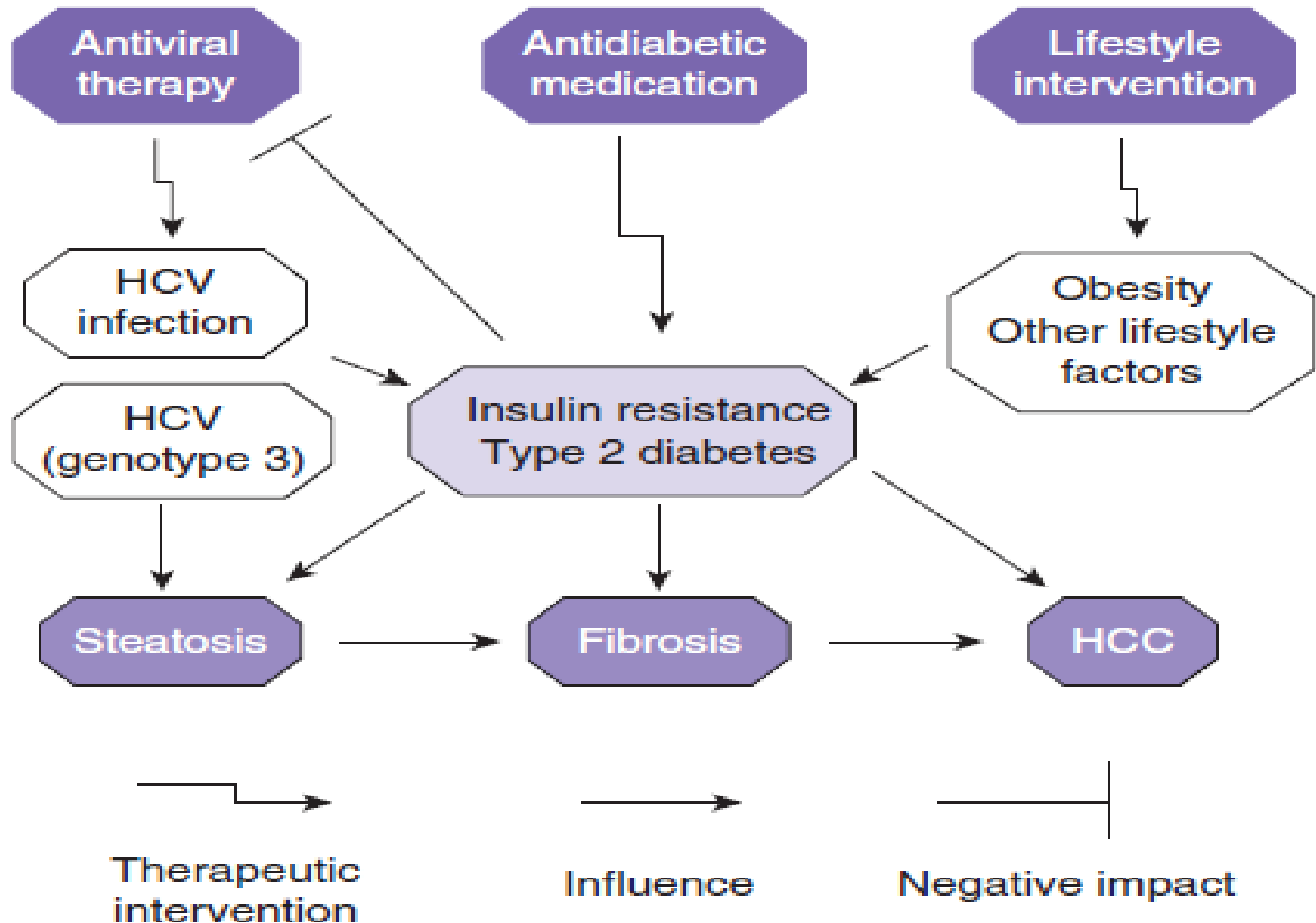


❖HCV infeksiyonu DM gelişimi için riski yükseltmekte

Diabetes mellitus

- Diyabeti olan HCV infekte hastalar;
 - Daha ciddi hepatiti olan, siroz riski yüksek olan, beklenen yaşam süresi kısa ve HSK riski yüksek olan hastalardır
- İnsülin direnci ve DM gelişimi **IL-6** ve **TNF-alfanın** artmış salınımıyla ilişkilidir

Yönetim



HCV ve Dermatolojik Bulgular

Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents

World J Hepatol 2015 November 28; 7(27): 2740-2748

Simone Garcovich, Matteo Garcovich, Rodolfo Capizzi, Antonio Gasbarrini, Maria Assunta Zocco

