Akut ve Kronik HBV Patogenezi

Doç.Dr.Funda Şimşek
SB Okmeydanı EAH İnfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji
Hatay Hepatit Akademi,2016

World Health Organization

Health topics | Data | Media centre | Publications | Countries | Programmes | Governance | About WHO

Media centre

- Media centre
- News
- Events
- Fact sheets
- Features
- Commentaries
- Multimedia
- Contacts

Hepatitis B

Fact sheet N°204
Updated July 2015

Key facts

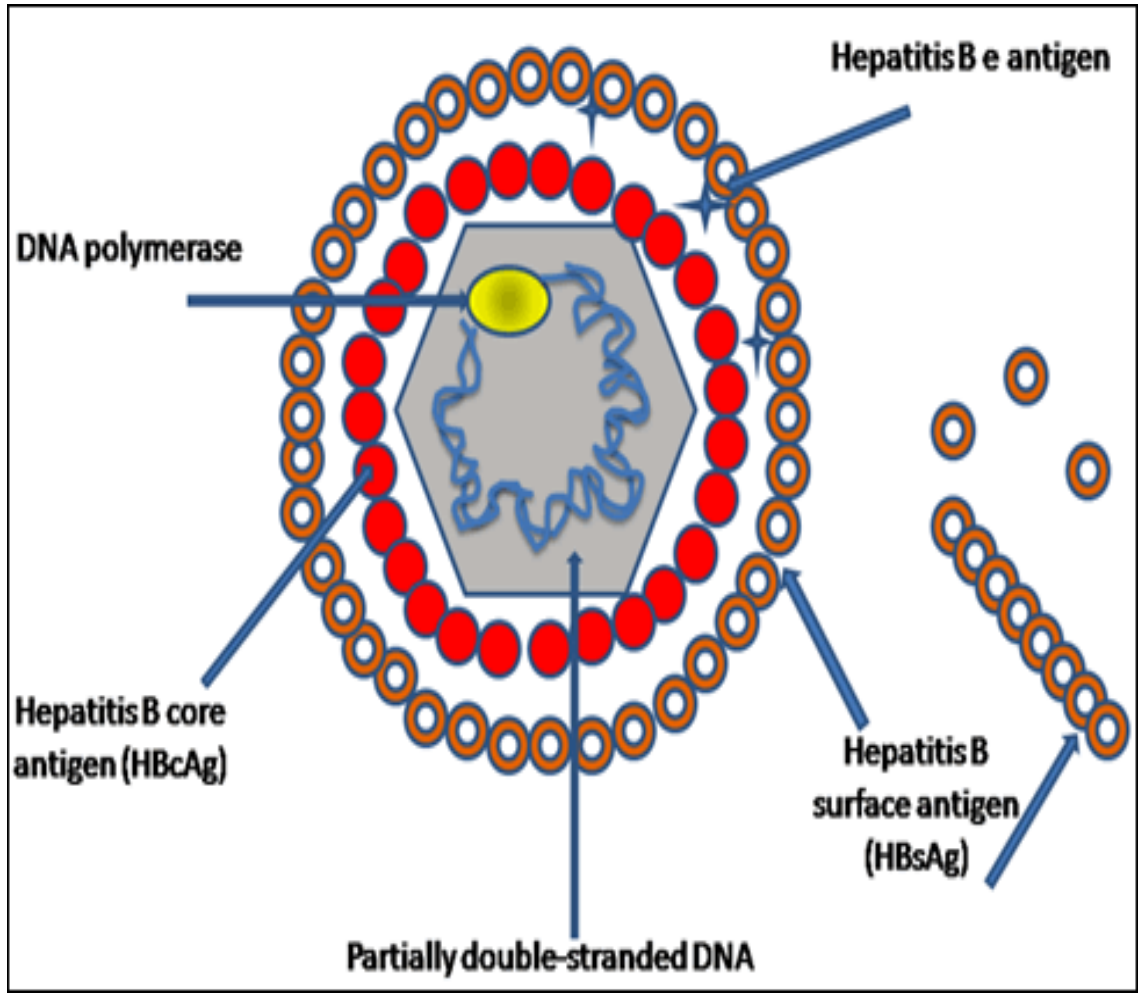
- Hepatitis B is a viral infection that attacks the liver and can cause both acute and chronic disease.
- The virus is transmitted through contact with the blood or other body fluids of an infected person.
- An estimated 240 million people are chronically infected with hepatitis B (defined as hepatitis B surface antigen positive for at least 6 months).
- More than 780 000 people die every year due to complications of hepatitis B, including cirrhosis and liver cancer[1].
- Hepatitis B is an important occupational hazard for health workers.
- However, it can be prevented by currently available safe and effective vaccine.

