

## Epatite acuta HCV-correlata insorta in un paziente affetto da sindrome uremico emolitica atipica (aHUS) in trattamento con Eculizumab – caso clinico

Nefrologo in Corsia

Paolo Trucillo<sup>1</sup>, Silvana Baranello<sup>1</sup>, Marcellino Corvinelli<sup>1</sup>, Giuseppe Di Cienzo<sup>1</sup>, Paola Nazzaro<sup>1</sup>, Maurizio Brigante<sup>1</sup>

1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. A. Cardarelli di Campobasso, Italia

**Corrispondenza a:**

Dott. Paolo Trucillo  
U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. A. Cardarelli di Campobasso  
Contrada Tappino, 86100 Campobasso  
Tel: 0874409275; 0874409494  
Fax: 0874409496  
E-mail: [pa.trucillo@hotmail.it](mailto:pa.trucillo@hotmail.it)



Paolo Trucillo

### ABSTRACT

La sindrome uremico-emolitica atipica (aHUS) è una rara ed eterogenea patologia causata dalla anomala attivazione della via alternativa del complemento, cui consegue un corteo di manifestazioni microvascolari responsabili della comparsa di insufficienza renale acuta (IRA), anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia (TCP). La aHUS, che rappresenta all'incirca il 10% di tutti i casi di sindrome uremico emolitica (HUS), può condurre a morte o alla perdita rapida della funzione renale fin dal primo episodio [1,2]. Se ne riconoscono due differenti forme: una forma sporadica (80% dei casi), che generalmente colpisce pazienti in età adulta ed una forma familiare (20%), più frequente nei bambini [1,4]. Nella fase acuta, le frequenti e gravi anemizzazioni rendono indispensabile il ricorso alle emotrasfusioni, con conseguente aumento del rischio per il paziente di contrarre patologie infettive. L'epatite HCV-correlata rappresenta oggi la principale causa di malattia epatica cronica nel mondo; si calcola che siano circa 170 milioni le persone nel mondo portatrici del virus, molti di essi ne sono ignari [8]. L'infezione da HCV può avere un'evoluzione estremamente variabile: circa il 20% dei pazienti infetti debellano l'infezione spontaneamente (pazienti Anti HCV positivi; HCV RNA negativi); l'80% invece tende a cronicizzare (pazienti Anti HCV positivi con riscontro di HCV RNA positività) con danni epatici che possono variare da una minima lesione istologica alla cirrosi, complicata o meno da un carcinoma epatocellulare [12, 15]. In quest'articolo si presenta un caso clinico di infezione acuta da HCV insorta in un paziente affetto da aHUS in trattamento con Eculizumab.

**PAROLE CHIAVE:** sindrome uremico-emolitica atipica, aHUS, virus epatite C, HCV, Eculizumab, epatite acuta

## Descrizione del caso clinico

Nel presente articolo discutiamo il caso clinico di un paziente di 75 anni ricoverato presso il nostro Reparto per tre volte nel corso di sei mesi e giunto per la prima volta alla nostra osservazione con un quadro clinico di grave insufficienza renale acuta associata a crisi ipertensiva, grave anemia e polmonite lobare superiore sinistra.

### Primo ricovero

Il paziente viene trasferito presso il nostro reparto con un quadro di insufficienza renale acuta ingravescente (Creatininemia = 7,96 mg/dl; Azotemia = 231 mg/dl) associata a pancitopenia (HB 7.0 g/dl; GB 3630/mcL; PLT 84000/mcL) ed a segni di ematuria e proteinuria all'esame estemporaneo delle urine. Alla TAC Torace ed Addome senza mdc si rilevava la presenza di un ispessimento interstiziale peribroncovasale, prevalente al lobo superiore sx a cui si associava una iperdensità a vetro smerigliato e versamento pleurico bilaterale; i reni erano morfologicamente nei limiti della norma e non si rilevavano dilatazioni delle vie urinarie. L'anamnesi patologica remota era positiva solo per lieve anemia, la cui etiopatogenesi non era mai stata indagata; il paziente riferiva che nel corso dell'ultima settimana aveva presentato ematuria associata a cefalea, nausea, vomito ed intensa astenia.