❖ Epidemiyolojik ve/veya patogenetik ilişki;

- Miks kryoglobulinemi
- Lichen planus
- Porphyria cutanea tarda

❖ Olası ilişki;

- Pruritus (prurigo nodularis/'lichen simplex cronicus')
- Nekrolitik akral eritem

❖ Anekdotal ilişki;

- ✓ Psoriasis
- ✓ Kronik ürtiker
- ✓ Vitiligo
- ✓ Erythema multiforme
- ✓ Erythema nodosum
- ✓ Pyoderma gangrenosum

HCV ve Dermatolojik Bulgular

World J Hepatol 2015 November 28; 7(27): 2740-2748



Dermatolojik hastalıklar



Porphyria cutanea tarda

- ✓ HCV ile infekte kişilerde görülme sıklığı; %0.77-1
- ✓ Normal popülasyondan 12 kat fazla
- ✓ Porfiryalı hastalarda HCV enfeksiyonu görülme sıklığı %40-50.

Dermatolojik hastalıklar



▪ Porphyrria cutanea tarda

- ✓ Hepatik uroporfirinojen dekarboksilaz aktivitesinin azalması sonucu hastaların kan ve idrarında artmış uroporfirinogenle karakterizedir
- ✓ Klinik olarak hastalarda ciltte hassasiyet oluşur, kolay zedelenir, ezilmeler görülür
- ✓ Hemorajik büller oluşur
- ✓ Fotosensitivite vardır
- ✓ Kronik dönemde ise cilt kalınlaşır, hipo veya hiperpigmentasyon
- ✓ Hirşutizm gelişir.

Dermatolojik hastalıklar

▪ Lichen planus

- ✓ Tekrarlayan kaşıntılı erüpsiyonlarla karakterize bir hastalıktır
 - ✓ Ağız boşluğu dahil derinin herhangi bir bölgesinde gelişebilir
- HCV ile infekte kişilerde oral liken planus sıklığı %27 olarak bulunmuştur



Ateroskeroz ve kardiyovaküler hastalıklar

- Sıklıkla HCV ile birlikteliği bildirilmekte
 - HCV immün uyarı, sitokin üretimi ve kronik inflamasyon yapıyor
 - Th1 ve Th2 sitokinler arası dengesizlik
 - İnflamatuar sitokinler artıyor
 - Antiendotel antikorlar gelişiyor
 - İnsülin direnci gelişiyor

Hepatosellüler karsinom

- Hepatit C virusuna bağlı HSK'nın çoğunlukla siroz zemininde gelişmesine rağmen, birçok Hepatit C proteininin de onkojenik olduğu bilinmektedir
- Kor proteini;
 - Transkripsiyonu ve protoonkogenleri aktive ederek,
 - Apopitozu inhibe ederek,
 - "Growth" faktörleri ve reseptörlerini stimüle ederek
 - Tümör reseptör genine (p53) etkiyle onkojenik etki yapmaktadır

Beyin tutulumu

- Hastaların %80'inde nöropsikiyatrik semptomlar,

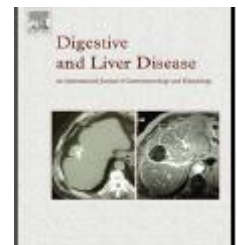
HCV'nin nöroinvazyonu saptanmış

- ✓ Beyin replikasyona izin veriyor
- ✓ Periferik sinirlerde replikasyon yok

- Nörokognitif bozukluklar
- Depresyon (%28) %15 tekrarlayıcı
- Bozulmuş yaşam kalitesi
- Yorgunluk, halsizlik

Otoantikolarlar

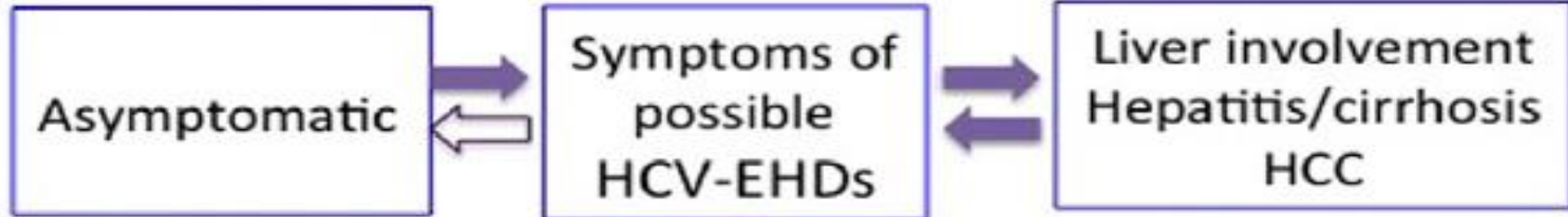
- Miks kryoglobülinler => 60-90%
- RF => %70
- ANA => %20-40
- Antikardiolipin Ab => %15
- Anti-troid => %12
- Anti-düz kas Ab => %7