- Yaklaşık 240 milyon kişi HBV ile infekte
- 780 000 hasta/yıl hepatit B ye bağlı komplikasyonlar nedeni ile hayatını kaybetmekte,
- HBV infeksiyonu önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte

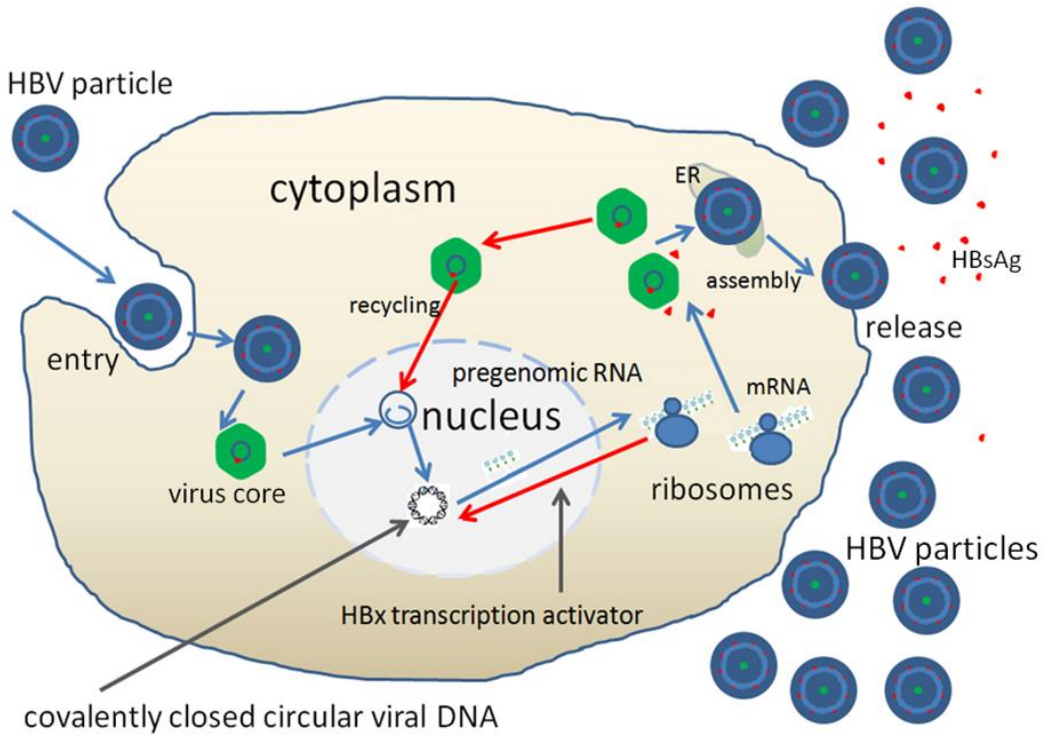
- WHO 2015

Hepatit B Virusu

- HBV ;Hepadnaviridae ailesinden hepatotropik bir virüs,
- Doğal konağı insan,
- Konakta persistan infeksiyonlara neden olur,

