

Extrahepaticus manifesztációk idült hepatitis C-vírus-fertőzöttekben

Hagymási Krisztina dr. ■ Egresi Anna dr. ■ Lengyel Gabriella dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A hepatitis C-vírus-fertőzés egészségügyi jelentősége világszerte kiemelkedő, a világ lakosságának 3%-a fertőzött. Idült hepatitis C-fertőzöttek körülbelül 50%-ában alakul ki extrahepaticus betegség, amely a betegek kilátásait, mortalitását rontja. Kialakulásuk hátterében részben krioglobulinok képződése, immunmechanizmusok, valamint a vírus direkt hatásai állhatnak. A szerzők összefoglalják a hepatitis C-vírus-fertőzéssel összefüggő szervi érintettségeket, valamint a kezelés lehetőségeit. Közleményükkel a társszakmák figyelmét kívánják felhívni a fertőzés sokszínűségére, ezzel segítve a kórkép felismerését a hatékony direkt antivirális készítmények időszakában. *Orv. Hetil., 2017, 158(16), 603–612.*

Kulcsszavak: hepatitis C-vírus-fertőzés, extrahepaticus manifesztáció, cryoglobulinaemia, vasculitis, antivirális kezelés

Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C infected patients

The importance of chronic hepatitis C infection is significant. 3% of the World's population is infected. There is at least one extrahepatic manifestation in 50% of HCV patients, which makes the prognosis and mortality worse. The pathomechanisms included are cryoglobulin production, immunomechanisms, and direct viral effects. The authors summarize the main extrahepatic manifestations, as well as treatment possibilities. The aim is to draw attention to this colourful infection in order to improve the recognition in the era of the new effective direct antiviral agents.

Keywords: hepatitis C virus infection, extrahepatic manifestation, cryoglobulinemia, vasculitis, antiviral treatment

Hagymási, K., Egresi, A., Lengyel, G. [Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C infected patients]. Orv. Hetil., 2017, 158(16), 603–612.

Az Orvosi Hetilap alapításának 160. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

(Beérkezett: 2017. február 23.; elfogadva: 2017. március 16.)

Rövidítés

CCP = ciklikus citrulinált peptid; HCAO = (hepatitis C associated osteosclerosis) hepatitis C-vel összefüggő osteosclerosis; HCV = hepatitis C-vírus; IL = interleukin; ITP = immunthrombocytopeniás purpura; LAC-diéta = (low-antigen-content diet) alacsony antigéntartalmú diéta; MALT-lymphoma = (mucosa-associated lymphoid tissue) mucosaasszociált lymphoid szöveti lymphoma; MGN = membranous glomerulonephritis; MGUS = (monoclonal gammopathy of undetermined significance) nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopathia; MHC = major hisztokompatibilitási komplex; MPGN = membranoproliferatív glomerulonephritis; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; WHO = World Health Organization

A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés egészségügyi jelentősége világszerte kiemelkedő, a megbetegedési és a halálzási statisztikákban meghatározó [1]. A fertőzöttek számát 210 millióra becsülik, a WHO adatai alapján a világ lakosságának körülbelül 3%-a fertőzött. Évente 3–4 millió az új fertőzés, valamint 366 000 a HCV okozta halálozás [2].

A HCV-fertőzés lehetséges következménye az idült májkárosodás, a cirrhosis és a hepatocellularis carcinoma kialakulása. A HCV a cirrhosisok 27%-áért, a hepatocellularis carcinomák 25–31%-áért felelős [2, 3].

Heveny fertőzések 60%-ában alakul ki idült hepatitis, de a vírus direkt hatása, inváziója, replikációja révén, va-

lamint immunmediált folyamatok következtében a fertőzés nemcsak a májat érintheti. A fertőzöttek legalább 40–50%-ában alakul ki extrahepaticus megjelenés [4].

Először *Pascual és mtsai* írtak le extrahepaticus tüneteket HCV-fertőzöttekben két cryoglobulinaemiás eset kapcsán [5]. Később *Zignego és munkacsoportja* a HCV-fertőzésben megjelenő extrahepaticus manifesztációkat osztályozta: A = az összefüggés egyértelmű, a patomechanizmus ismert; B = a prevalencia nagyobb a kontrollcsoporthoz viszonyítva; C = a szindróma megerősítésre, pontosításra vár HCV-fertőzéssel összefüggésben; D = eseti megfigyelések [6, 7].

Az extrahepaticus manifesztációk kialakulásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A leggyakoribb extrahepaticus megjelenés a II., III. típusú cryoglobulinaemia következtében kialakuló szisztémás vasculitis bőr-, vese-, valamint ízületi érintettséggel. Az extrahepaticus tünetek másik csoportjának hátterében nem a cryoglobulinaemia áll, szerepe lehet a vírusfehérjék és a gazdaszervezet fehérjéi közötti mimikrinek, immunreakcióknak, valamint a vírus replikációjának, direkt hatásának az adott szervben, szövetben [8, 9], amely szövetek a vírus rezervoárjául is szolgálnak, s később a fertőzés perzisztálását, reaktivációját magyarázzák [6].

Az extrahepaticus manifesztációk a HCV-fertőzöttek megbetegedését, halálozását jelentősen befolyásolják, életminőségüket rontják [10]. Az extrahepaticus szervek érintettségének kezelése részben a vírusellenes kezelést, a B-sejt-depléciót jelenti az immunkomplexek, krioglobulinok képződésének megakadályozására, valamint a nem specifikus immunszuppresszív kezelést foglalja magában, amelynek célja a gyulladással sejtek immunkomplekxképzésének gátlása, valamint a cryoglobulinaemiás vasculitis kezelése [11, 12].

Cryoglobulinaemia okozta extrahepaticus manifesztációk

Cryoglobulinaemia általában

A cryoglobulinaemia olyan fehérje, antitest, amely alacsony hőmérsékleten (<37 °C) reverzibilisen precipitálódik, kicsapódik és kristályt képez, amely 37 °C felett oldódik.

