

Kronik Hepatit C ve Ekstrahepatik Manifestasyonları

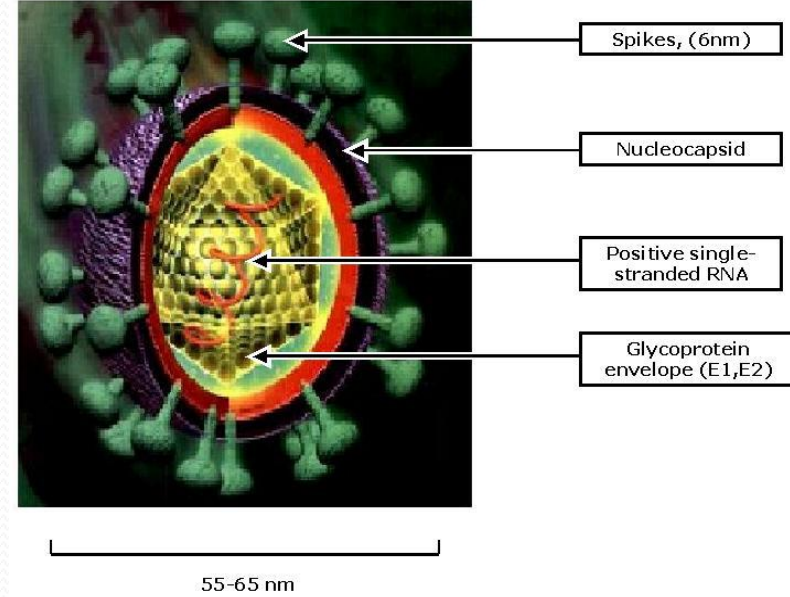


Dr Duru Mıstanoğlu Özatağ
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Hepatit C Virusu

- Flaviviridae familyasındandır
- Zarflıdır
- (+) RNA virusudur
- 6 majör grubu vardır (genotip)
- Genotipler 1-6
- Subtipler a,b,c şeklinde gösterilir.
 - 1b Dünyada ve Türkiye’de (%70) en yaygın
- Genotipler , enfeksiyonun seyrini değil, olası tedavi cevabını tahmin ettirir ve tedavi süresini belirler

Hepatit C virusu bilinen en küçük canlılardan birisi olmasına karşın, insan sağlığını ciddi olarak tehdit eden bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.



HCV ve Epidemiyoloji

- Dünya genelinde tahmini 71 milyon insan kronik hepatit C enfeksiyonu ile yaşamakta¹
- Ülkemizde sıklığı %0.5 -1 arasında değişmekte²
- Ülkemizde 400.000 yakın hepatit C hastası tahmin edilmekte

