

# Kronik Hepatit C'de Klinik Bulgular & Extrahepatik Tutululum

Dr. ıgdem TUMBUL MERMUTLUOGLU



# Sunum planı

- Giriş
- Hepatit C Klinik Bulgular
- Hepatit C ve Ekstrahepatik Hastalıklar



# Epidemiyoloji

- %3~180 milyon kiři
- Global prevalansı dñnyada 2. en sık görñlen kronik viral enfeksiyon
- ðlkemizde sıklığı %0.5 -1 arasında değişmekle birlikte özellikle gñneydoęu anadolu bölgesinde %1.9 a ulaşmaktadır.



# Farkları.....

- Kuluçka süresi 4-20 hafta
- 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.

# Klinik

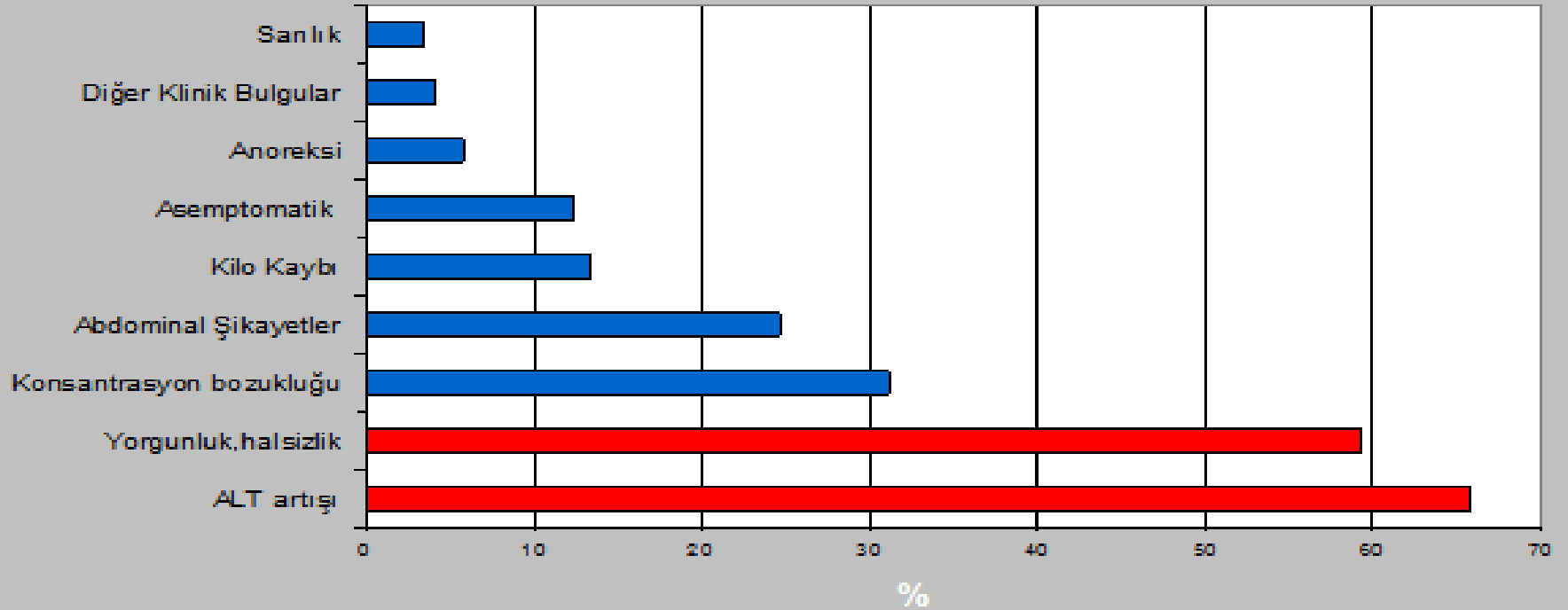
- Virus , hepatotropik ve lenfotropik
- Neden olduğu hastalıklar;
  - Hepatik
  - Extrahepatik
- Primer hedef organ karaciğer
- Kronik karaciğer hastalıklarına yol açmanın yanı sıra ekstrahepatik bulgular olarak adlandırılan diğer organ ve dokularda da bozukluklara neden olabilirler.