Három csoportba sorolható. Az I. típusban, amely az esetek 10–15%-át jelenti, monoklonális IgM jelenik meg. Általában a lymphoproliferatív betegségeket jellemzi (myeloma multiplex, Waldenström-féle macroglobulinaemia, krónikus lymphocytás leukaemia, non-Hodgkin-lymphoma, nehézlánc-betegség) [13].

A II. típus a leggyakoribb, az esetek 50–60%-a, poliklonális IgG és monoklonális IgM megjelenésével. Jellegzetes HCV-fertőzésre, de más idült gyulladásokban, autoimmun folyamatokban is megjelenhetnek (szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis) [8, 13].

A III. típusú cryoglobulinaemia kevert IgM típusú poliklonális immunkomplexekkel. Autoimmun folyama-

tokat, fertőzéseket, szövetszéteséssel járó kórképeket jelezhet [13].

HCV-fertőzésben a II-es típusú cryoglobulinaemia a leggyakoribb. A kevert cryoglobulinaemiás betegek 70–100%-a anti-HCV-pozitív [14, 15]. Cryoglobulinok a HCV-fertőzöttek 40–60%-ában mutathatók ki [8], a betegek 10–15%-ában alakul ki szisztémás, a kis artériákat és vénákat érintő vasculitis [8, 16, 17].

Az idült HCV-fertőzés elhúzódó lymphocytastimulációt eredményez, amely a B-sejtek klonális expansziójához és IgM immunglobulin képződéséhez vezet. A HCV-fertőzés következtében termelődő krioglobulinok, főleg az IgG-típusúak, a HCV-core és az NS3, NS4 epitópok ellen specifikusak. A krioprecipitálódó immunkomplexek a kiserek falában lerakódnak, C1q fehérjéhez kötődve a komplementrendszeret aktiválják, gyulladással reakciót hozva létre, amelynek endothelsérülés és cryoglobulinaemiás vasculitis a következménye [8, 17].

A Meltzer-triász (purpura, arthralgia, myalgia) a leggyakoribb tünete, a glomerulonephritis, a perifériás neuropathia, a lymphoproliferatív betegségek és a bőrfekély a legsúlyosabb megjelenési formák. B-sejt-lymphoproliferatív betegség 5–10%-ban alakul ki [14].

A szimptomás betegek több mint 50%-ában a klinikai lefolyás jóindulatú, a kórjósolat jó. A kockázati tényezők nem pontosan ismertek: a női nem (nő/férfi arány 2:1), az életkor, más autoimmun betegségek jelenléte, hosszabb betegségfennállás, nagyobb krioglobulinszint rosszabb kórjósolatot jelentenek [18].

Bőrérzettség

Cryoglobulinaemiában cutan vasculitis csaknem mindig (95%) jelen van. Főleg az alsó végtagokon, leggyakrabban purpurák, illetve erythematous papulák jelenhetnek meg. A tapintható purpurák szövettanilag leukocytoclastic vasculitisnek felelhetnek meg. Ulceratio ritka, a cryoglobulinaemiás esetek 10–25%-a [19]. A bőrelváltozások 40%-ában mutatták ki a vírust [6].

Veseérzettség

Az immunkomplexek lerakódása a glomerularis kapillárisokban és a mesangiumban hozza létre a I. típusú membranoproliferatív glomerulonephritist (MPGN), amely a leggyakoribb HCV-asszociált veseérzettség [12, 13, 20].

Az MPGN előfordulása gyakoribb cryoglobulinaemiás HCV-fertőzöttekben. A cryoglobulinaemia-asszociált MPGN-ek 80%-ában, a nem cryoglobulinaemiához köthető MPGN-ek 25%-ában mutatható ki a HCV [21].

Gyakran tünetmentes, de mikroszkópos haematuria, proteinuria, hypertonia, nephritis (30%) és nephrosiszindróma (25%) klinikai képében is megjelenhet, heveny veseelégtelenség, oliguria az esetek 5%-ában alakul ki. A proteinuriás, csökkent veseműködésű, cryoglobulinaemiás betegeknél vesebiopszia elvégzése javasolt. Kór-

jóslata jó, lassú progresszió jellemzi az esetek 30%-át, 20%-ban a nephritisszindróma visszatér, a kevert típusú cryoglobulinaemia okozta membranoproliferatív glomerulonephritis 10%-ban progrediál dialízist igénylő idült veselégtelenségbe [6].

Perifériás neuropathia

Az idült HCV-fertőzés idegrendszeri tünetei háttérben gyakran a kevert cryoglobulinaemia, kisérvasculitis áll, bár a vírus jelenlétét kimutatták HCV-s beteg izom- és idegszövetében cryoglobulinaemia nélkül is [22]. Feltételezett vitaminhiány és a társuló anyagcserezavarok (diabetes mellitus) kóroki szerepe is [13].

A cryoglobulinaemiához kapcsolódó perifériás neuropathia (7–90%), mononeuropathia, multiplex mononeuropathia vagy polyneuropathia képében is jelentkezhet. Általában az érzőrendszer érintett (fájdalom, égés, erőtlenség érzete). A tünetek a cryoglobulinaemia súlyosságával korrelálnak, a végtagokat érinti [6, 8, 23].

A cerebrális vasculitis: ischaemiás stroke, lacunaris szindróma, kognitív károsodás, encephalopathia ritkább megnyilvánulások [24].

Musculoskeletalis érintettség

Aszimptomatikus ízületi érintettség és arthralgia gyakori idült HCV-fertőzésben. Váz- és izomrendszeri tünetek HCV-fertőzöttek 10–30%-ában jelennek meg arthralgia, myalgia képében. A valódi arthritis a betegek 4%-át érinti. Klinikailag két formája különböztethető meg. Az intermittáló mono-oligoarthritis leggyakrabban a nagyízületeket (térd, boka) érinti [25].