¹<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

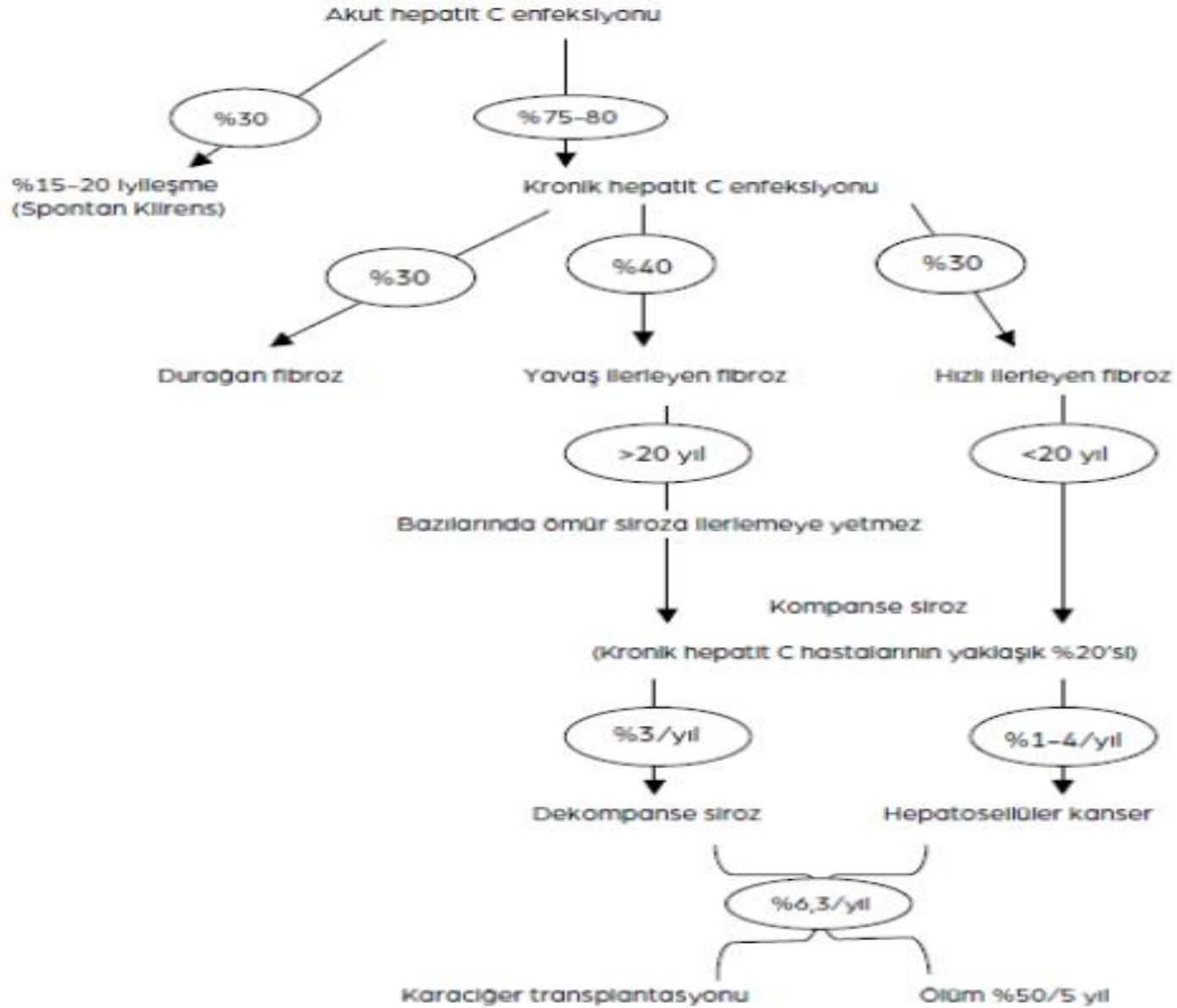
²Türkiye Viral hepatiti Önleme ve Kontrol Programı(2018-2023)(Sağlık Bakanlığı)

HCV Neden Önemli

- Gelişmiş ülkelerde siroz ve karaciğer kanserinin en sık nedenidir.
- Ülkemizde kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK vakalarının yarısından fazlası (%50-70) viral hepatitlere bağlı
- Dünya’da her yıl 3-4 milyon yeni olgu ve çoğunluğu siroz ve hepatoselüler karsinom(HSK) nedeni olmak üzere 399 000 insan kronik HCV(KHC)’ye bağlı karaciğer hastalığından ölmekte
- Ülkemizde karaciğer transplantasyonlarının ikinci en sık sebebi
- Kronik Hepatit C antiviral ilaçlarla tedavi edilebilen tek kronik viral enfeksiyondur .
- Doğrudan etkili antivirallerin (DEA) kullanılmasıyla HCV’nin eradikasyonu %100’lere yakındır.

