



Hepatit C Virusu - Akut, Kronik ve Ekstrahepatik Bulguların Patogenezi

Doç. Dr. Ayşe Batırel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları AD

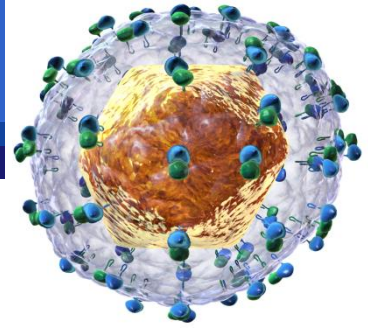
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

SUNUM PLANI



- **HCV Replikasyonu**
- **HCV Patogenezi**
 - **İmmün sistem aracılı** (immunopatogenezi)
 - **Metabolizma aracılı**
 - **Akut Hepatit C**
 - **Kronik Hepatit C**
 - **İmmün yanıtta kaçış mekanizmaları**
 - **Karaciğer-dışı bulgular**

HCV



- Zarflı RNA virüsü, 6 genotip
- HCV replikasyon hızı: 10^{10} - 10^{12} virion /gün, hepatositlerin sitoplazmasında (karaciğer dışında da replike olabilir)
- **Direkt sitopatik etkisi yok**

- **Yüksek viral replikasyon hızı**
- **Viral RNA polimerazın hatalı okunması**
- Viral popülasyonun hızlı farklılaşması

•HCV RNA genomunda mutasyon

•Türümsülerin birikimi

Virüsün hepatositleri infekte etmesi

- **HCV antijenlerine karşı T hücre yanıtı**

İnfeksiyonun seyri

HCV infeksiyonunun doğal seyri

■ Viral faktörler

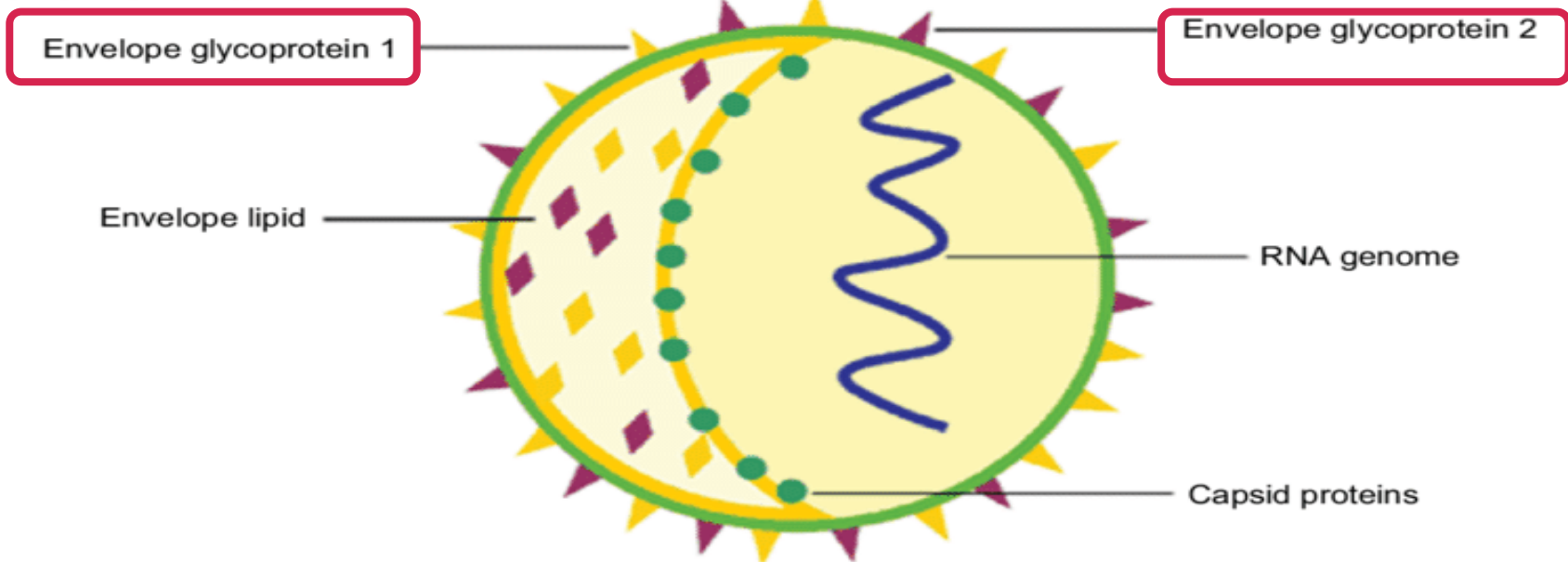
- Virüsün inokulum miktarı
- HCV genotipi

■ Konağa bağlı faktörler

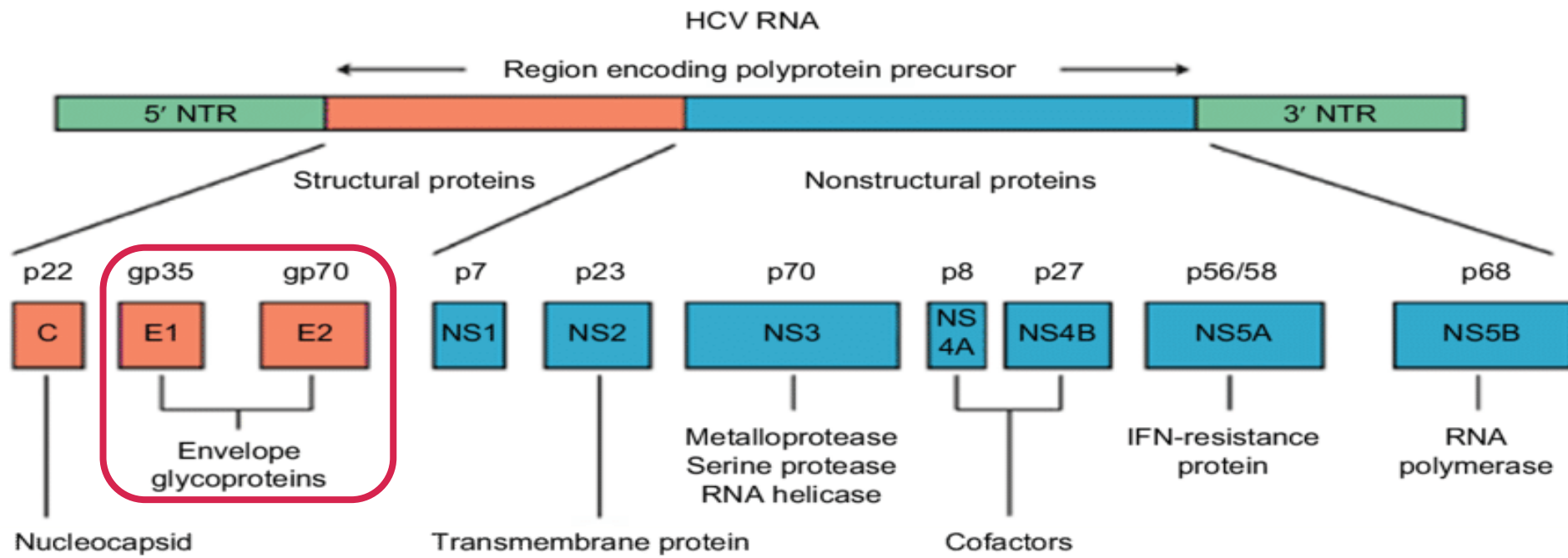
- İnfekte olunan yaş
- Cinsiyet
- Major histocompatibility complex (MHC) haplotipi,
- HBV ve HIV ile koinfeksiyon
- Alkol tüketimi

HCV Kronikleşme Oranı:

