Hepatit C Virusu
Akut, Kronik ve Ekstrahepatik Bulguların Patogenezi

Prof. Dr. Dilara İnan

23.01.2016

Hatay

- HCV hepatositlerin sitoplazmasında replike olur
- Fakat direk sitopatik etkisi yoktur
- İnfeksiyonun seyri;
  - Virüsün hepatositleri hücreden hücreye infekte etmesine ve
  - HCV antijenlerine karşı T hücre immün cevabının kuvvetine bağlıdır

- HCV replikasyon hızı günde 10^{10} ile 10^{12} virion kadar olabilir
- Viral yarı ömür 2-3 saat kadardır
- HCV RNA genomundaki mutasyon sıklığının nedeni, viral RNA polimerazının hatalı okunması ve yüksek viral replikasyon hızı ile açıklanabilir

- HCV infeksiyonunun doğal seyri aslında birçok değişkene bağlıdır;
- **Viral faktörler;**
  - İnokülumun miktarı,
  - Genotip
- **Konağa bağlı faktörler;**
  - İnfekte olduğu zamanki yaşı,
  - Hastanın cinsiyeti,
  - Major histocompatibility complex (MHC) haplotipi,
  - HBV ve HIV ile koinfeksiyon olup olmama hali
  - En önemlisi alkol kullanma alışkanlıklarıdır.

Ekstrahepatik bulgular

- Kronik HCV infeksiyonu birçok hepatit dışı bulgular ile de ilişkilendirilmektedir
  - Miks kriyoglobulinemi,
    - Kronik HCV'li hastaların 1/3'ünde görülür.
  - Glomerulonefrit,
  - Liken planus ve
  - Porfirya cutenea tarda
  - Hodgkin lenfoma
  - Tip II diyabet

Patogenez

- HCV RNA temastan 1-2 hafta sonra serumda tespit edilebilir hale gelir
- Hızla replike olur ve 10^6 kopya/ml civarına ulaşır
- İmmünolojik çalışmalar hücresel immün cevabın 1-2 ay, hümoral immün cevabın ise 2-3 ay kadar geç olarak ortaya çıktığını göstermektedir
- Bu bilgiler HCV'nin immün cevabı atlatabildiğini düşündürmekte
- Yine, T lenfositlerin aracılığı ile oluşan karaciğer hasarının, bizim klinik bulgular ve özellikle sarılık olarak gördüğümüz bulguların HCV infeksiyonunda seyrek olarak görülmesi bu durumu destekler niteliktedir

Patogenez

- Temasın ilk haftasından sonra viral replikasyonun hızlı yükselmesini takiben, 4-6 hafta boyunca HCV RNA hafif yükselir veya stabil kalır,
  - Bu sırada HCV spesifik B ve T lenfositleri ve karaciğer inflamasyonunun indüksiyonu henüz yoktur

Patogenez

- Transaminazların en üst seviyeye ulaşmasından sonra HCV RNA seviyesi düşmeye başlar.
- Anti HCV antikoru serumda tespiti, aminotransferaz piki ile birlikte olabilir veya olmayabilir
- Viral klirens hümoral cevap oluşmadan önce veya bu cevap oluşsa bile gerçekleşebilir.
- Akut dönemde Anti HCV antikoru negatif olarak tespit edilen hastaların çok az bir kısmında infeksiyona ait herhangi bir parametre tespit edilemeden viral klirens tam olarak gerçekleşebilir

Patogenez

- Daha büyük bir kısım hastada ise anti HCV antikorları, viral klirens ve spontan iyileşme ile 10-20 yıl gibi uzun bir süre sonra düşmeye başlar
- Bu spontan klirens hastaların %7-40'ında görülür ve daha önceki infeksiyona ait herhangi bir serolojik bulgu kalmaz
- Bütün bu bilgilere rağmen, HCV'nin vücuttan tam olarak eradike edildiğine dair şüpheler vardır

