

Ekstrahepatalne manifestacije virusnih hepatitisa

Omerčahić, Adna

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:580750>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Adna Omerčahić

**Ekstrahepatalne manifestacije
virusnih hepatitisa**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Lucije Virović Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

| | |
|---|---|
| ANA – antinuklearna protutijela | HDV – virus hepatitisa D |
| ANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela (engl. antineutrophil cytoplasmic antibodies) | HEV – virus hepatitisa E |
| AST – aspartat aminotransferaza | IFN - interferon |
| ALT – alanin aminotransaminaza | Ig - imunoglobulin |
| B-NHL – B-stanični non-Hodgkin limfom | IR – inzulinska rezistencija |
| CCP – ciklički citrulinski peptid | LKM – protutijelo na mikrosome jetre/ bubreaga (engl. liver-kidney microsomal antibody) |
| CT – kompjuterizirana tomografija (engl. computed tomography) | MALT – engl. mucosa-assisted lymphoid tissue |
| DAA – lijekovi s izravnim djelovanjem na virus hepatitisa C; (engl. direct-acting antiviral agents) | MR – magnetna rezonanca |
| DLBCL – Difuzni B-velikostanični limfom (engl. diffuse large B-cell lymphoma) | PCR - lančana reakcija polimeraze (engl. polymerase chain reaction) |
| DNA – deoksiribonukleinska kiselina | PCT – porphyria cutanea tarda |
| G6PD – glukoza-6-fosfat dehidrogenaza | PEG-IFN α – pegilirani interferon alfa |
| HAV – virus hepatitisa A | RF – reumatoidni faktor |
| HBcAg – hepatitis B antigen jezgre - engl. hepatitis B virus core antigen | RNA – ribonukleinska kiselina |
| HBsAg – hepatitis B površinski antigen - engl. hepatitis B surface antigen | SMA – protutijelo na glatke mišiće (engl. smooth muscle antibody) |
| HBeAg – engl. hepatitis B e-antigen | SS – Sjögrenov (sicca) sindrom |
| HBV – virus hepatitisa B | SVR – trajni virološki odgovor (engl. sustained viral response) |
| HCC – hepatocelularni karcinom | T2DM – tip 2 šećerne bolesti |
| HCV – virus hepatitisa C | TSH – tireoidni stimulirajući hormon |
| | UROD – uroporfirinogen dekarboksilaza |

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. EKSTRAHEPATALNE MANIFESTACIJE VISURNOG HEPATITISA A | 6 |
| 3. EKSTRAHEPATALNE MANIFESTACIJE VIRUSNOG HEPATITISA B | 8 |
| 4. EKSTRAHEPATALNE MANIFESTACIJE VIRUSNOG HEPATITISA C | 14 |
| 5. EKSTRAHEPATALNE MANIFESTACIJE VIRUSNOG HEPATITISA E | 23 |
| 6. ZAKLJUČAK | 28 |
| 7. ZAHVALE | 30 |
| 8. LITERATURA | 31 |
| 9. ŽIVOTOPIS..... | 38 |

SAŽETAK

Ekstrahepatalne manifestacije virusnih hepatitisisa

Adna Omerčahić

Povijest su obilježile brojne epidemije žutice, prvi puta zabilježene u Kini prije 5000 godina. Razvojem tehnologije, od sredine dvadesetog stoljeća do danas, uspješno su identificirani i izolirani njihovi uzročnici te svrstani u skupine od A do E. Iako se virusni hepatitisi tradicionalno vežu za širok spektar jetrenih bolesti (od akutnog, fulminantnog i kroničnog hepatitisisa do ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma), današnja saznanja sve više ukazuju na povezanost s razvojem brojnih bolesti izvan jetre. Ekstrahepatalne manifestacije, kao što su neurološki poremećaji, autoimuni fenomeni, kardiovaskularne komplikacije, dermatološke i reumatološke patologije, te druge sistemske bolesti, postaju sve značajnije područje istraživanja i kliničke prakse. Suvremena istraživanja ukazuju na kompleksnost interakcija između virusnih uzročnika i imunološkog sustava te njihov potencijalni štetni utjecaj na različite organske sustave. Primjerice, virus hepatitisisa C je poznat po svojoj sposobnosti induciranja krioglobulinemije i bolesti autoimunog spektra, dok se virus hepatitisisa E povezuje s brojnim neurološkim komplikacijama poput Guillain-Barréova sindroma. Učestalost ekstrahepatalnih manifestacija među virusnim hepatitisima i sklonost zahvaćanja pojedinih organskih sustava varira. Najviše slučajeva zabilježeno je u sklopu kronične infekcije hepatitisom C, potom hepatitisisa B, E i A, dok izvanjetrene bolesti kao posljedica infekcije hepatitisom D još uvijek nisu primijećene. Ova šira percepcija virusnih hepatitisisa kao sistemskih bolesti zahtijeva multidisciplinarni pristup u njihovoj dijagnostici, liječenju i prevenciji. Ovaj rad pobliže opisuje patofiziologiju, kliničku sliku, dijagnostiku i liječenje najčešćih ekstrahepatalnih manifestacija pojedinih virusnih hepatitisisa, naglašavajući važnost ranog prepoznavanja i intervencije kako bi se smanjila njihova prevalencija i poboljšao ishod bolesnika.

Ključne riječi: virusni hepatitisi, ekstrahepatalne manifestacije, klinička slika, dijagnostika, liječenje

SUMMARY

Extrahepatic manifestations of viral hepatitis

Adna Omerčahić

History has been marked by numerous epidemics of jaundice, first recorded in China 5000 years ago. With the development of technology from the mid-20th century to the present, their causative agents have been successfully identified, isolated, and classified into groups A to E. Although viral hepatitis is traditionally associated with a wide range of liver diseases (from acute, fulminant, and chronic hepatitis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma), current knowledge points to an increasing association with the development of numerous extrahepatic diseases. Extrahepatic manifestations, such as neurological disorders, autoimmune phenomena, cardiovascular complications, dermatological and rheumatological pathologies, and other systemic diseases, are becoming significant areas of research and clinical practice. Modern researches highlight the complexity of interactions between viral agents and the immune system and their potentially harmful impact on various organ systems. For example, hepatitis C virus is known for its ability to induce cryoglobulinemia and autoimmune diseases, while hepatitis E virus is associated with numerous neurological complications such as Guillain-Barré syndrome. The frequency of extrahepatic manifestations among viral hepatitis and the tendency to affect specific organ systems varies. The highest number of cases has been recorded in the context of chronic hepatitis C infection, followed by hepatitis B, E, and A, while extrahepatic diseases as a result of hepatitis D infection have not yet been observed. This broader perception of viral hepatitis as systemic diseases requires a multidisciplinary approach to their diagnosis, treatment, and prevention. This paper provides a detailed description of the pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of the most common extrahepatic manifestations of individual viral hepatitis, emphasizing the importance of early recognition and intervention to reduce their prevalence and improve patient outcomes.

Keywords: viral hepatitis, extrahepatic manifestations, clinical presentation, diagnostics, treatment

1. UVOD

1.1. Virusi hepatitisa

Virusi hepatitisa, od A do E, su primarno hepatotropni virusi koji uzrokuju oštećenje jetrenog tkiva i njegove funkcije (1). Premda ih povezuje sposobnost inficiranja jetre, svaki od ovih virusa je jedinstven, s različitim načinom prijenosa, biološkom strukturom, rasprostranjenosti, kliničkim manifestacijama i odgovorom na liječenje.

1.1.1. Virus hepatitisa A

Virus hepatitisa A je jednolančani RNA virus bez lipidne ovojnice, svrstan u porodicu *Picornaviridae*, rod *Hepatovirus* (2). Prenosi se feko-oralnim putem, uglavnom konzumacijom kontaminirane hrane i vode, te bliskim osobnim kontaktom sa zaraženom osobom. Infekcije virusom hepatitisa A imaju stoga vrlo visoku prevalenciju u zemljama u razvoju zbog niskog higijenskog standarda, posebice u subsaharskoj Africi i južnoj Aziji. Obzirom da većina stanovništva bude izložena virusu u dječjoj dobi, infekcije u tim područjima prolaze najčešće klinički neprimjetno. U razvijenim zemljama pretežito se zaraza širi među odraslima nakon putovanja u endemska područja, homoseksualnom populacijom te u manjem broju među intravenskim ovisnicima (2). Pritom se nakon otprilike mjesec dana inkubacije razvija klinička slika akutnog hepatitisa koja započinje prodromalnim simptomima povišene tjelesne temperature, opće slabosti, mučnine, povraćanja i abdominalnim bolovima. Slijedi ju ikterična faza obilježena žuticom, tamnim urinom i uvećanom jetrom, rjeđe proljevom, pruritusom i artralgijama. Za razliku od odraslih, 70% djece mlađe od 6 godina ima asimptomatski oblik infekcije. U laboratorijskim nalazima prisutne su povišene razine serumskih aminotransferaza, ukupnog i direktnog bilirubina i alkalne fosfataze. Za potvrdu dijagnoze akutnog hepatitisa A potreban je serološki nalaz pozitivnog IgM anti-hepatitis A protutijela. Bolest je pretežito samoograničavajuća, iako je rijetko moguća progresija u akutno jetreno zatajenje, međutim, nema razvoja kroničnog hepatitisa (3). Liječenje je suportivno, a u uporabi je i inaktivirano cjepivo za prevenciju zaraze u visokorizičnih osoba i rizičnim situacijama (1,3).

1.1.2. Virus hepatitisa B

Virus hepatitisa B (HBV) pripada porodici *Hepadnaviridae*, rodu *Orthohepadnavirus*. Građen je od vanjske lipidne ovojnice koja sadrži površinski antigen HBsAg (engl.

hepatitis B surface antigen), unutar koje se nalazi nukleokapsida s antigenom jezgre, tzv. *core* proteinom (HBcAg, od engl. hepatitis B core antigen) i djelomično dvolančana kružna DNA molekula (4). Prenosi se tjelesnim tekućinama; krvlju, spermom i cervikovaginalnim sekretom. Intravenski ovisnici, djeca zaraženih majki, pripadnici homoseksualne populacije, bolesnici na hemodijalizi i zdravstveni djelatnici time spadaju u visokorizičnu populaciju za zarazu virusom hepatitisa B (5). Otprilike 90-95% HBV infekcija u odraslih prolazi spontano unutar 6 mjeseci od početka bolesti, pa tek manji broj prelazi u kroničnu infekciju (4). Tijekom akutne infekcije, bolesnici se mogu prezentirati subkliničkim ili anikteričnim, ikteričnim (najčešće) ili fulminantnim hepatitisom (manje od 1% slučajeva) te u potpunosti asimptomatskom infekcijom (1). Ako infekcija perzistira, povećava rizik za razvoj ciroze i hepatocelularnog karcinoma (5). Serološki markeri služe za postavljanje dijagnoze i razlikovanje akutne od kronične infekcije. HBsAg se prvi pojavljuje i ukazuje na akutnu infekciju hepatitisom B, odnosno kroničnu, ako perzistira duže od 6 mjeseci. Anti-HBs se javlja u fazi oporavka od akutne infekcije ili nakon cijepljenja. Prisutnost HBeAg povezana je s visokom virusnom replikacijom. Anti-HBc IgM se javlja tijekom akutne infekcije ili egzacerbacije, dok anti-HBc IgG ukazuje na prethodnu izloženost virusu, kroničnu infekciju, oporavak od akutne infekcije ili okultnu infekciju. Detekcija i kvantifikacija virusne DNA u krvi provodi se metodama molekularne dijagnostike (5). Liječenje akutne infekcije je suportivno. Teži oblici bolesti zahtijevaju antivirusnu terapiju. U liječenju kroničnog hepatitisa B danas se većinom primjenjuju nukleozidni i nukleotidni analozi s visokom barijerom za razvoj rezistencije kao što su entekavir i tenofovir, rjeđe se primjenjuju interferoni, dok je primjena analoga nukleozida i nukleotida s niskom barijerom za razvoj rezistencije (lamivudin, telbivudin, adefovir) praktički napuštena (5). Osnova prevencije zaraze hepatitisom B je cijepljenje rekombinantnim cjepivom u 3 doze (1).