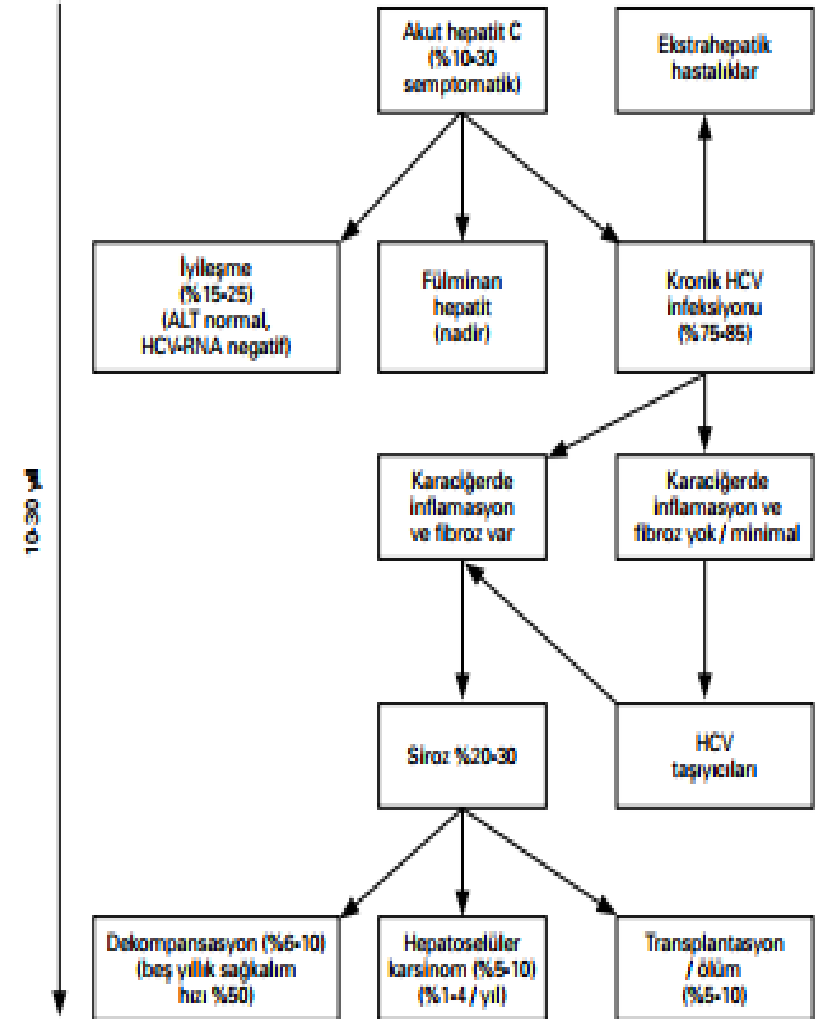
HCV ve Klinik

- İnkübasyon süresi 2 hafta ile 6 aydır
- Hepatit C virüsü (HCV) hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olur.
- Akut HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir
- Enfekte kişilerin yaklaşık% 15-40'i, herhangi bir tedavi olmaksızın enfeksiyondan 6 ay sonra virüsü kendiliğinden temizler.
- Geri kalan% 60-80 oranında kronik HCV enfeksiyonu gelişecektir.
- Kronik HCV enfeksiyonu olanların 20 sene içinde karaciğer sirozu riski %15-30 arasındadır.



HCV Seyrinde....

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



HCV - Ekstrahepatik Bulgular(EHB)

- Kronik HCV tanısı olanların %40-74'ü hastalıkları boyunca en az bir ekstrahepatik bulgu ile karşılaşmışlardır
- Kronik enfeksiyon sırasında herhangi bir zamanda EHB ortaya çıkabilir
- Bazı hastalarda EHB enfeksiyonun ilk belirtisi
- HCV hepatositlerin dışında lenfositik hücreleri enfekte ederek ve otoimmunitiyi tetikleyerek karaciğer dışında klinik belirti ve bulgulara yol açmakta
- EHB önemli düzeyde yaşam kalitesini de etkilemektedir.