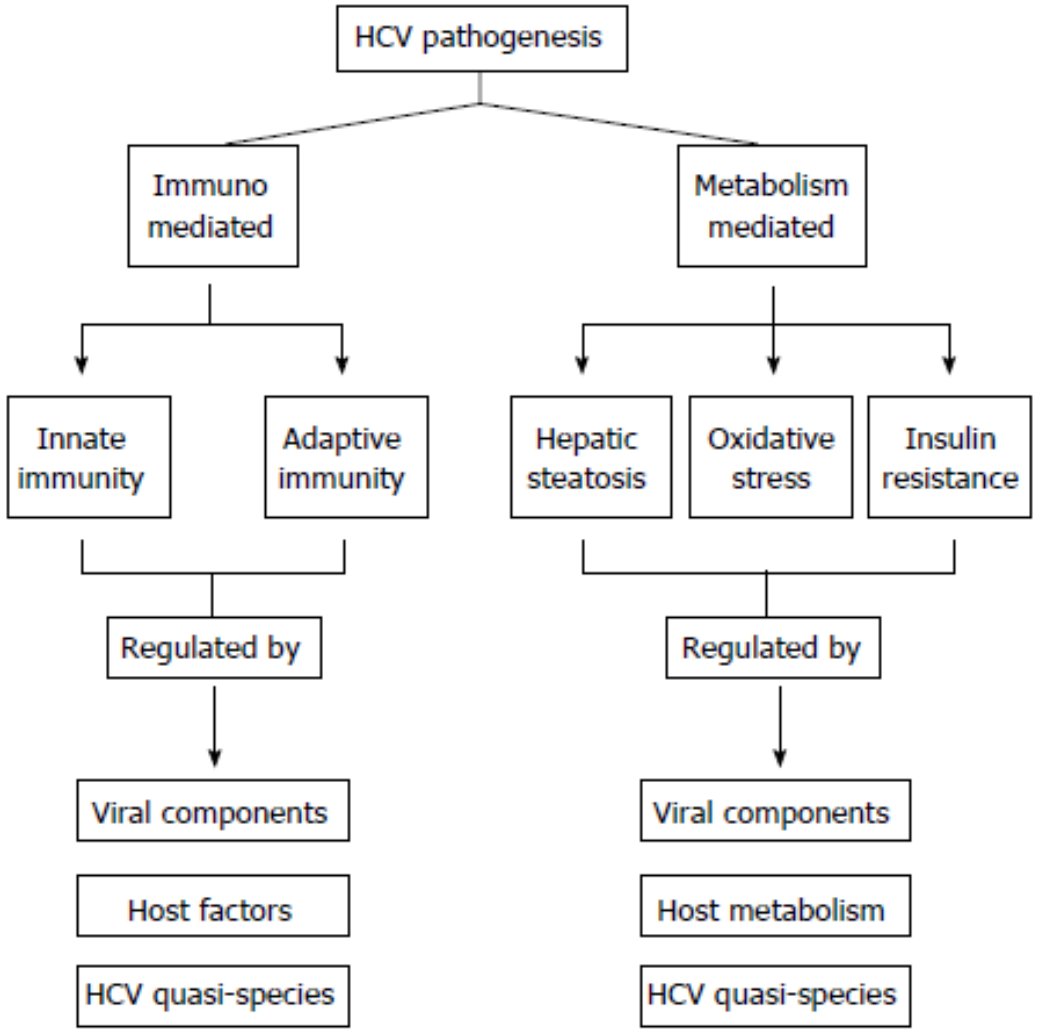


Figure 2 Regulation of hepatitis C virus pathogenesis by host immunity and metabolic factors. HCV: Hepatitis C virus.