A gyakoribb, szimmetrikus polyarthritis-rheumatoid-szerű arthritis (SP) enyhébb, nem erosív jellegű, nem deformáló, a subcutan csomók hiányoznak, a betegek általában anti-CCP- (ciklikus citrunilált peptid) negatívak (anti-CCP-pozitivitás: 4–11% vs. rheumatoid arthritisben szenvedő betegek 75–83%) [8, 25]. A HCV-fertőzöttek 70–80%-a reumafaktor-pozitív, szintje nem korrelál az ízületi folyamattal [26].

Nemcsak cryoglobulinaemiához kapcsoltnak, hanem az immunkomplexek synovialis lerakódása következtében is kialakulhat ízületi érintettség vírusfertőzöttekben, patomechanizmusában szerepet játszhat a HCV inváziója a synovialis sejtekbe [8, 26].

Lymphoproliferatív betegségek

Idült HCV-fertőzöttekben gyakoribbak a lymphoproliferatív betegségek. A non-Hodgkin-lymphoma kockázata 20–30%-kal nagyobb: follicularis lymphoma, krónikus lymphocytás leukaemia, kis lymphocytás lymphoma, diffúz nagy B-sejtes lymphoma, marginális-zóna-lymphoma alakulhat ki. B-sejt-lymphomások 35%-a HCV-RNS-pozitív. Non-Hodgkin-lymphomások és cryoglobulinaemi-

ás betegek 90%-a HCV-RNS-pozitív. HCV-fertőzéssel összefüggésben kialakult non-Hodgkin-lymphoma 65%-a extranodalis érintettségű (nyálmirigyek, máj) vs. 19% nem HCV-kapcsolt NHL-ek [6]. A HCV-RNS-t MALT- (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphomák egyének gyomornyálkahártyájában is izolálták, amely a HCV patogenezisben betöltött szerepét veti fel [6]. Nem egyértelmű jelentőséggel bíró monoklonális gammopathiákkal (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) (általában IgM/kappa) is összefüggésbe hozták a vírusfertőzést. MGUS a HCV-s betegek 11%-ában van jelen cryoglobulinaemia nélkül. A beteget multiplex myeloma irányában követni kell [6].

A hosszan fennálló HCV-fertőzés idült antigén-stimulációt, a B-sejtek klonális expanzióját hozza létre, amely más genetikai és környezeti tényezőkkel együtt onkogén-aktiváción keresztül lymphomaképződést indít el [6]. A fertőzött sejtekben kimutatható t(18;14)-transzlokáció a bcl2 onkogén overexpressziójával, másodlagos mutációkkal szintén szerepet játszhat a lymphomaképződés folyamatában. A folyamatban szerepet játszhat a HCV lymphotropizmusa, inváziója a B-sejtekbe, amely szintén lymphocytoproliferációt eredményez [6].

Nem a cryoglobulinaemiával összefüggő extrahepaticus manifesztációk

Veseérintettség

Idült HCV-fertőzöttek esélye 40%-kal nagyobb a végstádiumú vesebetegségre az átlaglakossággal szemben. A HCV-pozitív egyénekben 40%-kal nagyobb a veseműködési zavar (kreatininszint $\geq 1,5$ mg/dl) szeronegatív egyénekhez viszonyítva [27].

Membranosus nephropathia (MGN), fokális szegmentális glomerulonephritis, postinfectiosus glomerulonephritis, fibrillaris glomerulonephritis, IgA-nephropathia (Berger-betegség), renalis thromboticus microangiopathia és interstitialis nephritis a leggyakoribb formák [12, 13, 20].

A kórjósolata rossz a fertőzések és a társuló szív-érrendszeri szövődmények miatt. HCV-fertőzöttek szűrése javasolt évente microalbuminuria, mikroszkópos haematuria, reumafaktor, cryoglobulinaemia, komplement-faktorok és hipertonia irányában. Az MPGN- vagy az MGN-betegeket HCV-fertőzés irányában szűrni kell [12].

Immunthrombocytopeniás purpura

A thrombocytopenia gyakori laboratóriumi eltérés HCV-fertőzöttekben, részben a splenomegalia-hypersplenia szindróma, részben az antivirális kezelések mellékhatásaként. Enyhe thrombocytopenia ($< 150\ 000/\mu\text{l}$) a HCV-fertőzöttek 41–50%-ában van jelen. Immunmechanizmussal jön létre, a HCV-ellenes antitest kötő-

dése a vérlemezkemembránhoz fagocitózist eredményez. Felszíni glikoprotein- (GP IIb/IIIa, Ia, Ib) ellenes antitesteket is kimutattak immunthrombocytopeniás purpura HCV-fertőzöttekben [28].

A HCV-fertőzött immunthrombocytopeniás betegek idősebbek, a nemek eloszlása egyenlő, a thrombocytaszámuk magasabb (vs. idiopathiás ITP) [8, 28].

Inzulinrezisztencia, diabetes mellitus

HCV-fertőzöttekben gyakoribb az inzulinrezisztencia az átlaglakossághoz viszonyítva. Idült C-vírus hepatitisben szenvedő betegekben körülbelül 50%-ban (40–88%) mutatható ki a máj változó mértékű elzsírosodása, amely mintegy 2,5-szerese a más kórokú májbetegségben észleltnek (hepatitis B: 26%, autoimmun májbetegség: 17%) [29, 30].

A 2-es típusú diabetes mellitus előfordulása 28% *Cheng és mtsai* vizsgálatában [31].

A HCV okozta májzsírosodás esetében két csoport különíthető el: a virális és a metabolikus steatosis. Metabolikus steatosis az 1b genotípussal fertőzöttekben mutatható ki. A betegekben a metabolikus szindróma valamelyik alkotója – az elhízás, a hyperlipidaemia, a hypertonia és az inzulinrezisztencia – önállóan vagy egymással kombinálva, mindig kimutatható. Metabolikus elzsírosodás esetén a vírus közvetlen módon, a metabolikus X-szindrómával összefüggő utakon hozhat létre steatosist. A zsírmáj a sikeres antivirális terápia ellenére is megmaradhat [29].