Nel tentativo di definire l'eziopatogenesi dell'insufficienza renale, furono effettuati esami immunologici quali C-ANCA, P-ANCA, ANA, Anti-DNA, ENA profile che dettero tutti esito negativo mentre il dosaggio dei fattori C3 e C4 del complemento evidenziavano un consumo della componente C3 (0,55 gr/L).

In seconda giornata, in virtù dell'ulteriore peggioramento degli indici di funzionalità renale (Creatininemia = 9,47 mg/dl; Azotemia = 240 mg/dl), si sottopose il paziente a trattamento emodialitico sostitutivo. Al fine di individuare la causa della grave anemia, si richiese il riscontro del sangue occulto fecale (SOF) su tre campioni che risultò negativo nonché si sottopose il paziente ad EGDS che risultò nei limiti della norma; si eseguirono inoltre Test di Coombs diretto ed indiretto anch'essi negativi, mentre l'aptoglobina risultava lievemente ridotta e l'LDH lievemente aumentata.

Ci si orientò così su una microangiopatia trombotica e, dopo aver escluso che potesse trattarsi una porpora trombotica trombocitopenica previo dosaggio dell'ADAMTS13 Ag (che risultava ridotto) e della Attività della ADAMTS13 (nella norma 77%), si ebbe il sospetto clinico che potesse trattarsi di una Sindrome Uremico Emolitica atipica.

Fu così sottoposto a trattamenti plasmferetici per tre giorni, ottenendo una parziale remissione dell'insufficienza renale dopodiché fu trasferito presso altra struttura al fine di effettuare una biopsia renale.

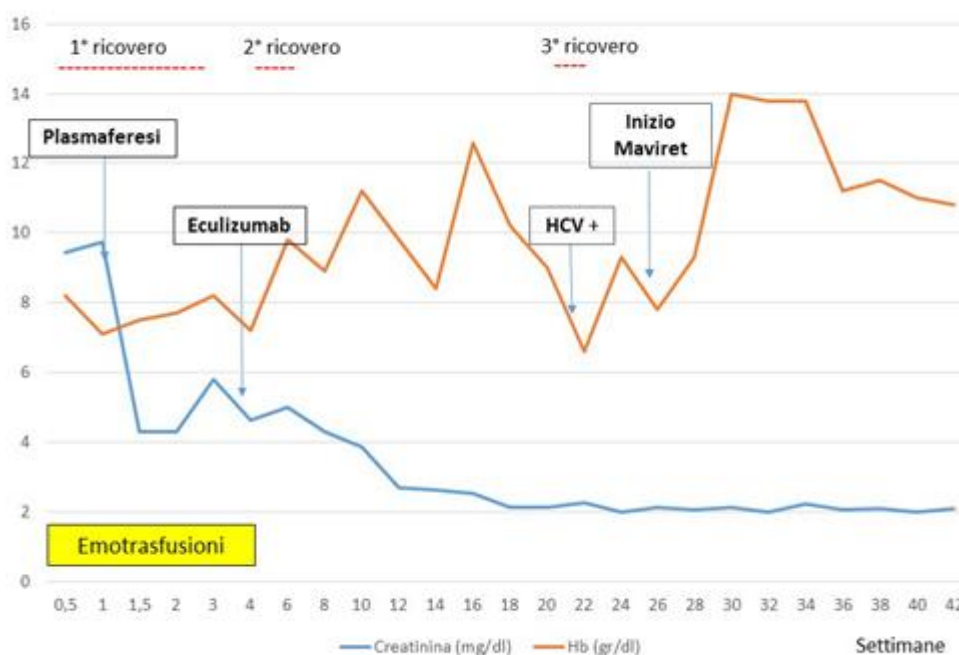
Nel corso del primo ricovero, le ripetute e gravi anemizzazioni richiesero plurime emotrasfusioni di emazie concentrate.