# Klinik

- %60-75 asemptomatik
- Semptomatik hastalarda;
  - Yorgunluk,
  - İştah kaybı,
  - Karın ağrısı,
  - Sarılık,
  - Hafif hepatosplenomegali,
  - Makulopapüler döküntü,
  - Eklem ağrısı gibi nonspesifik bulgu ve belirtilere rastlanabilir.

# Hepatit C klinik nonspesifik semptomlar

Klinik Semptomlar



Semptomatik hastaların çok azında hasta **sarılık** tablosu ile gelir. ALT artışından sonra en sık görülen şikayetler **halsizlik, yorgunluk** gibi nonspesifik semptomlardır.

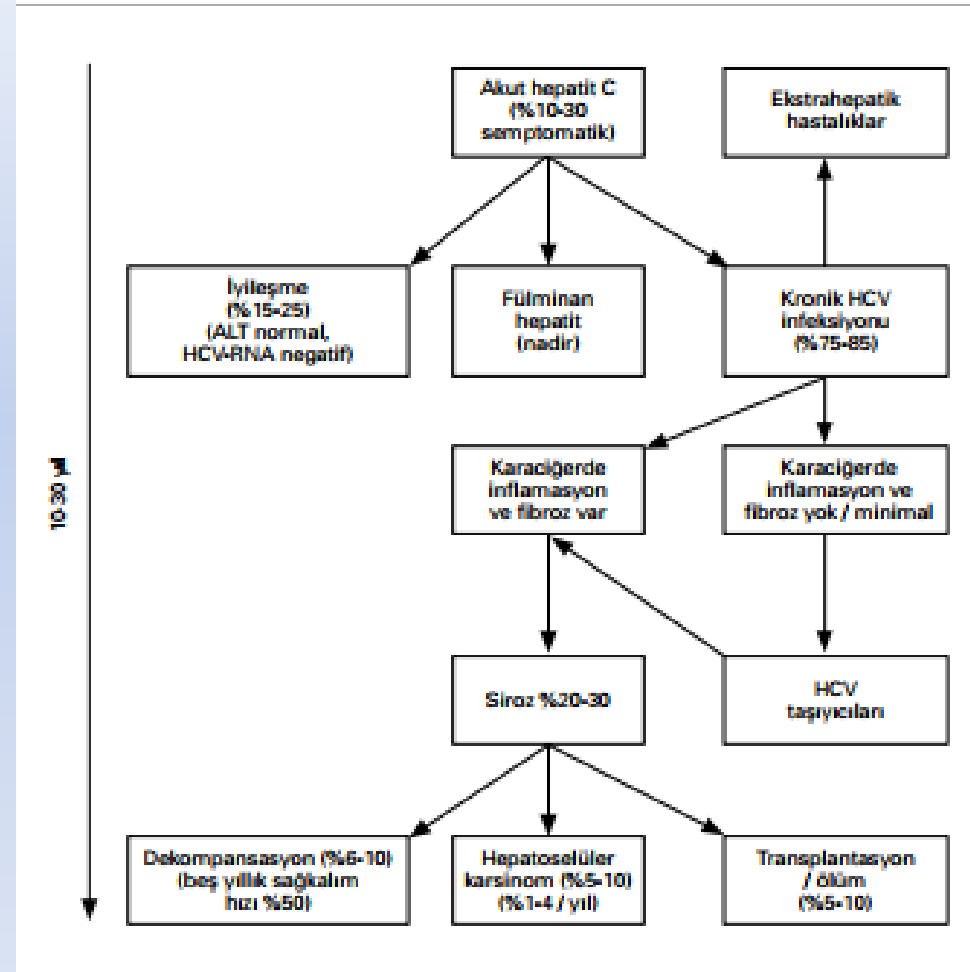
# HCV ve Mortalite

- HCV'ye bağlı siroz ve karaciğer kanseri gibi komplikasyonlarla yılda yaklaşık 350.000 kişinin yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir.
- Ekstrahepatik patolojiler nedeniyle kaybedilen vaka sayıları da bu rakamın üstüne eklenirse HCV'ye sekonder mortalite oranları daha da artmaktadır.