Doğal immun cevap

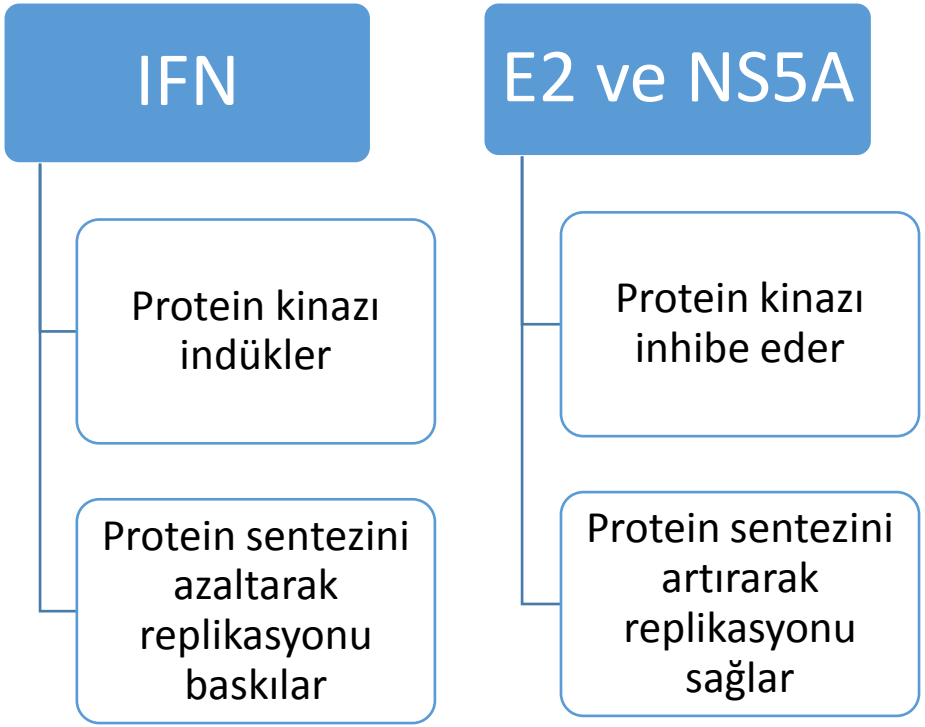
- Konakçıda HCV’ye karşı oluşan ilk savunma mekanizması doğal immun cevaptır
- IFN salgılanmasından ve NK hücrelerden oluşur
- Tip 1 IFN (α ve β) infeksiyona karşı ilk sırada gelen savunmadır, antiviral ve immunomodulatuvar etkisi vardır

Doğal immun cevap:
IFN tip 1'in etki mekanizması

- Hücresel protein kinazı indükleyerek infekte hücrede protein sentezini azaltır
- Major histocompatibility (MHC) gen oluşumunu artırır
- Viral replikasyonu durdurur,
- Adaptif immuniteye katkıda bulunur,
- NK hücreleri, dendritik hücreler ve CD8+ lenfositlerin aktivitesini artırır
- Apoptozisde görevli molekülleri aktive ederek hücre ölümünü indükler

Doğal immun cevap

- Virüs IFN'un antiviral aktivitesine çeşitli stratejilerle karşı koymaya çalışır



Doğal immun cevap

- Bu etkileşimler başlangıçta, interferon tip 1 üretimiyle viral replikasyonu azaltır, fakat bloke edemez
- Ayrıca HCV’ye ait viral proteinler NK hücrelerinin aktivitesini arttırırlar.
- HCV’ye ait zarf proteinleri NK hücrelerinin yüzeyine bağlanarak onların sitokin sekrete etmelerini ve sitotoksik aktivitelerini bloke ederler
- Yapılan in-vitro çalışmalar HCV infekte kişilerde NK hücrelerinin dentritik hücreleri aktive etme yeteneklerinin normal popülâsyona oranla daha zayıf olduğunu göstermiştir

Doğal immun cevap: Dendritik hücreler

- Dentritik hücreler antiviral immünitede önemli role sahip hücrelerdir.
- Doğal ve adaptif immun cevapları birbirine bağlar
- Bu hücrelerin antijen sunma işlevleri vardır.
- İnterferon tip 1'in üretilmeye başlaması, NK hücreleri ile etkileşim gibi doğal immün sistemden gelen uyarılar, dentritik hücrelerin olgunlaşmasını sağlar
- Bu gelişmeler antijen spesifik cevap (adaptif cevap) için gerekli basamaklardır.