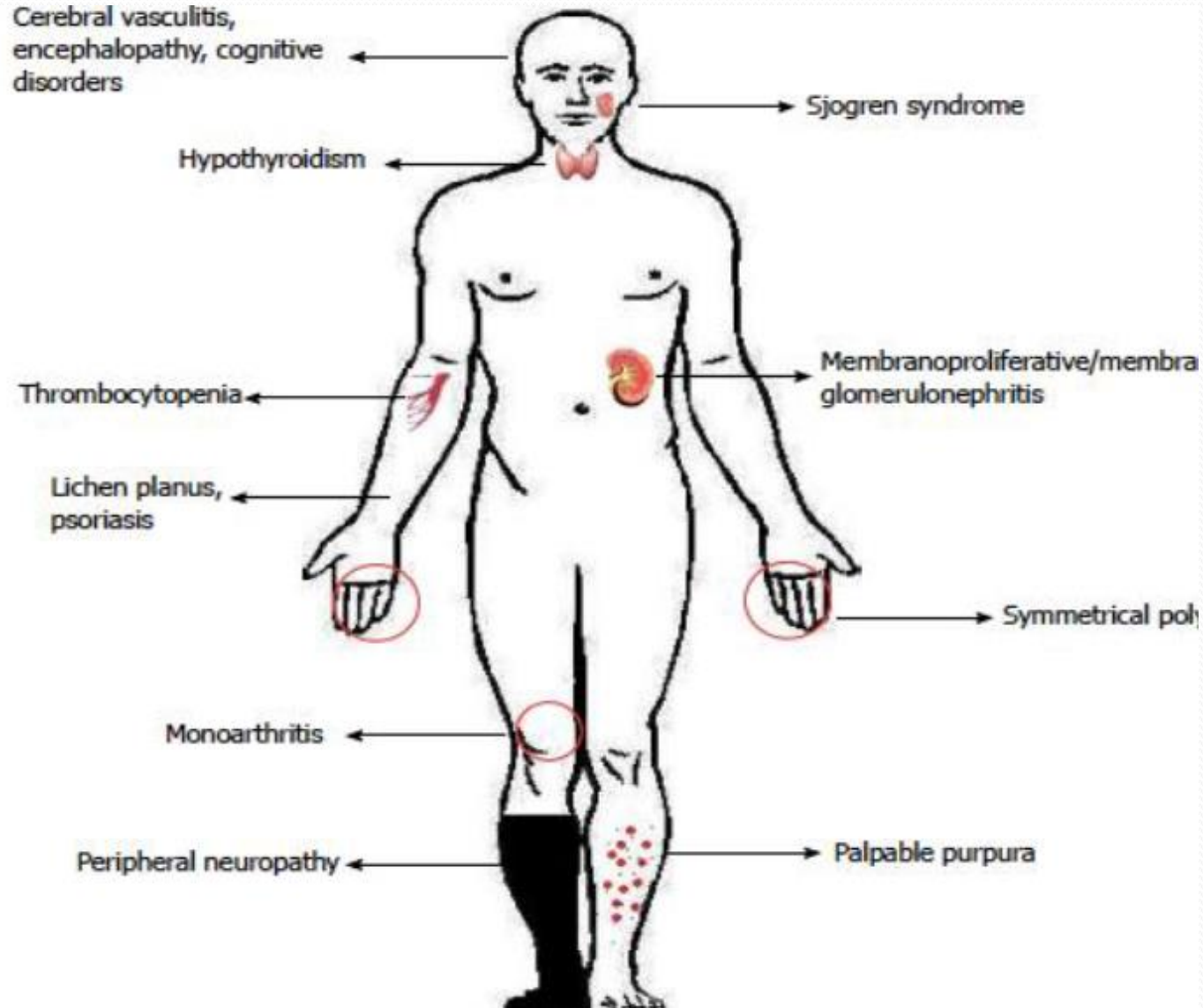
HCV'ye Bağlı Ekstrahepatik Bulgular Kimlerde Daha Sık Görülür?

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

Kronik Hepatit C’de Ekstrahepatik Manifestasyonlar

Hematolojik hastalıklar	Esansiyel mikst kriyoglobulinemi Monoklonal gammopatiler Lenfoma
Otoimmün hastalıklar	Subklinik otoantikör oluşumu Tiroid hastalıkları Sialadenit Otoimmün trombositopenik purpura Miyastenia Gravis Sarkoidoz
Dermatolojik hastalıklar	Porfiria 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

Kronik Hepatit C'de Ekstrahepatik Manifestasyonlar



HCV ile İlişkisine 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; Polimiyozit; Dermatomiyozit; Poliarteritis nodoza Eritema nodozum; Mooren corneal ülser
Antiviral tedavide kullanılan ilaçlarla ilişkili	İnterferon: Hipo-Hipertroidi; Sarkoidoz; Liken planus; Vaskülit (deri) ; Periferik nöropati

HCV- Esansiyel Miks Kriyoglobulinemi (EMK)

