

INFECȚIA CU VHC – O BOALĂ SISTEMICĂ

Hepatitis C virus infection – a systemic disease

Drd. Angelica Nour, Prof. Dr. Petre Iacob Calistru

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“

REZUMAT

În infecția cronică cu virusul hepatitic C (VHC) sunt descrise tot mai multe afectări organice diverse, cunoscute ca manifestări extrahepatice. Se conturează ideea unui mecanism patogenetic comun și a încadrării infecției cronice cu VHC în categoria bolilor sistemice cu afectare multiorganică. Articolul de față trece în revistă polimorfismul afectării extrahepatice din infecția cronică cu VHC și enunță anumite ipoteze patogenice comune implicate în apariția acestora.

Key words: virus hepatitic C, inflamație cronică, disfuncție endotelială, manifestări extrahepatice, boală sistemică

ABSTRACT

There are a lot of various organic manifestations in chronic hepatitis C virus (HCV) infection, known as extrahepatic manifestations. A similar pathogenic mechanism appears to be involved, leading to the current belief that chronic HCV infection could be considered a systemic disease with multiorgan manifestations. This article reviews the multiple extrahepatic conditions encountered in chronic HCV infection and hypothesizes some common pathogenic pathways.

Key words: hepatitis virus C, chronic inflammation, endothelial dysfunction, extrahepatic manifestations, systemic disease

INTRODUCERE

Virusul hepatitic C (VHC), unul dintre cele mai răspândite și studiate virusuri în lume, este cea mai frecventă cauză a bolii progresive de ficat, generând ciroză și hepatocarcinom, constituind, în prezent, principala indicație de transplant hepatic.

Numeroase studii clinice, epidemiologice și anatomopatologice au arătat că VHC este implicat într-o patologie mult mai extinsă decât afectarea hepatică, sugerând ipoteza unei boli sistemice. Patogenia determinărilor extrahepatice nu este pe deplin elucidată, fiind posibil implicate mecanisme directe, citopatice și indirecte, mediate imun și/sau citochimic.

Afectarea vasculară prin mecanism inflamator, generator de disfuncție endotelială, pare a avea un rol important în apariția afectărilor multiorgan, cu

implicații majore în creșterea morbidității și mortalității în infecția cu VHC.

DATE EPIDEMIOLOGICE

Infecția cu VHC este o boală cu impact global semnificativ. Organizația Mondială a Sănătății estimează că 3% din populația lumii (170 de milioane) este infectată cu VHC și anual apar 3-4 milioane de cazuri noi (1). Se estimează că în Europa există 2-5 milioane de persoane VHC- pozitive. În România, statisticile arată existența a aproximativ 1 milion de persoane (4,5% din populație) infectate cu VHC, 80% evoluând ca hepatite cronice.

Infecția cu VHC are o progresie lentă, putând fi inaparentă clinic multă vreme, iar stadiile finale ale bolii cronice de ficat (ciroză și hepatocarcinom) apar după o perioadă de 20-30 de ani de evoluție (2).

Adresă de corespondență:

Dr. Angelica Nour, Fundația „Victor Babeș“, Șos Mihai Bravu Nr. 283, Sector 3, București
e-mail: nourangelica@yahoo.com

PARTICULARITĂȚILE VHC

1. Profilul imun al VHC

Se știe că VHC se replică nu numai la nivelul ficatului, dar și extrahepatic, în special în celulele mononucleare din sângele periferic. Țesutul limfoid poate reprezenta un rezervor viral, contribuind semnificativ la persistența virusului în organism. Această caracteristică biologică poate explica apariția unei constelații de afecțiuni atât imune, cât și limfoproliferative la pacienții infectați cu VHC, la nivelul altor structuri și organe. Identificarea recentă a proteinei de înveliș a virusului C – proteina E2, capabilă de legarea atât a moleculelor CD18, dar și a hepatocitelor și limfocitelor B – poate ajuta la clarificarea patogenezei afecțiunilor asociate infecției cu VHC, autoimune și limfoproliferative. Există o ipoteză conform căreia interacțiunea dintre VHC-E2 și CD18 poate crește reactivitatea limfocitelor B, o posibilă consecință fiind recombinarea moleculelor bcl-2. Această protooncogenă bcl-2 este capabilă să inhibe apoptoza, conducând la multiplicarea necontrolată a celulelor. Anomalia bcl-2 poate astfel explica, cel puțin în parte, expansiunea limfocitelor B și producția considerabilă de autoanticorpi prezenți la majoritatea pacienților infectați cu VHC (factor reumatoid, complexe imune crio-precipitabile). Alte mecanisme, ca de exemplu mimetismul molecular, pot fi implicate, de asemenea, în activarea limfocitelor B, care, datorită alterării apoptozei, pot expune aceste celule la

alte aberații genetice și la apariția de limfoame maligne. Se poate spune că există un sindrom overlap clinico-serologic printre manifestările extrahepatice din infecția cu VHC, iar sindromul crioglobulinemic reprezintă o răscruce între aceste afecțiuni neoplazice și autoimune. VHC este un stimul cronic pentru sistemul imun, de aceea terapiile de eradicare virală se impun logic și imperios.