### Secondo ricovero

Il paziente ritorna alla nostra osservazione dopo aver eseguito biopsia renale che evidenziava la presenza, sull'unico frustolo prelevato e contenente otto glomeruli, di segni compatibili con microangiopatia trombotica. In particolare, all'esame strutturale si rilevavano su due glomeruli la presenza di "lumi pervi, membrane basali libere da depositi e di spessore segmentale aumentato per espansione della lamina rara interna; tale espansione si associa a presenza di materiale amorfo-granulare; collasso di anse capillari con ripiegamento marcato della membrana basale; endotelio con perdita di fenestrazione e distacco della membrana basale; nulla di importante a

carico del mesangio; assenti depositi granulari elettrodenso; presente materiale marcatamente elettrodenso riferibile a fibrina o frammentazione di eritrociti; fusione dei pedicelli dei podociti che mostrano anche aspetti di microvillarizzazione”. Agli esami ematochimici su rilevava una Creatininemia = 5,48 mg/dl; Azotemia = 225 mg/dl; Hb = 8,6 gr/dl; WBC= 2750 /mmc; PLT= 102000.

Si iniziarono cicli di trattamento con Eculizumab alla dose di 900 mg/settimana per le prime quattro settimane e, dalla quinta settimana, alla dose di 1200 mg/14 giorni. Nel corso dei giorni si evidenziò un ulteriore recupero della funzionalità renale ed una riduzione della necessità di ricorso alle emotrasfusioni. Venne dimesso in sedicesima giornata con una Creatininemia = 3,87 mg/dl.



**Figura 1: Variazioni della creatininemia e dell'emoglobina (Hb) nel corso di un follow up di 42 settimane. Viene inoltre rappresentata la tempistica dei ricoveri e dei principali interventi**

### Terzo ricovero

Circa cinque mesi dopo il primo ricovero, quattro dopo l'inizio della terapia con Eculizumab, il paziente riferiva la comparsa di intensa cefalea associata a facile affaticabilità ed a palpitazioni. Su consiglio del medico di Medicina Generale aveva eseguito esami di controllo che avevano evidenziato una grave anemia (Hb = 6,6 gr/dl) associata a movimento delle transaminasi (AST = 159 UI/L, ALT = 254 UI/L); indici di funzionalità renale stabili con Creatininemia = 2,2 mg/dl; veniva così nuovamente indirizzato alla nostra attenzione e ricoverato presso il nostro Reparto.

All'ingresso, oltre alla grave anemia per la quale furono trasfuse due sacche di emazie concentrate, si rilevava una grave leucopenia (WBC = 1400 c/mcL con Neutrofili = 650/mcL) ed una piastrinopenia (PLT = 54000/mcL), motivo per il quale fu intrapresa terapia con granulokine per tre giorni e nel contempo, vista la stabilità degli indici di funzionalità renale (Creatininemia = 2,2 mg/dl), furono ricercate cause terze di possibile blocco della produzione midollare. Si richiesero così markers per infezione da CMV, Parvovirus, Herpes Virus e Virus dell'epatite, con riscontro di positività agli anti HCV (paziente politrasfuso).

La ricerca Quali-Quantitativa dell'HCV riscontrò una discreta carica virale (HCV RNA real time PCR Abbott: 2.255.652 UI/ml) di HCV RNA genotipo: 2a/2c.

Per la potenziale interazione dell'Eculizumab con i meccanismi biologici atti alla difesa dell'ospite contro l'infezione da HCV, si decise di sospendere il trattamento con lo stesso; si eseguì consulenza infettivologica che dichiarò possibile il trattamento con i nuovi farmaci antivirali, ipotizzando che il contagio si potesse esser realizzato circa sei mesi prima; si consigliò pertanto l'esecuzione di un Fibroscan.