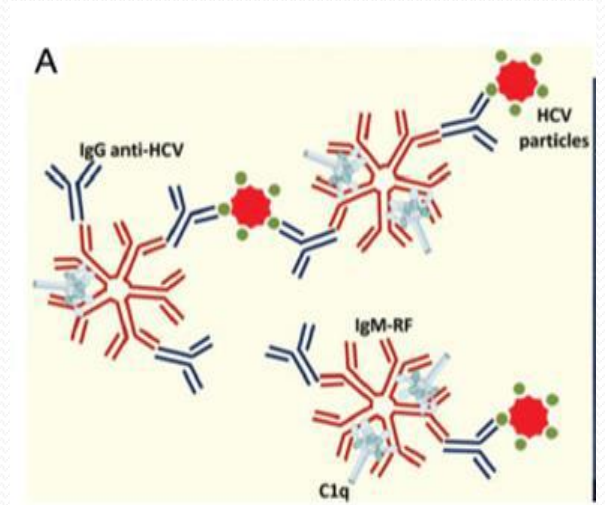
- En yaygın olarak EHM
- Kriyoglobulinler, 37°C'nin altında presipite olan ve immün kompleks oluşturan immünoglobulinlerdir
- MK'lerin %60–96'sı HCV'ye bağlı
- HCV infekte hastaların %19–55'inde kriyoglobulinler tespit edilmiştir
- Bu hastaların %15'ten daha az kısmı klinik olarak semptomatik seyirlidir

Esansiyel Miks Kriyoglobulinemi (EMK)

- Kriyoglobulinler;
 - Tip I: Monoklonal (Ig M > IgG)=> Lenfoproliferatif 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
- Tip II kriyoglobulinemi hastaların %90'ı Anti -HCV pozitifdir.

HCV-Esansiyel Miks Kriyoglobulinemi(EMK)

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



Esansiyel Miks Kriyoglobulinemi (EMK) 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

Esansiyel Miks Kriyoglobulinemi (EMK)

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

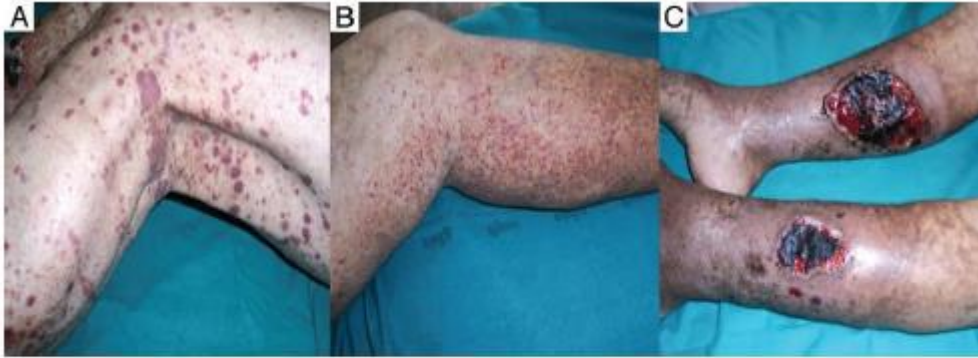


Fig. 2. A, Cutaneous palpable purpura; B, Complex confluent purpura; C, Ulcerations of skin due to cryoglobulinemic purpura.⁴⁵