Doğal immun cevap: Dendritik hücreler

- Dentritik hücrelerin görevi CD4 ve CD8 lenfositlere antijen sunmaktır
- Matür dentritik hücreler tarafından uyarıldıktan sonra CD8 ve CD4 T lenfositler oldukça yoğun bir biçimde çoğalmaya başlarlar

Adaptif immun cevap: Hücresel immünitenin rolü

- Spesifik HCV T lenfosit cevabının yoğunluğu ve kalıcılığı kadar salgılanan sitokin profili de HCV infeksiyonunda önemlidir
- Erken, güçlü, poliklonal ve çoklu özel (çeşitli viral epitoplara karşı) gelişen CD8 ve CD4 T lenfosit cevabı, viral klirensle doğrudan ilişkilidir
- Salgılanan sitokin profili de HCV infeksiyonunun gelişimini etkiler
  - Th1 sitokinler, sitotoksik CD8+ lenfositlerini,
  - Th2 sitokinler, antikor üretimini stimüle ederler.
- Th1 sitokinlerin salgılanmaları akut infeksiyon sonrası iyileşme ile ilişkilidir

Adaptif immun cevap: Hücresel immünitenin rolü

- İmmün cevap gecikirse, daha az etkili gelişirse, daha az sayıda viral epitopa karşı oluşursa ve yeteri kadar uzun süreli olmazsa HCV infeksiyonu kronikleşme lehine gelişir
- Kronik infeksiyon gelişen bu hastalar Th2 sitokin sekresyonuna sahiplerdir

Adaptif immun cevap: Hümoral immünitenin rolü

- HCV'ye karşı oluşan antikorlar serumda, aminotransferazların yükselmesi ve hücresel immün cevabın oluşmasından sonra tespit edilebilir.
- İlk tespit edilebilen antikorlar, HCV spesifik, NS3 bölgesini (anti c-33 antikorları) ve koru (anti 22c veya anti-kapsit) hedef alan antikorlardır
- Daha sonra ise NS4 spesifik antikorlar ve zarf proteinlerine (E1 ve E2) karşı oluşmuş olan antikorlar belirir

Adaptif immun cevap: Hümoral immünitenin rolü

- HBV infeksiyonunun aksine
  - HBV’de yüzey antijenlerine karşı oluşan spesifik antikorlar nötralizan özelliğe sahiplerdir
  - Fakat HCV’de oluşan antikorların nötralizan özelliği yoktur
  - Ayrıca bazı HCV infeksiyonlu hastalarda hiçbir zaman spesifik antikor oluşumu da gerçekleşmeyebilir
  - Bir diğer önemli fark da HCV infeksiyonunda gelişen anti-HCV seviyeleri HBV infeksiyonundaki kadar yüksek değildir ve en az 2 log kadar daha azdır
  - Gelişen bu antikorlar hayat boyu sürekli kalmayıp iyileşme gerçekleştiğinde 10-20yıl sonra silinebilirler

Adaptif immun cevap: Hümoral immünitenin rolü

- HCV ile oluşan infeksiyonda yeterli bir koruyucu immünite oluşmaz
- Akut ve kronik HCV infeksiyonlu hastaların kanlarında HCV spesifik, CD8 sitotoksik T lenfosit (CTL)'lere özel, MHC klas I ve CD4 T helper hücrelere özel MHC klas II'ler tanımlanmıştır
- HCV ile infekte konakçı hepatositlerinin CTL aracılı yıkımı virüsün karaciğerden temizlenmesine neden olabilir
- Fakat bu olay tam gerçekleşmez ise hastalık kalıcı hal alır
- HCV ile infekte olduktan sonra seronegatif hale gelmiş hastaların CD4 ve CD8 hücre cevaplarının çok güçlü olduğu gösterilmiştir