2. Profilul metabolic al VHC

Infecția cu VHC are un profil metabolic distinct, asociind: insulinorezistența (IR), steatoza hepatică și hipocolesterolemia, conturând astfel un sindrom dismetabolic particular. IR poate duce la apariția diabetului zaharat tip 2, fibrozei hepatice și poate altera răspunsul terapeutic la terapia antivirală.

MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE

Pacienții VHC pozitivi pot dezvolta un număr mare de manifestări extrahepatice (MEH) variate. În cursul evoluției bolii, 40-76% dintre pacienți prezintă cel puțin o MEH (8). Patogenia MEH nu este deplin elucidată, dar majoritatea studiilor sugerează că prezența crioglobulinemiei mixte (CM), limfotropismul virusului, mimetismul molecular și fenomenele autoimune non-CM sunt principalii factori implicați (9). Conform studiilor epidemiologice și patogenice, MEH din hepatita C se clasifică în 4 categorii (6) (Figura 1):

- Asocieri bazate pe prevalența epidemiologică evidentă și mecanisme patogenice clare

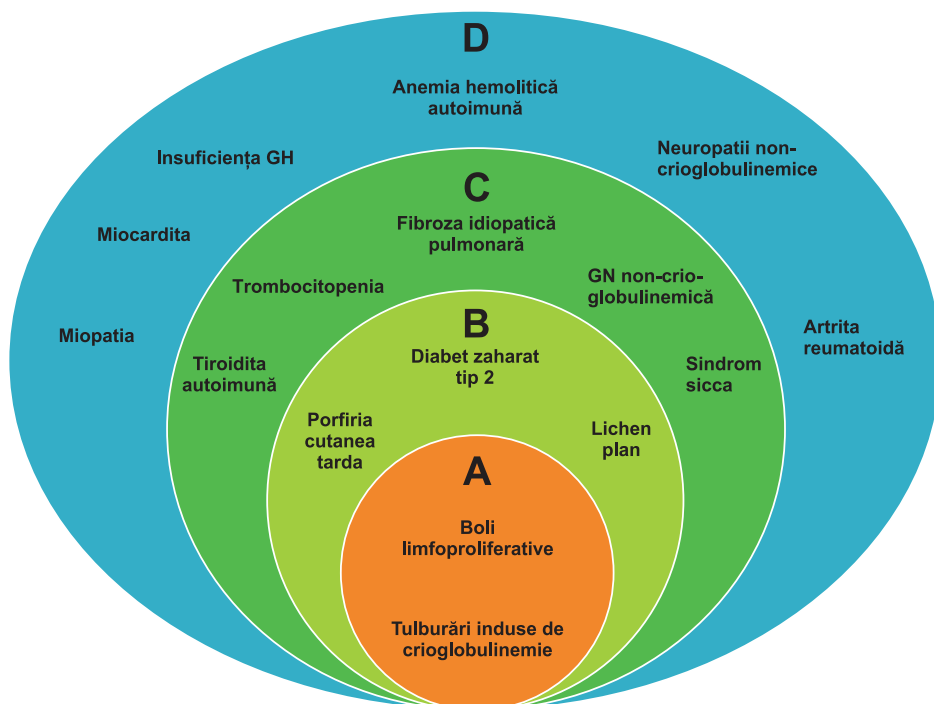


Figura 1. Manifestări extrahepatice în hepatita cronică cu VHC (modificată după Zignego 2007) (6)

- Afecțiuni pentru care există date substanțiale ce arată prevalența crescută a infecției cu VHC față de subiecții control, dar în care mecanismul patogenic nu este bine definit
- Sindroame ce necesită caracterizare mai detaliată (infecție cu VHC și/sau cauze concomitente)
- Observații anecdotice.

Analizând multitudinea manifestărilor organice extrahepatice din infecția cronică cu VHC publicate în literatura de specialitate, se poate contura ideea de **boală sistemică** ce poate include:

Manifestări cutanate:

- purpură
- porfirie cutanată
- lichen plan
- prurit
- vasculită cutanată necrozantă

Manifestări vasculare:

- vasculită vase mici (crioglobulinemică/leucocitoclastică)
- poliarterită nodoasă
- ateroscleroză

Manifestări endocrine:

- disfuncție tiroidiană
- autoanticorpi tiroidieni
- tiroidită Hashimoto
- rezistență la insulină/diabet zaharat
- insuficiența hormonului de creștere (GH) hipofizar
- disfuncție erectilă

Manifestări renale:

- glomerulonefrită proliferativă membranoasă
- glomerulonefrită rapid progresivă
- nefropatie membranoasă

Manifestări hematologice:

- trombocitopenie
- anemie hemolitică autoimună (AHAI)
- crioglobulinemie mixtă esențială (tip II și III)
- anticorpi antifosfolipidici
- boli limfoproliferative – limfom nonH cu celule B

Manifestări pulmonare:

- fibroză pulmonară
- hipertensiune pulmonară

Manifestări digestive: sindrom Sjogren (sicca)

Manifestări cardiace:

- miocardită
- cardiomiopatie hipertrofică/dilatativă/aritmogenă

Manifestări oculare: ulceratii corneene

Manifestări osteoarticulare:

- artralгии
- poliartrită/factor reumatoid +
- sindrom CREST

Manifestări musculare:

- miopatie
- miastenienă/oboseală

Manifestări neurologice:

- neuropatie periferică
- mononevrită multiplă
- mononeuropatie

Manifestări ORL:

- leucoplazie
- hipoacuzie neurosenzorială.