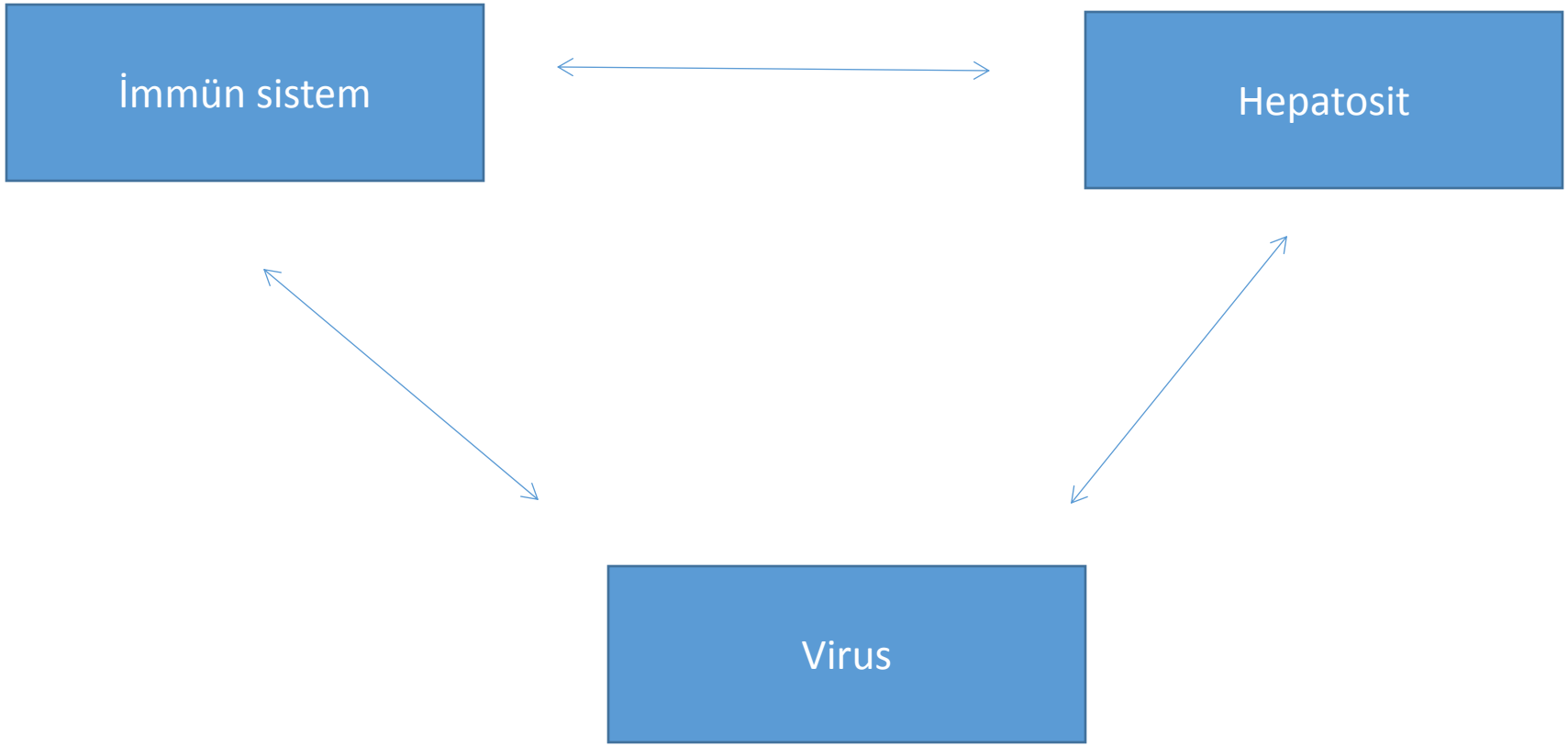


HBV yaşam döngüsü



- HBV nin hepatosite bağlanması
- Genomun nükleokapsidden ayrılıp çekirdeğe girmesi
- Çekirdekte cccDNA oluşumu
- cccDNA viral transkripsiyon için kalıptır.
- Pregenomik RNA; e,kor,polimeraz proteinleri
- Kısa RNA: x,yüzey proteinleri
- Pregenom kor partiküllerinin içinde yerleşir, HBV DNA oluşumu
- Kor partikülü zarf proteinleri ile çevrilir,
- Hepatosit dışına salınır.

Hepatit B virüsü vücuda girdikten sonra;



HBV infeksiyonunun doğal seyri,

- Klinik olarak iyi ortaya konulmuş,

Patogenezinde tam açıklığa kavuşmamış noktalar mevcut.

- Vücudun immun sisteminin maturasyonu
- İmmun cevabın şiddeti
- Virus özellikleri

HBV – Doğal Seyir

İmmün sistemin maturasyonu

- Doğum sonrasında devam eder,
  Puberteden sonra tamamlanır.

- İmmün sistemin maturasyonu, klinik belirtilerin de nasıl olacağını belirler,
- Çocukluk döneminde → asemptomatik ve ya subklinik
- Erişkin dönemde → ikterik hepatit

Hastalığın nasıl seyredeceğini belirleyen ana faktörlerden biri hastanın **enfeksiyon ile karşılaştığı yaştır.**

- Yeni doğanlar → %90 oranında kronikleşme
- 1-5 yaş arası → %20-30 kronikleşme
- Yetişkinlerde → %5-10

HBV sitopatik bir virüs değildir ,

- İmmun sistem aracılığı ile → doku hasarı

  → hepatosit nekrozu

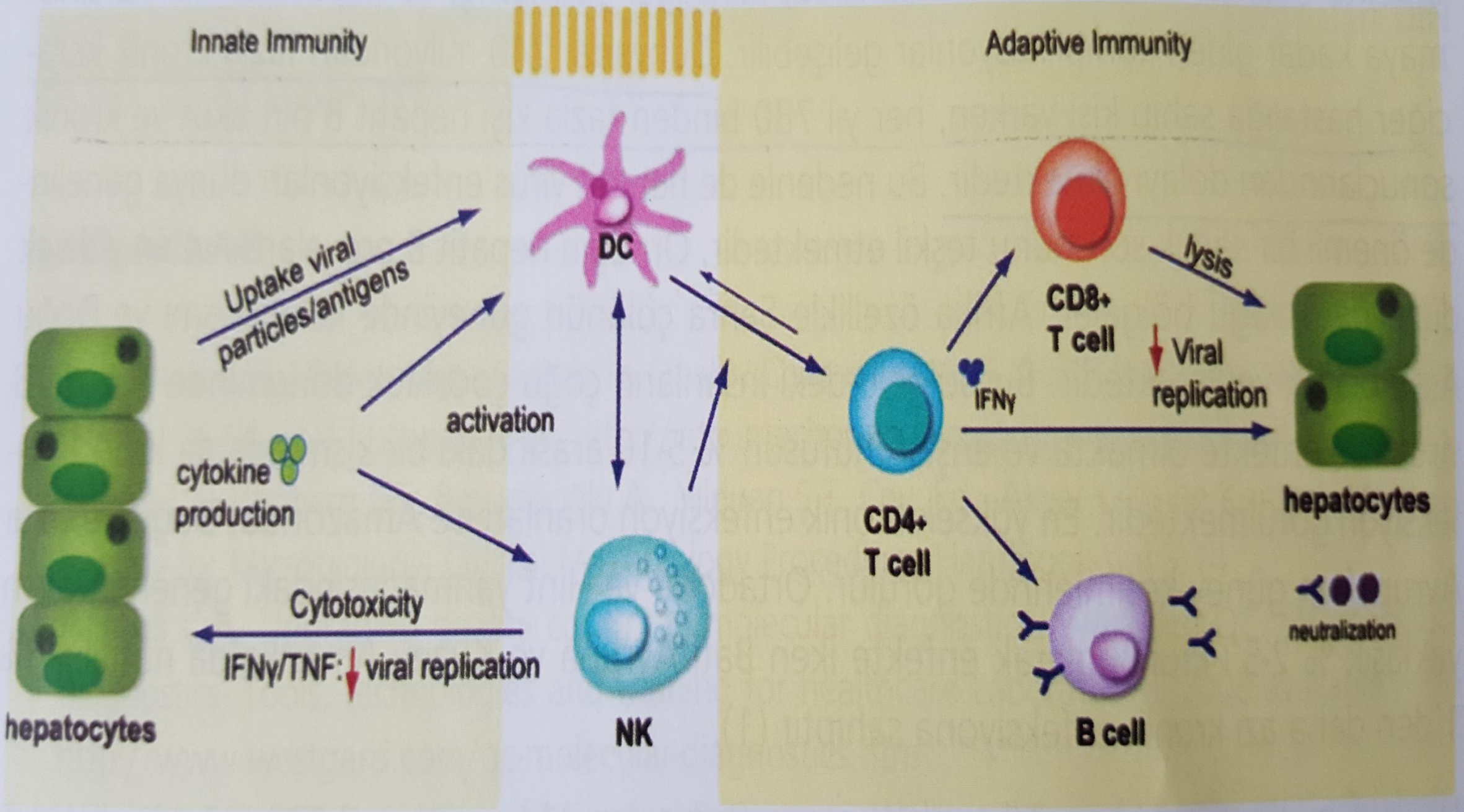
- IMMUN SİSTEM ARACILIĞI İLE İNFEKTE HÜCRELER ORTADAN KALDIRILARAK ENFEKSİYON SONLANABİLİR
- YA DA NEKROİNFLAMASYON VE KARACİĞER HASARI