Adaptif immun cevap: Hümoral immünitenin rolü

- HCV, nasıl oluyor da, antiviral immün cevabı uyarmadan sitopatik etki oluşturmadan karaciğer hücresi içerisinde kalıcı olabiliyor?
- Belki de bunun en basit cevabı infeksiyonun erken döneminde CTL cevabının uyarılmasına sekonder olarak oluşan infeksiyon cevabında gizli
- Buna, virüs miktarı, replikasyon oranı ve immün cevabın kinetiği etki etmekte

Akut HCV infeksiyonlulara oranla kronik HCV infeksiyonlu hastalarda CTL cevabı daha zayıftır

- Periferal tolerans
- T hücre cevabının tükenmesi
- İnfeksiyonun immünolojik açıdan çok özel bölgelerde olması
- Antijen sunumunun inhibisyonu,
- Viral gen üretiminde bozukluk,
- Virüse özel T hücreler tarafından tanınan antagonize edici antijenlerin iptal olmasına neden olan viral mutasyonların ortaya çıkması

İmmun cevaptan kaçış

- Viral genom dizilerinde gelişen mutasyonlar
  - En önemli mekanizmalardan biri
- HCV virüsünün bilinen altı genotipi ve birçok viral subtipi konakçıda genom dizilerinin karışımı sonucu farklı bir yapı “quasispecies” olarak karşımıza çıkabilir
- Böyle bir yapının varlığı ve doğası bize HCV’nin immün cevaptan kaçabilme yeteneğinde olduğunu düşündürmekte

İmmun cevaptan kaçış

- Quasispecies’in doğasında,
  - Yüksek replikasyon oranı,
  - Viral popülâsyonun hızlı farklılaşmasına katkıda bulunma ve
  - HCV polimerazın proof reading kapasitesini azaltmak vardır.
- Başlangıç adaptif hücresel ve hümoral immün cevapta gecikme olduğunda quasispecies’in işi kolaylaşır

- Hümoral immün cevap, viral popülasyonda immün kontrolden kaçmaya neden olan quasispecies oluşumunu ve virüslerin kompleks bir hal almasını azaltır

İmmun cevaptan kaçış

- HCV kor proteinleri makrofajlar üzerindeki komplemanlara ve T lenfosit yüzeyine bağlanarak;
  - Makrofajlardan IL12 salınımının azalmasına ve
  - T lenfositlerin proliferasyonunun yavaşlamasına,
  - IL2 ve IFN-α üretiminin ertelenmesine neden olurlar.
- Azalan IL2 sekresyonu neticesinde spesifik lenfositlerin maturasyonu ve farklılaşması tamamlanamaz

İmmun cevaptan kaçış

- HCV proteinleri dentritik hücrelerin fonksiyonlarını da etkileyebilir
- Dentritik hücrelerden özellikle interferon tip1, tip2 ve IL12 gibi sitokin sekresyonlarının salınımının azalması ve bu hücrelerin farklılaşmasının engellenmesi yönünde etki yaparlar

Hepatosteatoz

- Kronik C hepatiti hastalarının yarısından fazlasında hepatosteatoz gelişmekte
- Hepatit C virus core proteinin insülin rezistansına yol açarak karaciğer yağlanmasına yol açtığı tahmin edilmektedir

Obezite

- KronikHCV hastalarında obezite ve steatoza sık rastlanır
- Obezite IL-6 ve TNF-alfanın artmış salınımıyla ilişkilidir
- Obez HCV’li hastalarda artmış Th1 sitokin profili vardır