Virális elzsírosodás a 3a genotípussal fertőzötteknél van jelen. Az elzsírosodás a vírus közvetlen sejtkárosító hatásának következménye, nem igazolható más, inzulinrezisztenciával összefüggő, elzsírosodást okozó tényező a háttérben. Az elzsírosodás mértéke összhangban van a vírusszinttel. Sikeres antivirális kezelést követően az elzsírosodás csökken vagy megszűnik. Gyakran a két csoport nem különíthető el [29].

Az inzulinrezisztenciát és a glükóztoleranciát a HCV-core fehérje az inzulinreceptor-szubsztrát fehérje 1,2 (IRS 1,2) expresszióját csökkentő hatása és a pancreas-béta-sejt-diszfunkció magyarázza [32].

Az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia az inzulinserű növekedési faktor 1 és a transzformáló növekedési faktor- β termelését, valamint az angiotenzin II receptor expresszióját fokozza a vese mesangialis sejtekben, felerősítve az angiotenzin II káros hatását. A növekedett endothelin-1-szint és a szabad gyökök reakciók szerepe sem elhanyagolható az inzulinrezisztencia okozta vesekárosodás kialakulásában. A HCV a diabeteses nephropathia progresszióját segítheti, a vesefunkció-romlás gyorsabb HCV-pozitív diabeteses nephropathiásokban a HCV-negatív egyénekhez hasonlítva [12].

HCV-fertőzött cukorbetegségben fokozott a cirrhosis és a hepatocellularis carcinoma kialakulásának kockázata [33, 34].

Autoimmun betegségek

Sjögren-szindróma

Sjögren-szindróma a HCV-fertőzöttek 26–53%-ában alakul ki. A Sjögren-szindrómás betegek 6%-a HCV-pozitív (vs. 2% átlagpopuláció) [35]. Részben a HCV-antigének és a nyálmirigyszövet-antigének közötti keresztreaktivitás magyarázza, de a vírus direkt hatása is felmerült. Jellemző, hogy az SS-A és anti-SS-B előfordulása ritkább, viszont a hypocomplementaemia, a krioglobulinok, valamint az antinukleáris antitestek előfordulása gyakoribb, szövettanilag a gyulladás enyhébb, a betegek idősebbek (vs. klasszikus Sjögren-szindróma) [8, 20, 36]. Általában arthritis vagy más szisztémás manifesztáció is jelen van [8].

Egyéb autoimmun betegségek

HCV-fertőzöttekben számos, nem egyértelmű klinikai relevanciával bíró, nem szervspecifikus, illetve szervspecifikus antitestek jelenhetnek meg [37]: reumafaktor (60%), antinukleáris antitest (40%), pajzsmirigyellenes antitestek (35%), antikardiolipin (15%) és antisimaizom-ellenes antitest (7%) [20]. A HCV-fertőzöttek felének van legalább egy immunológiai eltérése [18], klinikai jelentőségük csekély [20].

A szisztémás lupus erythematosus az egyik leggyakoribb autoimmun betegség HCV-fertőzöttekben, az anti-dsDNS szintje kisebb és a pillangóerythema előfordulása ritkább, a cutan vasculitis gyakoribb [8].

A CREST-szindróma még ritkább megjelenés: calcinosis, Raynaud-szindróma, esophagealis dysmotilitás, sclerodactylia, teleangiectasia [8, 37].

Pajzsmirigybetegségek

Hashimoto-thyreoiditis

Egyértelmű a fertőzések szerepe az autoimmun thyreoiditisek kialakulásában. A lehetséges fertőző ágensek közül a HCV összefüggése az autoimmun pajzsmirigybetegségekkel a legerősebb [35].

HCV-fertőzött betegek 13%-ában alakul ki hypothyreosis, a betegek 25%-ában pajzsmirigyellenes antitestek mutathatók ki. Antivirális kezelés során pajzsmirigybetegség (Graves-betegség, Hashimoto-thyreoiditis) relatív kockázata nagyobb (RR 4,4). A kezelés következtében kialakuló hypothyreosis 50%-ban reverzibilis, pajzsmirigyantitest- (antiperoxidáz-antitest) pozitivitás a kezelés kezdetekor kockázati tényezőt jelent kialakulására, főleg idősebb nőkben [6]. Beszámoltak a papillaris carcinoma gyakoribb előfordulásáról is HCV-fertőzöttekben [38].

HCV-fertőzöttekben a kezeléstől függetlenül is kimutathatóak autoantitestek, amelyek háttérben számos autoimmun mechanizmus feltételezhető: saját antigén ex-

pressziójának megváltozása, lokális gyulladás indukciója citokinfelszabadulással, amely az autoreaktív T-sejtek aktivációját eredményezi, a vírusantigének és a pajzsmirigyantigének között fennálló molekuláris mimikri, heat shock fehérje indukciója, az MHC II molekulák aberráns expressziója a pajzsmirigysejteken. Kimutatták, hogy a HCV E2 fehérje kölcsönhatása a CD81-expresszáló thyroid sejtekkel fokozott IL-8-produkciót hoz létre, amelynek a chemotaxis, valamint az angiogenesis fokozása a következménye [8, 35].

HCV-RNS-t kimutattak pajzsmirigysejtekben, ezért feltételezhető, hogy a pajzsmirigybetegségek kialakulásában szerepet játszhat a HCV direkt hatása, replikációja a pajzsmirigysejtekben. A pajzsmirigysejtek a HCV extrahepaticus replikációjának rezervoárjai lehetnek, s szerepet játszhatnak nemcsak a pajzsmirigy-autoimmunitás kialakulásában, hanem a fertőzés fenntartásában is [8, 35, 39].

HCV-s betegek szűrését javasolják pajzsmirigy-működési zavar irányában [13, 20].