1.1.3. Virus hepatitisa C

Virus hepatitisa C (HCV) otkriven je nedavne 1989. godine i svrstan u porodicu *Flaviviridae*, rod *Hepacivirus*. Građen je od pozitivno usmjerene jednolančane RNA okružene nukleokapsidom i lipidnom ovojnicom s površinskim glikoproteinima (1). S obzirom da je glavni izvor infekcije kontaminirana krv, danas najčešće obolijevaju intravenski ovisnici o drogama. Ostali putevi prijenosa uključuju prijenos spolnim putem, korištenjem nesterilnog pribora prilikom npr. tetoviranja ili *piercinga*, perinatalnom transmisijom i transfuzijama krvi (1,6). Većina akutnih infekcija prolazi

klinički neprimjetno. Akutni ikterični hepatitis javlja se u oko 10-20% inficiranih, 2-12 tjedana nakon izlaganja virusu. U 55-85% oboljelih infekcija perzistira duže od 6 mjeseci, čime prelazi u kroničnu, s 20-30% rizikom progresije u cirozu nakon 25-30 godina. Studije pokazuju da 1-4% inficiranih s cirozom jetre godišnje razvije hepatocelularni karcinom (6). Procjenjuje se da je 25% HCC-a u svijetu uzrokovano infekcijom HCV-om (7). Serološki nalaz otkriva anti-HCV protutijela 2-6 tjedana od izloženosti. Kvantitativni HCV RNA testovi mogu otkriti viremiju s najmanje 10-15 IU/mL i ključni su za dijagnostiku akutne HCV infekcije kod negativnih seroloških rezultata uslijed kasnijeg razvoja antitijela. U liječenju se danas primjenjuju direktno djelujući antivirusni lijekovi koji imaju visoku učinkovitost (>97%) i nemaju značajnih nuspojava, za razliku od ranije upotrebljavanog interferona. Cilj terapije je postizanje trajnog ili održanog virološkog odgovora (SVR, od engl. sustained viral response), odnosno odsutnost virusa u krvi 12 tjedana nakon završetka liječenja. Izlječenjem se značajno smanjuje, ali ne uklanja u potpunosti, rizik za razvoj ciroze, HCC-a i potrebe za transplantacijom jetre (1).

1.1.4. Virus hepatitisa D

Virus hepatitisa D (HDV) je RNA virus za čiji ulaz u hepatocite, replikaciju i diseminaciju je potrebna koinfekcija virusom hepatitisa B. Pripada porodici *Deltaviridae*, rodu *Deltavirus*. Oko 5-10% HBsAg pozitivnih osoba je istodobno inficirano HDV-om (1,8). Prenosi se putem kontaminirane krvi i tjelesnih tekućina, pri čemu je za infekciju potrebna vrlo mala količina virusa (1). Klinička prezentacija je šarolika. HDV se može prenijeti istodobno s infekcijom HBV-om, što može rezultirati težim oblikom akutnog hepatitisa sa spontanom rezolucijom obje infekcije u 95% slučajeva. Kod bolesnika s kroničnom infekcijom HBV-om, superinfekcija HDV-om pretežito dovodi do razvoja kroničnog hepatitisa D s ubrzanim razvojem ciroze jetre, čak do 10 godina ranije u odnosu na monoinfekciju HBV-om (9). Rizik za razvoj HCC-a je posljedično značajno veći (8). Testiranje na infekciju HDV-om potrebno je provesti kod svih zaraženih hepatitisom B. Prisutnost IgM i igG anti-HDV antitijela uz PCR kvantifikaciju HDV RNA u serumu služe za postavljanje dijagnoze i procjenu pristupa u terapiji (1). Za bolesnike s kroničnim hepatitisom D, preporučuje se primjena pegiliranog interferona α (PegIFN α) uz trajanje liječenja od 48 tjedana. Bulevirtid, antivirusni peptid, je novi lijek koji daje obećavajuće rezultate, osobito kada se kombinira s PegIFN α . Može dovesti do visokih stopa smanjenja HDV RNA, ali zahtijeva daljnje istraživanje i pažljivo

praćenje učinkovitosti i mogućeg ponovnog pojavljivanja virusa. Primjena nukleozidnih analoga korisna je u smanjenju replikacije HBV-a i time indirektnu kontrolu infekcije HDV-om (10).

1.1.5. Virus hepatitisa E

Virus hepatitisa E (HEV) smatra se jednim od najčešćih uzročnika akutnog hepatitisa. HEV je jednolančani, pozitivno orijentirani RNA virus bez ovojnice koji pripada porodici *Hepeviridae*, rodu *Orthohepevirus* (11). Četiri genotipa identificirani su kao uzročnici infekcija u ljudi. Genotipovi 1 i 2 se prenose isključivo među ljudima uzrokujući epidemije u zemljama u razvoju uslijed konzumacije kontaminirane vode. Suprotno, infekcije tipovima 3 i 4 se češće vide u razvijenim zemljama te su zarazi tim genotipovima podložne i životinje. Put prijenosa na čovjeka osniva se na konzumaciji nedovoljno termički obrađenog mesa zaražene životinje ili feko-oralnom prijenosu. Iako je glavnina infekcija HEV-om akutna i samoograničavajuća, postoji mali rizik razvoja kronične jetrene bolesti, uglavnom kod imunokompromitiranih, odnosno bolesnika s transplantiranim organima (12). Prisutnost anti-HEV IgM protutijela utvrđena serološkim testiranjem ukazuje na akutnu infekciju, uz kvantitativno PCR testiranje za detekciju HEV RNA. Pozitivan nalaz HEV RNA u krvi ili stolici najmanje 3 mjeseca sugerira na kroničnu infekciju HEV-om (1,12). Akutni hepatitis liječi se suportivno. Ukoliko nastupi zatajenje jetre, može zahtijevati i hitnu transplantaciju. U terapiji kronične infekcije se pretežito koriste ribavirin i IFN α (1).

1.2. Ekstrahepatalne manifestacije virusnih hepatitisa

Virusni hepatitisi, prepoznati po svojoj sposobnosti uzrokovanja upale jetre, često imaju širi utjecaj na organizam uzrokujući šarolik spektar bolesti izvan same jetre.

Ekstrahepatalne manifestacije se najčešće povezuju s infekcijom virusnim hepatitisom C. Pojavljuju se u približno 38% kronično inficiranih bolesnika (1). HBV također može uzrokovati ekstrahepatalne manifestacije, no one su obično rjeđe (oko 20%) i često manje izražene u usporedbi s HCV-om (13). Ostali virusni hepatitisi, u odnosu na HCV i HBV, znatno rjeđe uzrokuju izvanjetrene bolesti, međutim, postoje izvještaji o učestalijim neurološkim i gastrointestinalnim bolestima kod osoba zaraženih HEV-om.

HAV obično uzrokuje manje ozbiljne bolesti, dok ekstrahepatalne manifestacije HDV-om dosad nisu zabilježene.

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka ovih bolesti su složeni i predstavljaju predmet brojnih istraživanja današnjice. Osim direktnog virusnog učinka, prepoznat je i niz imunoloških reakcija u podlozi oštećenja tkiva, poput odlaganja imunokompleksa i pokretanja autoimunog odgovora. Njihovo detaljnije istraživanje i razumijevanje je ključno u razvoju preciznijih dijagnostičkih metoda, prilagođenih terapijskih pristupa, prevenciji komplikacija te unaprjeđenju kvalitete života bolesnika.

2. EKSTRAHEPATALNE MANIFESTACIJE VIRUSNOG HEPATITISA A

Virus hepatitisa A je jedan od najčešćih uzročnika akutnog hepatitisa. Premda više od 70% zaraženih razvije tipičnu kliničku sliku hepatitisa, prijavljeni su i rjeđi, atipični oblici bolesti; relapsirajući hepatitis, prolongirana kolestaza te, u manje od 10% oboljelih, ekstrahepatalne manifestacije (14). Iako se radi o rijetkim oblicima bolesti blagog kliničkog tijeka, nije zanemariva činjenica da neke od ekstrahepatalnih manifestacija mogu životno ugroziti bolesnika, što naglašava nužnost njihovog ranog prepoznavanja i adekvatnog liječenja (3). Najčešće ekstrahepatalne manifestacije virusnog hepatitisa A prikazane su u tablici:

Tablica 1. Najčešće ekstrahepatalne manifestacije virusnog hepatitisa A

| UPALNE | AUTOIMUNE | INFEKCIJA U TRUDNOĆI |
|---------------------------------|---|-------------------------------------|
| Akutno oštećenje bubrega | Autoimuni hepatitis | Prijevremene kontrakcije maternice |
| Akalkulozni kolecistitis | Imuna trombocitopenična purpura | Odljuštenje posteljice |
| Perikardijalni/pleuralni izljev | Akutni reaktivni artritis Reumatoidni artritis | Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja |
| Akutni pankreatitis | Akutna hemolitička anemija | Vaginalno krvarenje |
| Osipne bolesti | Neurološke bolesti (transverzalni mijelitis, <i>mononeuritis multiplex</i> , Guillain-Barré sindrom) | Mekonijski peritonitis |
| | Glomerulonefritisi | |
| | Sistemske eritematozne lupus | |
| | Antifosfolipidni sindrom | |
| | Prednji uveitis | |
| | Krioglobulinemija | |
| | Vaskulitisi | |

S obzirom na mehanizam nastanka, mogu se podijeliti na upalne i autoimune. Upalni poremećaji, nastali uslijed direktnog učinka virusnog hepatitisa A na oštećenje tkiva i organa, uključuju akutno oštećenje bubrega, akalkulozni kolecistitis, akutni pankreatitis, perikardijalni ili pleuralni izljev te kožne promjene, među kojima se opisuju urtikarija, skarlatiformni ili makulopapulozni osip te panikulitis. S druge strane, pokretanje imunološkog odgovora može rezultirati razvojem autoimunog hepatitisa,

imune trombocitopenične purpure, autoimune hemolitičke anemije, antifosfolipidnog sindroma, sistemskog eritematoznog lupusa, akutnog reaktivnog artritisa i reumatoidnog artritisa, prednjeg uveitisa, neuroloških bolesti (*mononeuritis multiplex*, transverzalni mijelitis, Guillain-Barré sindrom), glomerulonefritisa, vaskulitisa. te krioglobulinemije (15).