Akut HBV Enfeksiyonu

- İnkübasyon periyodu 60-180 gün
- Bu dönemde virüs hepatositlere girip replike olur,
- Kendine ait antijenleri üretir(HBsAg, HBeAg, HBcAg),
- Daha fazla hepatositi infekte eder.

Sağlıklı immun yanıtı olan kişide ;
Akut HBV Enfeksiyonu-
HBV ye erken yanıt

- Erken dönemde hepatosite giren virusun immun sisteme tanıtımı ile non spesifik immun yanıt kısa sürede gelişir.
- Nötrofiller, dendritik hücreler, makrofajlar, NK hücreleri doğal immunite elemanları
- Virus yayılımını geciktirir.


Innate Immunity
Adaptive Immunity
DC
Uptake viral particles/antigens
activation
cytokine production
Cytotoxicity
IFNγ/TNF: viral replication
hepatocytes
NK
CD8+ T cell
lysis
Viral replication
IFNγ
CD4+ T cell
hepatocytes
neutralization
B cell

Sağlıklı immun yanıtı olan kişide;

- HBV infeksiyonunun tamamen ortadan kaldırılması ve replikasyon kontrolü doğal(innate) immunite ile sağlanamaz .

- İnkübasyonun geç döneminde kazanılmış immun yanıt devreye girer.
- Hepatositten salınan IFN gama – alfa

↓

MHC Klas I ve II yi uyarır.

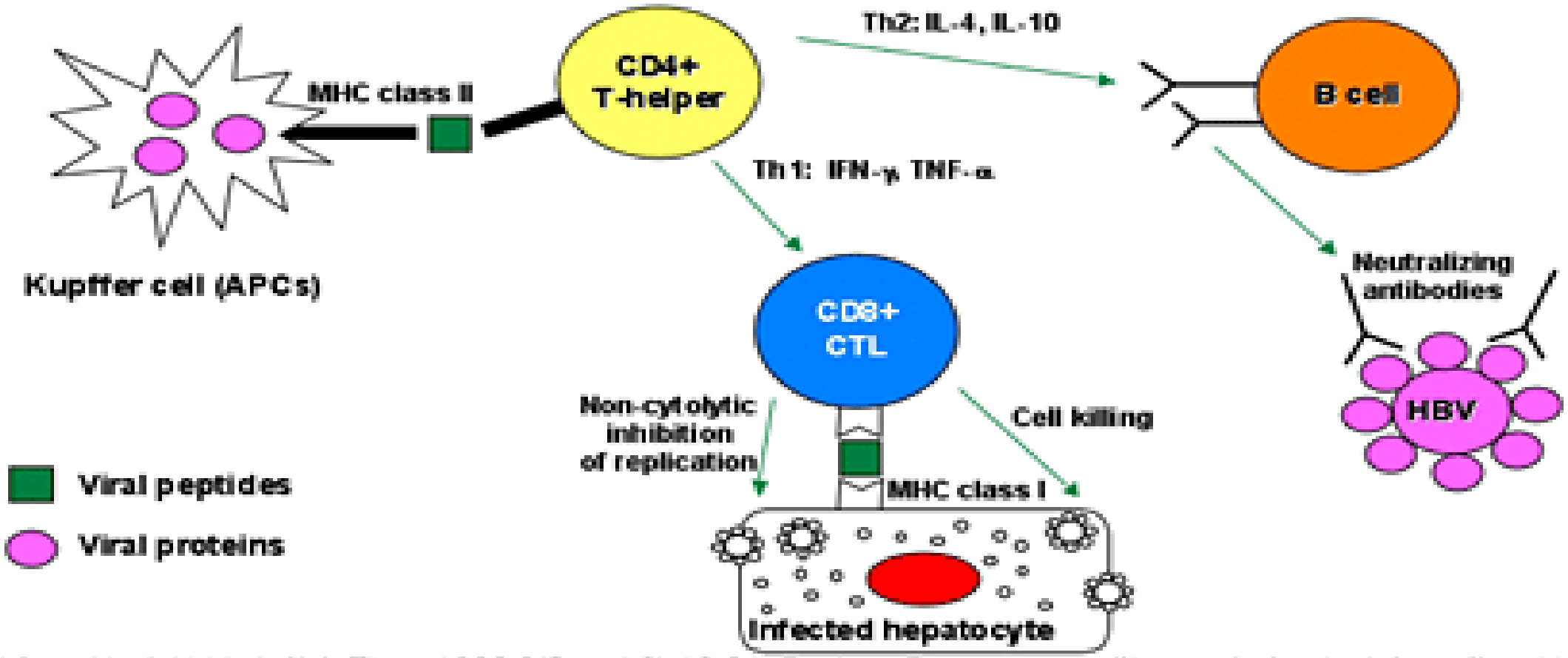
- MHC Klas I: HBV nin hücre içindeki antijenlerini hepatosit yüzeyindeki CD8+ T (CTL) hücrelerine tanıtır, CTL ler uyarılmış olur.
- MHC Klas II : HBV nin plazmadaki HBcAg ve Hbe Ag gibi antijenlerini makrofajlar üzerindeki CD4+ T hücrelerine (T Helper) sunar ve onları hassas hale getirir.