Szív-ér rendszeri betegségek

HCV-fertőzöttekben nagyobb az atherosclerosis, s így a coronariabetegség, valamint a cerebrovascularis történések kockázata [13, 40]. A korai és az előrehaladott carotisatherosclerosis kockázata négyszer nagyobb HCV-fertőzöttekben a vírusmentes egyénekhez viszonyítva [20]. Egy áttekintő tanulmány szerint az összefüggés további megerősítésre vár [41].

Bár idült C-vírus-fertőzésben a szív-ér rendszeri betegségek tekintetében kedvezőbb a kockázati tényezők előfordulása: kevésbé jellemző a hypertonia, kisebb az összkoleszterin-, LDL-koleszterin- és trigliceridszint [13], a nagyobb cardiovascularis kockázat hátterében a szabad gyökök, a gyulladásos citokinek (TNF- α , IL-6) felszabadulása, az inzulinrezisztencia, az endothelelles antitestek megjelenése, valamint az intracelluláris adhesiók molekulák fokozott expressziója állhat [40].

A vírus *in situ* replikációját is kimutatták a carotisplakkokban, amelynek proatherogen hatása lehet [42].

Bőrtünetek

A betegek 20%-a számol be pruritusról, amelynek hátterében az epesavak, valamint az opioidok emelkedett szintje is állhat [11].

A lichen planus gyakoribb előfordulásának (10–23%) pontos magyarázata, mechanizmusa nem ismert. A vírus pontos lichen planusos bőrlaesiókból kimutatták, feltételezhető, hogy immunválaszt indukál [8]. A HCV és a desmoglein-3 közötti antigén mimikri szerepe is felmerült [20]. A praecancerosnak tekinthető oral lichen planusos betegek 27%-a HCV-pozitív [6, 13].

A psoriaticus plakkok megjelenése, az erythema nodosum és az erythema multiforme kevésbé gyakori manifesztációk [8].

A porphyria cutanea tarda a leggyakoribb porphyria-forma, amely a májat és a bőrt érinti. Leggyakrabban HCV-fertőzés következménye, de más idült májbetegségben (haemochromatosis, alkoholos májbetegség) is megjelenhet [8]. Porphyriás betegek 40–50%-a HCV-pozitív. A vírus okozta porphyria pontos mechanizmusa nem ismert, feltételezik, hogy az idült HCV-fertőzés a májsejtekben a glutationszint csökkentésével károsítja a porfirin-anyagcserét. A redukált glutation hiánya következtében az oxidált uroporfirinek felhalmozódnak, és az uroporfirinogén dekarboxilált gátolják, amelynek az uroporfirinogén és a karboxilált porfirinek felhalmozódása a következménye. HCV-fertőzöttekben porphyria cutanea tarda korábbi életkorban jelenik meg. Napfényexpozíció után hólyagok, vesiculák alakulnak ki a kézfejek, illetve az alkarokon. A hypertrichosis, a sclerodermaszerű elváltozások, az alopecia hegképződéssel, a dystrophiás kalcifikáció ulcerációval ritkább eltérések [43].

A Raynaud-szindróma előfordulása 7% [44].

A necrolytic acralis erythema, az erythema multiforme kevésbé gyakoriak [13].

Tüdőfibrosis

Több tanulmány vetette fel a dyspnoe, nem produktív köhögés, szövettanilag interstitialis gyulladás, proliferáló fibroblastgócok, kollagénfibrosis jellemezte pulmonalis fibrosis és az idült HCV-fertőzés kapcsolatát, bár a patogenezis itt sem teljesen tisztázott [13].

Szemészeti megjelenések

A Sjögren-szindróma okozta xerophthalmia, a cryoglobulinaemiás vasculitis miatti ischaemiás károsodás és a diabeteses retinopathia az idült HCV-fertőzöttekben megjelenő leggyakoribb szemészeti eltérések [45]. Ischaemiás retinopathia interferonkezelés következtében is kialakulhat. Diabeteses betegek érzékenyebbek az interferonkezelés okozta ischaemiás retinopathia kialakulására [45].

A Mooren-fekély fájdalmas, progresszív, kifeléyesedő keratitis, amely a periférián kezdődik, centrális irányban halad. Kialakulásának folyamata nem pontosan ismert, HCV-antigén-keresztreakciót feltételeznek [31].

A HCV-fertőzés összefüggését leírták scleritissel, episcleritissel, trichomegaliával, perifériás ulceratív keratopathiával, retinopathiával, centrális vénás thrombosisal, maculaoedemával, opticusneuropathiával kapcsolatban is [13, 20].

Neuropszichiátriai manifesztációk

HCV-fertőzöttek 50%-ában jönnek létre, leggyakoribb a depresszió, az anxietas, a fáradtság vagy az általános

gyengeség. A betegek 15%-a rekurrens depressziótól szenved. Hátterében a vírusreplikáció direkt hatása, illetve a kemo- és a citokinek hatása állhat [46, 47].

Egyéb

A hypertrophiás és a dilatatív cardiomyopathia, valamint az idült myocarditis és a krónikus HCV-fertőzés közötti kapcsolat is felmerült. Autoimmun mechanizmust feltételeznek, bár a carotis- és coronariasclerosisban szenvedő egyéneknél a HCV-fertőzés gyakoribb [11].

Fizikai aktivitás provokálta fájdalmas végtagok, nagyobb csonttömeggel jellemzett osteosclerosissal (HCAO) összefüggésben is felmerült a HCV szerepe [48].

Az extrahepaticus manifesztációk kezelése

Az extrahepaticus szervek érintettségének kezelése részben az antivirális kezelést, részben a B-sejt-depléció kezelését, részben a krieglobulinok képződésének gátlását, valamint az immunszuppresszív kezelést jelenti a szervtámogató kezelések mellett [17, 49, 50].