- Çocuklarda %80-90
- Erişkinlerde %75-85

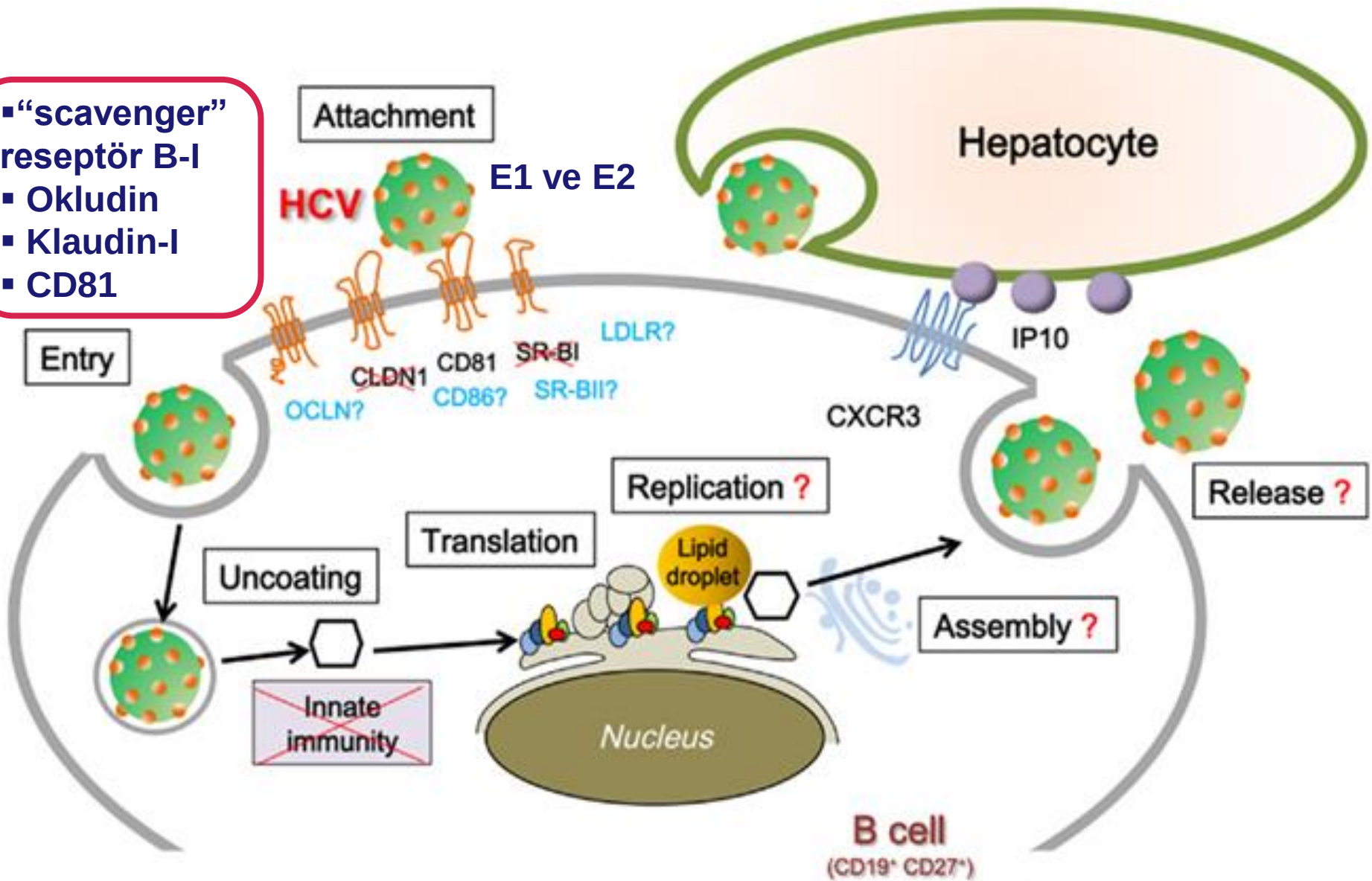


B Proteins encoded by the HCV genome

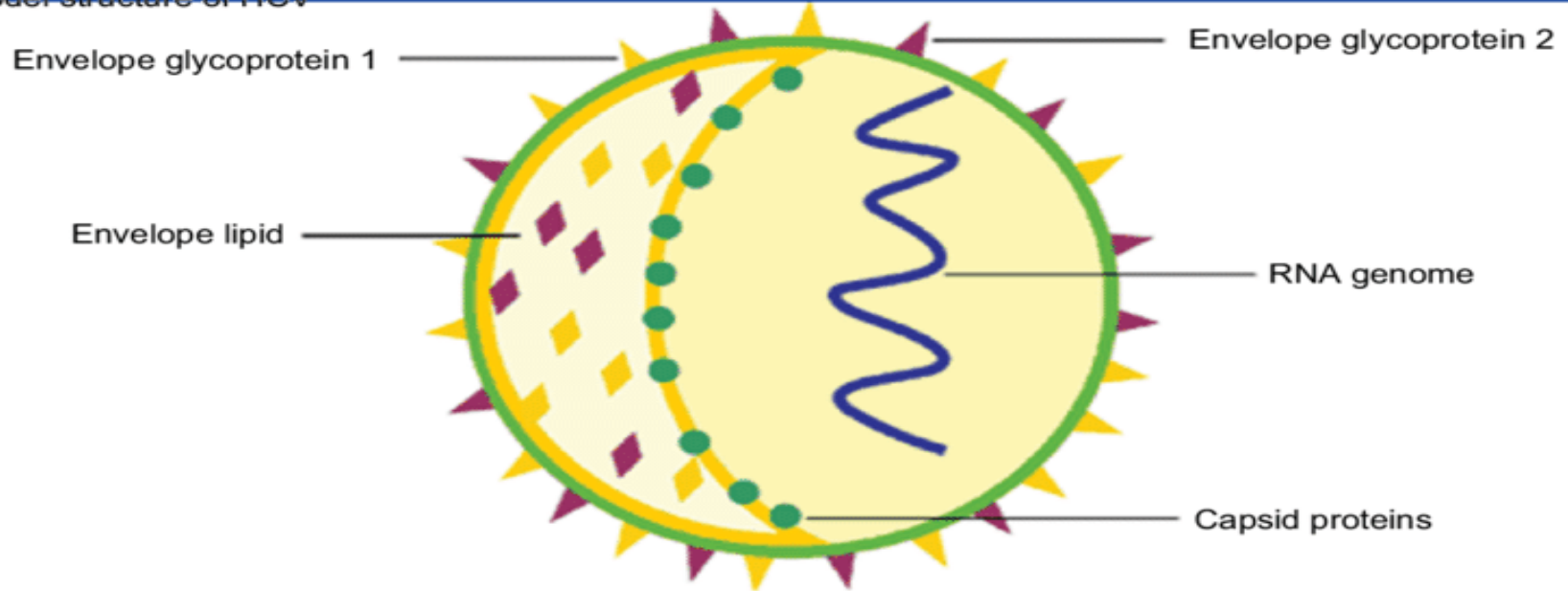


HCV Replikasyonu

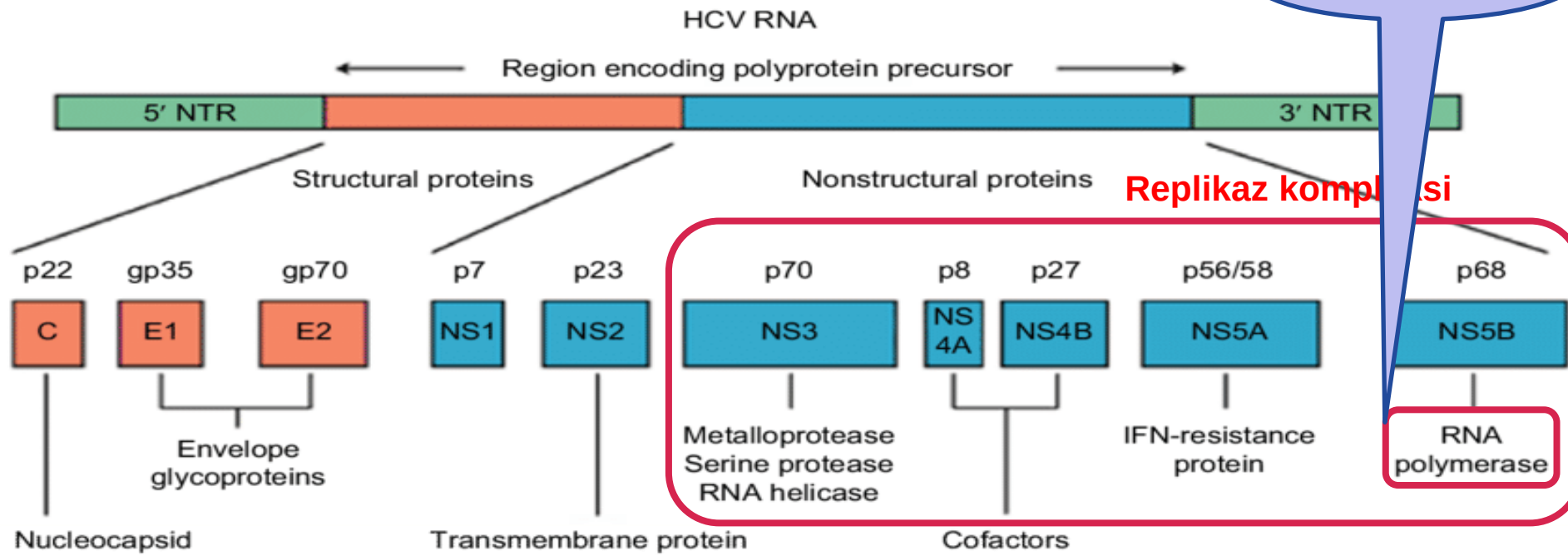
- “scavenger” reseptör B-I
- Okludin
- Klaudin-I
- CD81



A Model structure of HCV

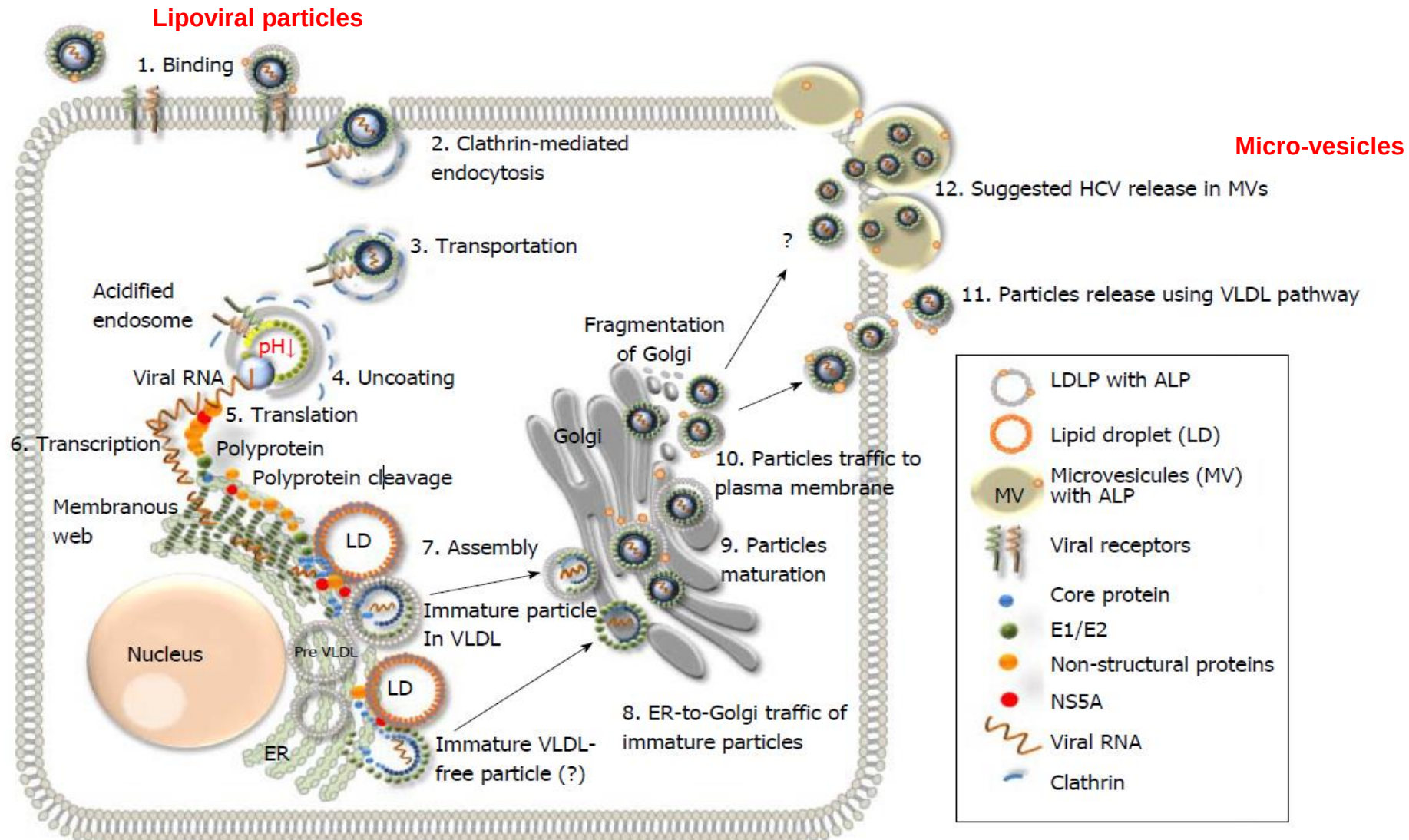


B Proteins encoded by the HCV genome



HCV Replikasyonu

Morozov VA *et al.* HCV: Morphogenesis, infection and therapy



HCV Replikasyonu

- (1) Lipoviral partiküller (LVP), hepatosit yüzeyindeki giriş faktörlerine ve reseptörlerine bağlanır.
- (2) Virüs, klatrin aracılı endositoz ile hücreye girer.
- (3) Endozomda virüsün taşınır, endozom asitleştirilir, viryon soyunması ve viral korun/ çekirdeğin ayrışması
- (4) Viral RNA'nın salınımı
- (5 ve 6) ER'de viral RNA'nın zar biçimindeki ağ olarak adlandırılan kıvrımlı zar yapısında çevrilip çoğaltılması;
- (7) Protein prekürsörünün hücresel ve viral proteazlarla bölünmesi, çekirdeğin/korun lipid damlacık (LD) yüzeyinde toplanması ve yeni sentezlenen viral RNA'nın oluşum sırasında viral çekirdeğe alınması.

HCV Replikasyonu

(8) Viral nükleokapsit, ER'nin lümen tarafına çıkar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerle (VLDL) etkileşime girer ve Golgi'ye translokasyon yapar.

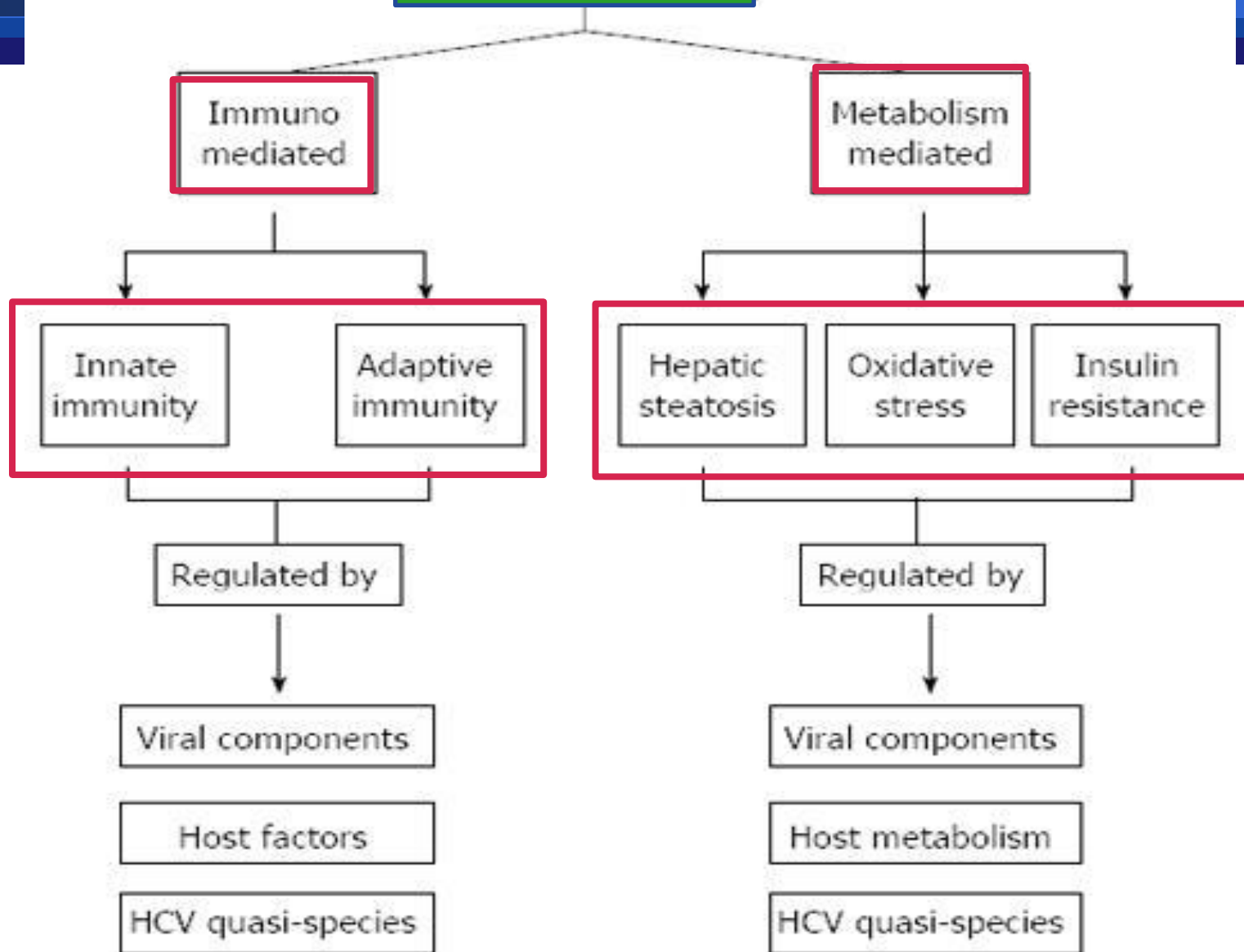
(9) Golgi'de virüslerin son olgunlaşması