- CD4+ T lenfositlerden IL2,4,6,10, TNF alfa ve IFN gama salınır ,

virus elimine edilir

* Bu yolla hem CTL uyarılır hem de B hücreleri uyarılarak antikor cevabı sağlanır. (T HELPER I CEVABI)

Immunopathogenesis of Chronic Hepatitis B



Adapted from Koziel MJ. Antivir Ther. 1998;3(Suppl 3):13-24. Review. Reproduced with permission by International Medical Press. Copyright 1998.

Taşıyıcılar ve kronik hepatitlerde

- IFN yetersizliği
- Antijen sunumundaki eksiklik
- T lenfosit cevabında azalma

→ İmmun cevap yeteri kadar oluşamaz

↓

Virus vücuttan yeteri kadar temizlenemez (Th2 cevabı)

Aslında,

- Hastalığın seyrini ***CTL*** cevabı belirler,

- *İyi ve yeterli miktarda oluşursa hastalık iyileşir
- * Yetersiz ise kronik hepatit
- *Şiddetli ve kontrolsüz olursa fulminan hepatit

- CTL lerin ne kadar aktif olduğunun göstergesi serum ALT düzeyidir.

- Immun cevabın bazı kişilerde neden yetersiz kaldığı veya bozulduğu bilinmemektedir.

Kronik Hepatit B'li hastalarda tespit edilen önemli immun bozukluklar;

- Hepatosit ve lenfositlerden IFN yapımında yetersizlik ve sonuç olarak MHC Klas I ve II tarafından immun sisteme yeteri kadar antijen sunulamaması,

- HBV spesifik CTL'lerin periferik kanda ve dokuda az miktarda olmaları ya da hiç olmamaları ,

- Viral enfeksiyonun kontrol edilememesi ve yüksek HBV replikasyonu

- CTL' ler ve CD4+ T lenfositlerin yeterince aktif olmamaları

Kronik Hepatit B'li hastalarda tespit edilen önemli immun bozukluklar;

- Nötralize edici antikorlar kronik enfeksiyonda saptanabilir düzeylerin altındadır.
- Sensitif testlerle bu antikorları saptamak mümkün,
- Saptanamama nedeni yoğun yüzey antijeni ile kompleks yapmış durumda olmasıdır.