LAC-diéta (low-antigen-content diet)

Minor manifesztációk (purpura, arthralgia, paresthesia) esetén, a betegség kezdeti szakaszában alkalmazható a LAC-diéta, amely a tojás, a glutén, a tejtermékek, a citrusok, valamint a csokoládé fogyasztásának kerülését jelenti. A nagy antigenitású alimenterális makromolekulákban csökkentett diéta a reticuloendothelialis rendszert segíti a krieglobulinok eltávolításában [11].

Kolchicin

A gyulladásgátló kolchicin enyhe, közepes súlyos kevert cryoglobulinaemiában (1 mg/nap 6–48 hónapig) a klinikai és a laboratóriumi tüneteket javította [51].

Antivirális kezelés

Az antivirális kezelés célja a vírus eliminációja, a HCV-fertőzésben megjelenő immunkomplexek kialakulásának csökkentése.

Kettős antivirális (IFN + RIBA) kezeléssel a betegek 50–70%-ánál érhető el javulás az extrahepaticus manifesztációk tekintetében a HCV-RNS-szám csökkenésével. A hosszú távú remisszió 10%, az antivirális kezelés befejezése után relapsus következhet be. Az interferon számos vasculitises manifesztáció (glomerulonephritis, neuropathia) fellángolását provokálhatja. A ribavirin dózismódosítása szükséges veseműködési zavarban [11].

A direkt antivirális kezelések hatékonyabbak, jobban tolerálhatóak és nincs szükség interferon alkalmazására.

Néhány közleményben beszámolnak az újabb direkt antivirális készítmények hatékonyságáról kevert típusú cryoglobulinaemiában, például ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir, sofosbuvir + ribavirin, sofosbuvir + simeprevir kezelésekkkel kapcsolatban [20].

B-sejt-depléció

A B-sejt-depléció célja az immunkomplexek és a krieglobulinok képződésének megakadályozása.

A rituximab CD20-ellenes antitest, amely a B-lymphocyták számát csökkenti (375 mg/m² hetente, négy héti), a krieglobulinok és a monoklonális IgM képződését mérsékli. Antivirális kezeléssel kombinálva (PEG-IFN- α -2b/ribavirin) hatékonyabb vesérintettségben, mint az antivirális kezelés önmagában. Biztonságos. Ritkán az IgM-RF-fel komplexet képezve a krioprecipitációt felerősítheti, ezért nagy kiindulási krieglobulinszint esetén plazmacsere után alkalmazható. Cyclophosphamiddal összehasonlítva legalább olyan hatékony, s kevésbé okozza a HCV-fertőzés fellángolását [11, 12]. A rituximabkezelésre adott válasz körülbelül egy évig tart, majd a cryoglobulinaemiás vasculitis fellángolása következhet be [11].

Nem specifikus immunterápia

Az immunszuppresszív kezelés az immunkomplexek szintézisét gátolja a gyulladáshoz vezető sejtekben, illetve a krieglobulin asszociálta vasculitis kezelését jelenti [12].

A cyclophosphamid (2 mg/ttkg/nap per os) a B-lymphocytákat, s így a krieglobulin képződést gátolja. Sajnos, a HCV-fertőzés fellángolását okozhatja [11, 12].

A mycofenolat-mofetil (2 \times 1 g/nap) a lymphocytaproliferáció és -funkció effektívebb gátlója. Kevésbé toxikus alternatívája a cryoglobulinaemiás vasculitis remissziójának indukciójára [12]. Antivirális hatása is van, az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz enzim (ribavirin-célpont) gátlása révén [11].

Súlyos kevert cryoglobulinaemiában nagy dózisú kortikoszteroidok (prednison napi 0,5–1,5 mg/kg) vagy intravénás lökésterápia (methylprednisolon 0,5–1,0 g/nap három napig, majd per os prednison) is alkalmazható. De a vírusreplikációt segítheti, a májbetegséget ronthatja alkalmazásuk [12].

Plazmaferézis

Akut súlyos manifesztációban a plazmaferézis során történik az immunkomplexek, krieglobulinok eltávolítása a plazmából. Főleg rapid progresszív glomerulonephritisben effektív. Immunszuppresszív kezeléssel kombinálható, hogy az immunkomplexek és krieglobulinok újraképződését és felhalmozódását megelőzhessük [12].

Hematológia

Lymphoproliferatív betegségek – NHL
 Immunthrombocytopeniás purpura
 MALT-lymphoma
 MGUS

Neurológia

Perifériás neuropathia
 Ischaemiás stroke
 Lacunaris szindróma
 Kognitív károsodás
 Encephalopathia

Szemészet

Sjögren-szindróma
 Mooren-fekély
 Scleritis
 Episcleritis
 Trichomegalia
 Perifériás ulceratív keratopathia
 Retinopathia maculaeodemával
 Opticusneuropathia

Bőrgyógyászat

Cutan vasculitis
 Raynaud-szindróma
 Livedo reticularis
 Urticaria
 Pruritus
 Lichen planus
 Psoriasis
 Erythema nodosum
 Erythema multiforme
 Porphyria cutanea tarda
 Necrolyticus acralis erythema

Reumatológia

Polyarthritus-reumaszerű arthritis
 Mono-oligoarthritis
 Arthraigia
 Myalgia

Diabetológia

2-es típusú diabetes mellitus

Pszichiátria

Depresszió
 Anxietas
 Fáradtság

Nefrológia

Membranoproliferatív glomerulonephritis
 Membranosus nephropathia
 Fokális szegmentális glomerulonephritis
 Postinfectiosus glomerulonephritis
 Fibrillaris glomerulonephritis
 IgA-nephropathia (Berger-betegség)
 Renalis thromboticus microangiopathia
 Interstitialis nephritis

Pulmonológia

Tüdőfibrosis

Endokrinológia

Hashimoto-thyreoiditis

Kardiológia

Hypertrophiás és dilatatív cardiomyopathia
 Myocarditis

1. ábra | Az idült HCV-fertőzéssel összefüggésben megjelenő extrahepaticus betegségek és az érintett társszakmák

HCV-asszociált lymphoproliferatív betegségek kezelése

A low-grade HCV-pozitív NHL-ben a szövettani szub-típustól függetlenül antivirális kezelés alkalmazandó. Közepes és high-grade NHL-ben kemoterápia, majd antivirális kezelés is szükséges mint fenntartó kezelés. A kemoterápia a viraemia rosszabbodásához vezethet, ezért a kezelés alatt a vírusszintet monitorozni kell. A transzamináz-aktivitások rendszeres ellenőrzése is szükséges, mert a HCV-pozitív betegek érzékenyebbek a kemoterapeutikumok okozta májkárosításra [11].