Patogenia MEH nu este deplin elucidată, dar afectarea multiorganică/sistemică pare să aibă un numitor comun, și anume vasculita crioglobulinemică și/sau disfuncția endotelială indusă și întreținută de inflamația cronică.

Aceasta reprezintă o provocare de maximă importanță în optimizarea managementului clinicoterapeutic al pacienților infectați cronic cu VHC.

1. Crioglobulinemia mixtă

Crioglobulinemia indică prezența în ser a unor imunoglobuline anormale, particulare prin caracterul lor termolabil: precipită la temperaturi sub 37°C și se redizolvă la temperaturi mai mari. Sunt secretate de limfocitele B, sub influența unor stimuli specifici (infecția cu VHC).

Crioglobulinemia mixtă (CM) este cea mai cunoscută și studiată MEH din hepatita cronică C, întâlnindu-se, conform studiilor, la 19-50% dintre pacienții cu infecție VHC (10). În infecția cronică cu VHC este frecventă crioglobulinemia mixtă de tipul II (Ig G + Ig M) și tipul III (Ig M + FR). Crioglobulinemia este probabil subdiagnosticată din cauza dificultăților tehnice de dozare (termolabilitate) și a simptomatologiei reduse.

O mică parte dintre pacienți sunt simptomatici (sub 15%), majoritatea fiind asimptomatici și pot deveni ocazional simptomatici pe parcursul evoluției bolii. Manifestările clinice sunt expresia vasculitei sistemice, localizată la nivelul vaselor mici și mijlocii, secundară depunerii de complexe imune (crioglobuline + complement) în pereții vaselor, antrenând o serie de fenomene inflamatorii și reologice.

Simptomele cele mai întâlnite sunt: oboseală, artralгии, purpură palpabilă la nivelul membrelor inferioare. Formele severe asociază sindrom Raynaud, neuropatie periferică, sindrom sicca, glomerulonefrită membrano-proliferativă, febră, afectare pulmonară. Diagnosticul CM se bazează pe criteriile serologice (prezența CG mixte, scăderea complementului C4, prezența FR) și clinice (purpură, glomerulonefrită, neuropatie). Factorii favorizanți ai CM sunt:

sexul masculin, vârstă înaintată, consumul de alcool, steatoza și fibroza hepatică.

După o perioadă lungă de timp, CM tip II poate evolua în 8-10% dintre cazuri spre limfom non-Hodgkinian cu celule B (9).

Pentru vasculita crioglobulinemică tip II asociată infecției cu VHC, tratamentul antiviral reprezentat de combinația PEG-If α plus ribavirină constituie terapia standard actuală (8). Cu toate acestea, există controverse cu privire la eficiența tratamentului antiviral, raportându-se cazuri de persistență a vasculitei, chiar și după un tratament antiviral de succes. S-au propus noi terapii cu **rituximab**, un anticorp monoclonal umanizat contra antigenului specific CD-20 al celulelor B la pacienții rezistenți la terapia cu interferon, cu rezultate promițătoare (11). Administrarea asociată de rituximab cu PEG-IFN și ribavirina în cazurile cu vasculită MC pare să fie strategia terapeutică optimă, producând ameliorarea simptomatologiei și eradicarea completă a VHC (12). În vasculitele severe din MC rezistente la rituximab sau în manifestările acute sunt indicate cicluri de plasmafereză plus corticosteroizi și/sau imunosupresoare (ciclofosamidă) (13).

În cazul afectării multiorgan, tratamentul antiviral poate fi limitat de gradul afectării renale, efecte adverse și contraindicații.

2. Afectarea renală

VHC a fost izolat din glomerulii renali și structurile tubulare (7), iar prezența infecției cu VHC la pacienții diagnosticați anterior cu boala cronică de rinichi grăbește evoluția spre stadii avansate de boală. Afectarea glomerulară a fost bine demonstrată în infecția cu VHC, fiind clasificată în trei tipuri: glomerulonefrită crioglobulinemică, glomerulonefrită membranoproliferativă (GNMP) și nefropatie membranoasă (40), toate având ca substrat afectarea vasculară.

La momentul diagnosticării crioglobulinemiei mixte, 20% dintre pacienți au afectare renală, urmând ca, pe măsura evoluției bolii, procentul afectării renale să ajungă la 60% (14).

