

Hepatit C Virusu

Klinik Bulgular ve Ekstrahepatik Tutulum



Dr. Kaya Süer

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Yakın Doğu Üniversitesi ,Lefkoşa-KKTC

12.01.2019 Edirne

Sunum Planı

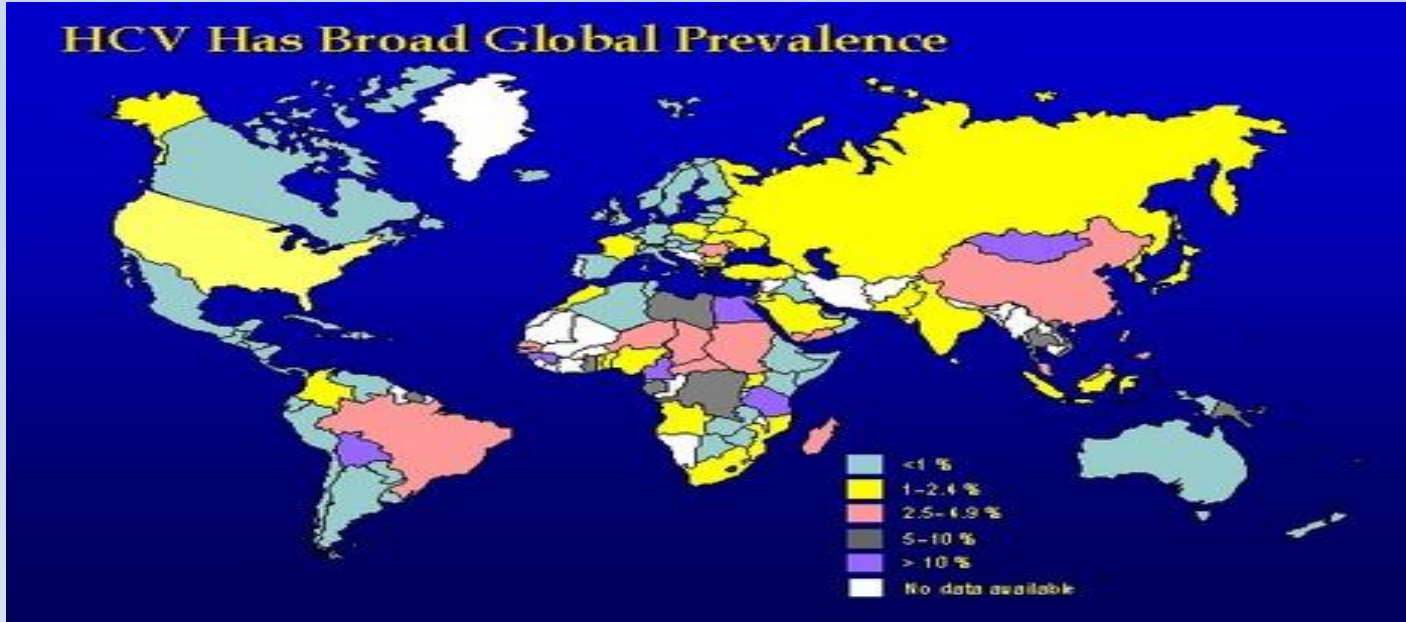
Hepatit C doğal seyri
Akut hepatit C
Kronik hepatit C
Ekstrahepatik bulgular



Dünya Sağlık Örgütü;

2015 yılında 71 milyon kişinin dünya çapında kronik HCV enfeksiyonu ile yaşadığını (global prevalans:% 1)

399.000'kişinin siroz veya hepatoselüler kanserden öldüğünü tahmin etmektedir



Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018.

Hepatit C Virusu

Hepatotropik ve Lenfotropik

Neden olduğu hastalıklar,
Hepatik
Ekstrahepatik

Primer hedef organı karaciğer

Başta lenfoid doku olmak üzere diğerk birçok dokuda gösterilmiş

Cacoub P, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. The GERMIVIC. 2000

Hepatit C doğal seyri

Akut hepatit C'de olguların yaklaşık %20 'sinde klinik belirtiler ile seyreder

Enfekte bireylerin % 15-45'inde akut enfeksiyon tablosu tedavi edilmeksizin spontan klirens ile seyreder

Geriye kalan % 55-85 oranında ise kronik enfeksiyon gelişir

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018.