Esansiyel Miks Kriyoglobulinemi Tanısı

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		

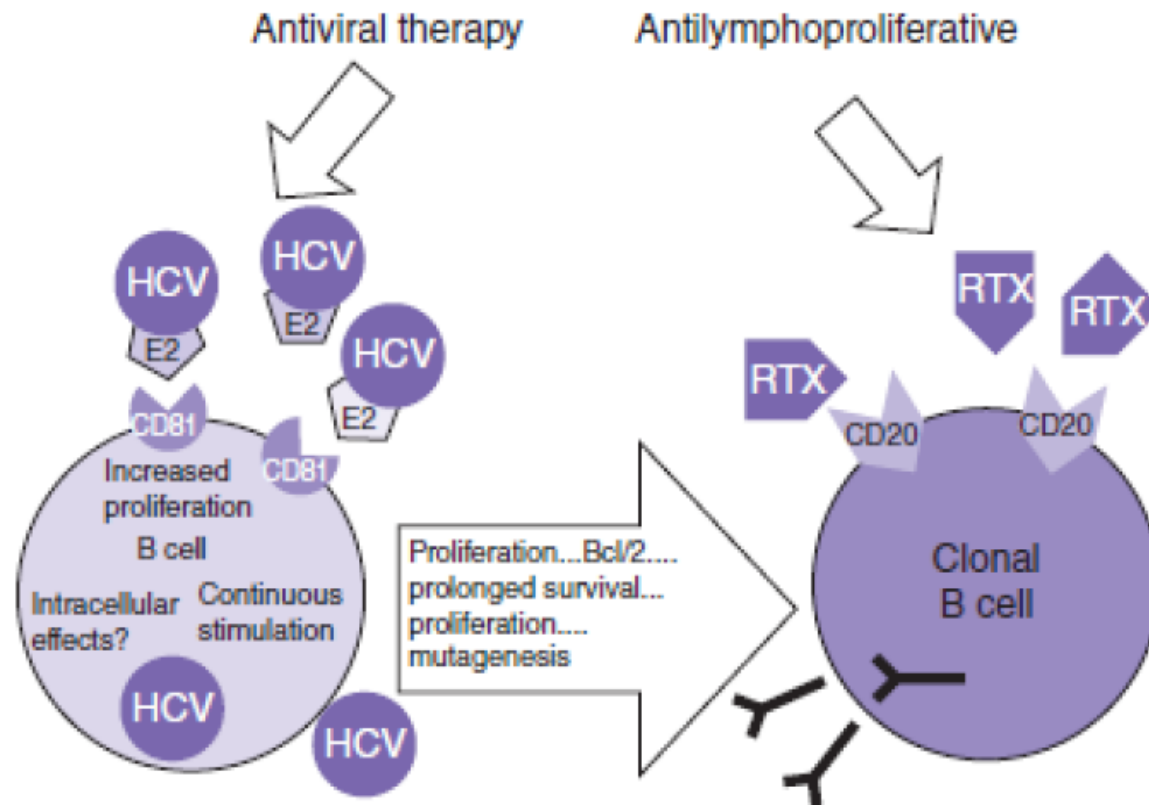
Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi Tedavi

- Hafif ve orta şiddetli vakalarda birinci basamak tedavi antiviral tedavi
- Hayatı tehdit eden vakalarda rituksimab(anti-insan CD-20 antikoru) nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom, şiddetli kutanöz ülserler, yaygın vaskulit veya hiperviskosite sendromu varlığında
- Glukokortikosteroidler sistemik vaskülit alevlenmelerinde
- Aferez ise hiperviskosite ilk seçenek olarak uygulanmalıdır.

Sebeup viral antijenle gerçekleşen immun reaksiyon olduğu için tedavide öncelikli amaç HCV eradikasyonu olmalıdır.

EMK Tedavi

MK Tedavi



HCV ve Dermatolojik Bulgular

- **Epidemiyolojik ve/veya patogenetik ilişki;**

Mikst kryoglobulinemi

Lichen planus

Porphyria cutanea tarda

- **Olası ilişki;**

Pruritus (prurigo nodularis/'lichen simplex cronicus')