Manifestările clinice ale afectării renale includ: hematurie, proteinurie de grade variabile (de la microalbuminurie la proteinurie de rang nefrotic >3g/24 de ore), edeme și insuficiență renală progresivă. În stadiile tardive de afectare renală poate apărea și hipertensiunea arterială.

Leziunile histologice constau în îngroșarea membranei bazale glomerulare, proliferare celulară, infiltrare cu celule imune și trombi capilari, modificări induse de depunerea complexelor imune circulante. Demonstrarea prezenței VHC la nivelul acestor leziuni confirmă ipoteza etiopatogenică.

Infecția cronică cu VHC conferă un risc crescut de dezvoltare a bolii cronice de rinichi, independent de afectarea hepatică, confirmând ideea de boală sistemică. Infecția cu VHC este cea mai frecventă afectare hepatică la pacienții dializați. Un studiu efectuat în Statele Unite în 2007 a arătat că 6,7% dintre pacienții dializați au Ac antiVHC pozitivi, iar 20-30% dintre ei au ARN VHC pozitivi. Într-un alt studiu larg de cohortă efectuat pe 474.369 de subiecți în Statele Unite, s-a demonstrat că pacienții mai tineri de 70 de ani cu seropozitivitate HCV sunt la risc dublu de a dezvolta boala renală cronică avansată (endstage renal disease – ESRD), cu indicație de dializă sau transplant renal, față de indivizii seronegativi VHC. Considerată inițial o observație anecdotică, recent s-a confirmat că infecția cu VHC reprezintă un factor de risc independent pentru carcinomul renal, dublând incidența acestuia la vârste tinere (7). Aceste argumente susțin importanța screening-ului funcției renale (sumar de urină, creatinină) la pacienții cu infecție cronică cu VHC.

Afectarea renală este un factor de prognostic nefavorabil în infecția cu VHC. Tratamentul antiviral poate reduce proteinuria și îmbunătăți funcția renală în stadiile inițiale; stadiile avansate de afectare renală cronică sau afectarea renală acută impun evitarea tratamentului antiviral, recomandându-se corticoterapia, plasmafereza sau imunosupresoarele. Clearance-ul Ribavirinei este redus la pacienții cu afectare renală, putând determina efecte adverse importante prin efectul cumulativ al dozelor; de aceea, administrarea sa este contraindicată la un clearance al creatininei <50 ml/min.

3. Afectarea cardiovasculară în infecția cu VHC

Se discută despre posibila afectare cardiovasculară ca manifestare extrahepatică în infecția cronică cu VHC, date fiind asocierea frecvența și incidența în creștere a celor două entități.

Mortalitatea de cauză cardiovasculară deține în continuare primul loc în lume, iar creșterea exponențială a infecției cu VHC este o realitate a ultimilor ani, intercondiționarea celor două patologii fiind concluzia tot mai fermă a cercetărilor științifice recente. Afectarea vasculară periferică (vasculita crioglobulinemică) ar putea sta la baza afectării multiorganice din infecția cronică cu VHC.

Analizând datele publicate în literatura de specialitate, se generează câteva întrebări:

Există afectare cardiovasculară indusă de infecția cu VHC?

VHC afectează contractilității miocardice prin efect citopatic direct?

Progresia aterosclerozei vaselor mari este indusă/acelerată de infecția cu VHC?

Poate fi VHC încadrat în categoria virusurilor cardiotope? Paradoxul profilul dismetabolic indus de VHC, în pofida valorilor normale/reduce ale presiunii arteriale și colesterolemiei – de ce mortalitatea de cauză cardiovasculară este crescută la pacienții infectați cu VHC?

Asemănarea VHC cu HIV poate explica frecvența crescută a manifestărilor cardiovasculare?

Miocardopatii

Miocardul poate fi afectat în cursul mai multor infecții virale cunoscute (adeno- și enteroviroze: Cocksackievirus B), determinând miocardite acute sau cardiomiopatii cronice. Mai multe studii recente au încadrat și VHC în categoria virusurilor cardiotope, mecanismul patogenic fiind însă necunoscut. Au fost propuse mai multe teorii etiopatogenice:

- efect citopatic direct al VHC
- afectare autoimună declanșată de VHC – posibil având crioglobulinemia mixtă ca verigă intermediară mediată prin oxidul nitric (NO) eliberat în exces de citokinele inflamatorii antrenate de VHC, cu efect citotoxic direct și inotrop negativ (16,30).

Unii cercetători au sugerat că infecția cu VHC e frecvent asociată cu cardiomiopatia dilatativă și că VHC se replică în țesutul miocardic la pacienții cu miocardită (28). Un studiu recent a arătat că nivelul plasmatic al peptidului natriuretic cerebral (NT-proBNP), marker senzitiv de injurie miocardică, este crescut la pacienții cu infecție VHC (29).