Una settimana dopo, il paziente fu sottoposto ad esame ecografico con Fibroscan che refertava: "Fegato di volume ancora conservato e ad ecostruttura lievemente disomogenea. Non si evidenziano lesioni focali. La glissoniana è lineare e continua come di norma, in tutti i segmenti. All'elastografia shear wave, il valore medio di stiffness del parenchima è di 18.0 kPa. Tale valore elevato (che corrisponde ad un grado di fibrosi F4) nel caso specifico è con maggior verosimiglianza espressione di flogosi nella fase subacuta più che di fibrosi, non essendo rilevabili deformazioni nodulari sulla parete dei vasi intraepatici o sulla glissoniana (solo nel VI° segmento si rileva un accenno di pattern micro nodulare). Normali le strutture vascolari intraepatiche e la vena porta. Colecisti contratta. Normali le vie biliari intra ed extraepatiche. Pancreas non esplorabile per il meteorismo. Milza notevolmente aumentata di volume (Diametro longitudinale di circa 20 cm, ma ad ecostruttura omogenea e con stiffness aumentata (valore medio = 32 kPa). Reni in sede, normali per volume ed ecostruttura, con corticale normalmente rappresentata. Bilateralmente non si evidenziano immagini da calcoli o da dilatazioni delle vie urinarie".

Qualche giorno dopo, si iniziò terapia con Maviret 100/40 mg (100 mg di Glecaprevir e 40 mg di Pibrentasvir) 3 cp/die da protrarre per tre mesi ma già dopo il primo mese di terapia, l'HCV RNA non era rilevabile ed i livelli di transaminasi erano rientrati nei limiti della norma.

I valori di funzionalità renale nel corso del primo mese di terapia antivirale rimasero stabili e solo dopo questo periodo, fu ripreso il trattamento con Eculizumab alla dose di 1200 mg diluiti in una soluzione fisiologica da 250 ml ogni due settimane.

In questo periodo, giunsero i risultati dello studio di genetica molecolare sui campioni di sangue inviati prima dell'effettuazione della plasmateresi che identificarono una variante c.136C>T in eterozigosi nel gene CFHR5 ed aplotipi a rischio in eterozigosi sul gene MCP e CFH.

Infine, si inviò una informativa dell'accaduto alla Direzione Sanitaria ed al Centro Trasfusionale al fine di eseguire uno screening per la ricerca dell'HCV sui donatori delle sacche di sangue trasfuse.

## Discussione

Il sistema del complemento è uno dei principali meccanismi effettori dell'immunità umorale oltre che un importante mediatore della risposta innata. Il suo nome deriva dagli esperimenti che furono condotti a partire dal 1894 dal Dottor Jules Bordet, presso l'Istituto Pasteur di Parigi, nei quali si dimostrava che se si incubavano, a temperatura fisiologica, dei batteri con del siero contenente anticorpi specifici, i batteri venivano lisati; al contrario se il siero veniva riscaldato ad una temperatura superiore ai 56°C prima che venissero aggiunti i batteri, esso perdeva la propria capacità litica. La perdita di tale capacità non poteva dipendere dalla denaturazione degli anticorpi (termostabili) ma doveva esser legata alla presenza nel siero di un'altra componente, termolabile, che "complementava" l'azione litica degli anticorpi. Oggi sappiamo che tale componente, definita Complemento, è costituita da numerose proteine solubili e di membrana, che interagiscono tra loro e con altre componenti del sistema immunitario in maniera strettamente regolata, generando