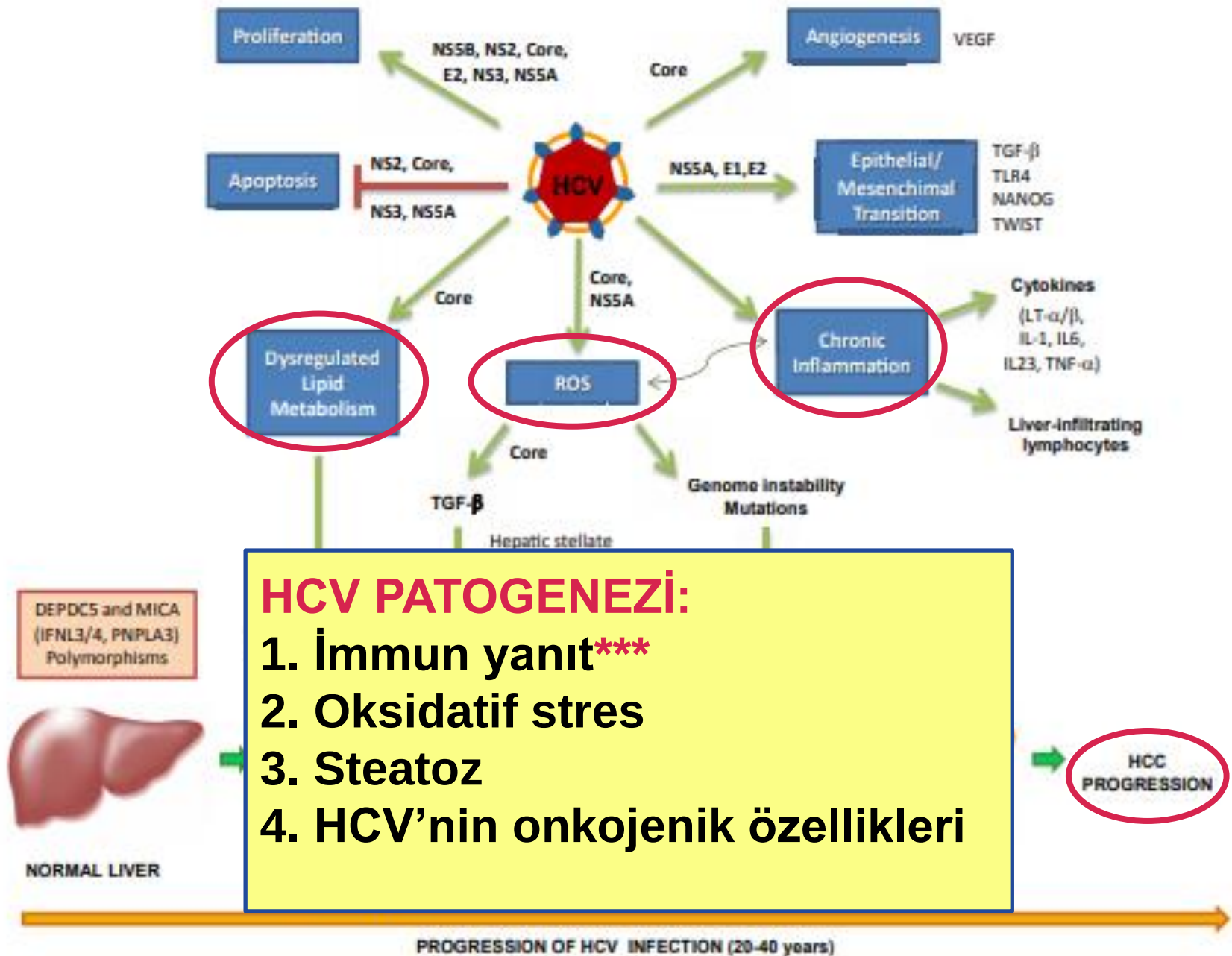
(10) VLDL ile kompleks olan HCV, VLDL salgı yolu kullanılarak plazma zarına yönlendirilir.

(11) Hücreden partiküllerin VLDL ile salınımı

(12) Hücreden partiküllerin Mikroveziküller (MV) ile salınımı

HCV Patogeneze





İyileşmeyle sonuçlanan Akut Hepatit C

© 2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Time course of acute HCV infection with recovery

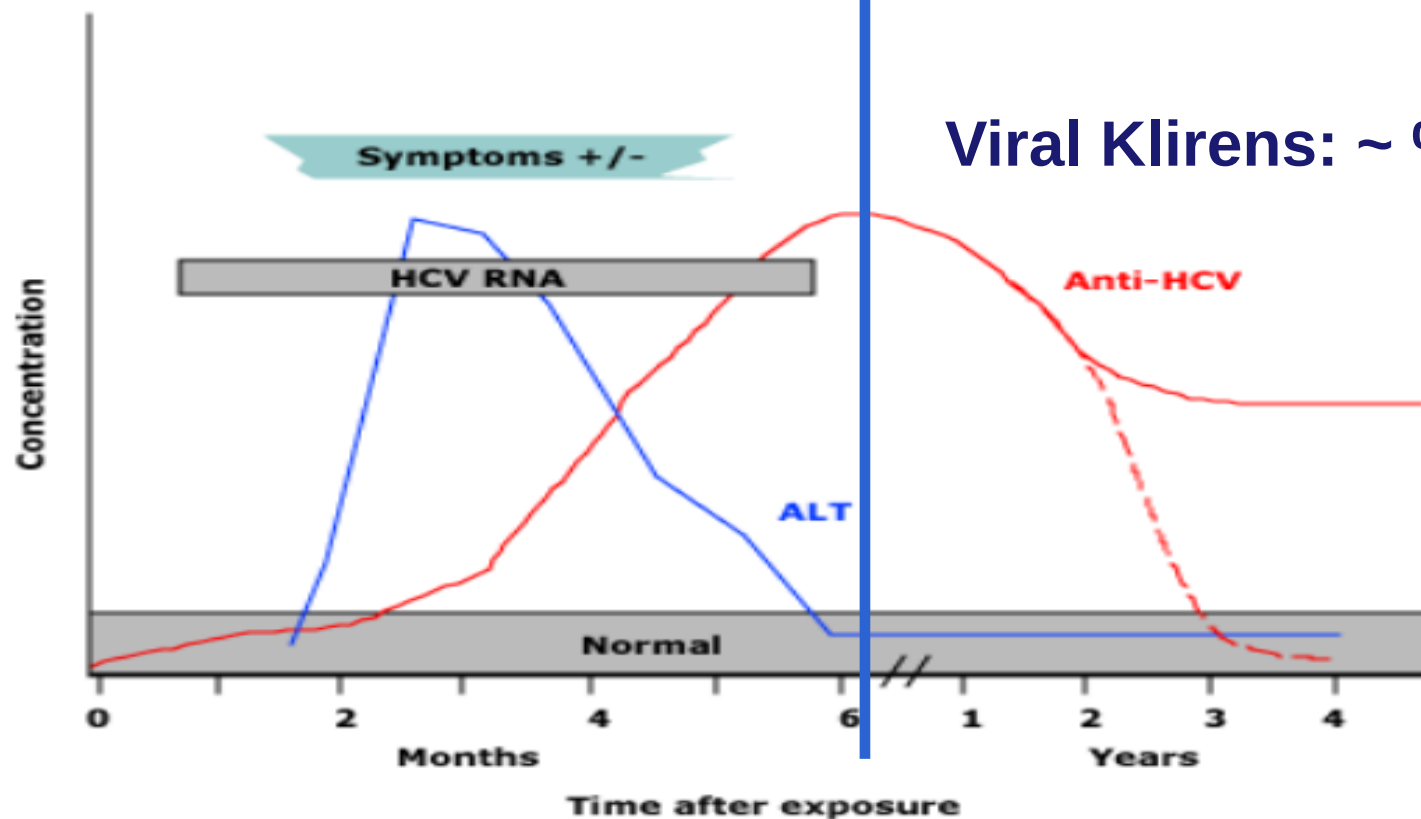


Figure adapted from: the Centers for Disease Control and Prevention.

Graphic 60223 Version 1.0

- **Akut Hepatit C:** HCV maruziyeti sonrası HCV enfeksiyonunun ilk 6 ayı
- **Laboratuvar kanıtı:**
 - Anti-HCV'nin negatif olduğu ilk 12 haftada HCV RNA pozitifliği
 - Son 6 ay içinde negatifken anti-HCV ve HCV RNA'nın pozitifleşmesi
- **Viral klirens:**
 - **Hümmoral yanıtın önce veya sonra gerçekleşebilir.**
 - Akut dönemde Anti-HCV antikoru negatif hastaların çok azında enfeksiyona ait herhangi bir bulgu tespit edilemeden gerçekleşebilir.
 - Tam eradikasyon?

Kronik infeksiyona ilerleyen Akut Hepatit C

© 2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Serologic pattern of acute HCV infection with progression of chronic infection

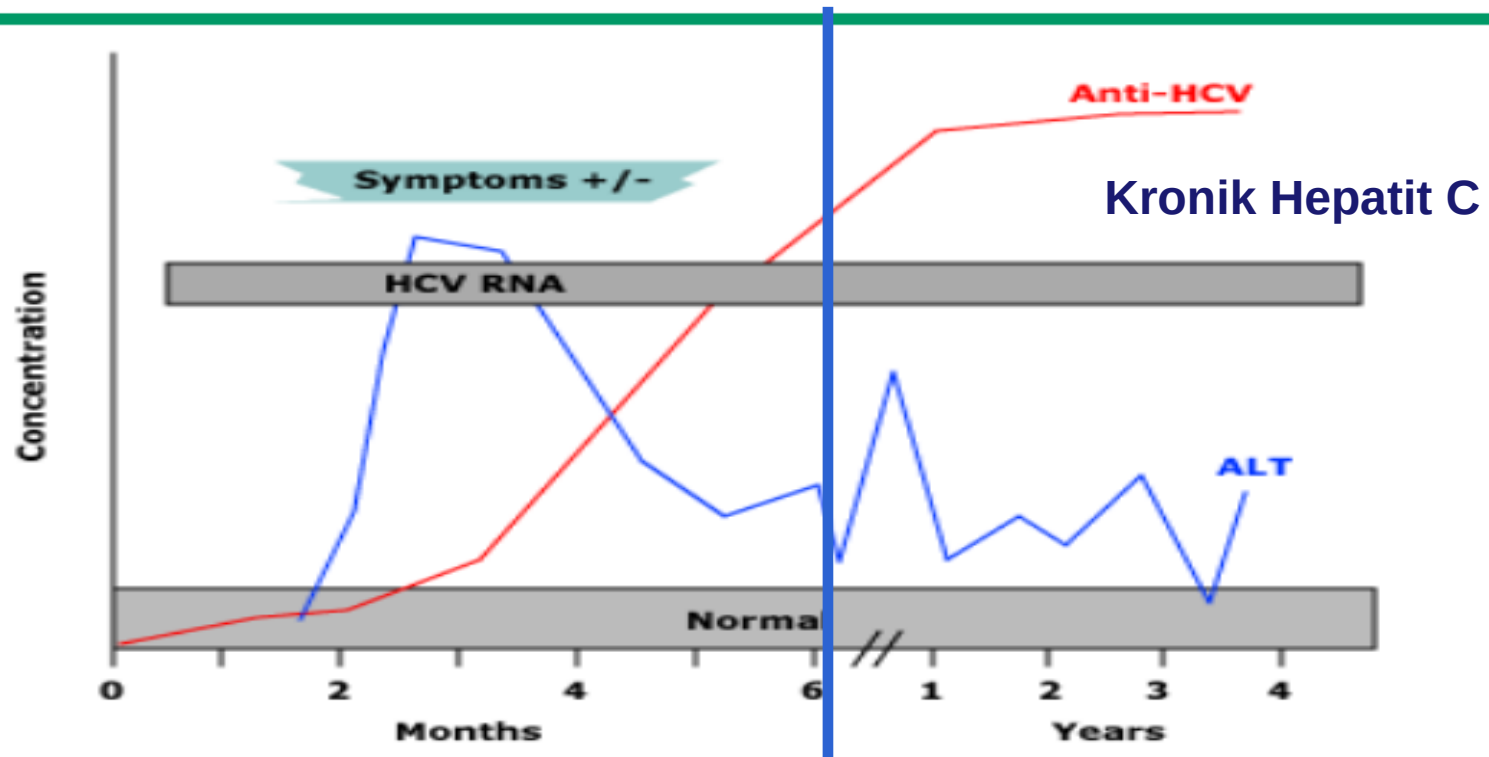
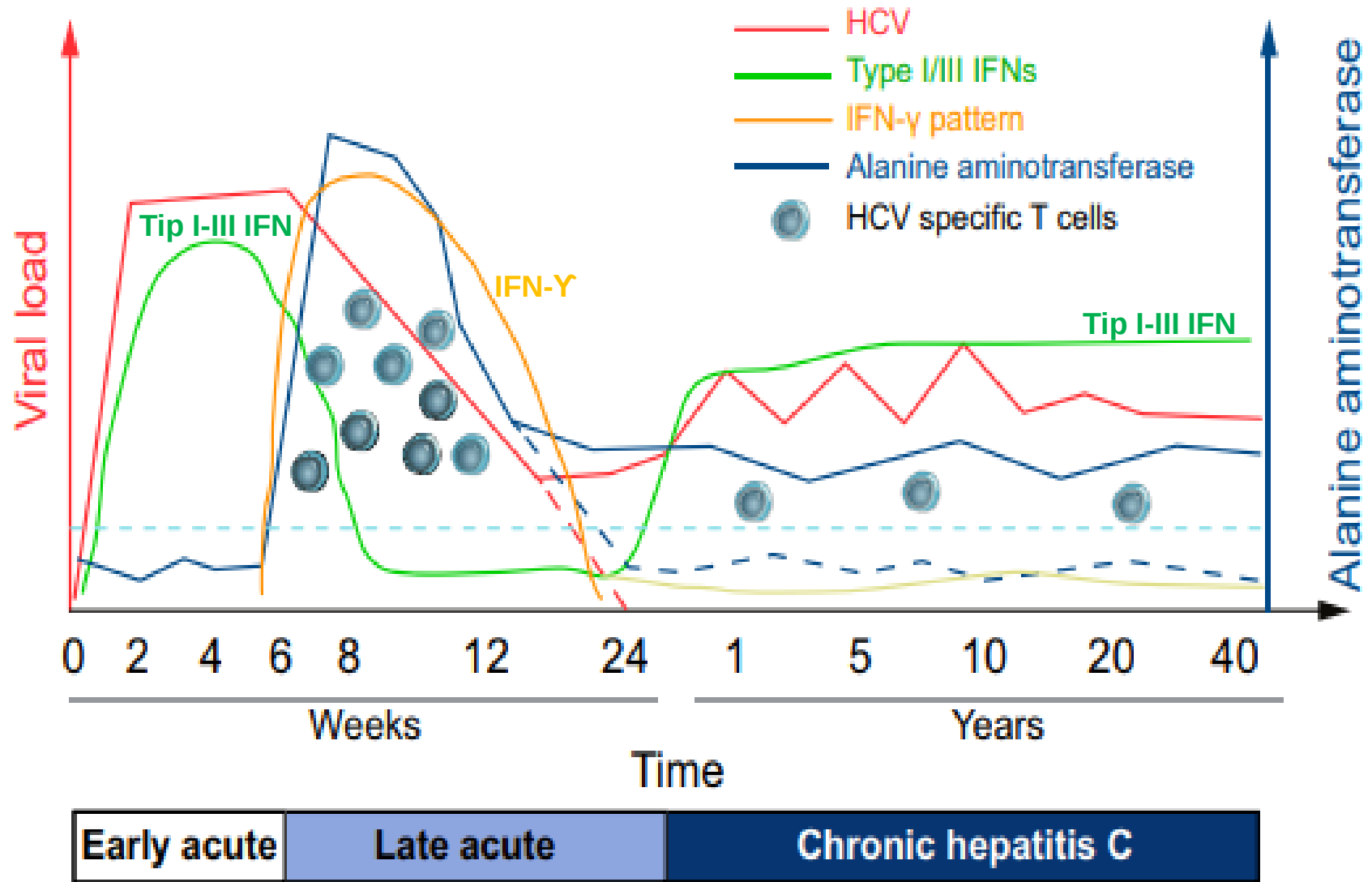