Nekrolitik akral eritem

- **Anekdotik ilişki;**

Psoriasis

Kronik ürtiker

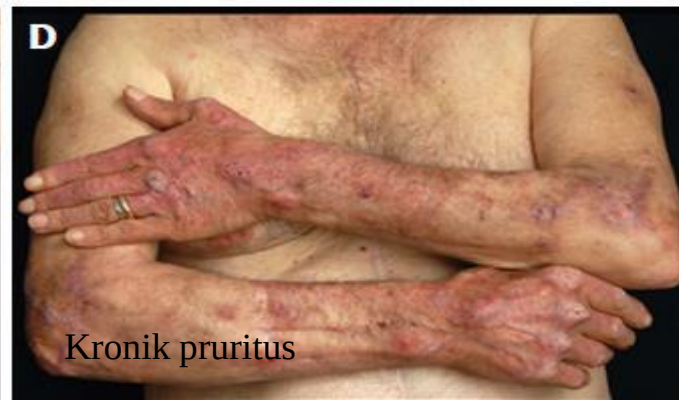
Vitiligo

Erythema multiforme

Erythema nodosum

Pyoderma gangrenosum

HCV ve Dermatolojik Bulgular



HCV ve Dermatolojik Bulgular

Porphyria cutanea tarda

- HCV ile enfekte kişilerde görülme sıklığı; 0.77-1
- Normal popülasyondan 12 kat fazla
- Porfiryalı hastalarda HCV enfeksiyonu görülme sıklığı %40-50.
- HCV ile PKT arasında güçlü bir birliktelik bulunduğu 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.
- HCV tedavisi ile cilt lezyonlarında düzelmekte



HCV ve Dermatolojik Bulgular

- **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.



HCV ve Dermatolojik Bulgular

- **Lichen planus**

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



HCV-Malignite

- 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
- Hepatik (hepatosellüler karsinom) ve extrahepatik (lenfoma, tiroid kanseri...) malignitelerde insan kanser virüsleri arasında HCV'nin de yer aldığı kabul edilmektedir.

HCV-Lenfoma

- HCV lenfotropik bir virus olması nedeniyle B hücrelerini kronik olarak uyararak yıllar içinde onkogenik potansiyel oluşturur.
- B-cell Non-Hodgkin lenfomada anti-HCV prevalansı % 20-40
- HCV'nin kalıcı viral yanıtının lenfomanın gerilemesine
- HCV'nin relapsının ise lenfomanın rekürrensine neden olduğu görülmüştür.

HCV-Tip 2 Diabetes Mellitus(DM)

- Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda KHC enfeksiyonlu hastalarda 2-3 kat daha fazla tip 2 DM olma riski ortaya konmuştur.
- Ülkemizde yapılan bir çalışmada %8,1 tip 2 DM görülmüştür
- HCV eradikasyonu ile insülin direncini azalttığı ve DM gelişimin engellediği bildirilmiştir.
- İnsülin direnci gelişmesindeki faktörler:
 - HCV'e bağlı siroz sonrası fibrozis gelişmesi,
 - HCV'nin insülin duyarlılığına olan direk etkisi,
 - HCV'e eşlik eden obesitenin insülin uyarımında hasar yaparak insülin direnci ve steatoz gelişmesine

HCV-Glomerulonefrit

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

- Otoantikörlere ait antijenlerle HCV proteinleri arasındaki yapısal benzerliğin, otoantikör pozitifliğinin temel nedeni olduğu düşünülmektedir.
- Yapılan farklı çalışmalarda otoantikör prevalansı %22 ile %70 arasında bulunmuştur.
- Bu antikörlerin varlığı hastalığın gidişatını, ilk başlangıç tablosunu ve tedaviye cevabı etkilemez.
- Kronik hepatit C enfeksiyonu sırasında serumda saptanan otoimmün göstergelerden bazıları:
antinükleer antikör (ANA), antimitokondrial antikör (AMA), Anti düz kas antikörleri (ASMA) ve Romatoid faktördür (RF).

Otoantikörler

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

HCV-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

HCV-Tiroidit

- Kronik HCV de en sık görülen otoimmün hastalıktır.
- Antitroid antikorlar %2.5-12.5 arasındandır
- 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 ilişkili artrit;
 - Genellikle deforme edici değildir.
 - NSAİD lere çok zor cevap verir.
 - Antikeratin antikorları(AKA) ;
HCV artritinde %8
RA ‘ de % 60 pozitifdir.

HCV-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

HCV-Nörolojik-Kognitif Bozukluklar

- 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

EHM Tanı

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

Sonuç:

- HCV enfeksiyonu sırasında ekstrahepatik hastalıkların gelişebileceği ve bu komplikasyonlar sonucu mortalite ve morbiditenin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır
- Kronik HCV enfeksiyonu tanısı konan hastaların ilk gelişlerinde ve takiplerinde rutin olarak ekstrahepatik bulgular açısından değerlendirilmelidir.
- DEA'lar ile tedavi sonucunda hem HCV kürü hem de ekstrahepatik hastalıkların tedavisi %100 varan oranlarda sağlanacaktır.

Teşekkür ederim...