proteine funzionali all'eliminazione dei microrganismi. Il Complemento presenta tre vie di attivazione: la via classica, la via della Lectina e la via alternativa. Quest'ultima viene attivata dal legame del C3b alla superficie dei microrganismi o ad anticorpi ad essa associati. Il C3b interagisce a sua volta con il Fattore B, generando la C3bBb che viene identificata come la C3 Convertasi della via alternativa. La C3 convertasi agirà amplificando il clivaggio del fattore C3, contribuendo alla formazione della C5 Convertasi (C3bBbC3b) che, a sua volta, innescherà le tappe successive del processo di attivazione del Complemento che, comuni alle tre vie, porteranno alla formazione del complesso MAC (Complesso di adesione alla Membrana) ed alla lisi del microrganismo. Tale sistema è finemente regolato per cui, se in condizioni normali il C3b si depositasse sulle cellule dell'ospite, quali ad esempio le cellule endoteliali, esso verrebbe immediatamente inattivato da fattori regolatori quali il Fattore H, Il Fattore I, il cofattore MCP (CD46), il DAF o la Protectina (CD59). Una mutazione genetica di uno solo di questi fattori regolatori o la formazione di auto anticorpi contro di essi o contro la C3 convertasi (C3Nephrin Factor) causerà l'attivazione incontrollata della via alternativa del complemento con conseguenti danni per l'ospite [2,3]. Questo è quello che accade nella aHUS, nella quale le cellule endoteliali diventano bersaglio della risposta immunitaria mediata dalla continua deposizione del C3b sulla loro superficie. Ciò comporterà la lisi delle cellule endoteliali, il loro distacco dalla membrana basale, la successiva attivazione piastrinica con formazione di trombi endoluminari che ridurranno ulteriormente il calibro delle arteriole e dei capillari [3,4]. Si svilupperà così l'anemia emolitica microangiopatica, indotta dal trauma che le emazie subiranno nel passaggio nelle arteriole e nei capillari così distorti (Anemia emolitica – Coombs negativa) nonché la piastrinopenia (da consumo). L'Eculizumab è un anticorpo monoclonale IgG umanizzato in grado di legarsi al Fattore C5 del complemento impedendone la scissione nei due frammenti C5a e C5b, rendendo così impossibile la formazione del complesso MAC. In virtù di tale meccanismo di azione, tutte e tre le vie di attivazione del complemento saranno bloccate ed i pazienti in trattamento con Eculizumab saranno così più suscettibili alle infezioni opportunistiche, in particolare dovute a Neisseria e batteri capsulati. Ma il sistema del complemento svolge un'azione fondamentale anche nel corso delle infezioni virali tanto che l'evoluzione verso la guarigione o la cronicizzazione dell'infezione acuta dipende dalla capacità di interazione di tale sistema con l'immunità adattativa dell'ospite [5, 6, 11].

In generale, la cooperazione tra l'immunità innata e l'adattativa consente ai mammiferi di avere una efficace protezione nei confronti dei patogeni ed allo stesso tempo di limitare i danni da essi causati.

La risposta immunitaria innata agisce immediatamente dopo l'avvenuta infezione, attraverso la produzione di citochine infiammatorie e mediando la presentazione dell'antigene alle cellule T e B; è così in grado di neutralizzare direttamente l'infezione, di scatenare una risposta infiammatoria, di opsonizzare i patogeni e di modulare la risposta adattativa, grazie all'interazione tra la propria componente cellulare (Monociti, Cellule Dendritiche, Piastrine, Cellule Natural Killer e cellule NKT) e le cellule dell'immunità adattativa (Linfociti T e B).

Le componenti cellulari dell'immunità innata sono in grado di riconoscere, attraverso specifici recettori definiti PRRs (Pattern Recognition Receptors), le proteine antigeniche definite PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) presenti sulla superficie del virus infettante o sulla superficie delle cellule infettate.

Dal canto suo, il sistema del complemento è in grado di riconoscere i patogeni sia direttamente che attraverso il legame al frammento cristallizzabile degli immunocomplessi (Cross-linked) ancorati alla superficie virale o alla membrana delle cellule infette. Il sistema del complemento può quindi

mediare la lisi diretta dell'envelope virale o della membrana delle cellule infettate dal virus, previo la formazione del complesso MAC e la conseguente lisi osmotica di queste ultime.

Gli epatociti sono i principali produttori delle componenti della cascata del Complemento, dei mannose-binding lectin (MBL) e delle L ed H-ficoline. Le MBL, le L ed H-ficoline attivate, si legheranno alle MBL associated Serin Proteasi (MASP 1 e MASP 2), dando il via alla cascata del Complemento attraverso la via della Lectina.