Figure
Graph

Kronik hepatit C'de, HCV henüz tam bilinmeyen mekanizmalarla hem doğal hem de adaptif bağışıklıktan kaçır.

HCV infeksiyonunun doğal seyri



Tip I IFN (α ve β)
Tip II IFN (γ)
Tip III (λ)

Innate Immune Responses (Acute Phase of HCV Infection)

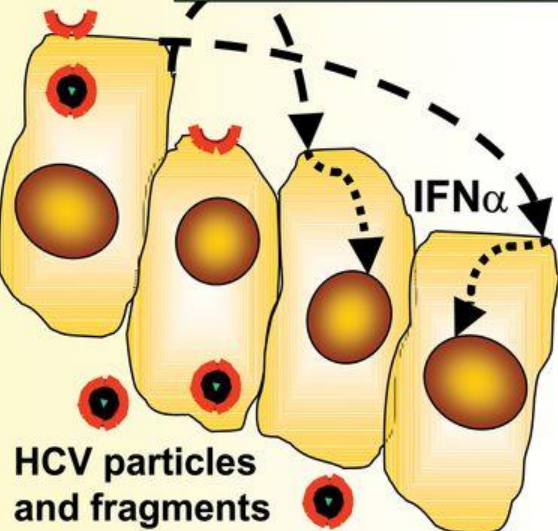
Adaptive Immune Responses (Chronic Unresolved Hepatitis C)

A) Liver

Impaired induction of interferon via TLR3 and RIG-I pathways.

Disturbed IFN signaling.

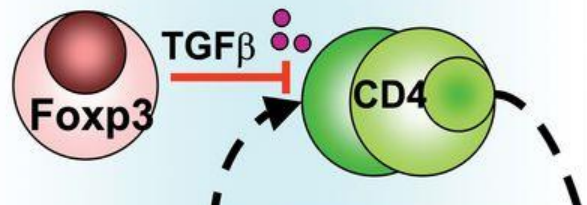
HCV
PAMPs



Impaired trafficking of DC and T cells.

Inhibition of NK cells owing to binding of HCV-E2 to CD81 and upregulated expression of inhibitory NK receptors.

B) Lymphoid Tissue/ Blood

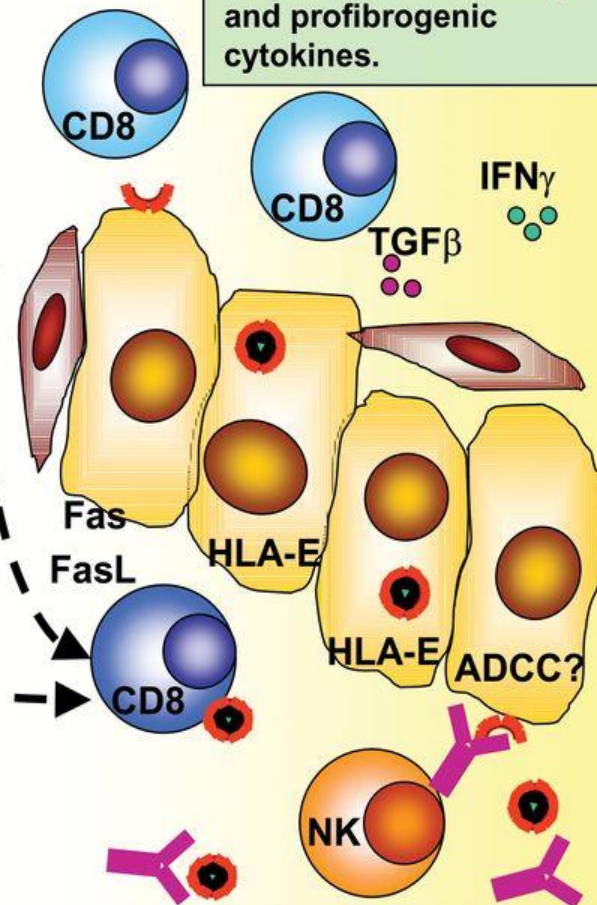


Insufficient expansion and maturation of HCV-specific CD4 and CD8 T cells.

Expansion of HCV-specific B cells.

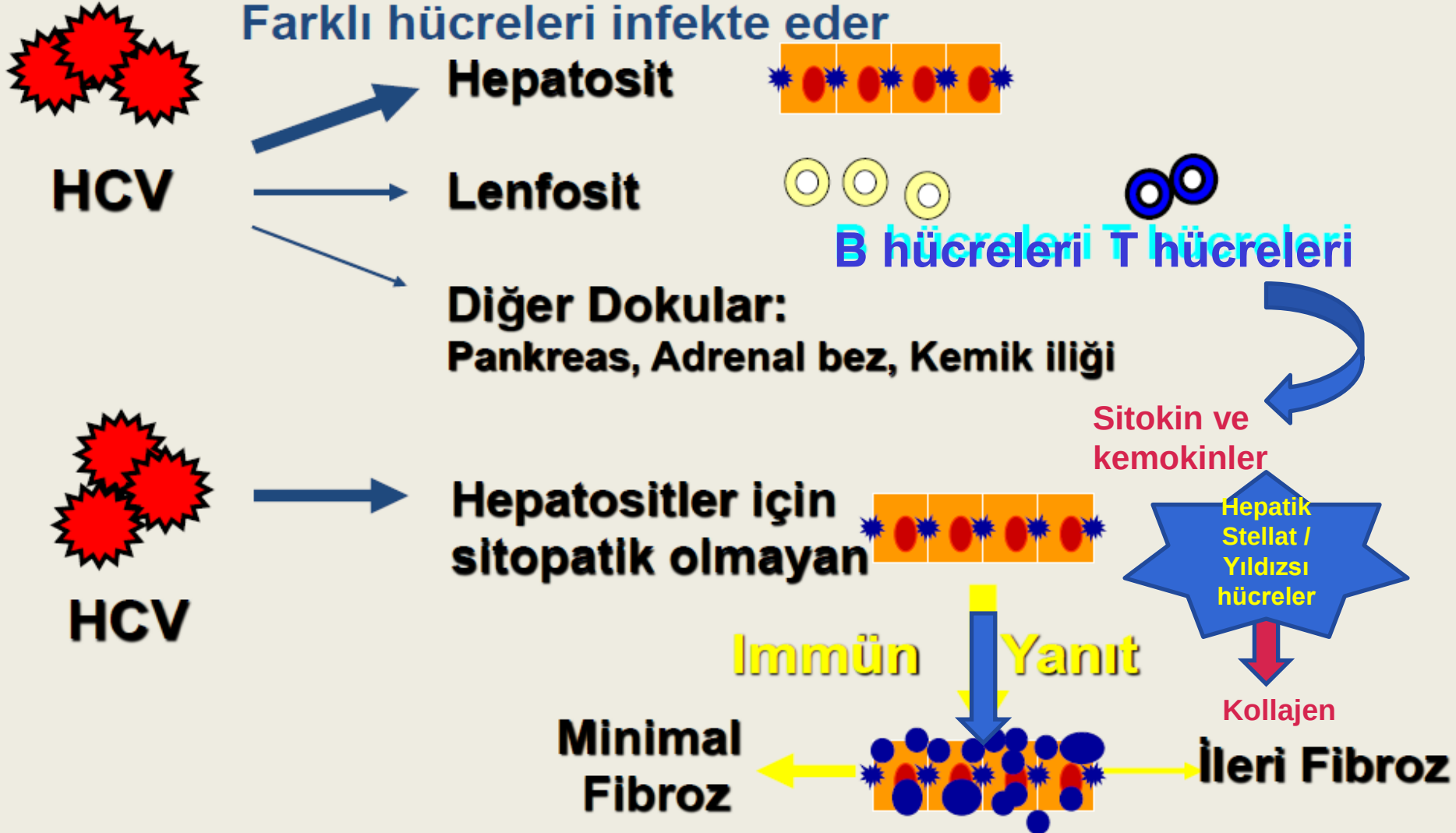
C) Liver

Activation of myfibroblasts by inflammatory and profibrogenic cytokines.



Bystander damage of hepatocytes owing to Fas/Fas ligand interactions and ADCC of HCV-coated cells. HCV-infected hepatocytes become resistant to cell-mediated cytotoxicity by upregulated HLA-E expression.