Patient with HCV infection

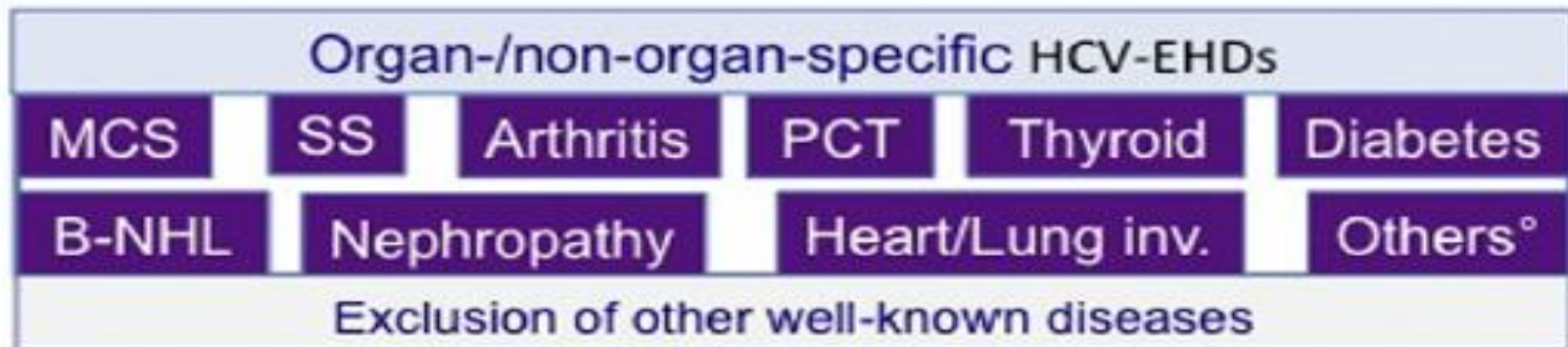
1

First-line clinical investigations (see Tab. 1)



2

Second-line clinical investigations



with/without liver Involvement

Tablo 1

Bulgular ve/veya organ tutulumu	Testler
Halsizlik Yorgunluk Ateş yüksekliği	KCFT, rutin biyokimya testleri Virolojik testler (HBV, HIV) ESR, CRP, RF
Nekrotizan vaskülit Deri ülserleri Büller/hiperpigmentasyon Pruritus	Kryoglobulinemi C3/C4 , ANA Protein elektroforezi GFR, idrar tahlili proteinüri
Artrit, miyalji Fibromiyalji	TSH EKG, PA AC grafisi Troid ve abd USG
Obesite	HbA1c, İnsülin

Patient with HCV infection

1

First-line clinical investigations (see Tab. 1)

2

Second-line clinical investigations

Red flags	Diagnostic investigations clinical/laboratory/instrumental	HCV-EHDs diagnosis	With/ without Liver Involvement
Serum cryoglobulins orthostatic purpura	Serum mixed cryoglobulins, low C4, RF+, p. neuropathy, leukocytoclastic vasculitis	MCS	
Mono/oligo- arthritis	RF+, anti-CCP-, non-erosive synovitis (x-ray)	Arthritis	
Xerostomia xerophthalmia	Schirmer's test+, mild salivary gland inv. Absent or low titer autoAb (ANA/ENA)	Sicca syndrome	
Bullae, hyperpigmentation, erosions at sun-exposed areas	Elevated serum & urinary porphyrins, URO-D deficiency, liver test alterations	PCT	
subclinical hypothyroidism	Increased TSH, anti-Tg/TPO Ab, ultrasonographic alterations, FNA	Thyroid inv.	
Peripheral sensory/motor neuropathy fatigue, depression, cognitive dis, stroke	EMG alterations, Doppler-US, brain MRI/ PET, CT, neuropsychiatric evaluation	Neuropathy CNS inv.	
Edema and/or hypertension	Proteinuria, increased serum creatinine, GN at renal biopsy	G-nephritis	
Arterial ischemic dis. Heart failure	arterial and cardiac Doppler-US studies, EKG	Cardiovasc inv.	
Adenopathy, splenomegaly, cytopenias, lymphocytosis, monoclonal component, systemic symptoms	Nodal or extranodal biopsy, bone marrow biopsy, CT/PET scan	B-NHL	

Distribution of viral genotypes and extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C in Eastern Turkey

Sibel İBA YILMAZ¹, Serpil EROL^{2,*}, Ahmet ÖZBEK³, Mehmet PARLAK⁴

Table 2. The distributions of extrahepatic manifestations.