L'attivazione del Complemento a seguito di un'infezione virale può avvenire attraverso cinque meccanismi:

- Legame del C1q al frammento cristallizzabile di almeno due anticorpi (IgG o IgM) complessati ad antigeni presenti sulla superficie virale o delle cellule infette (epatociti). Tale legame medierà l'attivazione del C1r e del C1s che sono delle serin-proteasi in grado di clivare il C4 nelle subunità C4a (frammento più piccolo, rilasciato in fase fluida dove svolge un'azione proinfiammatoria) e C4b (frammento maggiore, in grado di legarsi alla superficie antigenica o all'anticorpo ad esso complessato). Il frammento C4b ha inoltre la capacità di legare la componente C2 del complemento e, grazie all'azione litica del C1s, scinderlo nei frammenti C2a e C2b. Il C2a si legherà covalentemente al C4b andando così a formare la C4bC2a che rappresenta la C3 Convertasi della via Classica.
- Legame diretto del C1q alla superficie virale, in assenza di immunoglobuline.
- Le Ficoline e le MBL si legheranno alle proteine glicosilate presenti sulla superficie del patogeno mediando così il reclutamento delle MBL associated Serin Proteasi (MASPs) che a loro volta cliveranno il C4 dando il via all'attivazione della via classica del Complemento.
- Deposizione spontanea del C3b sulle particelle virali. Il C3b ha multiple attività antivirali: ha una azione opsonizzante attraverso il reclutamento delle cellule presentanti l'antigene sulla superficie virale; in associazione alla C4bC2a (C3 convertasi della via classica) o alla C3bBb (C3 convertasi della via alternativa) formerà la C5 Convertasi.
- Legame del C1q alle pentraxina 3 presenti sulla superficie virale o alle HBD (Human B Defensine) inserite nella membrana delle cellule infettate dell'ospite.

Diversi fattori saranno in grado di prevenire l'attacco al self. Il fattore H è uno dei principali regolatori del sistema: esso agisce da cofattore al C3bBb e, legandosi ai glicosaminoglicani presenti sulla superficie cellulare dell'ospite, inibisce l'azione della C3 convertasi. La deposizione delle componenti del complemento sulle cellule dell'ospite è inoltre inibita dall'espressione della proteina CD55 (Decay Accelerating Factor) e del CD59 (Protectina) che, rispettivamente, inibiscono la deposizione del C3bBb e del complesso di attacco alla membrana (complesso MAC). Inoltre, la proteina MCP (CD46) presente sulla superficie dell'ospite, funge da cofattore per il Fattore I, che a sua volta inattiva il C3b ed il C4b [2].

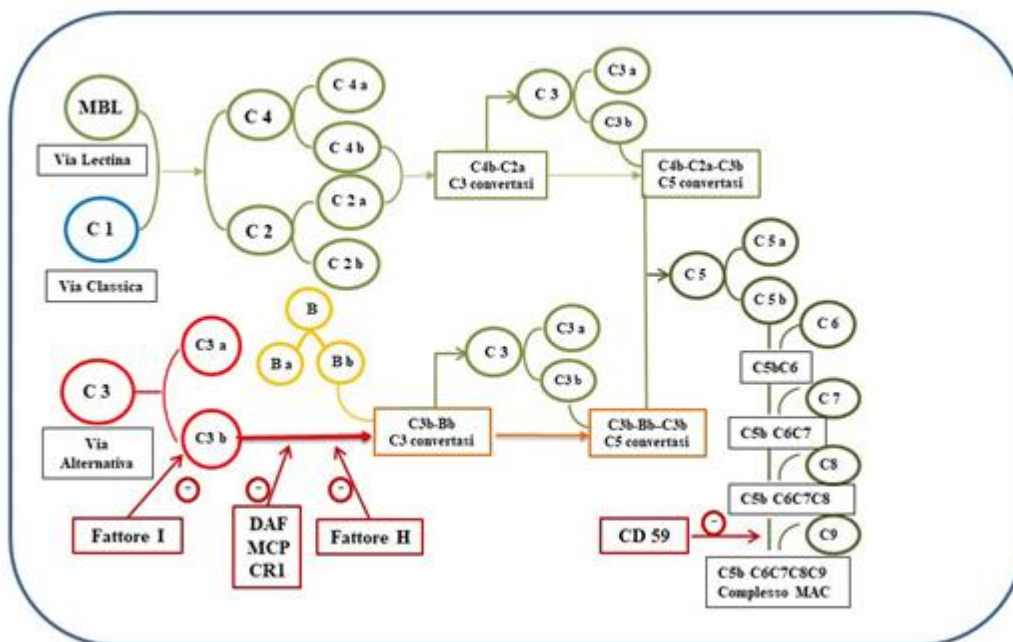


Figura 2: Schema di attivazione delle tre vie del complemento con relativi meccanismi di regolazione