Hepatit C doğal seyri

Kronik enfeksiyonun tanı ve tedavisinde yetersizlik ilerleyen fibrozis ve siroza yol açar

HCV ile 20 yıllık enfeksiyon sonrası siroz riski % 15 ile % 30 arasında değişmektedir

Her yıl, sirozlu kişilerin yaklaşık %1-3'ü hepatosellüler karsinoma (HCC) ilerlemektedir

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018.

Akut Hepatit C

Klinik %80 asemptomatik seyreder

Semptomatik olgular %20

Tipik olmayan bulgular

Halsizlik

Bulantı, kusma

Ateş

Tipik bulgular

İkterik görünüm

İdrar renginde koyulaşma

Sağ üst kadranda ağrı

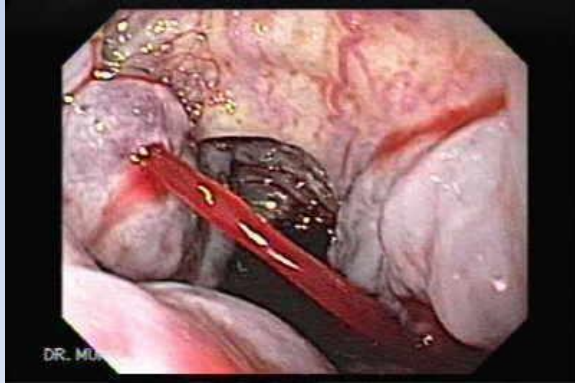
Anoreksi

Sigaraya isteksizlik

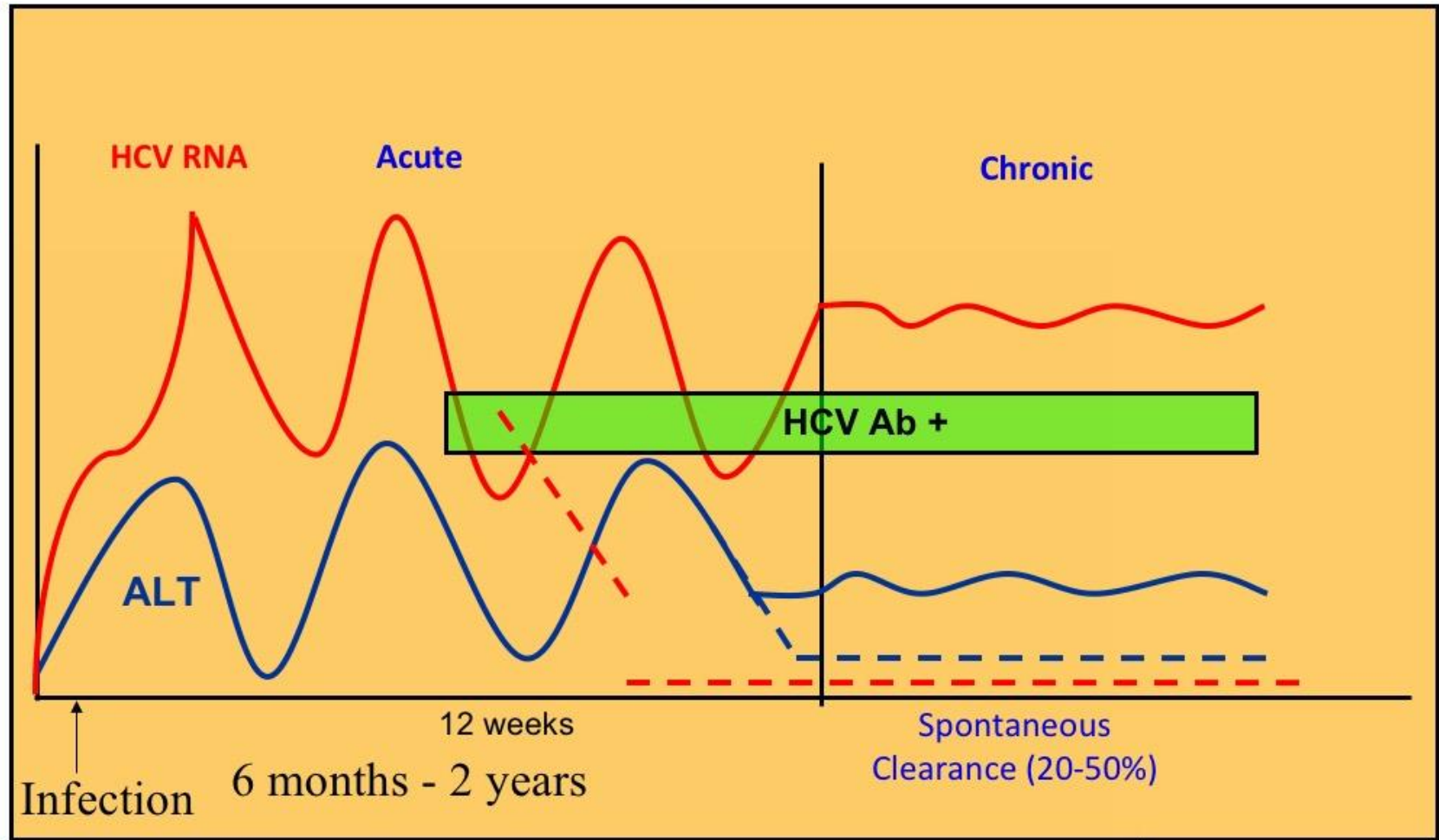


Kronik Hepatit C

Kronik hepatit C ile gelen hastalarda sıklıkla karşılaşılan bulgu halsizlik, yorgunluk hissidir. Ancak kronik HCV'ye bağlı olarak siroz ve KC kanserlerinde klinik bulgular belirgin olur.



Natural History



Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Kronik HCV tanısı olanların %74'ü hastalıkları boyunca en azından bir ekstrahepatik bulgu ile karşılaşmışlardır.

Cacoub P, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. The GERMIVIC. 2000.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Artmış oksidatif stres yolu ve sitokinlerin salınımı ile

Direkt ve/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.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Yaşlılarda

Kadın hastalarda

KC' de artmış fibrozisi olanlarda

İnfeksiyon yaşının fazla olduğu hastalarda daha sık görülmektedir

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

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

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

V. Agnello, F.G. De Rosa / J Hepat 2004

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Hepatit C virüsü enfeksiyonu olan hastalarda ana ekstrahepatik bulgular

İmmünite ilişkili

İnflamasyon ilişkili

ekstrahepatik bulgular olarak iki gruba ayrılabilir

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