Afectarea vasculară în infecția cu VHC

Activarea factorului nuclear NF-kB (sintetizat în mononucleare) determină creșterea sintezei de MMP-9 (metaloproteinază matriceală) și eliberarea de sCD40L din plachete, promotorii stresului oxidativ și inflamației vasculare, generatoare de disfuncție endotelială (19). Disfuncția endotelială promovează leziunile aterosclerotice.

VHC și ateroscleroza

Multe studii au descris ateroscleroza ca o boală inflamatorie a pereților vasculari afectați de o injurie (infecțioasă?) și nu o simplă acumulare subintimală de grăsimi.

Prima asociere între agenții infecțioși și ateroscleroză (ATC) a fost raportată în 1970. Unii agenți infecțioși pot promova un răspuns inflamator capabil să exacerbeze ATC, endotoxinele și IL-6 având potențial rol proinflamator.

Studii epidemiologice publicate de JAMA în 2003 au sugerat posibilul rol aterogenetic al infecției

cu *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, virus citomegalic, virus herpes simplex, câteva date sugerând și infecția cu **VHC și HIV** („virus induced atherosclerosis“). Niveluri crescute ale IL-6, cunoscut marker proinflamator, au fost decelate la pacienții cu infecție VHC. Infecțiile cronice, silențioase (VHC) par a determina o imunitate celulară particulară, o reactivitate macrofagică specifică, cu acumulare de grăsimi și formare de celule spumoase („foam cells“), inițiatori ai procesului ateromatozic.

Posibilul efect aterogenic al agenților infecțioși, mediat prin imunitate celulară, rămâne o provocare pentru cercetările viitoare, în speranța dezvoltării de strategii adiționale de prevenire și control al procesului aterosclerotic.

Reactanții de fază acută ai inflamației (IL-6, fibrinogenul, proteina C reactivă, trombocitele) sunt recunoscuți ca noi factori de risc pentru ateroscleroză (18). Leziunile ateromatoase conțin celule imune (mastocite, limfocite T, macrofage) care sunt activate și sintetizează citokinele inflamatorii. Se pare că oxidarea LDL acumulate în pereții vaselor poate iniția procesul inflamator vascular (21).

Limfocitele B, în special cele splenice, produc anticorpi împotriva fosforilcolinei, o moleculă prezentă în LDL oxidate, ce contribuie la eliminarea LDL oxidate (20). Afectarea limfocitelor B (descrisă în infecția cu VHC) poate împiedica eliminarea LDL oxidate, promovând astfel afectarea vasculară prin accelerarea aterosclerozei.

În prezent, ateroscleroza este considerată o boală inflamatorie și metabolică, influențată de factorii ereditari și de factorii din mediul de viață (infecția cu VHC). Ateroscleroza este principala cauză a bolilor cardiovasculare, iar acestea dețin în continuare primul loc în mortalitatea globală.

Inflamația joacă un rol determinant în toate etapele aterosclerozei, de la inițierea sa la apariția de complicații trombotice (22). Ea reprezintă veriga fiziopatologică ce leagă factorii de risc de generarea leziunilor aterosclerotice. Beneficiul pe termen scurt al administrării statinelor în doză maximă (studiul MIRACLE – atorvastatină 80 mg/zi în primele 24-96 de ore ale unui sindrom coronarian acut), se datorează efectelor antiinflamatorii, de stabilizare a plăcii de aterom și ameliorare a funcției endoteliale, în timp ce efectele reducerii nivelurilor de LDL-C sub aspectul încetinirii/regresiei aterosclerozei se manifestă după ani de tratament (24,25). Rezultatele recente ale studiului JUPITER (rosuvastatina 20 mg/zi reduce incidența evenimentelor cardiovasculare majore la subiecți aparent sănătoși cu LDL-C în limite normale <130 mg/dl, dar cu hs CRP >2 mg/L (27) susțin în plus aceste considerații.

Ateroscleroza este considerată în prezent drept o „atero-inflamație“ și privită ca punctul comun de progresie al unor comorbidități (factori de risc) diverse ce își exercită efectul nociv asupra endoteliului arterial. În consecință, tratamentul instituit precoce vizând componenta inflamatorie reprezintă o verigă importantă a măsurilor de încetinire a progresiei bolii spre complicațiile ischemice.

Inflamația și disfuncția endotelială

Inflamația peretelui vascular (vasculita) este factorul determinant al accelerării aterosclerozei, mecanismul patogenetic fiind reprezentat de disfuncția endotelială. Factorul trigger pare să fie hiperinsulinemia, numitorul comun al sindromului metabolic, diabetului zaharat și infecției cu VHC.