HCV Patogenezi

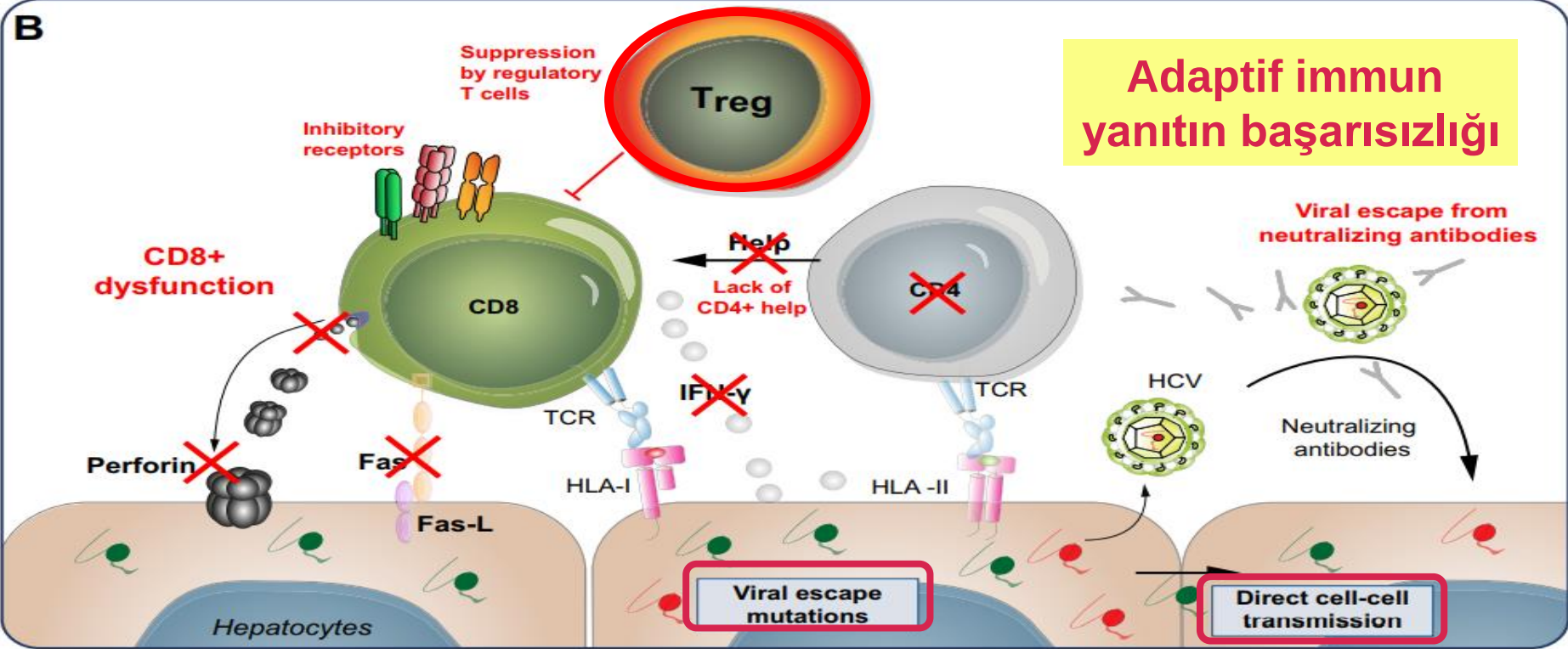
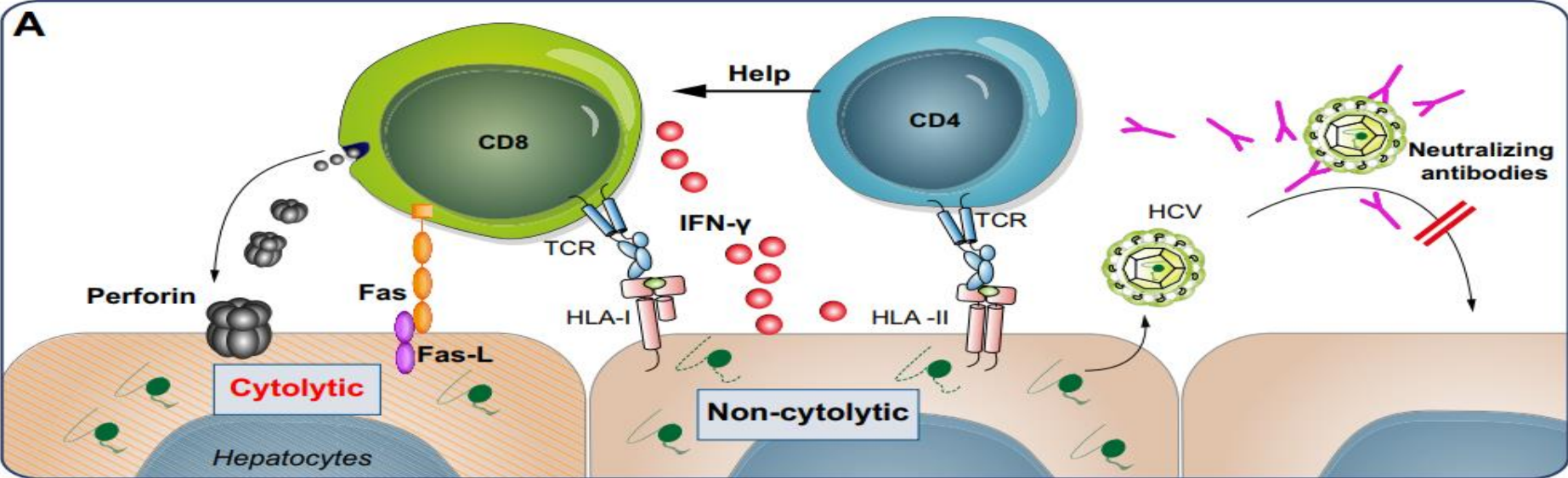


Akut Hepatit C Patogenezi

- **Doğal bağışıklık** sistemi, HCV enfeksiyonuna karşı karaciğerde IFN ile uyarılmış genleri indükler.
 - Bu ilk **tip I ve / veya tip III IFN** ile oluşan yanıt, bir dereceye kadar **viral replikasyonu kontrol eder**, ancak **HCV'yi tamamen ortadan kaldıramaz**.
 - Hastaların %15-25'inde viral klirens
- **HCV immün yanıtı atlatabilir**
 - Hücresel immün yanıt: 1-2 ay,
 - Hüморal immün yanıt: 2-3 ay geç ortaya çıkar.
- Enfeksiyondan 4-8 hafta sonra, HCV'ye özgü T hücreleri karaciğere alınır.

Kronik Hepatit C Patogenezi

- KC hasarına yol açan konak immün yanıtı;
 - ✓ **CD8+ T hücreler**
 - ✓ **CD4+ T hücreler**
 - ✓ **Düzenleyici T hücreleri (Treg)**
- İntrahepatik CD4+ ve CD8+ T hücreleri HCV yapısal ve yapısal olmayan antijenlerini tanıyabilir.
- **Sitotoksik CD8+ T hücre aracılı öldürme, baskın bir Treg yanıtı ile engellenebilir.**



Regulatory T Cells in Hepatitis B and C Virus Infections

Min Kyung Jung* and Eui-Cheol Shin*

Laboratory of Immunology and Infectious Diseases, Graduate School of Medical Science and Engineering, KAIST, Daejeon 34141, Korea

- **Düzenleyici T (Treg) hücreleri, (özellikle CD4 + CD25 + Foxp3 +);**
 - HBV ve HCV'ye karşı antiviral T hücre immün yanıtı baskılar.
 - İmmün-aracılı enflamatuvar mekanizma ile karaciğer hasarını baskılar.



Doğal immun yanıt

- **IFN salgılanması, dendritik hücreler, NK hücreler**
- **Tip 1 IFN (α ve β)**: enfeksiyona karşı ilk savunma
 - Antiviral ve immunomodulator etkisi
 - Hücresel protein kinazı indükleyerek enfekte hücrede protein sentezini azaltır.
 - Major histocompatibility (MHC) gen oluşumunu artırır.
 - Viral replikasyonu durdurur.
 - Adaptif immüniteye katkıda bulunur.
 - NK hücreleri, dendritik hücreler ve CD8+ lenfositlerin aktivitesini artırır.
 - Apoptozisde görevli molekülleri aktive ederek hücre ölümünü indükler.

Doğal immün yanıt: **Dendritik hücreler**

- IFN tip 1, NK hücreleri ile etkileşim gibi doğal immün sistemin uyarıları, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını sağlar.
- Antijen spesifik yanıt (adaptif yanıt) için gerekli basamaklar olan:
 - **CD4+ ve CD8+ T lenfositlere antijen sunar.**
 - Matür dendritik hücreler tarafından uyarıldıktan sonra **CD8+ ve CD4+ T lenfositler** oldukça yoğun bir biçimde **çoğalmaya başlarlar.**
 - **NK hücreleriyle etkileşir.**
 - **Doğal ve adaptif immün yanıtları birbirine bağlar.**

Doğal immun yanıt: **NK hücreler**

- Başlangıçta, IFN tip 1 üretimiyle viral replikasyonu azaltır, fakat bloke edemez.
- HCV'nin viral proteinleri NK hücrelerinin aktivitesini azaltır:
 - **HCV'nin zarf proteinleri** NK hücrelerinin yüzeyine bağlanarak onların sitokin sekrete etmelerini inhibe eder.
 - Sitotoksik aktivitelerini bloke eder.

Adaptif immun yanıt: **Hücresel immünitinin rolü**

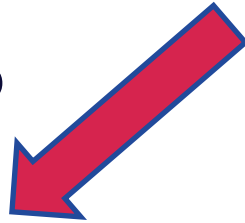
- Akut ve kronik HCV infeksiyonlu hastaların kanlarında HCV spesifik;
 - **CD8+ sitotoksik T lenfositlere özel MHC klas I**
 - **CD4+ T helper hücrelere özel MHC klas II**
- **HCV ile infekte konakçı hepatositlerinin sitotoksik T lenfosit aracılı yıkımı** virüsün karaciğerden temizlenmesine neden olabilir. Bu olay **tam gerçekleşmez ise hastalık kalıcı** olur.
- HCV ile infekte olduktan sonra seronegatif hale gelmiş hastaların CD4 ve CD8 hücre yanıtlarının çok güçlü olduğu gösterilmiştir.