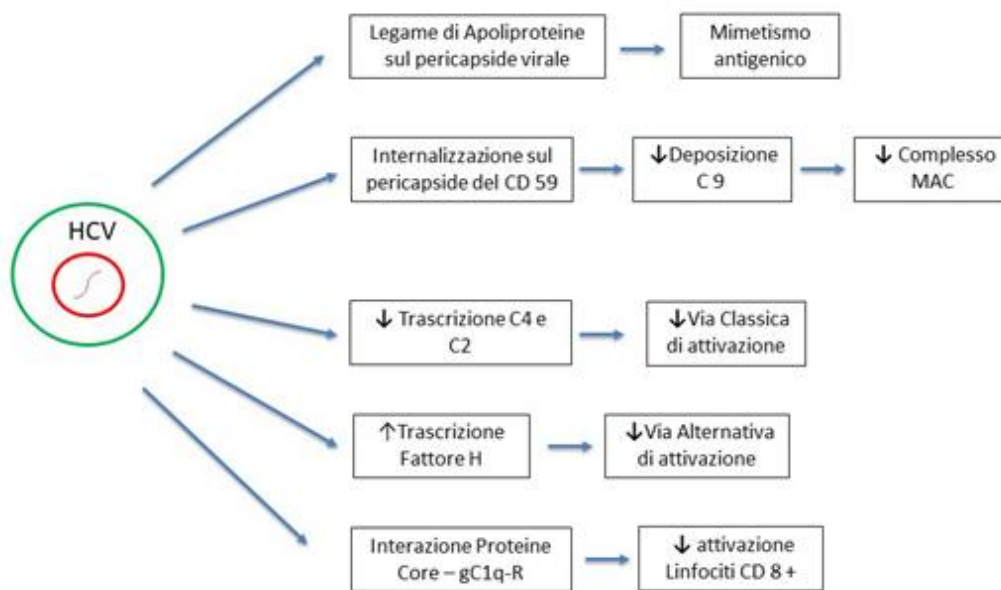


Figura 3: Meccanismi di escape dell'HCV dalla risposta immunitaria innata

Il virus dell'epatite C utilizza una serie di meccanismi per evadere le difese dell'ospite. Il virione dell'HCV, grazie alla codifica di specifiche glicoproteine, circola nel sangue legato a lipoproteine quali le Apolipoproteine E, C1 e B; tale legame rende il virus meno riconoscibile dal sistema immunitario. È stato inoltre dimostrato che l'HCV è in grado di internalizzare nel proprio pericapside il CD 59 [14], impedendo così la formazione del complesso MAC (C5-9) sulla superficie del virione; le proteine del core e la proteina NS5a del virus sono in grado di inibire la trascrizione del C4 nonché l'HCV è in grado di ridurre l'espressione dell'RNA messaggero del C2 e di aumentare la trascrizione del Fattore

H [7,8]. Inoltre, l'interazione delle proteine del core con il gC1q-R sopprime l'attivazione delle cellule T CD8 + [13], deputate al riconoscimento delle cellule epatiche infette ed alla loro distruzione.

Nel corso delle prime 2-5 settimane dall'infezione, la risposta immunitaria sarà legata all'attivazione del complemento e di linfociti T (2-5 settimane) specifici mentre la produzione degli anticorpi Anti-HCV si avrà solo dopo 6-8 settimane [6,12].

Il rilievo di cellule T CD8+ citotossiche specifiche per i multipli epitopi dell'HCV, presenti nel sangue e nel fegato della persona infettata, avviene tra l'ottava e la dodicesima settimana ed è proprio dall'entità della risposta che tali cellule saranno in grado di mettere in atto e dalla quantità di interferone gamma prodotto, che si potrà ottenere la risoluzione spontanea o meno dell'infezione. In questa fase sarà possibile verificare variazioni nelle concentrazioni dell'HCV RNA e delle ALT. Circa il 20 % delle infezioni acute da HCV sono "self limiting" grazie a tale risposta; nel restante 80%, l'infezione cronicizza.