Infekcije u trudnica su obično benignog karaktera. Rijetko dolazi do transmisije virusa s majke na dijete, no ako i nastupi, uglavnom nema štetnog učinaka na fetus. Zabilježeno je tek nekoliko slučajeva komplikacija u trudnoći povezanih s akutnom HAV infekcijom. Najčešće dolazi do prijevremenih kontrakcija maternice u drugom i trećem tromjesečju. Opisani su međutim i slučajevi odljuštenja posteljice, prijevremenog prsnuća plodovih ovoja i vaginalnog krvarenja trudnica te fetalni mekonijski peritonitis s posljedičnom perforacijom tankog crijeva kod novorođenčadi (14,16).

3. EKSTRAHEPATALNE MANIFESTACIJE VIRUSNOG HEPATITISA B

Prema epidemiološkim istraživanjima, učestalost ekstrahepatalnih manifestacija u sklopu infekcije virusnim hepatitisom B iznosi oko 20%. Pritom su limfoproliferativne i reumatološke bolesti, poput nodoznog poliarteritisa, nereumatoidnog artritisa, non-Hodgkinovog limfoma, krioglobulinemijskog vaskulitisa, kao i glomerulonefritisi najzastupljenije izvanjetrene manifestacije infekcije (13). Sposobnost virusa da uzrokuje oštećenje izvan jetre te aktivira imunološki sustav odgovoran za nastanak brojnih imunološki-posredovanih bolesti objašnjava širok spektar bolesti različitih organa i organskih sustava prikazanih u tablici:

Tablica 2. Najčešće ekstrahepatalne manifestacije virusnog hepatitisa B

| | |
|----------------------------|--|
| LIMFOPROLIFERATIVNE | Miješana krioglobulinemija Non-Hodgkinov limfom |
| REUMATOLOŠKE | Serumska bolest Nereumatoidni artritis Nodozni poliarteritis |
| GLOMERULOPATIJE | Membranski glomerulonefritis Membranoproliferativni glomerulonefritis IgA nefropatija |
| KOŽNE | Gianotti-Crosti Bulozni pemfigoid Vaskulitisi <i>Lichen planus</i> Kronična urtikarija i angioedem <i>Erythema multiforme</i> <i>Pyoderma gangrenosum</i> Lihenoidni dermatitis Dermatomiozitis Raynaudov fenomen |
| OFTALMOLOŠKE | Uveitis Optički neuritis |

3.1. LIMFOPROLIFERATIVNE MANIFESTACIJE

3.1.1. Miješana krioglobulinemija

Krioglobulini su serumski imunoglobulini koji se talože pri temperaturi nižoj od 37°C, a njihova prisutnost u krvi se naziva krioglobulinemijom. Krioglobulinemija tip II, nazvana još i miješanom krioglobulinemijom, je rijetka bolest obilježena odlaganjem cirkulirajućih imunokompleksa koji se sastoje od poliklonalnih IgG i monoklonalnih ili poliklonalnih IgM protutijela u krvnim žilama s posljedičnim razvojem sistemskog vaskulitisa malih i srednje velikih krvnih žila. (17). Povezuje se u više od 90% slučajeva s infekcijom virusom hepatitisa C, dok prevalencija HBsAg iznosi oko 1,8% (18). Klinička prezentacija miješane krioglobulinemije je raznolika. Više od 45% bolesnika ima blaži do srednje teški oblik bolesti obilježen Melzerovim trijasom: općom slabosti, palpabilnom purpustom te bilateralnim i simetričnim artralgijama, najčešće koljena (19,20). Moguć je i razvoj senzoričko-motoričke periferne neuropatije i glomerulonefritisa (dominantno membranoproliferativnog glomerulonefritisa). U manjeg broja oboljelih zabilježena je pojava Raynaudova fenomena i *sicca* sindroma, životno ugrožavajućeg vaskulitisa probavnog sustava, srca te afekcija središnjeg živčanog sustava. Prelazak u non-Hodgkinov limfom niskog gradusa primijećen je 10% bolesnika (21). Osim nalaza krioglobulina u krvi, dijagnoza HBV povezane miješane krioglobulinemije zahtjeva isključenje ostalih uzroka, pozitivan HBsAg te postojanje HBV-DNA replikacije (19). Prva linija liječenja blažeg do umjerenog oblika bolesti je antivirusna terapija nukleozidnim analogima (entekavir i tenofovir) s ciljem smanjenja virusne replikacije. Kod težih oblika bolesti, preporučuje se terapija rituximabom (anti-CD20 antigen protutijelo) uz imunosupresivnu terapiju (glukokortikoidi), dok se plazmafereza u kombinaciji s glukokortikoidima primjenjuje kod životno-ugrožavajućih stanja. U terapiji se dodatno još koriste i nesteroidni antireumatici (22).

3.1.2. Non-Hodgkinov limfom

Prevalencija HBV infekcije kod oboljelih od non-Hodgkinovog limfoma iznosi 6,9-30,8%, pri čemu je difuzni B-velikostanični limfom dominantni tip B-NHL koji se povezuje s HBV infekcijom (23,24). Podležeci patofiziološki mehanizam nastanka limfoma nije još sa sigurnošću utvrđen, no smatra se da direktni onkogeni učinak unutarstanične virusne DNA i indirektni mehanizam putem kronične stimulacije B

limfocita infekcijom HBV-a imaju ulogu u malignoj transformaciji B stanica (25). Liječenje se osniva na imunokemoterapiji i antivirusnoj terapiji (22).

3.2. REUMATOLOŠKE MANIFESTACIJE

3.2.1. Serumna bolest

Serumska bolest je reakcija preosjetljivosti posredovana odlaganjem imunokompleksa koja se razvija u 10-20% bolesnika s akutnom HBV infekcijom te, rjeđe, nakon HBV cijepljenja. Karakterizirana je simetričnom pojavom nedestruktivnog artritisa malih zglobova šaka i stopala. Rjeđe dolazi do asimetričnog zahvaćanja velikih zglobova, obično koljena ili gležnja. Lokalni simptomi upale zglobova, otok i bolnost, praćeni su općom slabosti, povišenom temperaturom te osipom (eritematozni, makulopapularni, makularni, urtikarijalni, nodularni ili petehijalni) (26). Široki spektar kožnih lezija obuhvaća i toksični eritem, multififormni eritem, lihenoidni dermatitis i palpabilnu purpuru. Bolest regredira spontano, obično nakon 6 tjedana, s pojavom ikterične faze hepatitisa (27). U liječenju se primjenjuje suportivna terapija (22).

3.2.2. Nereumatoidni artritis

Nereumatoidni artritis je česta manifestacija HBV-a u prva tri mjeseca od početka bolesti, iako nije rijetka pojava ni u kroničnoj fazi hepatitisa. Nastaje uslijed sinovijalnog odlaganja imunokompleksa građenih od HBsAg i protutijela na HBs (HBsAb) te aktiviranog sustava komplementa (13). Monoartritis velikih zglobova uočen je u 40% oboljelih od artritisa, poliartritis malih zglobova šake u 10%, dok je njihova kombinacija uočena u 50% slučajeva (28). Zglobovi mogu biti simultano zahvaćeni, migratorno ili aditivno, simetrično ili asimetrično, često praćeno eritemom. Najčešće su zahvaćeni metakarpofalangealni zglobovi, proksimalni interfalangealni zglobovi šaka te koljena (29,30). Detekcija HBsAg, IgM anti-HBc protutijela, povišene razine AST i ALT te radiološki nalaz nedestruktivne upale zgloba služe za postavljanje dijagnoze nereumatoidnog artritisa. Suprotno bolesnicima s reumatoidnim artritismom, kod nereumatoidnog artritisa povezanog s HBV-om reumatoidni faktor je pozitivan tek u četvrtine bolesnika, antinuklearna antitijela (ANA) u 10%, antitijela na ciklički citrulinski peptid (anti-CCP) u 5% (31). Nereumatoidni artritis je samolimitirajuća bolest koja regredira kroz 1-2 tjedna od početka bolesti uz simptomatsku terapiju nesteroidnim antireumaticima (13).

3.2.3. Nodozni poliarteritis

Nodozni poliarteritis (PAN) je generalizirani nekrotizirajući vaskulitis srednje velikih krvnih žila nastao odlaganjem imunokompleksa. Promjene na krvnim žilama dovode do ishemije tkiva i posljedičnog razvoja kliničke slike koja varira ovisno o zahvaćenom organu. Kožne lezije, uključujući palpabilnu purpuru, nodule i eritematozni osip, su jedna od najčešćih kliničkih manifestacija bolesti (26). Česta je pojava poliartritisa i livedo reticularisa praćenih općim simptomima bolesti. Premda se klinički tijek značajnije ne razlikuje od idiopatskog PAN, ipak je primijećena češća zahvaćenost krvnih žila testisa i probavnog trakta s abdominalnim bolovima i dijarejom te mogućom hemoragijom i perforacijom, kao i pojava bubrežnog oštećenja s razvojem hipertenzije i zatajenja bubrega, polineuropatije te srčane bolesti uslijed zahvaćanja koronarnih krvnih žila (32,33). Multipla aneurizmatska proširenja krvnih žila vidljiva na CT ili MR angiografiji čine okosnicu dijagnoze uz negativna antineutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA), uredne vrijednosti komponenti komplementa i leukocitozu. U terapiji se preporučuje primjena antivirusnih lijekova, glukokortikoida te plazmafereza kod težih oblika bolesti (32). Prema epidemiološkim istraživanjima, uvođenjem cijepljenja protiv hepatitisa B, prevalencija PAN-a povezanog s HBV-om pala je na manje od 7% s prijašnjih 30% (34).

3.3. GLOMERULOPATIJE

Najčešći oblik glomerulonefritisa povezan s HBV infekcijom je membranski glomerulonefritis, a nešto rjeđe se susreće membranoproliferativni glomerulonefritis i IgA nefropatija (26).

Membranski glomerulonefritis se većinom javlja kod djece muškog spola te kod odraslih u dobi između 30 i 50 godina. Obično se prezentira nefrotskim sindromom koji kod 50% odraslih može progredirati do progresivnog, kroničnog bubrežnog zatajenja. Kod djece je, međutim, češće samolimitirajuća bolest, u trajanju od nekoliko mjeseci do nekoliko godina (26). U laboratorijskim nalazima je vidljiva hipoalbuminemija, dislipidemija i akutno oštećenje bubrega s povišenim razinama kreatinina, no za postavljanje dijagnoze je nužna biopsija bubrega. Patohistološki nalaz biopsije pod svjetlosnim mikroskopom pokazuje difuzno zadebljanje arterija i glomerularne bazalne membrane. Imunokompleksi se odlažu na zadebljanoj bazalnoj membrani stvarajući tipični izgled "šiljaka i kupola" na elektronskom mikroskopu. Suprotno idiopatskom

membranskom glomerulonefritisu, dominiraju depoziti IgG1 i frakcije komplementa C1q u odnosu na IgG4 klase te nisu prisutna protutijela na fosfolipaza A2 receptor (anti-PLA2R) (35,36). Antivirusna terapija dokazano smanjuje proteinuriju i povećava klirens HBeAg. Imunosupresivi i glukokortikoidi mogu potencijalno trigerirati virusnu replikaciju s povećanjem HBeAg i razine HBV-DNA, nemaju učinka na smanjenje proteinurije, HBeAg klirens i poboljšanje bubrežne funkcije zbog čega se koriste isključivo kao „terapija spasa“ u teškim slučajevima i to samo u kombinaciji s antivirusnim lijekovima (37,38).