İmmünite ilişkili	İnflamasyon ilişkili
Karışık kriyoglobulinemi Kriyoglobulinemik vaskülit B-hücreli NHL Sicca sendromu Artralji / miyalji Otoantikör üretimi (örn. Kriyoglobulinler, RF, ANA, Antikardiyolipin, antitiroid ve anti-düz kas antikörleri) Poliarteritis nodosa Monoklonal gammopatiler İmmün trombositopeni	Tip 2 diabetes mellitus İnsülin direnci Glomerülonefrit Renal yetmezlik Yorgunluk hissi Kognitif bozukluklar Depresyon Bozulmuş yaşam kalitesi Poliartrit / fibromiyalji Kardiyovasküler bozukluklar

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

HCV enfeksiyonu ve immunité ile ilgili hastalıklar
arasındaki ilişki resmi olarak epidemiyolojik,
Klinik,
İmmünolojik,
Patolojik
Tedavi sonrası verilerle kanıtlanmıştır

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Son zamanlarda

Kardiyovasküler,

Renal,

Metabolik

Merkezi sinir sistemi hastalıkları

dahil olmak üzere birçok diğer HCV ile ilişkili

karaciğer dışı bozuklukların patogenezi

aydınlatılmaya başlamıştır

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

HCV enfeksiyonunun karaciğere bağılı sekellere mortalite yükü, HCV enfeksiyonu olan kişilerde, depresyon, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditelerle artış gösterir

Bu morbiditelerin bir kısmı doğrudan HCV'ye atfedilebilir ve bu nedenle ekstrahepatik belirtiler olarak adlandırılır

Ekstrahepatik bulguların DEA tedavilerinden sonra azalması beklenmektedir

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

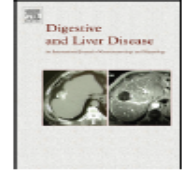
Digestive and Liver Disease 46 (2014) S165–S173



Contents lists available at ScienceDirect

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



Review Article

Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection

Patrice Cacoub^{a,b,c,d,*}, Laura Gagnani^e, Cloe Comarmond^{a,b,c,d}, Anna Linda Zignego^e

^a Sorbonne University, UPMC Univ Paris 06, UMR 7211, and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), Paris, France