Adaptif immun yanıt: Hücresel immünitinin rolü

**HCV spesifik T lenfosit yanıtının
yoğunluğu ve kalıcılığı**

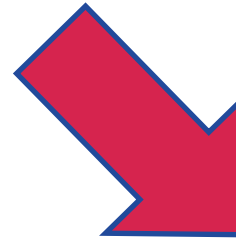
Salgılanan sitokin profili

%15-25



Klirens

%75-85



Kronikleşme

Adaptif immun yanıt: **Hücresel immünitinin rolü**

Erken

Poliklonal

**Çeşitli viral
epitoplara karşı**

**Güçlü CD8 ve CD4
T lenfosit yanıtı**

**• Viral
klirens**

Adaptif immun yanıt: **Hücresel immünitinin rolü**

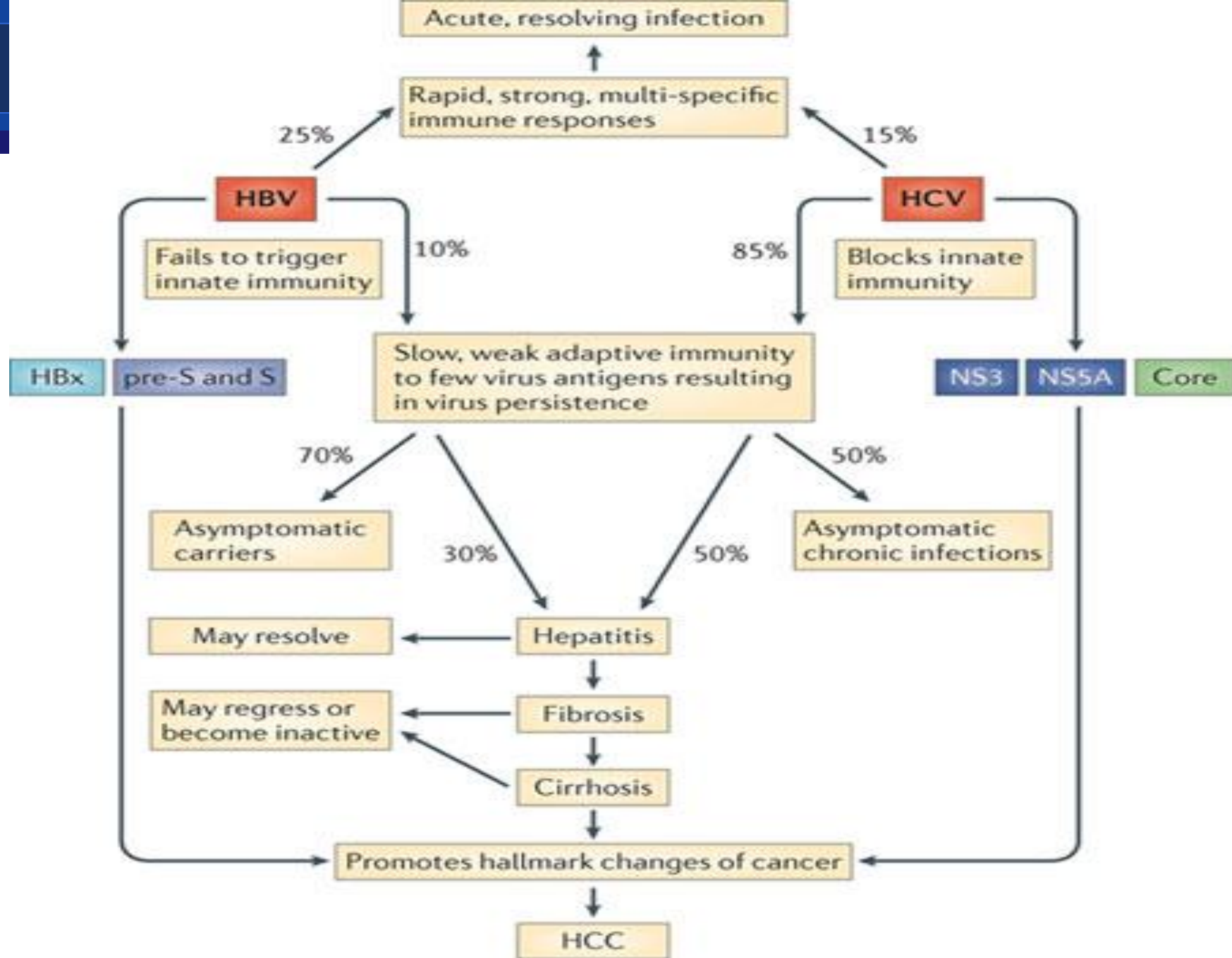
Gecikmiş

**Daha az sayıda
viral epitopa
karşı**

Kısa süreli

**Zayıf immun
yanıt**

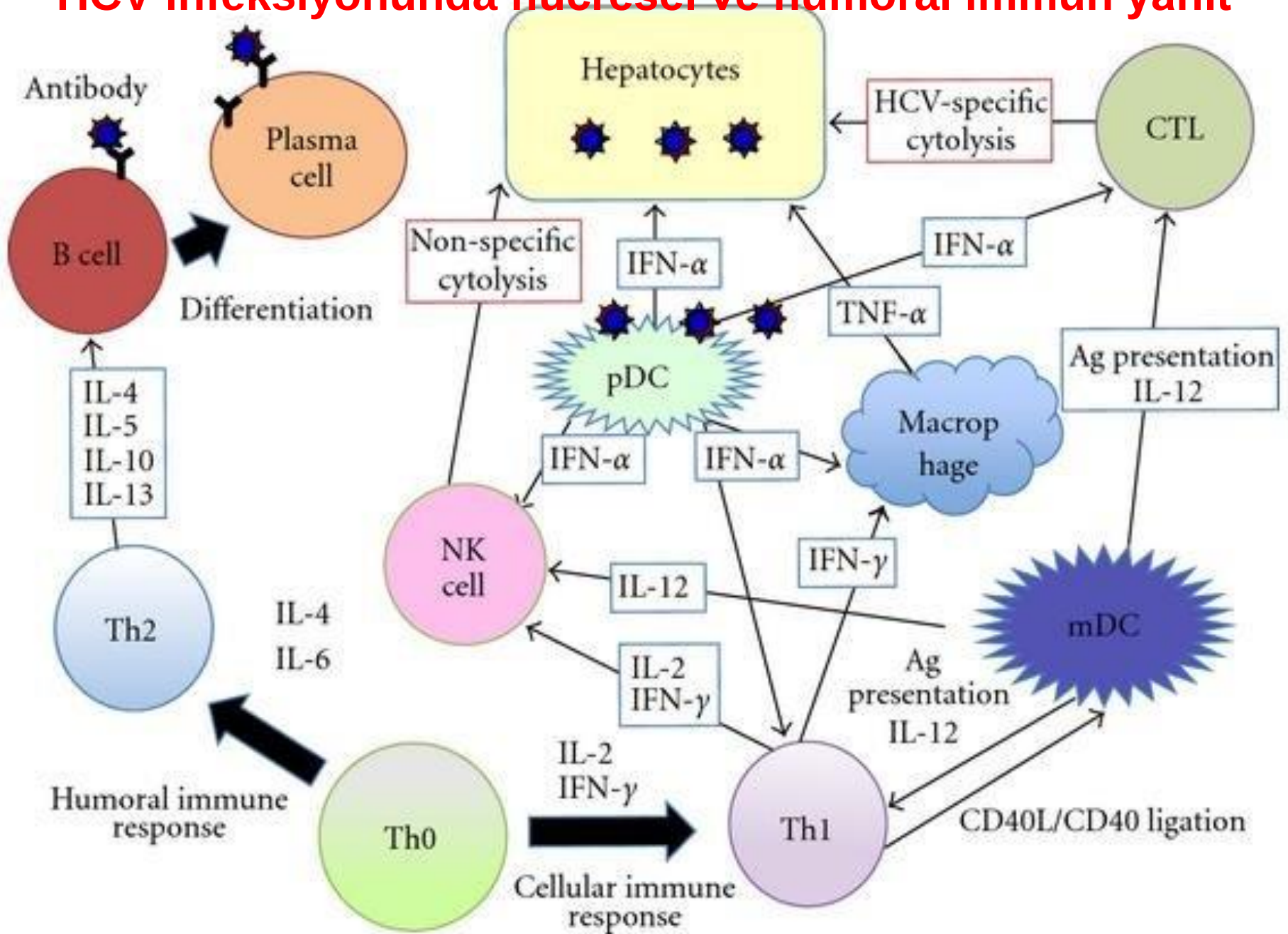
- **HCV
infeksiyonunun
kronikleşmesi**



Adaptif immun yanıt: **Hümmoral immünitenin rolü**

- Serumda HCV'ye karşı antikor oluşumu;
 - Aminotransferazların yükselmesi sırasında
 - **Hümmesel immün yanıtın oluşmasından sonra saptanabilir.**
 - **Nötralizan değil**
 - Hayat boyu sürekli kalmayıp **iyileşme gerçekleştiğinde 10-20 yıl sonra silinebilirler.**
- Anti- NS3 (anti c-33) antikorları
- Anti-"core" (anti 22c veya anti-kapsit) antikorlar
- Anti-NS4 antikorlar
- Anti-E1 ve anti-E2 antikorlar

HCV infeksiyonunda hücresel ve humoral immün yanıt



İmmun yanıttan kaçış mekanizmaları

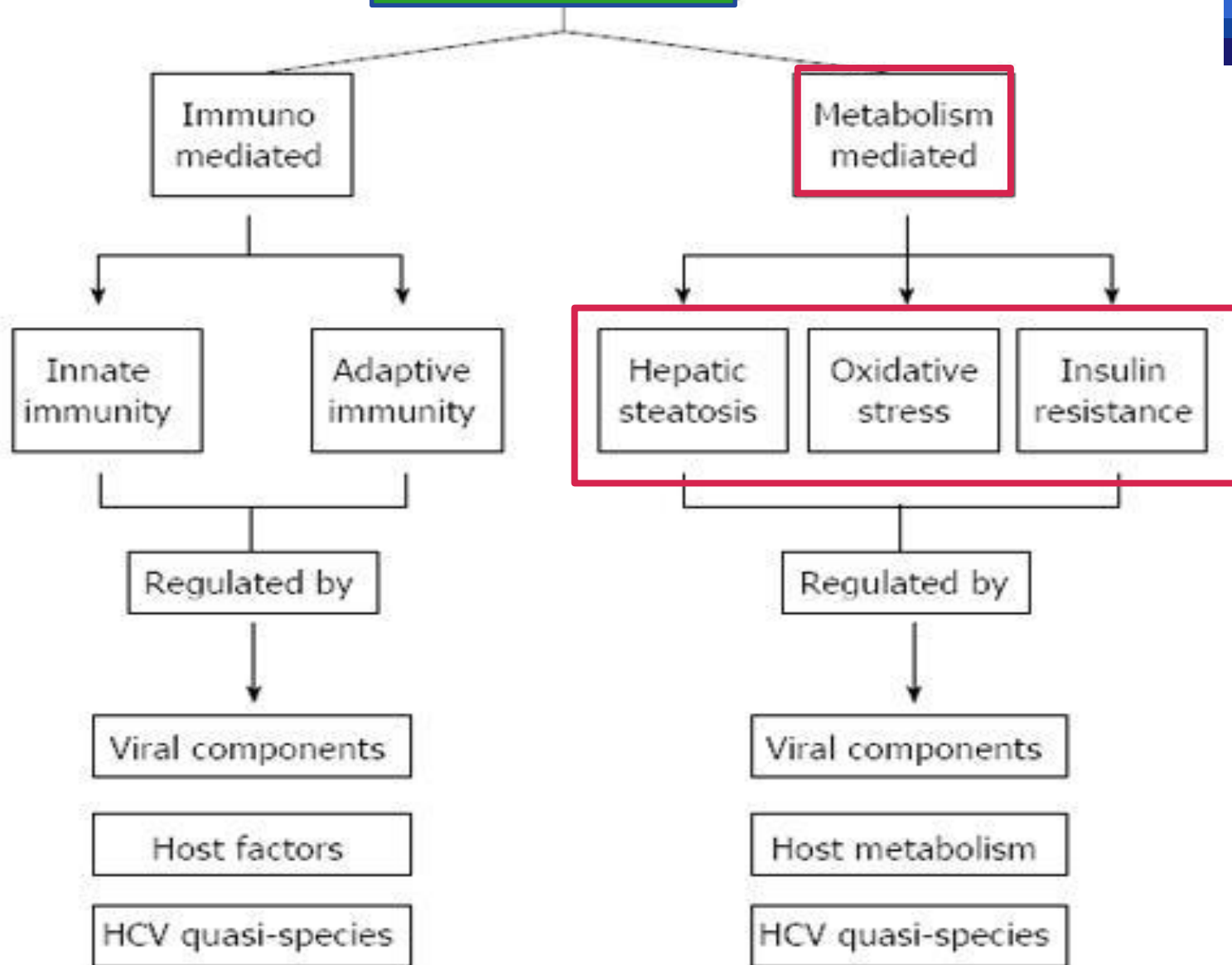
1. Zayıf sitotoksik T lenfosit yanıtı

- Periferal tolerans
- T hücre yanıtının tükenmesi
- Enfeksiyonun immünolojik açıdan çok özel bölgelerde olması
- Antijen sunumunun inhibisyonu
- Viral gen üretiminde bozukluk

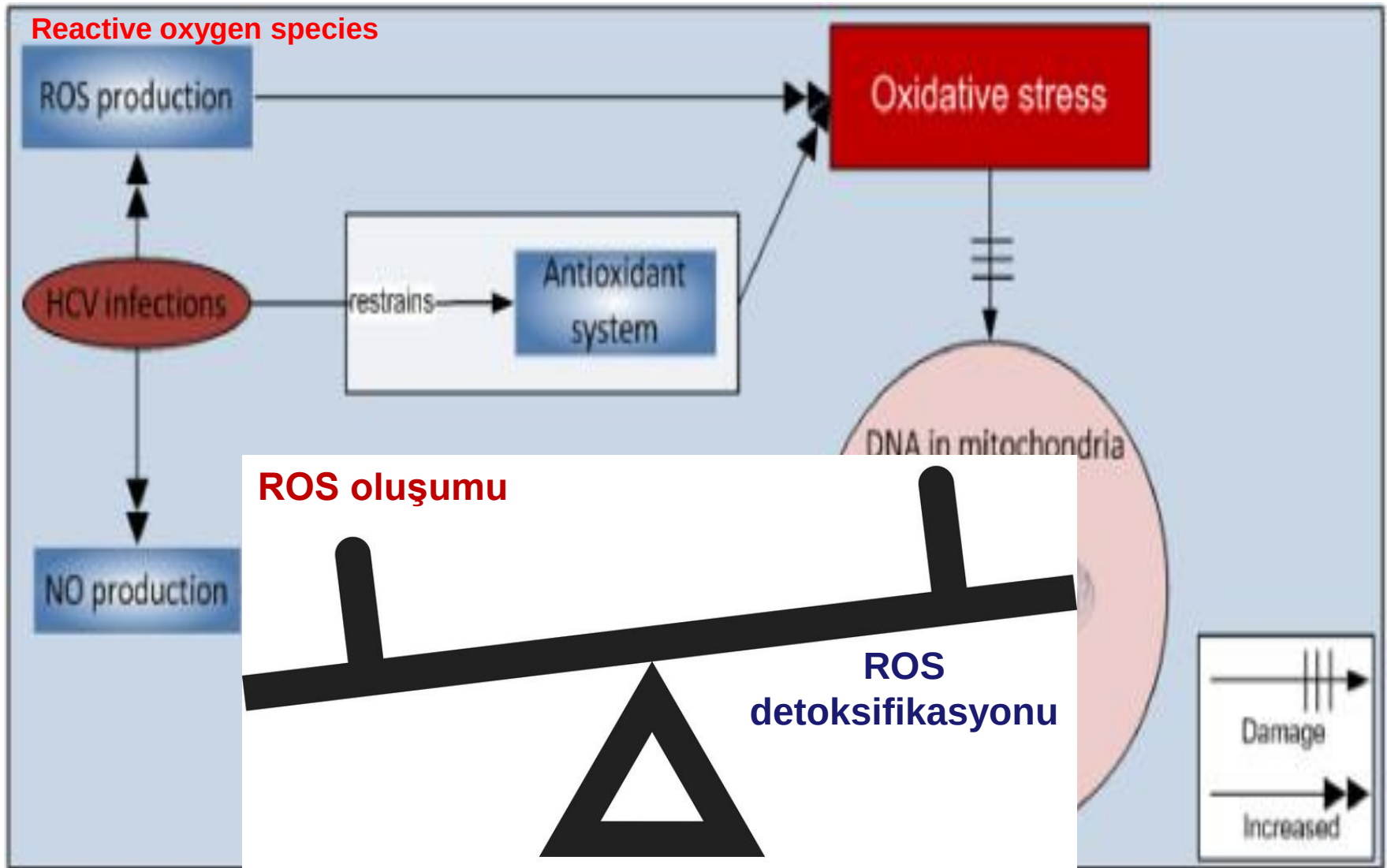
2. Viral mutasyonlar

3. “Quasispecies / türümsüler”