A jövő terápiás lehetőségei

Kis dózisu IL-2 a HCV-asszociált kevert cryoglobulinaemiás vasculitis alternatívája lehet [52]. A regulátor T-sejtek (Treg) túlélését és működését segíti, gyulladást és oxidatív stresszt csökkentő hatása is van [12].

Következtetések

A hepatitis C-vírus az idült májbetegségek egyik leggyakoribb oka. A HCV-fertőzöttek több mint 50%-ában jelenhet meg extrahepaticus érintettség, amelynek megjelenése előre nem megjósolható és a májbetegség stádiumától függetlenül alakul ki. Gyengeség, fáradtság a leggyakoribb tünetek, de a vírusszint emelkedésében bármi szervrendszert érthet. Cryoglobulinaemia, a vírus direkt hatása, illetve immunfolyamatok révén az extrahepaticus szervek érintettsége jöhet létre, amely a

HCV-fertőzöttek életminőségét rontja, a morbiditást, mortalitást növeli. A legsúlyosabb manifesztációk a cryoglobulinaemia okozta vese- és perifériás idegrendszeri érintettség. Számos autoimmun betegség is megjelenhet (Hashimoto-thyreoiditis, ITP, Sjögren-szindróma) (1. ábra). A genetikai tényezők hajlamosító szerepe további vizsgálatokat igényel.

Kezelésüket részben a vírusreplikáció gátlása antivirális kezelés révén, részben a B-sejt-csökkentő, részben az immunosuppresszív kezelés jelenti.

Az antivirális kezelés a vírusreplikáció gátlása révén a krioglobulinképződést csökkenti, de más extrahepaticus tüneteket ronthatnak (például interferonkezelés). Az interferonmentes kezelések újabb lehetőséget jelenthetnek. Az extrahepaticus manifesztációkat a betegek kezelési prioritásánál figyelembe kell venni, hiszen a vírus-eradikáció a májon kívüli szervek érintettségét is gyógyítja és a HCV-fertőzéssel összefüggő szisztémás betegségek megjelenését, e betegségek okozta halálozást csökkenti.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: H. K.: Téma felvetése. Irodalomkutatás. A közlemény megírása. E. A.: Irodalomkutatás, közlemény megírása. L. G.: A cikkírás felügyelete. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Wong, J. B.: Hepatitis C: cost of illness and considerations for the economic evaluation of antiviral therapies. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24(7), 661–672.
- [2] Perz, J. F., Armstrong, G. L., Farrington, L. A., et al.: The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.*, 2006, 45(4), 529–538.
- [3] Alter, M. J.: Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13(17), 2436–2441.
- [4] Ali, A., Zein, N. N.: Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleve. Clin. J. Med.*, 2005, 72(11), 1005–1019.
- [5] Pascual, M., Perrin, L., Giostra, E., et al.: Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J. Infect. Dis.*, 1990, 162(2), 569–570.
- [6] Galossi, A., Guarisco, R., Bellis, L., et al.: Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2007, 16(1), 65–73.
- [7] Zignego, A. L., Brechot, C.: Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J. Hepatol.*, 1999, 31(2), 369–376.
- [8] Tampaki, M., Koskinas, J.: Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(35), 12372–12380.
- [9] Yang, D. H., Ho, L. J., Lai, J. H.: Useful biomarkers for assessment of hepatitis C virus infection-associated autoimmune disorders. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(11), 2962–2970.
- [10] Younossi, Z., Park, H., Henry, L., et al.: Extrahepatic manifestations of hepatitis C: A meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*, 2016, 150(7), 1599–1608.
- [11] Khattab, M. A., Eslam, M., Alavian, S. M.: Hepatitis C virus as a multifaceted disease: a simple and updated approach for extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Hepat. Mon.*, 2010, 10(4), 258–269.
- [12] Ozkok, A., Yildiz, A.: Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(24), 7544–7554.
- [13] Gill, K., Ghazinian, H., Manch, R., et al.: Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol. Int.*, 2016, 10(3), 415–423.
- [14] Ferri, C.: Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2008, 3, 25.
- [15] Ferri, C., Greco, F., Longombardo, G., et al.: Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.*, 1991, 34(12), 1606–1610.
- [16] Sene, D., Ghillani-Dalbin, P., Thibault, V., et al.: Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J. Rheumatol.*, 2004, 31(11), 2199–2206.
- [17] Ragab, G., Hussein, M. A.: Vasculitic syndromes in hepatitis C virus: A review. *J. Adv. Res.*, 2017, 8(2), 99–111.
- [18] Sautto, G., Mancini, N., Clementi, M., et al.: Molecular signatures of hepatitis C virus (HCV)-induced type II mixed cryoglobulinemia (MCII). *Viruses*, 2012, 4(11), 2924–2944.
- [19] Cohen, S. J., Pittelkow, M. R., Su, W. P.: Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991, 25(1), 21–27.
- [20] Tang, L., Marcell, L., Kottlil, S.: Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infect. Agent. Cancer*, 2016, 11, 29. doi: 10.1186/s13027-016-0076-7
- [21] Misiani, R., Bellavita, P., Fenili, D., et al.: Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117(7), 573–577.
- [22] Younis, L. K., Talaat, F. M., Deif, A. H., et al.: Immunohistochemical detection of HCV in nerves and muscles of patients with HCV associated peripheral neuropathy and myositis. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*, 2007, 1(2), 195–202.
- [23] Gemignani, F., Brindani, F., Alfieri, S., et al.: Clinical spectrum of cryoglobulinemic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, 76(10), 1410–1414.
- [24] Casato, M., Saadoun, D., Marchetti, A., et al.: Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(3), 484–488.
- [25] Palazzi, C., D'Angelo, S., Olivieri, I.: Hepatitis C virus-related arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 2008, 8(1), 48–51.
- [26] Kemmer, N. M., Sherman, K. E.: Hepatitis C-related arthropathy: Diagnostic and treatment considerations. *J. Musculoskelet. Med.*, 2010, 27(9), 351–354.
- [27] McGuire, B. M., Julian, B. A., Bynon, J. S. Jr., et al.: Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann. Intern. Med.*, 2006, 144(10), 735–741.
- [28] Aref, S., Sleem, T., El Menshawy, N., et al.: Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. *Hematology*, 2009, 14(5), 277–281.
- [29] Lakatos, M., Hágymási, K., Lengyel G.: Fatty liver and hepatitis C virus infection. [A májzsírosodás és a hepatitis C-vírus-fertőzés.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(38), 1513–1519. [Hungarian]
- [30] Adinolfi, L. E., Rinaldi, L., Guerrera, B., et al.: NAFLD and NASH in HCV infection: Prevalence and significance in hepatic and extrahepatic manifestations. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, 17(6), 803. doi: 10.3390/ijms17060803
- [31] Cheng, Z., Zhou, B., Shi, X., et al.: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2014, 127(7), 1206–1210.
- [32] Narita, R., Abe, S., Kihara, Y., et al.: Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 2004, 41(1), 132–138.
- [33] Lonardo, A., Adinolfi, L. E., Petta, S., et al.: Hepatitis C and diabetes: the inevitable coincidence? *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2009, 7(3), 293–308.
- [34] Gastaldi, G., Goossens, N., Clément, S., et al.: Current level of evidence on causal association between hepatitis C virus and type 2 diabetes: A review. *J. Adv. Res.*, 2017, 8(2), 149–159.
- [35] Akeno, N., Blackard, J. T., Tomer, Y.: HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2008, 31(4), 339–344.
- [36] Oboka, S., Tanaka, Y., Amako, Y., et al.: Sialadenitis in patients with chronic hepatitis C is not directly related to hepatitis C virus. *Hepatol. Res.*, 2003, 27(1), 23–29.
- [37] Himoto, T., Masaki, T.: Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, 2012, 871401.
- [38] Antonelli, A., Ferri, C., Fallabi, P.: Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection. *JAMA*, 1999, 281(17), 1588.
- [39] Blackard, J. T., Kong, L., Huber, A. K., et al.: Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid*, 2013, 23(7), 863–870.
- [40] Voulgaris, T., Sevastianos, V. A.: Atherosclerosis as extrahepatic manifestation of chronic infection with hepatitis C virus. *Hepat. Res. Treat.*, 2016, 2016, 7629318.
- [41] Wong, R. J., Kanwal, F., Younossi, Z. M., et al.: Hepatitis C virus infection and coronary artery disease risk: a systematic review of the literature. *Dig. Dis. Sci.*, 2014, 59(7), 1586–1593.
- [42] Boddi, M., Abbate, R., Chellini, B., et al.: HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Dig. Liver Dis.*, 2007, 39(Suppl. 1), S55–S60.