Extrahepatic manifestations	Females, n (%)	Males, n (%)	Total, n (%)
Type II DM*	3 (10)	2 (6.2)	5 (8)
Depression	2 (6.6)	1 (3.1)	3 (4.8)
Arthralgia	2 (6.6)	1 (3.1)	3 (4.8)
Pruritus	2 (6.6)	1 (3.1)	3 (4.8)
Asthma	1 (3.3)	1 (3.1)	2 (6.2)
COPD**	1 (3.3)	1 (3.1)	2 (6.2)
Arthritis	2 (6.6)	0 (0)	2 (6.2)
ANA positivity	1 (3.3)	0 (0)	1 (3.2)
Anti-LKM-1 positivity	0 (0)	1 (3.1)	1 (3.2)
Hypothyroidism	1 (3.3)	0 (0)	1 (3.2)
Cryoglobulinemia	0	0	0
Total	15 (24.2)	8 (12.9)	23 (37.1)

*: Diabetes mellitus, **: chronic obstructive pulmonary disease.

- 62 hastalık seri
- Tedavi naif

TR-HCV'de KC dışı tutulum

- Toplamda görülme %37.1
- Her iki cinste tip II DM en sık (%8.1)
- Sonra artralji/ artrit (%8)
- Dünyada en sık görülen kriyoglobülinemi yok

Özetle

Cerebral vasculitis,
encephalopathy, cognitive
disorders

Hypothyroidism

Sjogren syndrome

Thrombocytopenia

Membranoproliferative/membranous
glomerulonephritis

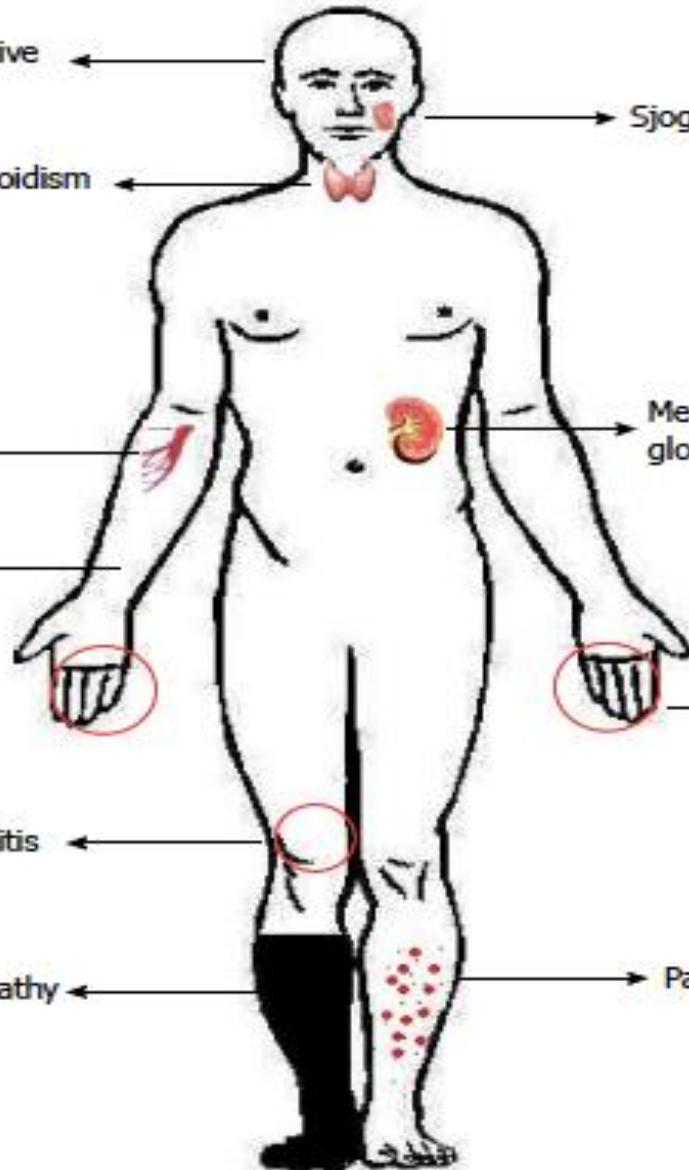
Lichen planus,
psoriasis

Symmetrical polyarthritis

Monoarthritis

Peripheral neuropathy

Palpable purpura



Aydınlık günlere, bilimle, sağlıkıla....