# HCV Seyrinde....

- Akut ve Kronik hepatit C
- Siroz ve HCC
- Ekstrahepatik hastalıklar



# HCV - Ekstrahepatik Mekanizma

- Kronik HCV tanısı olanların %40-74'ü hastalıkları boyunca en az bir ekstrahepatik bulgu ile karşılaşmışlardır.
- Gerçek mekanizmalar bilinmemekle beraber bir çoğu **immun aracılıklıdır.**

Beşirbellioğlu B, Görenek L, Gül C, Hacibektaşoğlu A. Hepatit C virüs enfeksiyonlu hastalarda oto antikor seroprevalansı. Klinik Bilimler-Doctor Dergisi. 1999;5(1):30-9-80.



# HCV - Ekstrahepatik Mekanizma

- Artmış oksidatif stres yolu ve sitokinlerin salınımı ile
  - Direkt veya indirekt,
  - Lokal veya sistemik enflamasyon ,
  - İmmun sistem yoluyla ve/veya metabolik düzensizliğe neden olarak sistemik semptomlara yol açabilir.

- Adinolfi LE Nevola R, Lus G. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *WJG* 2015; 21(8): 2269-80



# Extrahepatic Manifestations Associated with HCV

## Hematologic

- Mixed cryoglobulinemia<sup>1</sup>
- Aplastic anemia<sup>2</sup>
- Thrombocytopenia<sup>2</sup>
- Non-Hodgkin's b-cell lymphoma<sup>2</sup>

## Dermatologic

- Porphyria cutanea tarda<sup>1</sup>
- Lichen planus<sup>2</sup>
- Cutaneous necrotizing vasculitis<sup>2</sup>

## Renal

- Glomerulonephritis<sup>1</sup>
- Nephrotic syndrome<sup>2</sup>

## Endocrine

- Hypothyroidism<sup>2</sup>
- Diabetes mellitus<sup>2</sup>



## Ocular

- Corneal ulcer<sup>2</sup>
- Uveitis<sup>2</sup>

## Vascular

- Necrotizing vasculitis<sup>2</sup>
- Polyarteritis nodosa<sup>2</sup>

## Neuromuscular<sup>2</sup>

- Weakness / myalgia
- Peripheral neuropathy
- Arthritis / arthralgia

## Autoimmune Phenomena<sup>2</sup>

- CREST syndrome

## Neuropsychiatric

- Depression<sup>1</sup>

- En sık görülen ve kronik HCV ile ilişkisi patognomik olarak kanıtlanmış ekstrahepatik hastalık; esansiyel mikst kriyoglobünemi ve lenfoma..

# HCV'ye Bağlı Ekstrahepatik Bulgular Kimlerde Daha Sık Görölür?

- Yaşlılarda
- Kadın hastalarda
- KC' de artmış fibrozisi olanlarda
- İnfeksiyon yaşının fazla olduğu hastalarda daha sık görölmektedir.