Hiperinsulinemia activează factorul nuclear-kB (NF-kB) la nivelul celulelor mononucleare (sediul stocării VHC) și determină sinteza și eliberarea citokinelor proinflamatoare: interleukina-1 β (IL-1 β), interleukina-6 (IL-6), factorul de necroză tumorală- α (TNF- α), moleculele de adeziune celulară (CAMs) și proteina chemoattractantă pentru monocite (MCP-1)(26). TNF- α este eliberat de către macrofage și induce sinteza hepatică a fibrinogenului, a proteinei C reactive și a amiloidului seric A. CRP determină activarea factorilor tisulari și a cascadei intrinseci a coagulării, realizând legătura între inflamație și tromboză. Disfuncția endotelială se caracterizează prin producere de oxid nitric (NO) și creșterea sintezei de endotelină-1 (ET-1), acompaniată de creșterea eliberării citokinelor proinflamatorii, cu afectare vasculară progresivă.

Majoritatea acestor molecule (citokine proinflamatorii) pot fi utilizate ca indicatori ai afectării vasculare și urmărite în timpul evoluției bolii, naturale sau în timpul intervențiilor terapeutice.

Markerii endoteliali cei mai investigați în studii clinice au fost: trombomodulina plasmatică (TM), factorul von Willebrand (vWF) și receptorul solubil endotelial al proterinei C reactive (sEPCP). Microalbuminuria este un indicator de afectare de organ, reflectând fidel disfuncția endotelială.

4. Afectarea endocrină

Prevalența afectării tiroidiene și prezența anticorpilor antitiroidieni este crescută la pacienții cu infecție cronică cu VHC. O hipotiroidie subclinică a fost demonstrată la 2-9% dintre pacienții cu hepatita cronică cu VHC, majoritatea având crioglobulinemie mixtă (6). Tratamentul cu IFN la acești pacienți poate induce o tiroidită autoimună

Hashimoto de aceea se recomandă screening-ul funcției tiroidiene înaintea și în timpul tratamentului antiviral (anamneză, examen clinic, dozare TSH, freeT4, Ac antiTPO, eventual ecografie tiroidiană). Disfuncția tiroidiană apărută în timpul tratamentului antiviral la 1 din 5 pacienți (34) impune întreruperea tratamentului, adesea afectarea tiroidiană fiind reversibilă după 6 luni.

A fost descrisă o incidență crescută a carcinomului papilar tiroidian la pacienții cu infecție cronică VHC (3).

Recent a fost descrisă disfuncția erectilă la bărbații cu infecție cronică VHC, încadrată tot ca manifestare extrahepatică; este dovedit că substratul disfuncției erectile este vascular, determinat de disfuncția endotelială.

5. Afectarea pulmonară

O legătură patogenetică între infecția cu VHC și fibroza pulmonară idiopatică (FID) a fost stabilită, plecând de la constatarea incidenței crescute a FID la pacienții HCV seropozitivi față de cei seronegativi, și pe observarea unor cazuri de FID apărute după tratamentul antiviral cu IFN.

Hipertensiunea pulmonară este prezentă în 1-5% cazurile cu infecție cronică VHC, fiind inclusă în manifestările extrahepatice (afectare vasculară) (6). La majoritatea pacienților, hipertensiunea portală precede hipertensiunea pulmonară, fiind descris sindromul porto-pulmonar. Patogenia este incomplet cunoscută, dar leziunile histologice par similare, fiind produse de citokinele inflamatorii. Stimularea angiogenezei pulmonare de către mecanismele inflamatorii mediate imun poate fi o altă verigă patogenetică.

6. Afectarea cutanată

În afară de purpura palpabilă determinată de vasculita leucocitoclastică, cea mai cunoscută manifestare a crioglobulinemiei, și alte afecțiuni cutanate se asociază frecvent cu infecția cronică cu VHC. Sindromul Raynaud și vasculitele necrotizante descrise la pacienții cu infecție cronică cu VHC confirmă ipoteza afectării vasculare.

Pruritul cutanat este prezent la peste 20% dintre pacienții cu infecție cronică cu VHC (42), manifestat clinic prin noduli pruriginoși și escoriații. Porfirie cutanată tardă are o prevalență crescută, fiind întâlnită la peste 50% dintre cazurile seropozitive VHC (4).

Lichenul plan, în special cu localizare orală, poate apărea în 4-60% din cazuri (35). Eritemul necrotic acral este rar, dar patognomic infecției

cu VHC (35). Poliarterita nodoasă (PAN) – arterita sistemică multivasculară ce afectează vasele mici și medii – cu afectare cutanată, este descrisă și în hepatita cronică C, dar în proporție mai mică și cu evoluție mai blândă, totuși, comparativ cu hepatita cronică B.

Recent au fost descrise și alte manifestări cutanate (hemangiom arteriovenos, granulom anular, malacoplakia, eritem nodos, eritem polimorf, acrodermatita papuloasă, sarcoidoza cutanată), la care s-a demonstrat o relație de cauzalitate certă cu VHC cu afectare vasculară (5,6,23).

7. Afectarea articulară

Poliartrita cronică este o asociere frecventă în infecția cu VHC crioglobulinemică, dar poate apărea și în absența crioglobulinemiei. Poliartralgiiile sunt adesea acuze ale pacienților diagnosticați cu hepatite cronice cu VHC. FR este adesea prezent (component al crioglobulinelor), dar diferențierea față de poliartrita reumatoidă adevărată o face decelarea prezenței Ac antiCCP (33). Manifestările cele mai frecvente în infecția cronică cu VHC sunt reprezentate de oligoartrite neerozive, localizate la articulațiile mari și mijlocii. Afectarea articulară este mai frecventă la femei și este asociată afectării hepatice avansate.