La nostra scelta di interrompere il trattamento con Eculizumab è stata dettata dalla consapevolezza che il prosieguo della terapia avrebbe potuto ulteriormente compromettere la naturale capacità di risposta del paziente, in una condizione nella quale lo stesso virus tentava di indebolire l'efficacia della risposta immunitaria innata. Solo dopo otto settimane, ovvero un mese dopo l'inizio della terapia con antivirali diretti, fu ripreso il trattamento con Eculizumab; nel corso di queste otto settimane non si osservò mai un peggioramento degli indici di funzionalità renale.

In conclusione, potremmo consigliare, in pazienti immunocompromessi quali quelli affetti da aHUS in trattamento con Eculizumab, che nel corso della loro storia clinica abbiano ricevuto molteplici emotrasfusioni, di considerare cause terze di anemizzazione. Nel nostro caso, una trasfusione di emazie concentrate, prelevata da un donatore che doveva vivere nel periodo finestra dell'infezione da HCV ha verosimilmente causato il contagio del nostro paziente e lo sviluppo di una epatite acuta. Considerare inoltre che il test immunoenzimatico per il rilievo degli Anti-HCV potrebbe esser negativo nelle primissime settimane di una infezione acuta e nei pazienti immunocompromessi, motivo per il quale sarebbe utile ripetere i markers virali per l'HBV e l'HCV a distanza di circa tre mesi dall'esecuzione delle emotrasfusioni e, nei pazienti immunocompromessi, eseguire il dosaggio dell'HCV RNA quantitativo.



## BIBLIOGRAFIA

---

1. Nester C, Barbour Santiago Rodriquez de Cordoba T, et al. Atypical aHUS: state of art. *Molecular Immunology* 2015; 67:31-43.
2. Noris M, Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. *Seminars in Nephrology* 2013; 33(6):479-492.
3. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Reviews* 2017; 31(4):213-223. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.003>
4. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361(17):1676-1687.
5. Tarr AW, Urbanowicz RA, Ball JK. The role of Humoral Innate Immunity in Hepatitis C Virus infections. *Viruses* 2012; 4:1-27. <https://doi.org/10.3390/v4010001>
6. Cashman SB, Marsden BD, Dustin LB. The Humoral immune response to HCV: understanding in key to vaccine development. *Frontiers in Immunology* 2014. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00550>
7. Mazumdar B, Kim H, Meyer K, et al. Hepatitis C Virus Proteins inhibit C3 Complement Production. *Journal of Virology* 2012; 86(4):2221-2228.
8. Kim H, Meyer K, Di Bisceglie AM, Ray R. Inhibition of C3 Convertase activity by Hepatitis C Virus as Additional Lesion in Regulation of Complement Components. *Plos ONE* 2014; 9(7):e101422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101422>
9. Mason CP, Tarr AW. Human Lectins and their roles in Viral infections. *Molecules* 2015; 20:2229-2271.
10. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2018; 69(2):461-511.
11. Larrubia JR, Megha EM-C, Lokhande U, García-Garzón S, et al. Adaptive immune response during hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20(13):3418-3430.
12. Janiak M, Caraballo Cortes K, Demkow U, Radkowski M. Spontaneous Elimination of Hepatitis C Virus Infection. *Neuroscience and respiration* 2017; 36:45-54.
13. Kittlesen DJ, Braciale TJ, Hahn YS. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T-lymphocyte proliferation. *J Clin Invest* 2000; 106(10):1239-1249.
14. Amet T, Ghabril M, Chalasani N, Byrd D, et al. CD59 Incorporation Protects Hepatitis C Virus Against Complement-Mediated Destruction. *Hepatology* 2012; 55(2):354-363.
15. Ferreira AR, Ramos B, Nunes A, Ribeiro D. Hepatitis C Virus: Evading the intracellular Innate Immunity. *J Clin Med* 2020; 9:790.