^b INSERM, UMR_S 959, Paris, France

^c CNRS, FRE3632, Paris, France

^d AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Paris, France

^e Interdepartmental Center for Systemic Manifestations of Hepatitis Viruses (MaSVE), Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy



HCV enfeksiyonunun hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonlarının beraber değerlendirildiği durumlarda daha yüksek mortalite oranı göstermektedir

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Journal List > Clin Infect Dis > PMC4542754

OXFORD JOURNALS Clinical Infectious Diseases:
An Official Publication of the Infectious
Diseases Society of America

[Clin Infect Dis](#). 2011 Jul 15; 53(2): 150–157.
doi: [10.1093/cid/cir306](#)

PMCID: [PMC4542754](#)
PMID: [21665867](#)

All-Cause, Liver-Related, and Non-Liver-Related Mortality Among HCV-Infected Individuals in the General US Population

[Samer S. El-Kamary](#),^{1,2,3} [Ravi Jhaveri](#),^{4,5} and [Michelle D. Shardell](#)¹

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information [Disclaimer](#)

HCV RNA pozitif Kr HCV hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite, Hepatit C'si olmayan hastalara kıyasla iki kattan fazla arttığı gösterilmiş

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Journal List > World J Gastroenterol > v.20(13); 2014 Apr 7 > PMC3974508



[World J Gastroenterol](#). 2014 Apr 7; 20(13): 3410–3417.

PMCID: PMC3974508

Published online 2014 Apr 7. doi: [10.3748/wjg.v20.i13.3410](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i13.3410)

PMID: [24707124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24707124/)

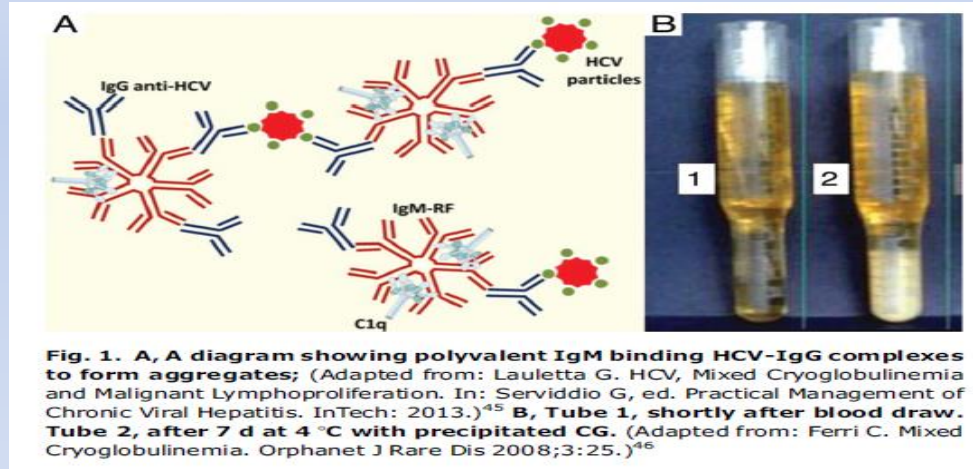
Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: Clinical impact and mechanisms

[Luigi E Adinolfi](#), [Rosa Zampino](#), [Luciano Restivo](#), [Amedeo Lonardo](#), [Barbara Guerrero](#), [Aldo Marrone](#), [Fabio Nascimbeni](#), [Anna Florio](#), and [Paola Loria](#)

Viral eradikasyonun ekstrahepatik nedenlere bağlı ölüm oranını anlamlı derecede düşürdüğü görülmektedir

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Kriyoglobulinemi, serumda normal vücut sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda (37 ° C'den düşük) geri dönüşümlü çökebilen monoklonal veya poliklonal kan proteini varlığını belirtir



Kriyoglobülinler, saf immünoglobülinlerden veya immünoglobülin ve kompleman karışımından

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

HCV ile ilişkili miks kriyoglobülinemide, immun sistem aracılı bir mekanizma neden olur

HCV partikülleri içeren immun kompleksler, kapiller damarların, venüllerin veya arteriollerin duvarlarında birikerek

Endotel aktivasyonuna,

Kemotaktik peptitlerin uyarılmasına

Enflamatuvar bir tepkiye neden olur;

Sonuçta; Lökositoklastik vaskülit gelişir

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Vaskülitte tanı;

Anamnez

Purpura

Düşük kompleman seviyeleri

Serumdaki kriyoglobulinlerin varlığı

Histopatolojik inceleme

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Kriyoglobülinemi gelişen hastalarda;