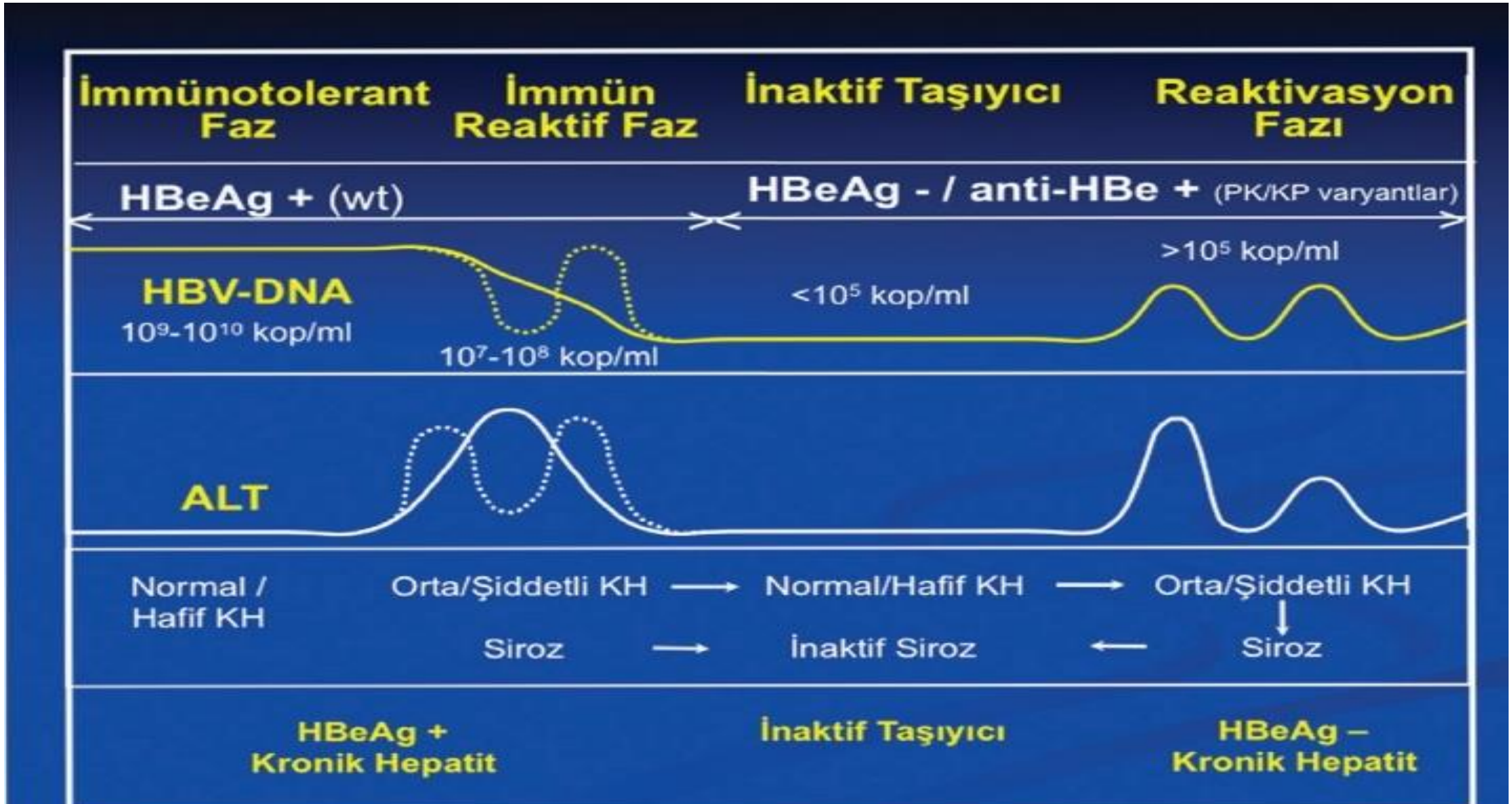
Akut enfeksiyondan sonra;

- HBs Ag (-)negatif
- Anti HBs: (+) ise

akut enfeksiyon iyileşmiştir.

- Akut enfeksiyondan sonra Anti HBs üretilse bile virus tam eradike olmuyor ve daha çok immun sistem tarafından baskılanmış halde kalıyor.
- Bu durum immunsupresif tedavilerde, koenfeksiyonda önemli….