HCV Patogeneze



HCV – Oksidatif Stres

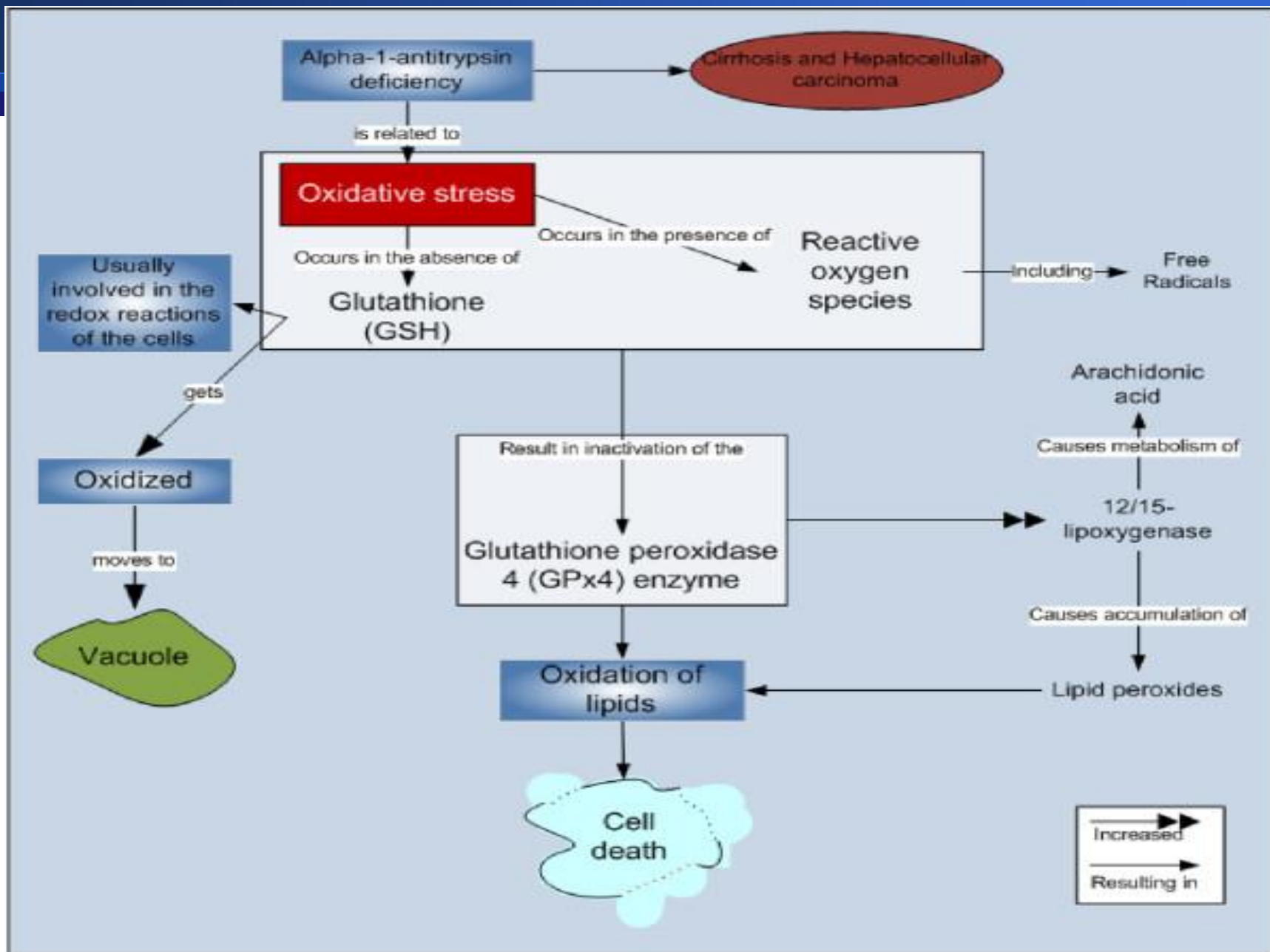


HCV – Oksidatif Stres

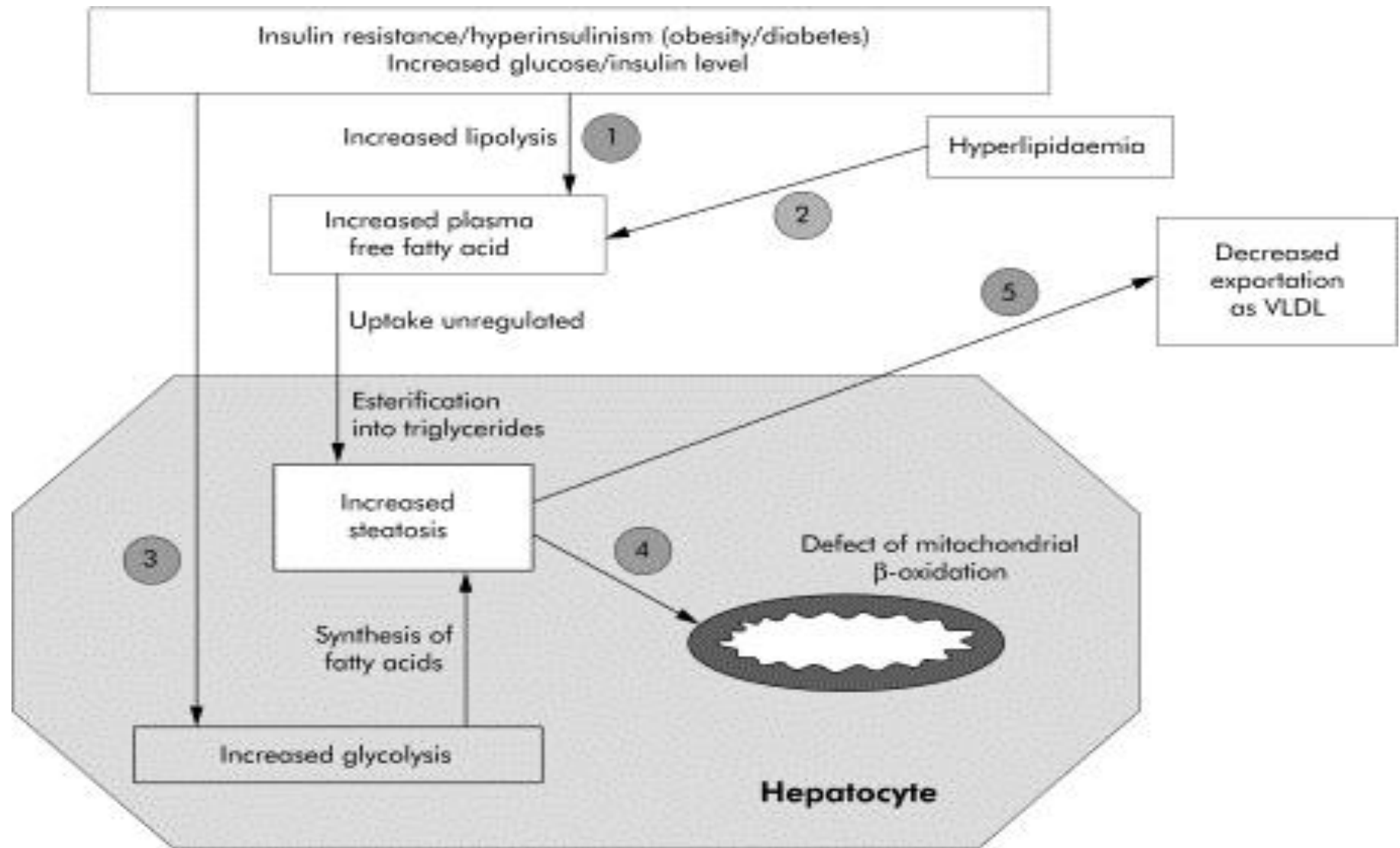
- **Oksidatif Stres:** “Reaktif oksijen radikallerinin sistemik oluşumu ile vücudun reaktif ara maddeleri detoksifiye etme kabiliyeti arasındaki orantısız dengesizlik”
- **Hücreler, H_2O_2 veya O_2^- gibi elektrikselsel olarak yüklü reaktif oksijen türevlerine (ROS) daha fazla maruz kalır.**
- Karaciğer→ zararlı maddelerin metabolizmasında ve detoksifikasyonunda önemli rol
- Viral enfeksiyonlarda, hücrelerin bu tür oksidan türlerle başa çıkma kabiliyeti engellenir.

HCV – Oksidatif Stres

- HCV, hassas pro- ve anti-oksidan dengeyi manipüle eder.
- Lipid metabolizması, viral kaynaklı ROS birikimine olanak sağlar.
- HCV infeksiyonu:
 - Protein, DNA ve lipidler gibi hücrelerin önemli bileşenlerinin oksidasyonu
 - Hücresel glutatyon konsantrasyonlarında azalma
→ DNA'nın çift zincirinin kırılması



HCV – Steatoz Patofizyolojisi



HCV – Steatoz

- Hastaların % 55'inde mevcut
- **Viral faktörler :**
 - viral proteinlerin bazı hücre içi yolaklar üzerindeki etkisi
 - Hepatit C virus core proteini **insülin rezistansına** yol açarak karaciğer yağlanması
- **Konakçı faktörleri:**
 - aşırı kilo
 - insülin direnci
 - diabetes mellitus
 - alkol tüketimi

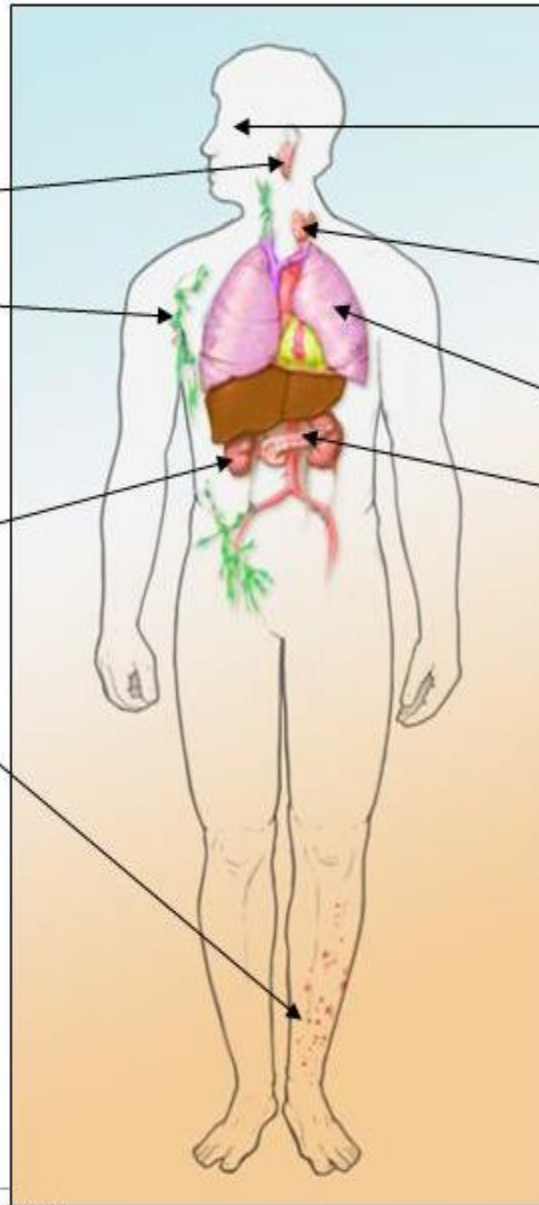
HCV – Onkojenik özellikler

- HCV ile uzun süreli enfeksiyon sonucunda, **viral protein ekspresyonu, kalıcı karaciğer inflamasyonu, oksidatif stres ve kronik düzensiz sinyalleşme** olaylarının kombinasyonu ile **genetik stabilite bozulur** ve onkogenik bir ortam oluşur.
- **Birçok HCV proteini onkojenik**
 - Kor proteini;
 - Transkripsiyonu ve protoonkogenleri aktive ederek
 - Apoptozu inhibe ederek
 - Growth faktörleri ve reseptörlerini stimüle ederek
 - Tümör reseptör genine (p53) etki ile onkojenik etki
- **HCV'nin lenfotik dokuya tropizmi**

Extrahepatic Manifestations of HCV

Strongly associated

- Mixed cryoglobulinemia
- Sjögren (sicca) syndrome
- Lymphoproliferative disorders
- Porphyria cutanea tarda
- Neuropathy
- Membranoproliferative glomerulonephritis
- Cryoglobulinemic vasculitis



Possibly associated

- Corneal ulcers (Mooren ulcers)
- Thyroid disease
- Lichen planus
- Pulmonary fibrosis
- Type 2 diabetes
- Systemic vasculitis (polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis)
- Arthralgias, myalgias, inflammatory polyarthritis
- Autoimmune thrombocytopenia

Hepatit C - Ekstrahepatik bulgular

- Kronik HCV infeksiyonu olanların **%40-70**'inde **en az bir ekstrahepatik bulgu**
- **Konakçı immunitesi** (doğal ve adaptif)
- **Metabolik değişiklikler** (oksidatif stres yolu, insülin direnci, hepatik steatoz)
- Yaşlılarda
- Kadın hastalarda
- KC' de ileri fibrozisi olanlarda
- Enfeksiyon yaşının fazla olduğu hastalarda daha sık

Cacoub P, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. 2000.

Adinolfi LE. An overview. WJG 2015; 21(8): 2269-80.