3.4. KOŽNE MANIFESTACIJE

3.4.1. Gianotti-Crosti sindrom

Uz Epstein-Barrov virus, virus hepatitisa B najčešći je uzročnik papularnog akrodermatitisa, poznatog i pod nazivom Gianotti-Crosti sindrom. Javlja se pretežito kod djece u dobi od 2 do 6 godina. (26). Inspekcijom kože se uočava tipični, sitni, papularni osip na licu, ekstremitetima i u glutealnoj regiji koji može biti praćen svrbežom i limfadenopatijom. Spontana remisija nastupa kroz 1-6 tjedana kada je zabilježen i vrhunac hepatitisa (27,39).

3.4.2. Vaskulitis

Palpabilna purpura, kožna manifestacija vaskulitisa malih krvnih žila, često prati infekciju HBV-om. (40) Lezije slične urtikariji su drugi morfološki oblik osipa kutanog vaskulitisa koji se javlja 1 do 6 tjedana prije ikterične faze u 15-20% bolesnika. Nastaje zbog odlaganja imunokompleksa i oštećenja endotela, te se postepeno spontano povlači s porastom razine protutijela čime imunokompleksi postaju manje solubilni i jednostavniji za otklanjanje retikuloendotelnim sustavom (22).

3.4.3. Bulozni pemfigoid

Bulozni pemfigoid je akutna ili kronična autoimuna kožna bolest obilježena pojavom bula razdvajanjem epidermisa od dermisa. Češće obolijeva starija populacija. Osim u sklopu HBV infekcije, može se javiti i nakon HBV imunizacije (26).

3.4.4. Ostale

Osim navedenih dermatoloških bolesti, opisane su i pojave *lichen planusa*, kronične urtikarije i angioedema, *erythema multiforme*, *pyoderme gangrenosum*, lihenoidnog dermatitisa, dermatomiozitisa i Raynaudova fenomena (22).

3.5. OFTALMOLOŠKE MANIFESTACIJE

3.5.1. Uveitis

Mehanizam nastanka uveitisa kod pacijenata s infekcijom virusnim hepatitisom B još uvijek nije razjašnjen. Osim u vezi s infekcijom, primijećena je i povezanost uveitisa s hepatitis B imunizacijom (41). Razlikuju se četiri tipa uveitisa. Prednji uveitis (iritis) se očituje izrazitom bolnošću oka, eritemom limbusa uz miotične zjenice te nalazom leukocita u prednjoj očnoj sobici pri pregledu procjepnom svjetiljkom. Posteriorni i intermedijarni uveitis dovode do smanjenja vidne oštine, a potvrđuju se vizualizacijom aktivne korioretinalne upale s prisutnim opacitetima u staklovini. Razvoj panuveitisa povećava rizik od komplikacija koje uključuju buloznu keratopatiju, stražnje sinehije, stvaranje katarakte, intraokularnu hipertenziju i cistoidni makularni edem. Učinkovitost liječenja nije istražena, ali svakako treba uključivati antivirusnu i simptomatsku terapiju (42).

3.5.2. Optički neuritis

Optički neuritis se javlja nakon HBV infekcije u sklopu spektra poremećaja neuromijelitis optika. Uz optički neuritis, potrebno je zadovoljiti ostale kriterije za postavljanje dijagnoze: T2 MR lezija koja se proteže preko tri vertebralna segmenta te MR nalaz mozga koji nije u skladu s multiplom sklerozom. Dok se tipični optički neuritis očituje blagim do umjerenim oštećenjem vida na jednom oku, uz maksimalni gubitak vida unutar 2 tjedna od početka bolesti; gubitak vida nakon HBV infekcije može se produžiti izvan ovog vremenskog razdoblja te je za njegov povratak potrebno koristiti veće doze glukokortikoida u odnosu na konzervativne (43).

4. EKSTRAHEPATALNE MANIFESTACIJE VIRUSNOG HEPATITISA C

Virus hepatitisa C najčešći je uzročnik ekstrahepatalnih manifestacija među virusnim hepatitisima. Primijećeno je da se one javljaju u približno 38% kronično inficiranih osoba. Pritom njihova prevalencija značajno varira. Najčešće se javljaju limfoproliferativne bolesti te glomerulopatije, dok je zahvaćanje vidnog i dišnog sustava značajno rjeđe (1). Brojne bolesti organa i organskih sustava nastale u sklopu virusne infekcije prikazane su u tablici:

Tablica 3. Najčešće ekstrahepatalne manifestacije virusnog hepatitisa C

| | |
|--|---|
| LIMFOPROLIFERATIVNE | Miješana krioglobulinemija B-stanični non-Hodgkinov limfom |
| KOŽNE | <i>Porphyria cutanea tarda</i> <i>Lichen planus</i> Nekrolitički akralni eritem |
| GLOMERULOPATIJE | Membranoproliferativni glomerulonefritis Membranska nefropatija IgA nefropatija Fokalna segmentalna skleroza |
| KARDIOVASKULARNE | Ubrzana rana ateroskleroza Infarkt miokarda Cerebrovaskularni inzult Periferna arterijska bolest |
| AUTOIMUNE | Sjögrenov (sicca) sindrom |
| BOLESTI ŠTITNJAČE | Hashimotov tireoiditis Gravesova bolest |
| DIJABETES I INZULINSKA REZISTENCIJA | |
| MIŠIĆNO-KOŠTANE | Artralgija artritis, mialgija Osteoskleroza |
| OFTALMOLOŠKE | Suho oko Ishemična retinopatija Kornealne (Moorenove) ulceracije, uveitis i skleritis |
| PULMOLOŠKE | Idiopatska plućna fibroza |
| NEUROPSIHIJATRIJSKE | Umor, depresija, poremećaji spavanja Kognitivni poremećaji |
| NEUROLOŠKE | Mijelitis, encefalitis Periferne neuropatije |

4.1. LIMFOPROLIFERATIVNE MANIFESTACIJE

4.1.1. Miješana krioglobulinemija

Miješana krioglobulinemija najčešća je limfoproliferativna ekstrahepatalna manifestacija infekcije HCV-om. Tome u prilog govori činjenica da oko polovica osoba s kroničnom infekcijom hepatitisom C ima prisutne krioglobuline u krvi, iako ne razvijaju svi kliničku sliku krioglobulinemičnog vaskulitisa (44). S druge strane, više od 90% esencijalnih miješanih krioglobulinemija može se pripisati infekciji HCV-om (18). Klinička slika krioglobulinemije je varijabilna; pretežito blaga do umjereno teška bolest (obilježena purpustom, općom slabosti i artralgijama), koja se u manjeg broja bolesnika može manifestirati i slikom teške bolesti (neuropatija, kožne ulceracije, glomerulonefritis, non-Hodgkin limfom) ili životno-ugrožavajućih stanja. Purpura se javlja u većine oboljelih (oko 70%). Obično zahvaća donje ekstremitete, može se pojaviti u "valovima" i ostaviti smeđe mrlje na koži nakon povlačenja. U 3% slučajeva može dovesti do ishemijske nekroze i ulceracije kože. Periferni živci donjih ekstremiteta mogu pokazivati slične vaskulitične promjene manifestirajući se kao asimetrična periferna neuropatija (*mononeuritis multiplex*) s bolnim parestezijama i mogućim razvojem motoričkog deficita donjih ekstremiteta (45,46). Oko 55% oboljelih razvije membranoproliferativni glomerulonefritis s imunokompleksima udružen s infekcijom i posljedično akutno bubrežno zatajenje. Opisane su i pojave Raynaudova fenomena i *sicca* sindroma. Pri praćenju HCV pozitivnih osoba s miješanom krioglobulinemijom, treba uzeti u obzir znatno veći rizik za razvoj non-Hodgkinovog limfoma, pretežito limfoma marginalne zone i plazmocitoma (18,46). Dijagnoza miješane krioglobulinemije postavlja se na temelju prisutnosti krioglobulina u krvi, povišenog reumatoidnog faktora (RF) te imunofluorescencijskom nalazu komplement-fiksirajućih IgM u zahvaćenim tkivima. Brojnim studijama dokazana je učinkovitost antivirusne terapije u liječenju krioglobulinemije, što je danas čini prvom linijom liječenja. Međutim, teži oblici bolesti često zahtijevaju primjenu rituximaba i plazmaferezu (44).

4.1.2. B-stanični non-Hodgkin limfom

Prema provedenim istraživanjima, uočeno je da u odnosu na zdrave kontrole, HCV pozitivne osobe imaju 2.0-2.5 puta veći rizik za razvoj non-Hodgkinova limfoma (NHL). Najčešće se pritom radi o limfomu marginalne zone, limfoplazmocitnom limfomu i

difuznom velikostaničnom B limfomu. S druge strane, zabilježene su značajne geografske razlike u prevalenciji HCV infekcije kod osoba oboljelih od NHL-a, no izračunata prosječna prevalencija iznosi 19,8% (47). Nekoliko različitih mehanizama može doprinijeti razvoju maligne transformacije limfocita: kontinuirana vanjska stimulacija B limfocitnih receptora virusnim antigenima, povećana aktivnost B-limfocitnog stimulatora koji podržava proliferaciju, direktni onkogeni učinak intracelularnih virusnih proteina te oštećenje DNK i mutacija gena (djelovanjem reaktivnih kisikovih radikala i aktivacije sintaze dušikovog oksida) (45,48). Eradikacija HCV-a DAA terapijom može dovesti do remisije B-NHL-a, međutim, nakon završetka antivirusnog liječenja, često dolazi do recidiva ili progresije hematološke bolesti te potrebe za imuno(kemo)terapijom.

4.2. KOŽNE MANIFESTACIJE

4.2.1. *Porphyria cutanea tarda*

Porphyria cutanea tarda (PCT) nastaje uslijed smanjene aktivnosti jetrene uroporfirinogen dekarboksilaze što dovodi do akumulacije uroporfirina i drugih visoko karboksiliranih porfirina u jetri, krvi i urinu. Koža oboljelih od porfirije je posljedično krhka te nakon izlaganja suncu i/ili manje traume dolazi do pojave eritema, vezikula i bula koje mogu biti ispunjene krvlju. U kasnijim fazama bolesti se mogu javiti i hiper/hipopigmentacije, hirzutizam i sklerodermatske promjene kože (49). Prema podacima dobivenih meta-analizom 50 studija, s ukupno 2167 oboljelih od *porphyriae cutaneae tarda*, prevalencija HCV infekcije među oboljelima iznosi 50%, no tek 1-5% bolesnika s kroničnom HCV infekcijom oboli od PCT (50). Zbog velike geografske varijacije u prevalenciji, smatra se da drugi genetički i okolišni čimbenici, poput opterećenja željezom i oksidativnog stresa, imaju ulogu u nastanku bolesti (49). Dijagnoza bolesti se osniva na kliničkom pregledu uz prisutnost povišenih razina porfirina u urinu ili, ukoliko je dostupno, direktnim mjerenjem aktivnosti UROD enzima (44). Terapija DAA dovodi do poboljšanja kliničke slike i značajnog smanjenja razine porfirina, (51).