HCV antijenleri, B hücrelerinde klonal artış ve antikor üretimini indükler,

B lenfositlerinin kronik uyarılmasını sağlar,

B hücreli Non - Hodgkin lenfoma gelişimi için potansiyel faktörü oluşturur

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Kronik HCV enfeksiyonu ve kriyoglobulinemili çoğu hastada semptom yoktur veya spesifik olmayan klinik bulgular görülür

HCV ile ilişkili miks kriyoglobulinemili kişilerde en sık görülen bulgu;
Purpura, Miyalji ve Artralji (Meltzer'in üçlüsü)

Miks kriyoglobulinemili hastaların yaklaşık % 30'unda böbrek hastalığı gelişir.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

HCV + kriyoglobulinemi ile ilişkili görülen bulgular

Palpabl purpura

Kronik bacak ülserleri

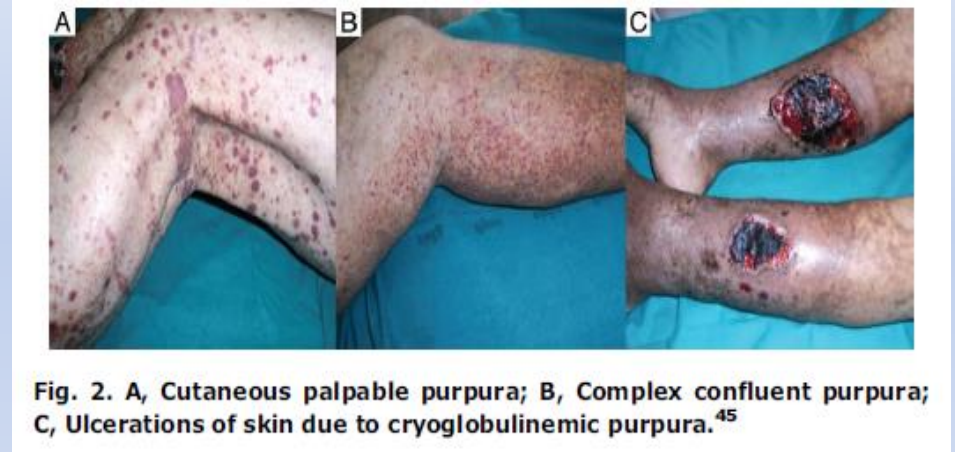
Eklem ağrısı

Kas gücünde azalma

Miyalji

Renal hastalıklar

Periferik nöropati



Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Tip I Kriyoglobulinemi: İzole monoklonal Ig'lerden (IgM veya IgG) oluşur ve en sık lenfoproliferatif bozukluklarla birlikte görülür
Kriyoglobulinemi vakalarının % 10-15

Tip II Kriyoglobülinemi: Karışık immün komplekslerden, tipik olarak monoklonal IgM ve poliklonal IgG'den oluşur.

Tip 2 kriyoglobulinemi, HCV'li hastalarda en sık görülen kriyoglobulinemi türüdür

Kriyoglobulinemiler KHC'li hastaların 1/3'ünde görülür

Tip III Kriyoglobülinemi: Poliklonal IgM ve IgG içeren karışık immün komplekslerden oluşur

Kriyoglobülinemi vakalarının % 25-30'unu oluşturur

Aygen B., Demirtürk N., Türker N. et al. Kronik Hepatit C Virusu
İnfeksiyonunun Yönetimi: KLİMİK VHÇG Uzlaşı Raporu-2017 Güncellemesi.
Klimik Dergisi 2017; 30(Özel Sayı 1): 2-36

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Kardiyovasküler hastalıklar

HCV infeksiyonu olan hastalarda

Arteria karotis'de plaklar

İntima media'da kalınlaşmalar

Kardiyak hastalık risklerinden bağımsız gruplar ve HCV negatif kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir

Retrospektif kohort çalışmalarda HCV pozitif olgularda antiviral kullanımı sonrası felç gelişme riski azalmaktadır

Aslam, F., Alam, M. Lakkis, NH. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis. Atherosclerosis . 2010; 209: 340-343.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile kişilerin değerlendirilmesinden sonra
Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda

Koroner arter hastalığı riski daha yüksek bulunmuştur.