Ekstrahepatik bulgulara multidisipliner yaklaşım

Autoimmunity Reviews 15 (2016) 1145–1160

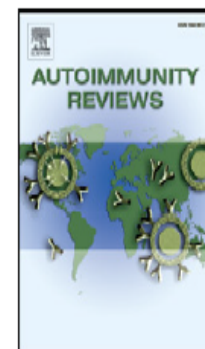


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

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



Review

International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement



Clodoveo Ferri ^{a,*}, Manuel Ramos-Casals ^b, Anna Linda Zignego ^c, Luca Arcaini ^{d,e}, Dario Roccatello ^f, Alessandro Antonelli ^g, David Saadoun ^{m,n,o,p}, Anne Claire Desbois ^{m,n,o,p}, Marco Sebastiani ^a, Milvia Casato ^h, Peter Lamprecht ⁱ, Alessandra Mangia ^j, Athanasios G Tzioufas ^k, Zobair M Younossi ^l, Patrice Cacoub ^{m,n,o,p}, on behalf of the ISG-EHCV coauthors ¹

^a Chair and Rheumatology Unit, Medical School, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero—Universitaria Policlinico di Modena, 41124 Modena, Italy

^b Department of Autoimmune Diseases, ICMiD Josep Font Autoimmune Lab, CELLEX-IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

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



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Autoimmunity Reviews



C. Ferri et al. / Autoimmunity Reviews 15 (2016) 1145–1160

Principal HCV-EHDs classified according to the strength of the association

1 Strong association	2 Significant association	3 Possible association	4 Anecdotal association
<i>Mixed cryoglobulinemia syndrome (cryogl. vasculitis) B-cell NHL</i>	<i>Monocl. gammopathies PCT, Sjögren/sicca s. lichen planus glomerulonephritis autoimmune thyroiditis papillary thyroid cancer diabetes m. type 2 cardiovascular inv.</i>	<i>PAN, IBM, Polyarthritis, Sarcoidosis, Pruritus Osteosclerosis fibromyalgia Peripheral neuropathy Lung alveolitis</i>	<i>Large-vessel vasculitis ANCA-vasculitis Other SAD (PM/DM, SLE, APS, Beçhet's s., etc.) Chronic urticaria Psoriasis Mooren corneal ulcer</i>

Clinical assessment and diagnosis of different HCV-EHDs

Patient with HCV infection

1 First-line clinical investigations (see Tab. 1)

Asymptomatic

Symptoms of
possible
HCV-EHDs

Liver involvement
Hepatitis/cirrhosis
HCC

2 Second-line clinical investigations

Organ-/non-organ-specific HCV-EHDs

MCS

SS

Arthritis

PCT

Thyroid

Diabetes

B-NHL

Nephropathy

Heart/Lung inv.

Others°

Exclusion of other well-known diseases

with/without liver Involvement

Table 1
HCV-infected individuals: detection of extra-hepatic manifestations.

Signs and symptoms (anamnestic/present)		First line laboratory investigations
Constitutional	Weakness	Liver function tests
	Fever	Routine blood chemistry
	Weight loss	Virological tests (HBV, HIV)
		ESR, CRP
Skin inv.	Orthostatic purpura	RF
	Necrotizing vasculitis	Cryoglobulinemia
	Skin ulcers	Complement C3/C4
	Bullae/hyperpigmentation/ erosions at sun-exposed areas	Protein electrophoresis
	Pruritus	Serum immunofixation
		ANA, anti-ENA
Articular/muscular inv.	Arthralgia	Creatininemia, GFR
	Arthritis	Urinalysis
	Myalgia, fibromyalgia	Proteinuria
		Abdominal & thyroid ultrasonography
Salivary gland inv.	Sicca syndrome (ocular/oral)	EKG
		Chest x-ray

Renal inv.	Edema	TSH
	Hypertension	Glycaemia, HbA1C
Vascular inv.	Hypertension	
	Raynaud's phenomenon	
	Hyperviscosity syndrome	
Heart/lung inv.	Dyspnea, edema, hemoptysis	
	Pleural/pericardial effusion	
	Lower limb claudication,	
	Heart failure	
	Arythmia	
Neurological inv.	Peripheral neuropathy	
	Cranial nerve involvement	
	CNS involvement	
	Stroke, TIA	
	Depression	
	Neurocognitive disturbances	
Hematological inv.	Adenopathy	
	Splenomegaly	
	Cytopenia	
	Lymphocytosis	
	Monoclonal component	
Endocrine inv.	Hypothyroidism	
	Type 2 diabetes	
	Insulin resistance	
	Erectile dysfunction	

Clinical assessment and diagnosis of different HCV-EHDs

Patient with HCV infection

1

First-line clinical investigations (see Tab. 1)

2

Second-line clinical investigations

Red flags	Diagnostic investigations clinical/laboratory/instrumental	HCV-EHDs diagnosis
Serum cryoglobulins orthostatic purpura	Serum mixed cryoglobulins, low C4, RF+, p. neuropathy, leukocytoclastic vasculitis	MCS
Mono/oligo- arthritis	RF+, anti-CCP-, non-erosive synovitis (x-ray)	Arthritis
Xerostomia xerophthalmia	Schirmer's test+, mild salivary gland inv. Absent or low titer autoAb (ANA/ENA)	Sicca syndrome
Bullae, hyperpigmentation, erosions at sun-exposed areas	Elevated serum & urinary porphyrins, URO-D deficiency, liver test alterations	PCT
subclinical hypothyroidism	Increased TSH, anti-Tg/TPO Ab, ultrasonographic alterations, FNA	Thyroid inv.
Peripheral sensory/motor neuropathy fatigue, depression, cognitive dis, stroke	EMG alterations, Doppler-US, brain MRI/ PET, CT, neuropsychiatric evaluation	Neuropathy CNS inv.
Edema and/or hypertension	Proteinuria, increased serum creatinine, GN at renal biopsy	G-nephritis
Arterial ischemic dis. Heart failure	arterial and cardiac Doppler-US studies, EKG	Cardiovasc inv.
Adenopathy, splenomegaly, cytopenias, lymphocytosis, monoclonal component, systemic symptoms	Nodal or extranodal biopsy, bone marrow biopsy, CT/PET scan	B-NHL

With/without Liver Involvement

Karaciğer-dışı tutulumun sınıflandırması

Table 2

Classification of possible HCV-related extrahepatic disorders (HCV-EHDs).

<i>1. HCV-related extrahepatic disorders^a</i>	
a. systemic:	<i>Cryoglobulinemic vasculitis Other vasculitic syndromes (rare) PCT, sicca syndrome arthritis, myositis</i>
b. organ-specific:	<i>glomerulonephritis peripheral neuropathy, CNS inv. thyroid/gonadal inv., type 2 diabetes metabolic dis/cardiovascular inv. ILD, lichen planus, others</i>
b. constitutional:	<i>fatigue, chronic pain fibromyalgia</i>
c. malignancies:	<i>B-NHL, other B-cell neoplasm papillary thyroid cancer</i>
<i>2. Concomitant/overlapping conditions^b</i>	
<i>pSS, RA, SLE, SSc, PM/DM, others</i>	

PCT: porphyria cutanea tarda; CNS: central nervous system; ILD: interstitial lung dis.; B-NHL: B-cell non-Hodgkin's lymphoma; pSS: primary Sjögren's s.; RA: rheumatoid arthritis; SLE: systemic lupus erythematosus; PM/DM: polymyositis/dermatomyositis;

^a Regardless the strength of the association.

^b Involving patients with HCV infection (with/without EHDs) and auto-immune diseases definite according to current classification criteria (see text & references).

Hepatitis C-Related Extrahepatic Manifestations

Symptom/Manifestation	Potential HCV-Related Syndrome
Hypertension	Membranoproliferative glomerulonephritis Nephropathy Cryoglobulinemia
Skin disease	Lichen planus Porphyria cutanea tarda Leukocytoclastic vasculitis Cryoglobulinemia vasculitis
Purpura	Cryoglobulinemic vasculitis Leukocytoclastic vasculitis
Distal neuropathic pain	Membranoproliferative glomerulonephritis without cryoglobulin Cryoglobulinemia-Membranoproliferative glomerulonephritis
Renal insufficiency Hematuria	Membranoproliferative glomerulonephritis without cryoglobulin Cryoglobulinemia-Membranoproliferative glomerulonephritis
Lymphadenopathy	Lymphoproliferative disorder
Fever	Cryoglobulinemia Cryoglobulinemic vasculitis Lymphoproliferative disorder
Arthralgia, weakness	Cryoglobulinemia Lymphoma Cryoglobulinemic vasculitis

Mikst kriyoglobulinemi (MC)

- HCV ile ilgili gelişen sendromların **en yaygın** olanı
- **Kriyoglobulinler**: 37°C'nin altında presipite olan immünglobulinler
- **Hasta serumunun 4°C' de tutulması ile presipite olan proteinlerin (Ig) 37° C' de çözülmesi ile saptanır.**
 - Klonal olarak tip I, tip II ve tip III (Mikst) olarak sınıflandırılır.
- HCV, MC tip II ve III ile yakından ilişkilidir
- **Dolaşan immün kompleksler orta ve küçük çaplı damarlarda birikerek klinik bulgular oluşturur.**

Mikst kriyoglobulinemi

- HCV'li hastaların %19-50'sinde kriyoglobulinler +
 - Bu hastaların <%15 klinik olarak semptomatik seyirli
- Artralji, purpura gibi hafif semptomlar
- Raynaud fenomeni, akrosiyanoz ve kronik kutaneöz ülserler
- Duyusal aksanopati gibi hafif veya motor polinöropati
- Yaygın vaskülit ve glomerulonefrit gibi hayatı tehdit eden semptomlar



Dermatolojik hastalıklar

Porphyria cutanea tarda:

- **Hepatik uroporphyrinogen decarboxylase aktivitesinin azalması** sonucu hastaların **kan ve idrarında artmış uroporphyrinogen**
 - Ciltte hassasiyet, kolay zedelenme, ezilme, hemorajik büller, fotosensivite
 - Kronik dönemde cilt kalınlaşır, **hipo veya hiperpigmentasyon, hirsutizm**
-
- Porfiryalı hastalarda HCV enfeksiyonu sıklığı: ülkeye göre değişmekle beraber %40-50

Porphyria cutanea tarda



Dermatolojik hastalıklar

Lichen planus

- Tekrarlayan kaşıntılı erüpsiyonlar
- Ağız boşluğu dahil derinin herhangi bir bölgesinde
- HCV ile infekte kişilerde oral liken planus sıklığı %27



Özet - 1

- Akut C hepatiti geçiren hastaların çoğunda (%70-80) kronik hepatit gelişmektedir.
- HCV patogenezinde immun sistem aracılı, metabolizma aracılı (oksidatif stres, steatoz, insülin direnci) mekanizmalar rol oynar.
- HCV'nin genetik değişkenliği ve hızlı mutasyona uğraması sonucunda bağışıklık sistemi tarafından tanınması zorlaşır.

Özet - 2

- HCV infeksiyonu, hem karaciğer hem de karaciğer dışı hastalıklardan sorumludur.
- HCV-karaciğer dışı bulguların klinik heterojenitesi nedeniyle hastalar farklı uzmanlara yönlendirilebilir.
- Tüm HCV ile enfekte olmuş hastalar, bir veya daha fazla HCV-EHB'yu tanımlayabilen birinci basamak tanı prosedürlerinden geçirilmelidir.
- HCV-EHB şüphesi olan hastalar, ikinci basamak, hedefe yönelik araştırmalarla daha derin araştırılmalıdır.



*Teşekkür
ederim*

ayse.batirel@sbu.edu.tr

Akut Hepatit C Patogenezi

- Temastan 1-2 hafta sonra serumda HCV RNA saptanabilir.
 - **4-6 hafta** süresince HCV RNA hafif yükselir veya stabil
 - **HCV spesifik B ve T lenfositleri ve karaciğer inflamasyonunun indüksiyonu henüz yok**
 - **HCV immün yanıtı atlatabilir**
 - Hücresel immün yanıt: 1-2 ay,
 - Hümmoral immün yanıt: 2-3 ay geç ortaya çıkar.
 - Karaciğer hasarı (T lenfosit aracılı)
 - Klinik bulgular
- } Nadir görülür

Doğal immun yanıt – IFN vs E2 ve NS5A

- Virüs interferon (IFN)'un antiviral aktivitesine çeşitli stratejilerle karşı koyar:
- **IFN:**
 - Protein kinazı indükler.
 - Protein sentezini azaltarak replikasyonu baskılar.
- **E2 ve NS5A:**
 - Protein kinazı inhibe eder.
 - Protein sentezini arttırarak replikasyonu sağlar.

İmmün yanıttan kaçış

- **“Quasispecies” / türümsüler:**
 - Yüksek replikasyon oranı
 - Viral popülasyonun hızlı farklılaşmasına katkı sağlama
 - HCV polimerazın “proof - reading” kapasitesinin olmaması
- Başlangıç adaptif hücresel ve hüморal immün yanıtta gecikme olduğunda quasispecies’in işi kolaylaşır.
- Hüморal immün yanıt, viral popülasyonda immün kontrolden kaçmaya neden olan quasispecies oluşumunu ve virüslerin kompleks bir hal almasını azaltır.