4.2.2. *Lichen planus*

Lichen planus je generalizirana kožna bolest obilježena pojavom ravnih, ljubičastih papula praćenih svrbežom. Osim kože, mogu biti zahvaćene sluznice, kosa i nokti (44). Prema epidemiološkim studijama, 22,3% bolesnika s *lichen planusom* je zaraženo

virusnim hepatitisom C. Smatra se da glavnu ulogu u nastanku bolesti ima imunološki odgovor na virusne antigene, no navodi se i genetski rizik, kao i pojava i/ili pogoršanje *lichen planusa* tijekom liječenja kronične infekcije interferonom (48). Nije zanemariva činjenica da se kronični *lichen planus* smatra premalignom lezijom, stoga kod svih oboljelih treba uzeti u obzir rizik za prijelaz u planocelularni karcinom, posebice ako je lokaliziran na sluznici usne šupljine (52).

4.2.3. Nekrolitički akralni eritem

Nekrolitički akralni eritem je rijetka kožna bolest koja se usko povezuje s kroničnom HCV infekcijom. Karakterizira ga pojava bolnih, eritematoznih lezija praćenih svrbežom na ekstremitetima. Primijećeno je da primjena cinka doprinosi poboljšanju kliničkog stanja (44).

4.3. BUBREŽNE MANIFESTACIJE

4.3.1. Membranoproliferativni glomerulonefritis s imunokompleksima udružen s infekcijom

Prema epidemiološkim istraživanjima, osobe zaražene HCV-om imaju 40% veću vjerojatnost za razvoj terminalne faze bubrežne bolesti u odnosu na zdravu populaciju (53). Pritom je najčešći oblik bubrežne bolesti povezane s infekcijom HCV-om membranoproliferativni glomerulonefritis s imunokompleksima koji se uglavnom razvija uz miješanu krioglobulinemiju. Rjeđe se javlja membranska nefropatija, IgA nefropatija i fokalna segmentalna skleroza (54). Membranoproliferativni glomerulonefritis se obično klinički prezentira izoliranom proteinurijom (<3g/24h) s mikroskopskom hematurijom (30%), nefrotskim (20%) ili nefritičkim sindromom (15%), no bubrežno oštećenje u pojedinim bolesnika može progredirati i do razvoja kroničnog (10%) ili akutnog zatajenja bubrega (5%) (45). Dokazano je da eliminacija HCV-a putem DAA utječe na smanjenje serumskog kreatinina i proteinurije, poboljšanje eGFR-a te na smanjenje rizika od razvoja terminalne bubrežne bolesti (55). Međutim, virusna eliminacija, nažalost, ne sprječava u potpunosti već započeti imunološki proces. Glukokortikoidi i imunosupresivi koriste se u težim slučajevima bubrežne bolesti i kod akutnih imunoloških pogoršanja. Uporaba rituximaba dovodi do izlječenja glomerulonefritisa u značajnom broju slučajeva, bez dokaza o reaktivaciji HCV-a nakon liječenja (56).

4.4. KARDIOVASKULARNE MANIFESTACIJE

Kronična upala i nestabilnost tromba uslijed replikacije HCV-a u trombotičkom tkivu te umnažanje virusa u endotelnim stanicama (s posljedičnom apoptozom stanica i disfunkcijom endotela, migracijom i proliferacijom glatkih mišićnih stanica) izravno dovode do oštećenja krvnih žila i ubrzanog razvoja ateroskleroze. Osim direktnog proaterogenog virusnog učinka, ulogu u nastanku ateroskleroze povezane s kroničnom HCV infekcijom imaju i kronična upala, inzulinska rezistencija, šećerna bolest tipa 2, hiperhomocisteinemija, nedostatak vitamina D, endotoksemija, oksidativni stres i masna jetra (57,58). Shodno tome, brojne studije su zabilježile povećan morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih događanja (akutnog koronarnog sindroma, miokarditisa te dilatativne ili hipertrofične kardiomiopatije) kod osoba zaraženih HCV-om u usporedbi sa zdravom populacijom (52). Prema rezultatima meta-analize 22 studije, značajno je povećan i rizik za razvoj subkliničke karotidne ateroskleroze (OR, 2.27) te cerebrovaskularnih incidenata (OR, 1.30) (59). Kod osoba s kroničnom HCV infekcijom, opisane su i učestalija oboljenja od periferne arterijske bolesti (44). Brojna istraživanja ukazuju na učinak eliminacije HCV-a direktno djelujućim antivirusnim lijekovima u poboljšanju i povlačenju aterosklerotskih promjena na krvnim žilama te smanjenju učestalosti kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (45). Ovi rezultati naglašavaju važnost pravovremenog liječenja HCV-a ne samo za sprječavanje progresije bolesti jetre, već i prevenciji ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija.

4.5. AUTOIMUNE MANIFESTACIJE

4.5.1. Sjögrenov (sicca) sindrom

Sjögrenov sindrom kronična je sistemska autoimuna bolest koja primarno zahvaća egzokrine žlijezde; lakrimalnu i žlijezde slinovnice. Pretpostavlja se da do autoimunog oštećenja žlijezda dolazi uslijed molekularne mimikrije između virusnih i domaćinovitih antigena (60). Prema epidemiološkim istraživanjima, prevalencija Sjögrenovog sindroma među HCV-pozitivnim bolesnicima iznosi 11,9% (61). Klinički se očituje suhoćom usta (kserostomija) i očiju (kseroftalmija) te općom slabosti i artralijama (48,60). Sam tijek bolesti je blaži, s manje sistemskih znakova bolesti u odnosu na HCV negativne bolesnike oboljele od Sjögrenovog sindroma. Oštećenje žljezdanog tkiva je manje, anti-SSA i SSB protutijela su rjeđe prisutna, no češće je prisutna

krioglobulinemija i pozitivan reumatoidni faktor (62,63). Kod svih bolesnika treba uzeti u obzir povećani rizik za razvoj malignog B-NHL-a, obično MALT subtipa (64). Cilj liječenja Sjögrenovog sindroma povezanog s HCV-om je eradicacija virusne infekcije što dovodi do rezolucije simptoma (44).

4.5.2. Ostale autoimune bolesti

Oko 40-65% bolesnika s kroničnom HCV infekcijom ima prisutna autoantitijela u serumu, no ona su obično prisutna u niskom titru i uglavnom ne utječu značajno na klinički tijek bolesti. Najčešće je prisutan reumatoidni faktor (60%), potom antinuklearna antitijela (40%), antitireoidna antitijela (35%), antikardiolipinska antitijela (15%) i antitijela protiv glatke muskulature (oko 7%). Oboljeli od HCV-a mogu imati prisutna i specifična protutijela na aktin te anti-LKM-1, tipična za tip 1 i tip 2 autoimunog hepatitisa. Uočena je i povezanost infekcije s razvojem imune trombocitopenije te autoimune hemolitičke anemije (44).

4.6. BOLESTI ŠTITNJAČE

Prema epidemiološkim istraživanjima, 2-13% osoba zaraženih HCV-om razvije bolest štitnjače, dok su antitireoidna protutijela prisutna u 5-17% zaraženih (65). Od poremećaja štitnjače, najčešći je autoimuni tireoiditis s kliničkom slikom hipotireoze. Opisane su i pojave Gravesove bolesti te rijetke pojave papilarnog karcinoma (66). Mehanizam razvoja bolesti štitnjače nije u potpunosti razjašnjen, iako je dokazano da virus može direktno utjecati na tiroidne stanice, a postoji i posredni učinak aktivacijom imunološkog sustava. Tireoiditis se u prošlosti javljao i kao jedna od nuspojava liječenja kronične infekcije HCV-a interferonom. U tom slučaju je teže razlikovati bolest štitnjače nastalu zbog infekcije od nuspojave lijeka (52). Osnovni pristup liječenju bolesti (i njejoj prevenciji) je primjena DAA uz nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače u slučaju razvijene hipotireoze (66). Za liječenje blažeg hipertireoidizma, dovoljna je simptomatska terapija, no u slučaju teže kliničke slike, opravdana je primjena tireostatika (44).

4.7. DIJABETES I INZULINSKA REZISTENCIJA

Infekcija HCV-om povezuje se s većom učestalosti obolijevanja od metaboličkog sindroma, dijabetes melitusa, kardiovaskularne bolesti i moždanog udara. (48) Rezultat meta-analize 34 studije ukazao je na 1,8 puta veći rizik obolijevanja HCV-om

inficiranih osoba od šećerne bolesti tipa 2 (T2DM) u odnosu na zdrave kontrole te na osobe oboljele od drugih jetrenih bolesti (67). Dodatni prepoznati rizični čimbenici su dob iznad 40 godina, muški rod, ciroza jetre, T2DM u obiteljskoj anamnezi, HCV genotipovi 1, 2 i 4 (68). Sam patogenetski mehanizam nastanka bolesti je kompleksan i nerazjašnjen u potpunosti, međutim, uglavnom se povezuje s razvojem inzulinske rezistencije zabilježene u 70% oboljelih (57). Uz direktni intrahepatalni (neposredni utjecaj HCV proteina na unutarstanične inzulinske signalne puteve) i ekstrahepatalni virusni učinak na razvoj IR, njenom razvoju pridonose i poremećaj metabolizma glukoze uslijed fibroze i ciroze jetre te otpuštanje proinflamatornih citokina, kemokina i drugi imunološki posredovani mehanizmi. IR uzročnik je niza promjena u metabolizmu lipida i lipoproteina s posljedičnim razvojem steatoze jetre (44,48). Ona izravno korelira i s lošijim ishodima zbog ubrzanja progresije fibroze jetre i razvoja HCC-a (52). Važnost liječenja HCV-a u prevenciji oboljenja od T2DM pokazala je tridesetomjesečna studija provedena na 2400 HCV pozitivnih osoba kojom je izračunato smanjenje relativnog rizika za 81% kod bolesnika liječenih s DAA, u usporedbi s neliječenim HCV bolesnicima. Procijenjeno je da se na 15 pacijenata izliječenih od HCV-a, spriječi jedan slučaj T2DM-a (69).

4.8. MIŠIĆNO-KOŠTANE MANIFESTACIJE

Među ekstrahepatalnim manifestacijama, artralgiya je jedna od najčešćih s prevalencijom 40-80% (70). Artritis se, međutim, javlja značajno rjeđe. Mogućim okidačima za razvoj artritisa smatraju se direktna invazija sinovije, autoimuni odgovor na virus te odlaganje imunokompleksa ili krioglobulina u sinoviju s posljedičnom lokalnom upalom. Bol je uglavnom lokalizirana u području koljena i šaka, bilateralno i simetrično (48,52). Oko 70-80% bolesnika ima pozitivan RF, no u odnosu na reumatoidni artritis, kod HCV artritisa nema prisutnih anti-citrulinskih cirkulirajućih protutijela (ACPA/anti-CCP) i erozije zglobova. Klinički tijek je manje agresivan, ali je i odgovor na protuupalnu terapiju slabiji (52).