8. Afectarea musculară

Mialgiile și oboseala musculară sunt acuze frecvente descrise de pacienții cu infecție cronică VHC. Fibromialgia asociată infecției VHC poate apărea și în cazuri fără afectare hepatică importantă, chiar cu transaminaze normale (41).

9. Afectarea digestivă

Sindromul Sjogren – afectarea glandelor salivare (sialadenita) și lacrimale, în absența autoanticorpilor specifici bolilor autoimune (Ac antinucleari/AAN, Ac anti Ro/SSA și Ac antiLa/SSB), manifestată clinic prin xerostomie și xeroftalmie – este frecvent întâlnit în infecția cronică cu VHC, în special în prezența crioglobulinemiei (5).

10. Afectarea neurologică

Neuropatia periferică este descrisă frecvent în infecția cronică cu VHC, până la 90% dintre cazurile cu crioglobulinemie mixtă, dar și în absența acesteia. Se caracterizează histopatologic prin afectare axonală cu infiltrat vasculitic epineural și microangiopatie endoneurală. Poate apărea și în timpul tratamentului antiviral cu IFN și RBV.

Unii autori au sugerat afectare cerebrală și alterări ale neurotransmisiei neuroaminergice și serotoninergice la pacienții cu infecție VHC, generatoare de fatigabilitate (31).

Un studiu recent publicat referitor la infecția cu VHC și mortalitatea cerebrovasculară a relevat că infecția activă cu VHC este factor de risc independent, predictor de boală cerebrovasculară (17).

CONCLUZII

Analizând datele studiilor clinico-epidemiologice din literatură, se poate observa marea varietate a afectării multiorganice din infecția cu VHC, impunând o abordare multidisciplinară și o monitorizare periodică a pacienților.

Afectarea sistemică ar presupune un mecanism patogenetic comun, cea mai documentată fiind crioglobulinemia mixtă, veriga intermediară între stimularea antigenică, sinteza de anticorpi și afectarea organelor țintă, cu manifestări clinice variate. Afectarea vasculară, atât a vaselor mici și mijlocii (vasculita leucocitoclastică din crioglobulinemii), dar și a vaselor mari (ateroscleroză), prin disfuncție endotelială, poate contura noi opțiuni terapeutice în tratamentul infecției cu VHC.

OBSERVAȚII PERSONALE

În lotul de 103 pacienți cu infecție VHC aflați în studiu, într-un interval de supraveghere de 2 ani, prevalența MEH a fost:

- Manifestări cutanate: purpură 5, prurit cutanat 17
- Manifestări vasculare: vasculită crioglobulinemică 3, ateroscleroză carotidiană 17, HTA 15
- Manifestări endocrine: hipotiroidie 4, Ac anti-TPO 5
- Manifestări renale: hematurie 1, microalbuminurie 3
- Manifestări hematologice: trombocitopenie 7, AHAI 1, crioglobulinemie 21, ac antiposfolipidici 1.
- Manifestări pulmonare: hipertensiune portală 2
- Manifestări digestive: sindrom Sjogren (sicca) 4
- Manifestări cardiace: cardiomiopatie dilatativă 1
- Manifestări osteoarticulare: artralgiile 22, FR prezent 5
- Manifestări musculare: miastenii/oboseală 34
- Manifestări neurologice: neuropatie periferică 3, mononeuropatie 1
- Manifestări ORL: hipoacuzie 1