Maruyama, S., Koda, M., Oyake, et.al. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. J Hepatol. 2013; 58: 11-15.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

HCV pozitif olgularda kardiyovasküler hastalıklar
HCV negatif kontrollere kıyasla daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir

Başarılı antiviral tedaviden sonra, kalıcı viral yanıt gösteren olgularda
Miyokard perfüzyon defekti,
nüks görülen olgulara göre daha az bulunmuştur

Maruyama, S., Koda, M., Oyake, et.al. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. J Hepatol. 2013; 58: 11-15.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Renal glomerüler hastalıklar HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir

Kronik HCV'li bireyler, özellikle 60 yaş üzerinde renal hastalık belirtisi olmaksızın albuminüri geliştirebilir

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Renal hastalıklar ve HCV ilgili KDIGO kılavuzu

Kronik böbrek hastalarında HCV taranması

HCV pozitiflerde ise kronik böbrek hastalığı taranmasını öneriyor

Kidney Disease Improving Global Outcomes group (KDIGO) 2018

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

HCV'nin böbrek hastalıklarını potansiyel olarak nasıl indüklediğini açıklayan mekanizmalar

- (1) HCV RNA ve proteinlerin renal hücreler üzerindeki sitopatik etkisi
- (2) Kriyoglobülinler, HCV-antikor immün kompleksleri veya amiloid birikiminin aracılık ettiği sistemik immün yanıt
- (3) HCV'nin neden olduğu Toll like reseptör 3'ün mRNA ekspresyonu artışı, glomerüllerde ortaya çıkan proinflamatuvar sitokin üretimi
- (4) HCV'ye sekonder, insülin direnci ve hiperinsülinemisinin renal hücreler üzerindeki etkileri

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

Kr HCV'de en sık görülen renal hastalık;
Tip II mikst kriyoglobülinemiye bağlı gelişen
Membranoproliferatif glomerülonefrittir

Klinikte

Dirençli hiperTA

Laboratuarda

Proteinüri,

Mikroskobik hematüri

Serum kompleman düzeylerinde azalma
(C1q, C4 ve C3)

Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis. 2007;49:69-82.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet

Birçok araştırma, kronik hepatit C enfeksiyonu olan kişilerin tip 2 diyabet geliştirme riskinin arttığını göstermiştir

Bir meta-analiz, kronik HCV'li insanlarda diyabet geliştirme riski 1.7 misli bir artış

Kronik HCV'li kişilerde diyabet olmadan insülin direnci gelişme riski de yüksektir

Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. World J Gastroenterol. 2009;15:1537-47.

White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2008;49:831-44.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

HCV ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli potansiyel mekanizmalar düşünülmüştür

HCV ile indüklenen inflamatuvar sitokinlerin hücreler üzerine direkt etkisi

İnsülin sinyal kaskadını değiştiren obezite ve HCV'nin kombine etkileri

Negro F. Mechanisms of hepatitis C virus-related insulin resistance. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011;35:358-63.