Osim bolova u zglobovima, oboljeli se često žale na mialgije. Kronična infekcija HCV-om povezuje se sa smanjenom gustoćom kostiju te povećanim rizikom od patoloških fraktura. Opisana su i rijetka oboljenja od osteoskleroze kod intravenskih ovisnika, karakterizirana povećanom gustoćom kostiju (44).

4.9. OFTALMOLOŠKE MANIFESTACIJE

Suho oko i ishemična retinopatija su najčešće očne bolesti povezane s infekcijom HCV-om. Rjeđe se javljaju kornealne (Moorenovе) ulceracije, uveitis i skleritis (52). Oftalmološke manifestacije se mogu javiti i kao komplikacija interferonske terapije poput retinalnih krvarenja, pada vidne oštine te rijetke pojave arterijske i/ili venske opstrukcije (44).

4.10. PULMOLOŠKE MANIFESTACIJE

Idiopatska plućna fibroza rijetka je plućna bolest obilježena upalom intersticija i odlaganjem kolagena s posljedičnom fibrozom. Klinički se očituje kroničnom dispnejom i suhim kašljem (52).

4.11. NEUROPSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI

Neuropsihijatrijski poremećaji vrlo su česta ekstrahepatalna manifestacija hepatitisa C. Fizički i mentalni umor prisutni su kod 50-80% osoba s kroničnom infekcijom HCV-om, dok je blaga kognitivna disfunkcija, posebno nedostatak koncentracije i radne memorije, primijećena kod više od 50% bolesnika. Naspram opće populacije, depresija se javlja čak pet puta češće. Zbog psihijatrijskih poremećaja, društvene stigme i straha od širenja zaraze značajno je narušena kvaliteta života brojnih HCV pacijenata (45,71). Iako se ovi poremećaji često isprepliću s komorbiditetima kronične jetrene bolesti, ciroze i ovisnostima, pojedine studije su uspjele dokazati direktnu povezanost HCV infekcije s neurokognitivnim smetnjama, neovisno o postojanju komorbiditeta (72). Liječenje HCV-a DAA terapijom značajno je doprinijelo poboljšanju kvalitete života, smanjenju boli, nelagode, anksioznosti, depresije i poboljšanju kvalitete sna. U prilog tome govore i funkcionalne slikovne metode mozga koje su pokazale metaboličke promjene kod osoba s kroničnim hepatitisom C te poboljšanje metabolizma eradikacijom infekcije (73).

4.12. NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE

HCV infekcija se može prezentirati upalnim bolestima SŽS-a, poput mijelitisa i encefalitisa, te perifernim neuropatijama. Najčešća periferna neuropatija koja se susreće je senzorička polineuropatija koja se očituje simetričnim početkom i progresivnim zahvaćanjem živčanih vlakana. Drugi rjeđi oblici neuropatija uključuju

mononeuropatiju multiplex te demijelinizirajuću polineuropatiju (71). U pojedinih osoba zabilježena je i pojava Parkinsonove bolesti (45).

5. EKSTRAHEPATALNE MANIFESTACIJE VIRUSNOG HEPATITISA E

Premda rjeđe zastupljene u odnosu na ekstrahepatalne manifestacije virusnih hepatitisa C i B, virus hepatitisa E može uzrokovati ozbiljne izvanjetrene bolesti poput Guillain-Barréova sindroma, hemolitičke anemije, encefalitisa i akutnog pankreatitisa koje mogu značajno utjecati na klinički tijek i ishod zaraženih pacijenata. Stoga, prilikom pristupa zaraženim pacijentima, nužno je uvijek uzeti u obzir moguću afekciju drugih organa i organskih sustava. Najčešće ekstrahepatalne manifestacije virusnog hepatitisa E prikazane su u tablici:

Tablica 4. Najčešće ekstrahepatalne manifestacije virusnog hepatitisa E

| NEUROLOŠKE | HEMATOLOŠKE | BUBREŽNE |
|---|--|---|
| Guillain-Barré sindrom Neuralgična amiotrofija | Hemolitička anemija Autoimuna hemolitička anemija Trombocitopenija | Membranoproliferativni glomerulonefritis IgA nefropatija |
| AKUTNI PANKREATITIS | IMUNOLOŠKE | MIŠIĆNO-KOŠTANE |
| | Artritis Miokarditis Bolesti štitnjače (autoimuni tireoiditis, subakutni tireoiditis, Gravesova tireotoksikoza) Miastenija gravis Henoch-Schöenleinova purpura | Asimptomatsko povećanje kreatinin-fosfokinaze Akutni poliartritis Nekrotizirajući miozitis Piomiozitis Upalna poliartralgijska Artralgijska praćena osipom |

5.1. NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE

Infekcija virusom hepatitisa E uzrokuje širok spektar neuroloških bolesti koje se mogu podijeliti s obzirom na dominantnu kliničku prezentaciju na dvije skupine: bolesti koje primarno zahvaćaju periferni živčani sustav (Guillain-Barré sindrom, neuralgična amiotrofija, Bellova paraliza, vestibularni neuritis, *mononeuritis multiplex*, neuropatija tankih vlakana) i na rjeđu skupinu bolesti koja primarno zahvaća centralni živčani sustav (poput meningitisa, encefalitisa, meningoencefalitisa, transverzalnog mijelitisa, epilepsije, encefalitičkog parkinsonizma, cerebralne ishemije) (11,75). Prema

učestalosti, neurološke manifestacije su daleko najčešće ekstrahepatalne manifestacije s prevalencijom od 16.5% (76). Općenito se češće povezuju s infekcijama genotipovima 1 i 3, u odnosu na ostale genotipove (77).

5.1.1. Guillain-Barré sindrom

Guillain-Barré sindrom je imunološki posredovana bolest perifernog živčanog sustava karakterizirana akutno nastalom upalnom demijelinizirajućom poliradikuloneuropatijom. Dokazano je da protutijela proizvedena protiv gangliozida, uslijed molekularne mimikrije, dovode do nastanka Guillain-Barré sindroma (78). Posljedično se razvija brzo progresivna, simetrična mlohava paraliza (74). Klasični senzomotorni oblik bolesti započinje distalnim parestezijama ili potpunim gubitkom osjeta, praćeni slabošću mišića donjih ekstremiteta s ascedentnim napredovanjem. Refleksi su smanjeni ili odsutni kod većine bolesnika (78). Prema epidemiološkim istraživanjima, prevalencija HEV infekcije među oboljelima od Guillain-Barré sindroma iznosi 5-11%, ovisno o geografskoj rasprostranjenosti virusa (79). Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkog pregleda, a može se dodatno potkrijepiti analizom cerebrospinalne tekućine kojom se uočava tipična citoalbuminska disocijacija (normalan broj stanica uz povećanu razinu proteina) (78). Sam pristup bolesniku s Guillain-Barré sindromom povezanim s HEV-om se ne razlikuje u odnosu na HEV negativne bolesnike. S obzirom na to da je bolest samoograničavajuća, primjenjuju se pretežito suportivne mjere (praćenje respiratorne funkcije, mehanička ventilacija, sprječavanje duboke venske tromboze te rano započinjanje fizioterapije) te po potrebi imunoterapija intravenskim imunoglobulinom (IVIG) ili plazmafereza (79).

5.1.2. Neuralgična amiotrofija

Neuralgična amiotrofija, poznata i pod nazivom Personage-Turnerov sindrom, je akutna bolna mononeuropatija obilježena brzim nastupom multifokalne motorne slabosti i atrofije mišića gornjih ekstremiteta uz gubitak osjeta (74). Može zahvatiti bilo koji dio brahijalnog i lumbosakralnog pleksusa, s različitim kombinacijama motoričkog i senzoričkog oštećenja. Iako se uglavnom javlja bilateralna bolnost i neurološki ispadi u području ramena i ruka, četvrtina bolesnika pokazuje zahvaćenost živaca izvan regija brahijalnog pleksusa, što je u suprotnosti s drugim uzrocima neuralgične amiotrofije gdje je bolest pretežito ograničena na brahijalni pleksus. S obzirom da još uvijek nisu dostupni testovi kojima bi se precizno postavila dijagnoza neuralgične amiotrofije,

zasad se ista postavlja isključenjem drugih bolesti poput hernije diska i neoplazmi. Elektromiografija uglavnom se pokazala korisnom u procjeni oštećenja aksona i reinervacije. Terapija se uglavnom sastoji od potpornih mjera i fizioterapije, no oporavak bolesnika je sporog tijeka i može trajati od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Opisani su i pokušaji liječenja ribavirinom i intravenskim imunoglobulinima s ograničenim uspjehom, naglašavajući potrebu za razvojem novih terapijskih strategija koje bi mogle ubrzati i poboljšati proces oporavka kod osoba s neuralgičnom amiotrofijom (78).

5.2. HEMATOLOŠKE MANIFESTACIJE

5.2.1. Hemolitička anemija

Prevalencija hemolitičke anemije kod osoba s akutnim virusnim hepatitisom E iznosi 23%, međutim, kod bolesnika s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ona iznosi i do 70% (80). Uslijed manjka glutationa u eritrocitima, dolazi do akumulacije oksidansa s posljedičnom hemolizom. Ako nastupi opstrukcija tubula hemoglobinom i bilirubinom, može doći do bubrežnog zatajenja (74). Oboljeli se obično prezentiraju visokom temperaturom, zimicama, neutrofilijom, teškom hiperbilirubinemijom s ili bez bubrežnog zatajenja. Testiranje na deficit G6PD za vrijeme hemolitičke faze može biti lažno negativno te je stoga potrebno pričekati 8-10 tjedana nakon remisije bolesti. Za to vrijeme, bolesnike je potrebno monitorirati, liječiti simptomatski te prevenirati razvoj bubrežnog zatajenja održavanjem ravnoteže tekućina i elektrolita (74).

5.2.2. Autoimuna hemolitička anemija

Kod infekcija hepatotropnim virusima, opisane su rijetke pojave autoimune hemolitičke anemije. Osim virusa hepatitisa E, povezuje se i s virusom hepatitisa A, hepatitisa B, hepatitisa C i citomegalovirusa (81). Dijagnoza se osniva na kliničkoj prezentaciji hemolitičke anemije, sferocitozi na perifernom razmazu krvi, laboratorijskim nalazima i pozitivnom direktnom antiglobulinskom testu (DAT) u 85% slučajeva. Liječenje je suportivno (74).

5.2.3. Trombocitopenija

Različiti mehanizmi mogu dovesti do razvoja trombocitopenije povezane s infekcijom virusnog hepatitisa E poput hipersplenizma, smanjene proizvodnje trombopoetina u jetri, supresije koštane srži od strane virusa ili terapije te razvojem autoantitijela protiv

trombocita. U većini zabilježenih slučajeva, trombocitopenija je bila samolimitirajuća, bez potrebe za transfuzijom trombocita, intravenskih imunoglobuline i/ili kortikosteroida (74,75).