Kronik Hepatit B nin 4 Evresi



İmmüntolerant fazın patogenezinde,

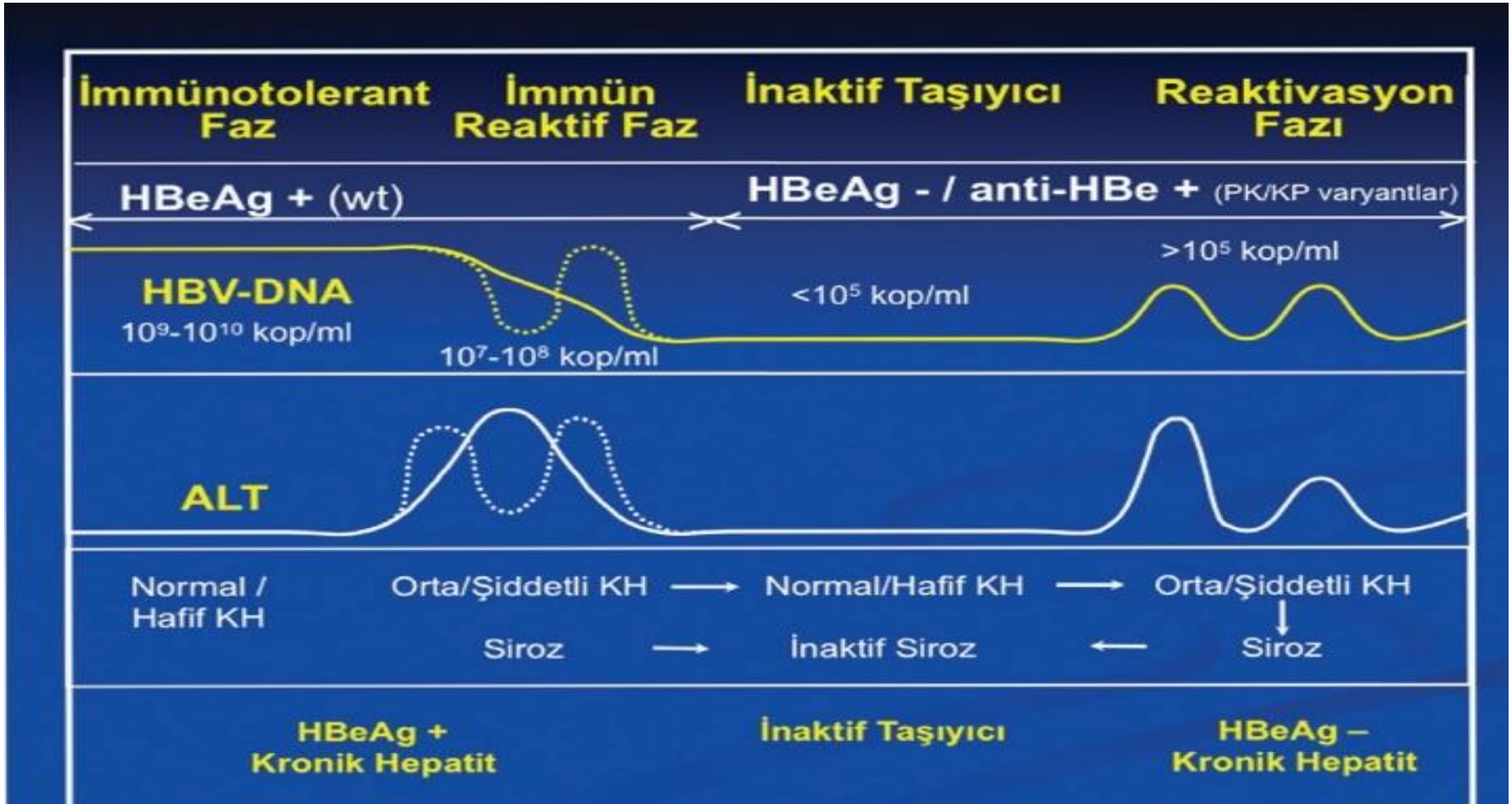
* Çocuklarda anneden kordon kanıyla çocuğa geçen HBeAg ve HBcAg ye karşı immün tolerans gelişmesi rol oynar.

- T lenfositleri duyarlı olmadıkları için infekte hepatositleri uzun süre tanıyamaz ve yok edemez.
- Virus bu nedenle uzun süre (40 yıla kadar) immün sistemden etkilenmeden çoğalmaya devam eder.
- Kanda HBV DNA yüksektir ve Hepatosit hasarı yoktur, (karaciğerde hasar ya yoktur veya çok azdır.)
- Bu faz organizmanın HBV virüsü ile karşılaşmasına rağmen immün sistemin uyarılmadığı ve immün cevabın görülmediği dönemdir

İmmüntolerant faz

- Yeni Doğanlar ve Çocuklarda , immün cevap yetersiz (,yani hasta "İmmün Toleran" olduğu için),
- Virüsün immün sistem tarafından erken tanınması ve klirensi gecikir ve yeterli olmaz.
- Bu nedenle sıklıkla kronikleşme sıklıkla görülür

Kronik Hepatit B nin 4 Evresi



İmmünklirens Fazı

Nasıl ve neden başladığı bilinmeyen bu döneminde birden immün sistem aktive olur,

HBV ile infekte hepatositlere karşı bir reaksiyon başlar.