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

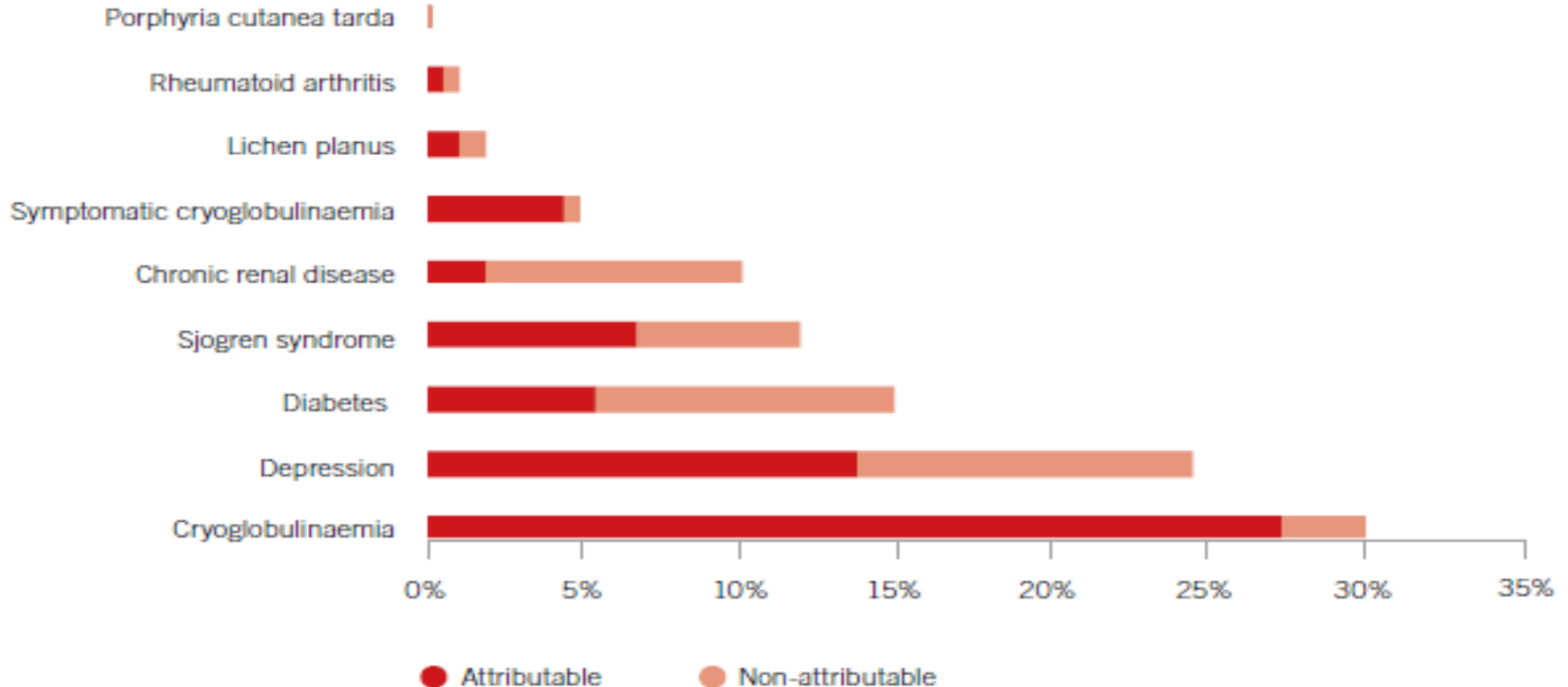
Diabetes mellitus'ta Non-alkolik steatohepatit (NASH) önemli bir risk faktörüdür

Diyabeti iyi kontrol edilmeyen HCV hastalarında ortaya çıkabilen NASH, fibrozis progresyonunun daha hızlı olmasına neden olur

Hepatit C Ekstrahepatik bulgular

HCV enfeksiyonu olan kişilerde komorbirtide sıklığı

FIG. 2.2 Prevalence of comorbidities among persons with HCV infection, including the fraction that is attributable to HCV infection (calculated on the basis of Younossi et al. 2016, using attributable fractions among those exposed)



KKTC'de HCV prevalansı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda oran % 1 altında bulunmuştur

KKTC'de romatolojik hastalık tanısı alan hastalarda HCV sıklığının araştırıldığı bir çalışmada hastaların hiçbirisinde pozitiflik saptanmamıştır

HCV prevalansının düşük olduğu bölgelerde ise ekstrahepatik bulguların görülmesi de rölatif olarak azalacaktır.

Güler E, Süer K, Arıkan A, Güvenir M, Şanlıdağ T. Kuzey Kıbrıs'ta Hepatit B Virüsü, Hepatit C Virüsü ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Seroprevalansı. Bakırköy Tıp Dergisi 2018;DOI: 10.4274/BTDMJB.20170503074555

Güvenir M, Süer K. Epidemiology of hepatitis C in North Cyprus. Viral Hepatitis Journal 2018;24(1):21-23

Tınazlı M, Güvenir M, Aykaç A, Süer K. Hepatitis C virus infection among patients admitted to a rheumatology. The Egyptian Rheumatologist 2017; 39: 245–247

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

Sonuç

Klinisyenlerin, kronik HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik bulgulara neden olma potansiyelini gözönünde bulundurması son derece önemlidir

Tanısı konmamış HCV olgularında, ekstrahepatik belirtilerin çeşitliliği konusundaki bir farkındalık, erken tanıyı ve bu hastalıkların daha uygun ve zamanında tedavi edilmesini kolaylaştırabilir



Mimar Sinan'ın iki görkemli yapıtı Süleymaniye ve Selimiye UNESCO tarafından Dünya Mirası Listesine alınmış ve böylece bu mimarlığın “insanın yaratıcı dehasının başyapıtları” olarak “üstün evrensel değer” taşıdığı tüm Dünya tarafından kabul görmüştür.