5.2.4. Ostale hematološke manifestacije

Druge rjeđe hematološke manifestacije povezane s HEV infekcijom uključuju pancitopeniju i aplastičnu anemiju, krioglobulinemiju i limfoproliferativne bolesti. Opisano je nekoliko slučajeva monoklonalne gamapatije nepoznatog značaja (MGUS) i CD30-pozitivnog kožnog T-staničnog limfoproliferativnog poremećaja te sekundarnog hemofagičnog sindroma (75,82).

5.3. BUBREŽNE MANIFESTACIJE

Najčešće bubrežne manifestacije infekcije HEV-om su membranoproliferativni glomerulonefritis i IgA nefropatija, koje se javljaju uglavnom za vrijeme akutnih HEV infekcija genotipom 3, te krioglobulinemija kod osoba s transplantiranim solidnim organima. U istraživanju provedenom na 128 transplantiranih, HEV pozitivnih pacijenata, 36% akutnih i 52% kroničnih slučajeva razvilo je krioglobulinemiju, što ukazuje na usku povezanost između HEV infekcije i formiranja krioglobulina (82,83).

5.4. AKUTNI PANKREATITIS

U odnosu na infekcije virusnim hepatitisima A, B i C, infekcija virusom hepatitisa E se rjeđe prezentira akutnim pankreatitisom, uglavnom u sklopu kliničke slike fulminantnog hepatitisa (75). Najveći broj slučajeva prijavljen je u južnoj Aziji što sugerira na moguću infekciju HEV 1 genotipom (12). Tipično se javlja blaži do srednje teški oblik bolesti kod mlađih osoba muškog spola nakon nedavnog putovanja u endemska područja te se povlači uz suportivnu terapiju (84). Smatra se da je osnovni mehanizam u nastanku akutnog pankreatitisa u sklopu infekcije virusnim hepatitisima opstrukcija oticanja pankreatičnih izlučevina edemom ampule Vateri. Opisane su tek rijetke pojave životno ugrožavajućih komplikacija poput akutnog nekrotizirajućeg pankreatitisa, krvarenja, pseudocisti i multiorganskog zatajenja (74)

5.5. IMUNOLOŠKE MANIFESTACIJE

Prijavljena je nekolicina imunološki posredovanih manifestacija kao posljedica HEV infekcije poput artritisa, miokarditisa, bolesti štitnjače (autoimuni tireoiditis, subakutni

tireoiditis, Gravesova tireotoksikoza), miastenije gravis te Henoch-Schöenleinove purpure (74,75).

5.6. MIŠIĆNO-KOŠTANE MANIFESTACIJE

Asimptomatsko povećanje kreatinin-fosfokinaze (CK), akutni poliartritis, nekrotizirajući miozitis, piomiozitis, upalna poliartralgiya te artralgiya praćena difuznim makulopapularnim osipom opisane su kao rijetke ekstrahepatalne manifestacije, no njihovu povezanost s HEV infekcijom je potrebno još detaljnije istražiti (75).

6. ZAKLJUČAK

Virusi hepatitisa su primarno hepatotropni virusi koji uzrokuju širok raspon jetrenih bolesti. Pored oštećenja jetre, poznato je da mnogi od njih mogu dovesti do brojnih ekstrahepatalnih manifestacija koje doprinose šarolikosti kliničke slike.

Glavni patofiziološki mehanizmi u podlozi ekstrahepatalnih manifestacija su direktno oštećenje uzrokovano virusom te niz imunološki posredovanih reakcija. Bitno je istaknuti i genetske i okolišne čimbenike za koje se pokazalo da mogu znatno utjecati na njihov razvoj, tijek i ishod. Unatoč napretku u razumijevanju patofiziologije ekstrahepatalnih manifestacija, potrebno je daljnje istraživanje kako bi se razjasnili specifični mehanizmi i time razvile ciljane terapijske strategije.

Ekstrahepatalne manifestacije se najčešće javljaju u sklopu kronične infekcije HCV-om. Miješana krioglobulinemija je prisutna kod 40-60% zaraženih. Odlaganjem imunokompleksa i razvojem krioglobulinemijskog vaskulitisa, povećava se rizik za nastanak membranoproliferativnog glomerulonefritisa i zatajenja bubrega, oštećenja kože, zglobova i živčanog sustava te prijelaz u B-NHL. Uz palpabilnu purpuru u sklopu krioglobulinemije, uz HCV infekciju su opisane i druge dermatološke bolesti poput porphyriae cutaneae tardaе, lichena planusa i nekrolitičkog akralnog eritema. Oko 40-65% inficiranih osoba ima prisutna različita autoantitijela u serumu, no ona često nisu od kliničkog značaja. Uz povećanu prevalenciju autoimunih bolesti, od kojih je bitno istaknuti *sicca* sindrom, primijećene su i druge česte imunološki posredovane endokrinološke i metaboličke bolesti poput inzulinske rezistencije, šećerne bolesti tipa 2 i bolesti štitnjače. Uslijed ubrzanog razvoja ateroskleroze, značajno je povećan morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Vrlo česte su i bolesti mišićno-koštanog sustava te neuropsihijatrijske i neurokognitivne manifestacije; umor, depresija, poremećaji spavanja i koncentracije zabilježeni su u više od polovice bolesnika. U manjeg broja oboljelih infekcija HCV-om može dovesti do ozbiljnog oštećenja vidnog i respiratornog sustava. Osim u liječenju jetrene bolesti, eradikacija HCV-a dokazano ima pozitivan učinak na mnoge ekstrahepatalne manifestacije, često dovodeći do remisije bolesti.

Drugi najčešći uzročnik ekstrahepatalnih manifestacija je virus hepatitisa B. Kao i HCV, primijećeno je da i HBV često dovodi do razvoja limfoproliferativnih bolesti poput

miješane krioglobulinemije i B-NHL te glomerulopatija, predominantno samolimitirajuće membranozne nefropatije u djece. Povećana je prevalencija i reumatoloških (serumska bolest, nereumatoidni artritis i nodozni poliarteritis) te dermatoloških manifestacija (Gianotti-Crosti sindrom, bulozni pemfigoid i druge). Bitno je za naglasiti da je HBV, uz Epstein-Barrov virus, glavni uzročnik Gianotti-Crosti sindroma, papularnog akrodermatitisa u djece u dobi od 2. do 6. godine. Optički neuritis i uveitis su vrlo ozbiljne oftalmološke komplikacije koje mogu dovesti do potpunog gubitka vida, no one se javljaju u vrlo malom broju osoba oboljelih od HBV infekcije.

Virus hepatitisa E je prepoznat kao uzročnik brojnih centralnih i perifernih neuroloških bolesti. Guillain-Barréov sindrom, demijelinizirajuća upalna bolest karakterizirana ascedentnom, bilateralnom mlohavom paralizom, i neuralgična amiotrofija sa zahvaćanjem brahijalnog plexusa, predstavljaju najčešće neurološke manifestacije infekcije HEV-om. Hematološke komplikacije, poput hemolitičke anemije povezane s G6PD deficitom, te autoimune hemolitičke anemije, često se javljaju kao posljedica imunoloških reakcija na virusnu infekciju. Opisane su i druge imunološki posredovane manifestacije poput artritisa, miokarditisa i bolesti štitnjače. Rijetko u sklopu infekcije može doći do razvoja akutnog pankreatitisa ili bubrežnog oštećenja.

Ekstrahepatalne manifestacije se najrjeđe javljaju u sklopu infekcije virusom hepatitisa A. Mogu se svrstati u dvije glavne skupine: skupinu upalnih bolesti (kolecistitis, pankreatitis, oštećenje bubrega i kožne bolesti) te skupinu autoimunih bolesti (autoimuni hepatitis, imuna trombocitopenična purpura, autoimuna hemolitička anemija, antifosfolipidni sindrom, Guillain-Barréov sindrom, vaskulitisi i druge). Opisane su i rijetke komplikacije u trudnoći poput prijevremenih kontrakcija maternice, odljuštenja posteljice, prijevremenog prsnuća plodovih ovoja i vaginalnog krvarenja trudnica te fetalni mekonijski peritonitis.

S obzirom na visoku učestalost i moguće komplikacije istih, pravovremeno prepoznavanje ekstrahepatalnih manifestacija ključno je za sveobuhvatan pristup bolesnicima s virusnim hepatitisom. Njihova klinička važnost leži i u činjenici da ekstrahepatalne manifestacije ponekad mogu biti prvi i jedini znak do tada nepoznate infekcije. Stoga, njihovo rano dijagnosticiranje i adekvatan pristup može značajno smanjiti morbiditet, poboljšati terapijske ishode i kvalitetu života bolesnika.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem od srca mentorici izv. prof. dr. sc. Luciji Virović Jukić na pomoći, savjetima i stručnom vodstvu pri pisanju ovog diplomskog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem mami Melihi i bratu Amaru koji su pomogli da se moje želje i snovi ostvare.

8. LITERATURA

1. Castaneda D, Gonzalez AJ, Alomari M, Tandon K, Zervos XB. From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2021 Apr 28;27(16):1691–715.
2. Abutaleb A, Kottlil S. Hepatitis A. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):191–9.
3. Langan RC, Goodbred AJ. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2021 Oct 1;104(4):368–74.
4. Block TM, Chang KM, Guo JT. Prospects for the Global Elimination of Hepatitis B. *Annu Rev Virol*. 2021 Sep 29;8(1):437–58.
5. Tripathi N, Mousa OY. Hepatitis B. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 3].
6. Maness DL, Riley E, Studebaker G. Hepatitis C: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2021 Dec 1;104(6):626–35.
7. Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):703–14.
8. Farci P, Niro GA, Zamboni F, Diaz G. Hepatitis D Virus and Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 2021 May 4;13(5):830.
9. Pan C, Gish R, Jacobson IM, Hu KQ, Wedemeyer H, Martin P. Diagnosis and Management of Hepatitis Delta Virus Infection. *Dig Dis Sci*. 2023 Aug;68(8):3237–48.
10. Brunetto MR, Ricco G, Negro F, Wedemeyer H, Yurdaydin C, Asselah T, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):433–60.
11. Rawla P, Raj JP, Kannemkuzhiyil AJ, Aluru JS, Thandra KC, Gajendran M. A Systematic Review of the Extra-Hepatic Manifestations of Hepatitis E Virus Infection. *Med Sci*. 2020 Feb 4;8(1):9.
12. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 7;26(37):5543–60.
13. Mazzaro C, Adinolfi LE, Pozzato G, Nevola R, Zanier A, Serraino D, et al. Extrahepatic Manifestations of Chronic HBV Infection and the Role of Antiviral Therapy. *J Clin Med*. 2022 Oct 23;11(21):6247.
14. Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep;8(9):a031708.