İmmünklirensin başlaması, yeni doğanda 10-30 yıl,

çocuklarda 15-20 yıl,

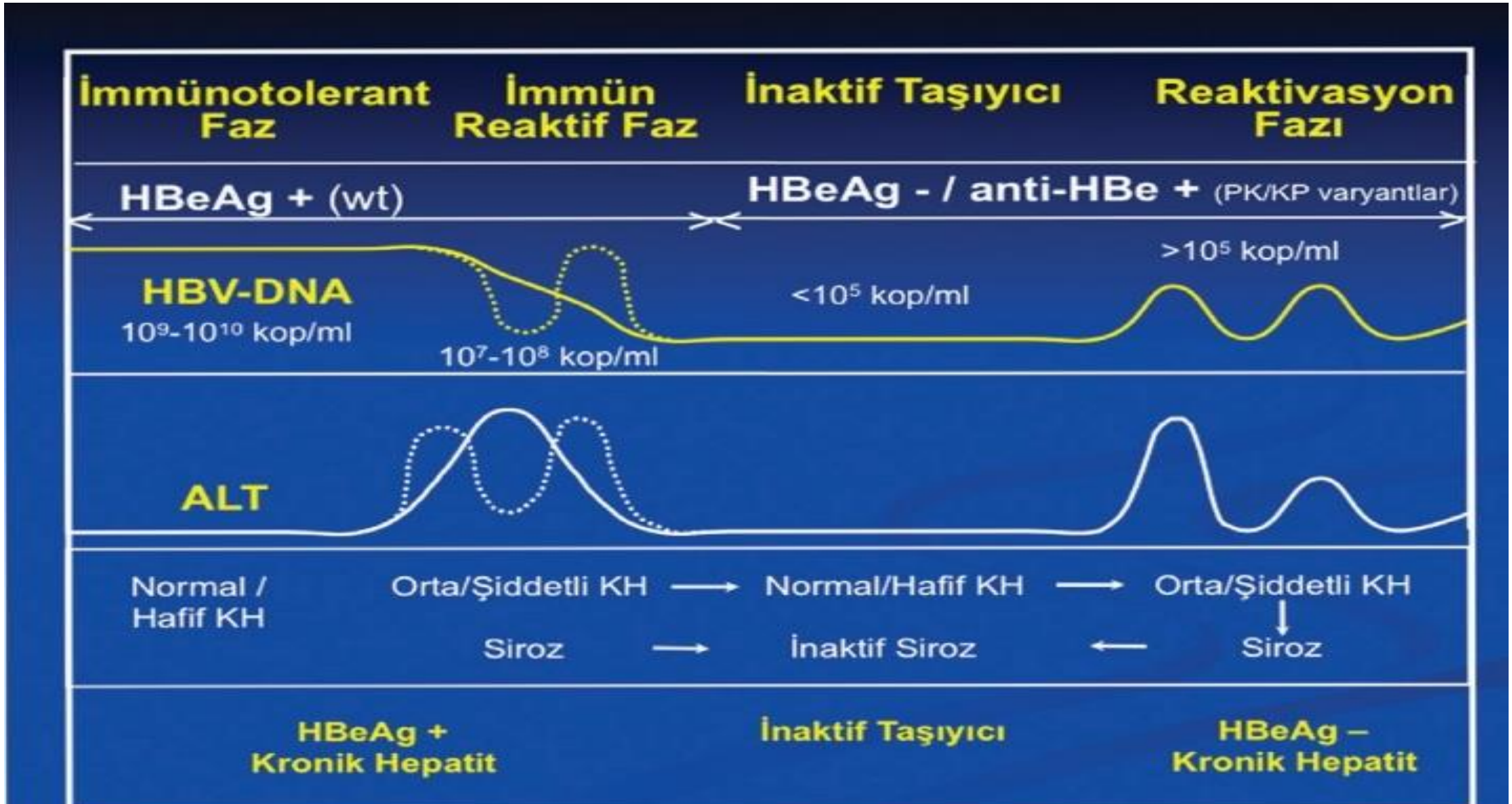
erişkinlerde 1-4 ay sonra görülebilir.

İmmünklirenste, genellikle ani hepatosit lizisine bağlı ALT yüksekliği şeklinde bir alevlenme görülür.Bu alevlenme tek bir sefer olabilir veya dalgalanmalar şeklinde seyreden relapslar gösterebilir.

HBV DNA'da da artma ve dalgalanmalar izlenir.

Bu arada karaciğerde HAİ, orta veya şiddetli derecede aktivite gösterir.

Kronik Hepatit B nin 4 Evresi



İnaktif taşıyıcılarda;

- HBV ye karşı sınırlı aktif CTL yanıtı gözlenir.
- Antiviral baskı yeterli, ancak karaciğer hasarı ve viral temizlenme olmamasının nedenidir.

Viral Persistans mekanizmalari

- HBV aslında yetersiz antiviral yanıt ile karşılaştığı için persiste etmektedir,
- HB e Ag düzeyindeki neonatal tolerans vertikal bulaştan sonraki persistansın en önemli nedeni
- Erişkinde daha karmaşık, T hücre cevabı düşük, viral yük yüksek,
- HBV nin ekstrahepatik dokularda yerleşmesi
- Fas ligand hipotezi
- Viral mutasyonlar

Sonuç

- İmmun yanıtın gücü ve kalitesi HBV infeksiyonunun doğal seyrinde majör belirleyici faktördür.
- Immun yanıtın siddeti ve kalitesini belirleyen konak faktörleri hastalığın seyrinde önemlidir.

- Etkin bir aşının varlığı en büyük avantajdır ve virusun eradike edilmesinde en önemli silahtır.

Kaynaklar

- 1- Organization WH. Hepatitis B. 2015

  2-İlhan F. Hepatitit İmmunolojisi. Hepatit Mikrobiyolojisi 2015; 41-51

- 3-Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol 2003;39 Suppl 1:S64-9. 2.

  4-Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. Hepatology 2000; 32:1117-24. 3.

- 5- Mason WS, Litwin S, Xu C, Jilbert AR. Hepatocyte turnover in transient and chronic hepadnavirus infections. J Viral Hepat 2007;14 Suppl 1:22-8. 4.
- 6- Wieland SF, Vega RG, Muller R, Evans CF, Hilbush B, Guidotti LG, et al. Searching for interferon-induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes. J Virol 2003;77:1227-36.
- 7. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. J Hepatol 2003;39 Suppl 1:S36-42.
- 8. Iannacone M, Sitia G, Ruggeri ZM, Guidotti LG. HBV pathogenesis in animal models: recent advances on the role of platelets. J Hepatol 2007;46:719-26.
- 9. Maini MK, Boni C, Ogg GS, King AS, Reignat S, Lee CK, et al. Direct ex vivo analysis of hepatitis B virus-specific CD8(+) T cells associated with the control of infection. Gastroenterology 1999;117:1386-96.
- 10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661-2.
- 11. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, Chao M, Yeh CT, Hsieh SY, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. Am J Gastroenterol 1998;93:354-9.
- 12. Değertekin B. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2010;3(1):45-52

- Teşekkür ederim