Diabetes mellitus

- HCV infeksiyonu tip 2 DM riskini artırmaktadır
- Diabeti olan HCV infekte hastalar;
  - Daha ciddi hepatiti olan, siroz riski yüksek olan, beklenen yaşam süresi kısa ve ve HSK riski yüksek olan hastalardır
- Insülin direnci ve DM gelişiminde TNF-alfa anahtar moleküldür

Hepatosellüler karsinom

- Hepatit C virusuna bağlı HSK’nın çoğunlukla siroz zemininde gelişmesine rağmen, birçok Hepatit C proteininin de onkojenik olduğu bilinmektedir
- Kor proteini;
  - Transkripsiyonu ve protoonkogenleri aktive ederek,
  - Apopitozu inhibe ederek,
  - Growth faktörleri ve reseptörlerini sitimüle ederek ve
  - Tümör reseptör genine (p53) etki ile onkojenik etki yapmaktadır

Lenfoproliferatif hastalıklar

- HCV lenfotik dokuya tropizmi olan bir vrus
- Mikst kriyoglobulinemi, B hücreli lenfoproliferatif hastalıkların sıklıkla HCV ile birlikteliği gösterilmiş

Miks kriyoglobulinemi (MC)

- HCV ile ilgili gelişen sendromların en yaygın olanıdır
- Kriyoglobulinler 37ºC'nin altında presipite olan immünglobulinlerdir
- Kriyoglobulinler klonal olarak tip I, tip II ve tip III (Miks) olarak sınıflandırılır
  - HCV, MC tip II ve III ile yakından ilişkilidir
- Bu hastalarda dolaşan immün kompleksler orta ve küçük çaplı damarlarda birikerek klinik bulgular oluşturur
- HCV'li hastaların %19-50'sinde kriyoglobulinler tespit edilmiştir
  - Bu hastaların %15'ten daha az kısmı klinik olarak semptomatik seyirlidir

Ateroskeroz ve kardiyovaküler hastalıklar

- Sıklıkla HCV ile birlikteliği bildirilmekte
  - HCV immun uyarı, sitokin üretimi ve kronik inflamasyon yapıyor
  - Th1 ve Th2 sitokinler arası dengeizlik
  - İnflamatuvar sitokinler artıyor
  - Antiendotel antikorlar gelişiyor
  - İnsülin direnci gelişiyor

Beyin tutulumu

- Hastaların %80'inde nöropsikiyatrik semptomlar, yorgunluk, halsizlik, yaşam kalitesinde bozulma var
- HCV'nin nöroinvazyonu saptanmış
  - Beyin replikasyona izin veriyor
  - Periferik sinirlerde replikasyon yok
- İnflamatuvar sitokinler ve kemokinler beyine ulaşmakta
- Hastaların %15'inde tekrarlayan depresyonlar mevcut

Dermatolojik hastalıklar

- Porphyria cutanea tarda,
  - Hepatik uroporphyrinogen decarboxylase aktivitesinin azalması neticesi hastaların kan ve idrarında artmış uroporphyrinogen ile karakterize bir hastalıktır
  - Klinik olarak hastalarda ciltte hassasiyet oluşur, kolay zedelenir, ezilmeler görülür, hemorajik büller oluşur, fotosensivite vardır.
  - Kronik dönemde ise cilt kalınlaşır, hipo veya hiperpigmentasyon, hirşutizm gelişir.
- Porfiryalı hastalarda HCV infeksiyonu görülme sıklığı ülkeye göre değişmekle beraber %40-50 olarak tespit edilmiştir

Dermatolojik hastalıklar

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

Sonuç olarak;

- Akut C hepatiti geçiren hastaların çoğunda (%80) kronik inflamasyon gelişmektedir
- Bu kadar yüksek oranda kronik hepatit gelişmesinin nedeni net değildir
- Bu durum hepatit C virusunun genetik değişkenliğinin olması ve hızlı mutasyona uğraması sonucunda bağışıklık sistemi tarafından tanınmasının zorlaşmasına bağlanabilir
- Konağın immünolojik özellikleri de buna katkıda bulunabilmektedir