15. Doulberis M, Papaefthymiou A, Polyzos SA, Vardaka E, Tzitziridou-Chatzopoulou M, Chatzopoulos D, et al. Local and systemic autoimmune manifestations linked to hepatitis A infection. *Acta Gastro Enterol Belg*. 2023 Sep;86(3):429–36.
16. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: Clinical Manifestations and Management. *Intervirology*. 2010;53(1):15–9.
17. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med*. 1974 Nov;57(5):775–88.
18. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Jun;33(6):355–74.
19. Mazzaro C, Dal Maso L, Visentini M, Gitto S, Andreone P, Toffolutti F, et al. Hepatitis B virus-related cryoglobulinemic vasculitis. The role of antiviral nucleot(s)ide analogues: a review. *J Intern Med*. 2019 Sep;286(3):290–8.
20. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia—A study of twenty-nine patients. *Am J Med*. 1966 Jun;40(6):828–36.
21. Mazzaro C, Dal Maso L, Gragnani L, Visentini M, Saccardo F, Filippini D, et al. Hepatitis B Virus-Related Cryoglobulinemic Vasculitis: Review of the Literature and Long-Term Follow-Up Analysis of 18 Patients Treated with Nucleos(t)ide Analogues from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). *Viruses*. 2021 May 30;13(6):1032.
22. Songtanin B, Chaisrimaneepan N, Mendóza R, Nugent K. Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis B Virus Infections. *Viruses*. 2024 Apr 16;16(4):618.
23. Kuniyoshi M, Nakamuta M, Sakai H, Enjoji M, Kinukawa N, Kotoh K, et al. Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Feb;16(2):215–9.
24. Cucuianu A, Patiu M, Duma M, Basarab C, Soritau O, Bojan A, et al. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br J Haematol*. 1999 Nov;107(2):353–6.
25. Zhang W, Du F, Wang L, Bai T, Zhou X, Mei H. Hepatitis Virus-associated Non-hodgkin Lymphoma: Pathogenesis and Treatment Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2023 May 30;000(000):000–000.
26. Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;9(2):123–6.
27. Cozzani E, Herzum A, Burlando M, Parodi A. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV. *Ital J Dermatol Venereol* [Internet]. 2021 Apr [cited 2024 Jun 23];156(1). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R23Y2021N01A0005>

28. Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, Shirokova E. Immune disorders and rheumatologic manifestations of viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2021 May 14;27(18):2073–89.
29. Inman RD. Rheumatic manifestations of hepatitis B virus infection. *Semin Arthritis Rheum*. 1982 May;11(4):406–20.
30. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):215.
31. Lim MK, Sheen DH, Lee YJ, Mun YR, Park M, Shim SC. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies distinguish hepatitis B virus (HBV)-associated arthropathy from concomitant rheumatoid arthritis in patients with chronic HBV infection. *J Rheumatol*. 2009 Apr;36(4):712–6.
32. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B Virus-Associated Polyarteritis Nodosa: Clinical Characteristics, Outcome, and Impact of Treatment in 115 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Sep;84(5):313–22.
33. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: A systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French vasculitis study group database. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):616–26.
34. Trepo C, Guillevin L. Polyarteritis Nodosa and Extrahepatic Manifestations of HBV Infection: The Case Against Autoimmune Intervention in Pathogenesis. *J Autoimmun*. 2001 May;16(3):269–74.
35. Xie Q, Li Y, Xue J, Xiong Z, Wang L, Sun Z, et al. Renal Phospholipase A₂ Receptor in Hepatitis B Virus-Associated Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;41(4–5):345–53.
36. Moroni G, Ponticelli C. Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review. *Front Med*. 2020 Dec 3;7:611317.
37. Elewa U, Sandri AM, Kim WR, Fervenza FC. Treatment of Hepatitis B Virus-Associated Nephropathy. *Nephron Clin Pract*. 2011 Jun 15;119(1):c41–9.
38. Fu B, Ji Y, Hu S, Ren T, Bhuvana MS, Li G, et al. Efficacy and safety of anti-viral therapy for Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A meta-analysis. Sharafi H, editor. *PLOS ONE*. 2020 Jan 15;15(1):e0227532.
39. Jones AM, Warken K, Tying SK. The cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Dermatol Clin*. 2002 Apr;20(2):233–47.
40. Popp JW, Harrist TJ, Dienstag JL, Bhan AK, Wands JR, LaMont JT, et al. Cutaneous vasculitis associated with acute and chronic hepatitis. *Arch Intern Med*. 1981 Apr;141(5):623–9.

41. Benage M, Fraunfelder FW. Vaccine-Associated Uveitis. *Mo Med*. 2016;113(1):48–52.
42. Liao W, Zhong Z, Su G, Feng X, Du L, Li FZ, et al. Surveillance of Liver Function in Uveitis with or without Chronic HBV Infection. *Ophthalmic Res*. 2022;65(1):94–103.
43. Redenbaugh V, Flanagan EP. Monoclonal Antibody Therapies Beyond Complement for NMOSD and MOGAD. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr;19(3):808–22.
44. Jukić LV, Kralj D. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. In: Smolic M, Vcev A, Wu GY, editors. *Update on Hepatitis C* [Internet]. InTech; 2017 [cited 2024 Jun 16].
45. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021 Nov 9;13(11):2249.
46. Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, Gattei V, Ghersetti M, Bulian P, et al. Survival and Prognostic Factors in Mixed Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases. *Diseases*. 2018 May 3;6(2):35.
47. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C Virus and Risk of Lymphoma and Other Lymphoid Neoplasms: A Meta-analysis of Epidemiologic Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Nov 1;15(11):2078–85.
48. Songtanin B, Nugent K. Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis C Virus Infection. *Biology*. 2022 Dec 22;12(1):23.
49. Dermatologic Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2024 Sep 3];3(2).
50. Gisbert JP, García-Buey L, María Pajares J, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2003 Oct;39(4):620–7.
51. Singal AK, Venkata KVR, Jampana S, Islam FU, Anderson KE. Hepatitis C Treatment in Patients With Porphyria Cutanea Tarda. *Am J Med Sci*. 2017 Jun;353(6):523–8.
52. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol*. 2019 Jun 28;7(2):172–82.
53. Tsui JI. Association of Hepatitis C Seropositivity With Increased Risk for Developing End-stage Renal Disease. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 25;167(12):1271.
54. Fabrizi F, Negro F, Bondin M, Cacoub P. Expert Opinion on the Management of Renal Manifestations of Chronic HCV Infection. *Antivir Ther*. 2018 Jan;23(1_suppl):57–67.

55. Emery JS, Kuczynski M, La D, Almarzooqi S, Kowgier M, Shah H, et al. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Aug;112(8):1298–308.
56. Roccatello D, Fenoglio R, Sciascia S. The dilemma of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Sep;31(5):499–504.
57. Nevola R, Acierno C, Pafundi PC, Adinolfi LE. Chronic hepatitis C infection induces cardiovascular disease and type 2 diabetes: mechanisms and management. *Minerva Med [Internet]*. 2021 Apr [cited 2024 Sep 3];112(2).
58. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012 Apr;221(2):496–502.
59. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):145-155.e4.
60. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussirot E, et al. Sjögren Syndrome Associated With Hepatitis C Virus: A Multicenter Analysis of 137 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Mar;84(2):81–9.
61. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1599–608.
62. Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S, et al. Prevalence and characteristics of Sjögren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *J Rheumatol*. 2001 Oct;28(10):2245–51.
63. Scott CA, Avellini C, Desinan L, Pirisi M, Ferraccioli GF, Bardus P, et al. Chronic lymphocytic sialoadenitis in HCV-related chronic liver disease: comparison with Sjögren's syndrome. *Histopathology*. 1997 Jan;30(1):41–8.
64. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):741–7.
65. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med*. 2004 Jul;117(1):10–3.
66. Ferri C, Colaci M, Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A, Giuggioli D. Thyroid Involvement in Hepatitis C Virus-Infected Patients with/without Mixed Cryoglobulinemia. *Front Endocrinol*. 2017 Jul 7;8:159.
67. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2008 Nov;49(5):831–44.

68. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association. *Front Endocrinol* [Internet]. 2015 Sep 14 [cited 2024 Jun 16];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2015.00134/abstract>
69. Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, Coppola C, Narciso V, Nevola R, et al. Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: A prospective multicentre study. *Atherosclerosis*. 2020 Mar;296:40–7.
70. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic Manifestations Associated with Hepatitis C Virus Infection: A Prospective Multicenter Study of 321 Patients: *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jan;79(1):47–56.
71. Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, Zanusso G, Mariotto S. HCV-Related Nervous System Disorders. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:1–9.
72. Monaco S. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):11974.
73. Byrnes V, Miller A, Lowry D, Hill E, Weinstein C, Alsop D, et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):549–56.
74. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Jan 1;26(1):16–23.
75. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep*. 2015 Sep 10;gov042.
76. Abravanel F, Pique J, Couturier E, Nicot F, Dimeglio C, Lhomme S, et al. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. *J Infect*. 2018 Sep;77(3):220–6.
77. Dalton HR, Kamar N, Van Eijk JJJ, Mclean BN, Cintas P, Bendall RP, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol*. 2016 Feb;12(2):77–85.
78. Jha AK, Kumar G, Dayal VM, Ranjan A, Suchismita A. Neurological manifestations of hepatitis E virus infection: An overview. *World J Gastroenterol*. 2021 May 14;27(18):2090–104.
79. Liu H, Ma Y. Hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome: Revision of the literature. *Brain Behav*. 2020 Jan;10(1):e01496.
80. Chau TN, Lai ST, Lai JY, Yuen H. Haemolysis complicating acute viral hepatitis in patients with normal or deficient glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Scand J Infect Dis*. 1997;29(6):551–3.
81. Tibble JA, Ireland A, Duncan JR. Acute auto immune haemolytic anaemia secondary to hepatitis A infection. *Clin Lab Haematol*. 1997 Apr;19(1):73–5.

82. Songtanin B, Molehin AJ, Brittan K, Manatsathit W, Nugent K. Hepatitis E Virus Infections: Epidemiology, Genetic Diversity, and Clinical Considerations. *Viruses*. 2023 Jun 17;15(6):1389.
83. Marion O, Abravanel F, Del Bello A, Esposito L, Lhomme S, Puissant-Lubrano B, et al. Hepatitis E virus–associated cryoglobulinemia in solid-organ–transplant recipients. *Liver Int*. 2018 Dec;38(12):2178–89.
84. Haffar S, Bazerbachi F, Garg S, Lake JR, Freeman ML. Frequency and prognosis of acute pancreatitis associated with acute hepatitis E: A systematic review. *Pancreatology*. 2015 Jul;15(4):321–6.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2000. godine u Dubrovniku. Pohađala sam Osnovnu školu Lapad i osnovnu glazbenu školu u Umjetničkoj školi Luke Sorkočevića. Srednjoškolsko obrazovanje završila sam 2018.godine u Gimnaziji Dubrovnik, opći smjer i Umjetničkoj školi Luke Sorkočevića, smjer glazbenik instrumentalist-klavirist. 2018. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija uključila sam se u demonstratorski rad na Katedri za fiziologiju i imunologiju (ak. god. 2020./2021.) te na Katedri za internu medicinu u sklopu nastave Kliničke propedeutike (ak. god. 2022./2023. i ak. god. 2023./2024.). Aktivno se služim engleskim i francuskim jezikom.