# Hepatitis C-Related Extrahepatic Manifestations

Symptom/Manifestation	Potential HCV-Related Syndrome
Hypertension	Membranoproliferative glomerulonephritis Nephropathy Cryoglobulinemia
Skin disease	Lichen planus Porphyria cutanea tarda Leukocytoclastic vasculitis Cryoglobulinemia vasculitis
Purpura	Cryoglobulinemic vasculitis Leukocytoclastic vasculitis
Distal neuropathic pain	Membranoproliferative glomerulonephritis without cryoglobulin Cryoglobulinemia-Membranoproliferative glomerulonephritis
Renal insufficiency Hematuria	Membranoproliferative glomerulonephritis without cryoglobulin Cryoglobulinemia-Membranoproliferative glomerulonephritis
Lymphadenopathy	Lymphoproliferative disorder
Fever	Cryoglobulinemia Cryoglobulinemic vasculitis Lymphoproliferative disorder
Arthralgia, weakness	Cryoglobulinemia Lymphoma Cryoglobulinemic vasculitis



# HCV-Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi

- HCV ile beraber görülen mikst kriyoglobulinemi küçük ve orta ölçekli damar duvarlarında immunkompleks birikimi sonucu gelişen lenfoproliferatif bir patolojidir.
- İmmunkompleks birikimi ciltte özellikle alt ekstremiteler, eklemler, periferik sinirler ve böbreklerde görülür
- Cilt biyopsilerinde vasküler duvarlarda antiHCV antikoru kriyopresipitat içerisinde bulunmaktadır.



# HCV-Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi

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

- Hastalığın klinik seyri oldukça değişken....

# HCV-Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi

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



# HCV-Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi

- EMC (ağırlıkla tip2) hastalarının %40-54 'ünde anti-HCV, %84 'ünde ise HCV RNA gösterilmektedir.
- HCV ' li hastaların ise özellikle siroz gelişenlerin %19-54 'ünde kriyoglobünler tespit edilmekte ve bunların %25 inde klinik görülmektedir.

# HCV-Mikst Kriyoglobulinemi

- HCV infeksiyonu sırasında görülebilen mikst kryoglobulinemilerde kötü prognoz işareti ;  
-60 yaş üstü ve renal yetmezlik olan vakalardır.

# HCV-Glomerulonefrit

- Glomerulonefrit , HCV enfeksiyonunda inflamatuvar bir süreç olarak tanımlanır.
- En sık membranoproliferatifglomerulonefrit ( MPGN) görülür.

Ioetrogarande M, De vita S, Zignego AI, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinaemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev.* 2011;10:444-54. 13. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, et. al. Treatment



# HCV-Glomerulonefrit

- Özellikle kriyoglobulin varlığı ile beraber olan MPGN lerde anti-HCV pozitifliği %98-100'lere ulaşmaktadır.
- Anti-HCV ve HCV RNA hem kanda dolaşan immunkompleksler olarak , hem de kriyoglobulin içerisinde , MPGN çökeltisinde ve nefrotik proteinüride gösterilmiştir.

# HCV-Glomerulonefrit

- Hafif böbrek yetmezliği olan hastaların %80'inde hipertansiyon,%20-35'inde nefrotik sendrom ve nefrit ve % 10 vakada hızla böbrek yetmezliği gelişir.
- Nadir olarak membranöz glomerulonefrit de bildirilmiştir.

# HCV-Otoantikolar

- Otoantikolarla ait antijenlerle HCV proteinleri arasındaki yapısal benzerliğin, otoantikor pozitifliğinin temel nedeni olduğu düşünülmektedir.
- Yapılan farklı çalışmalarda otoantikor prevalansı %22 ile %70 arasında bulunmuştur.

Beşirbellioğlu B, Görenek L, Gül C, Hacıbektaşoğlu A. Hepatit C virüs enfeksiyonlu hastalarda oto antikor seroprevalansı. Klinik Bilimler-Doctor Dergisi. 1999;5(1):30- 35. Hadziyannis SJ. Bonehepatic manifestations and combined disease and Sciences. 1996;41:12Marson P. Extrahepatic manifestations of HCV infection. Minerva med. 1995;86(7-8):305-314 1





# HCV-Otoantikolar

- Bu antikorların varlığı hastalığın gidişatını, ilk başlangıç tablosunu ve tedaviye cevabı etkilemez.
- Kronik hepatit C enfeksiyonu sırasında serumda saptanan otoimmün göstergelerden bazıları: antinükleer antikor (**ANA**), antimitokondrial antikor (**AMA**), Anti düz kas antikorları (**ASMA**) ve Romatoid faktördür (**RF**).