- [43] *Quansah, R., Cooper, C. J., Said, S., et al.*: Hepatitis C- and HIV-induced porphyria cutanea tarda. *Am. J. Case Rep.*, 2014, 15, 35–40.
- [44] *Cacoub, P., Poynard, T., Ghillani, P., et al., for the MULTIVIRC GROUP*: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42(10), 2204–2212.
- [45] *Zegans, M. E., Anninger, W., Chapman, C., et al.*: Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2002, 13(6), 423–427.
- [46] *Fletcher, N. F., McKeating, J. A.*: Hepatitis C virus and the brain. *J. Viral Hepatol.*, 2012, 19(5), 301–306.
- [47] *Yarlott, L., Heald, E., Forton, D.*: Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders – A review. *J. Adv. Res.*, 2017, 8(2), 139–148.
- [48] *Khosla, S., Hassoun, A. A., Baker, B. K., et al.*: Insulin-like growth factor system abnormalities in hepatitis C-associated osteosclerosis. Potential insights into increasing bone mass in adults. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101(10), 2165–2173.
- [49] *Rosenthal, E., Cacoub, P.*: Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus*, 2015, 24(4–5), 469–482.
- [50] *Ramos-Casals, M., Zignego, A. L., Ferri, C., et al., on behalf of the International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to HCV (ISG-EHCV)*: Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 2017 Feb 27. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.010> [Epub ahead of print]
- [51] *Monti, G., Saccardo, F., Rinaldi, G., et al.*: Colchicine in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1995, 13(Suppl. 13), S197–S199.
- [52] *Saadoun, D., Rosenzweig, M., Joly, F., et al.*: Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365(22), 2067–2077.

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu)

A Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriuma
és az Akadémiai Kiadó
meghívja Önt

az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottságának és
Szerkesztőségének hagyományos évi
Markusovszky Lajos-emlékülésére.

Időpont: 2017. május 11. (csütörtök) 10:30

Helyszín: az Aesculap Akadémia konferenciaterme
(Budapest XI., Halmi u. 20–22. – Tétényi út 12–16. sarok)

Az ünnepségre szeretettel várjuk!

Kérjük, jelezze részvételi szándékát Budai Editnél az edit.budai@akademai.hu e-mail címen.

Program:

**Az Orvosi Hetilap – Markusovszky Lajos Alapítvány
és a Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány
2017. évi kitüntetései ünnepélyes átadása**

- „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-emlékérem”
- „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-díjak”
- Referensek munkájának elismerése
- „Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány-díj” átadása

Markusovszky Lajos-emlékelőadás

Fogadás