# 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 extrahepatik (lenfoma, tiroid kanseri...) malignitelerde insan kanser virüsleri arasında HCV'nin de yer aldığı kabul edilmektedir.

# HCV-Lenfoma

- B-cell Non-Hodgkin lenfomada anti-HCV prevalansı % 20-40...
- Bu ilişki immunocytoma alt grubunda daha kuvvetlidir.
  - low –grade bir malignensi
  - kriyoglobunemi eşlik eder.
- HCV'nin kalıcı viral yanıtının lenfomanın gerilemesine
- HCV'nin relapsının ise lenfomanın rekürrensine neden olduğu görülmüştür.

# Otoimmün hastalıklar

- HCV hastalarının %23 ünde görülür.
- HLA DR4 pozitifliği
  - Bu grup hastalarda diğer otoimmün hastalara ve kontrol grubuna göre daha yüksektir.
- Tiroid hastalıkları
- Sjögren sendromu
- Lichen planus
- ITP

# TİROİDİT

- Kronik HCV de en sık görülen otoimmün hastalıktır.
- Antitroid antikorlar %2.5-12.5 arasındadır
- Hipotiroidizm öncelikli olarak görülür.(%3.1-5.5
- İleri yaş kadın hastalarda ve antitroid peroksidaz antikoru olanlarda prevalansı yüksektir.

# HCV- İlişkili Artrit

- Genelde simetrik olarak küçük eklemleri tutar.
- Bu hali ile RA benzer.
- RF pozitif olduğunda ;
  - Kronik HCV hastalarında gerçek RA ile ayırmak güçleşir.

# HCV- İlişkili Artrit

- HCV ilişkili artrit;
  - Genellikle deforme edici değildir.
  - NSAİD lere çok zor cevap verir.
  - Antikeratin antikorları(AKA) ;  
HCV artritinde %8  
RA ' de % 60 pozitifdir.

# HCV- Porfiria Kutenea Tarda

- Porfiria Kutenea Tarda (PKT), en sık görülen porfiri tipidir.
- Uroporfirinojen dekarboksilaz (UROD) aktivitesindeki azalmaya bağlıdır.
- Eksikliğin sebepleri arasında alkol tüketimi, östrojen kullanımı, organizmada demir birikimi ve kronik hepatit C sayılabilir.



# HCV- Porfiria Kutenea Tarda

- PKT vücudun güneşe maruz kalan bölgelerinde fotosensitivite, blister, skar, hipopigmentasyon ve aşırı kıllanma ile karakterizedir. Deride frajilite en spesifik bulgudur.



# HCV- Porfiria Kutenea Tarda

- HCV ile PKT arasında güçlü bir birliktelik bulunduđu gösterilmiştir .
- Sporadik PKT li hastaların %60-90 kadarında serumda anti-HCV ve/veya HCV RNA pozitif bulunur. Bu nedenle PKT tanısı sırasında HCV serolojisi mutlaka araştırılmalıdır.

Bonkovsky HL, Reicheld C. The Porphyrrias,  $\alpha$ 1-antitrypsin Deficiency, Cystic Fibrosis and Other Metabolic Diseases of the Liver. In: Comprehensive Clinical Hepatology, Eds: Bacon BR,O'Grady



- HCV infeksiyonu sırasında ekstrahepatik hastalıkların gelişebileceği ve bu komplikasyonlar sonucu mortalite ve morbiditenin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

- Ekstrahepatik bulgular(EMK,MPGN,PCT) saptanan hastalarda HCV infeksiyonunun,
- HCV infeksiyonu saptanan kişilerde ise sık görülen ve güçlü ilişkisi olduğu kanıtlanmış(EMK,MPGN,PCT,tiroid disfonksiyonu,DM) ekstrahepatik hastalıkların varlığı araştırılmalıdır.