BIBLIOGRAFIE

1. **World Health Organization** – Hepatitis C. Fact sheet No.164.Revised October 2000. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
2. **Alter H.J** – HCV natural history: the retrospective and prospective in perspective. *J Hepatol.* 2005; 43(4):550-552
3. **Antonelli A., Ferri C., Fallahi P.** – Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection. *JAMA.* 1999; 281:1588
4. **Cordel N., Chosidow O., Frances C.** – Cutaneous Disorders associated with HCV infections. *Ann Med Int (Paris)* 2000; 151:46-52
5. **Pyrsoopoulos N.T., Reddy K.** – Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral Hepatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2001; 3:71-78
6. **Zignego A.L., Craxi A.** – Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 2008;12:611-36, ix
7. **Gordon S.C., Moonka D., Brown K.A., et al.** – Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1066-73
8. **Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., et al.** – Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:47-56
9. **Ferri C., Antonelli A., Mascia M.T., et al.** – HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis.* 2007; 39 Suppl 1:S13-S21
10. **Sansonno D., De Vita S., Iacobelli A.R., Cornacchiolo V., Boiocchi M., Dammacco F.** – Clonal analysis of intrahepatic B cells from HCV-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia. *J Immunol* 1998; 160:3594-601
11. **Sansonno D., Lauletta G., Nisi L., et al.** – Non-enveloped HCV core protein as constitutive antigen of cold-precipitable immune complexes in type II mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Immunol.* 2003; 133:275-82
12. **Craxi A., Laffi G., Zignego A.L.** – Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease. *Mol Aspects Med.* 2008; 29:85-95
13. **Saadoun D., Delluc A., Piette J.C., Cacoub P.** – Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20:23-8
14. **Daghestani L., Pomeroy C.** – Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med.* 1999; 106:347-54
15. **Michaels A.J., Nelson D.R.** – New therapies in the management of hepatitis C virus. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26:196-201
16. **Matsumori A.** – Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathy – role of viruses, cytokines, and nitric oxide. *Jpn Circ J.* 1997; 61:275-91
17. **Lee M.H., Yang H.I., Wang C.H., et al.** – Hepatitis C Virus Infection and Increased Risk of Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2010
18. **Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z., Folco E.** – Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J.* 2010; 74:213-20
19. **Mach F., Schonbeck U., Bonnefoy J.Y., Pober J.S., Libby P.** – Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation.* 1997; 96:396-9
20. **Virella G., Lopes-Virella M.F.** – Atherogenesis and the humoral immune response to modified lipoproteins. *Atherosclerosis.* 2008; 200:239-46
21. **Virella G., Atchley D., Koskinen S., Zheng D., Lopes-Virella M.F.** – Proatherogenic and proinflammatory properties of immune complexes prepared with purified human oxLDL antibodies and human oxLDL. *Clin Immunol.* 2002; 105:81-92
22. **Orekhov A.N., Kalenich O.S., Tertov V.V., et al.** – Diagnostic value of immune cholesterol as a marker for atherosclerosis. *J Cardiovasc Risk.* 1995; 2:459-66
23. **Akiyama M., Ionamoto N.** – The skin and Hepatitis C. *Br J Dermatol.* 2001; 144:604-609
24. **Patel T.N., Shishehbor M.H., Bhatt D.L.** – A review of high-dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2007; 28:664-72
25. **Tsimikas S., Witztum J.L., Miller E.R., et al.** – High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation.* 2004; 110:1406-12
26. **Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y., Walsh K.** – Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14:561-6
27. **Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al.** – Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009; 373:1175-82
28. **Matsumori A., Sasayama S.** – Newer aspects of pathogenesis of heart failure: hepatitis C virus infection in myocarditis and cardiomyopathy. *J Card Fail.* 1996; 2(Suppl 4):S187-S194
29. **Antonelli A., Ferri C., Ferrari S.M., Colaci M., Sebastiani M., Zignego A.L., Ghiri E., Golia F., Fallahi P.** – High levels of circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with hepatitis C. *J of Viral Hepatitis.* 2010; 17:851-853
30. **Frustaci A., Calabrese F., Chimenti C., Pieroni M., Thiene G., Maseri A.** – Lone hepatitis C virus myocarditis responsive to immunosuppressive therapy. *Chest.* 2002; 122:1348-1356
31. **Weissenborn K., Tryc A.B., Heeren M., et al.** – Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis.* 2009; 24:197-210
32. **Teuber G., Schafer A., Rimpel J., et al.** – Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: association with demographic factors, inflammatory activity and degree of fibrosis. *J Hepatol.* 2008; 49:923-929
33. **Bombardieri M., Alessandri C., Labbadia G., et al.** – Role of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies in discriminating patients with Rheumatoid Arthritis from patients with Chronic Hepatitis C infection. *Arthritis Research & Therapy.* 2004; 6(2)
34. **Vezaei E., Elefsiniotis I., Mihas C., et al.** – Thyroid Dysfunction in Patients with Chronic Hepatitis C: Virus- or Therapy-related?. *J of Gastroenterol. and Hepatology.* 2009; 24(6):1024-1029
35. **Chung C., Nunley J.** – Overview of Hepatitis C and Skin. *Dermatology Nursing.* 2006; 18(5):425-430
36. **Spagnoli L.G., Bonanno E., Sangiorgi G., et al.** – Role of Inflammations in Atherosclerosis. *J Nucl Med.* 2007; 48:1800-1815
37. **Flamm S.L., et al.** – Chronic Hepatitis C Infection. *JAMA.* 2003; 289(18):2413-2417
38. **Ferric C., Bertozz M.A., Zignego A.L.** – Erectile Dysfunction and Hepatitis C Virus Infection. *JAMA.* 2002; 288:698-699
39. **Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., et al.** – Hepatitis C Virus Infection: evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2548-2550
40. **Sechi L., Prisi M., Bartoli E.** – Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated With Hepatitis C Virus Infection With No Evidence of Liver Disease. *JAMA.* Jan 1994; 271:194
41. **Hilzenrat E., Sikuler E.** – Fibromyalgia in Hepatitis C Virus Infection: Another Infectious Disease Relationship. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2497-2500
42. **Kanazawa K., Yaoita H., Tsuda T., et al.** – Association of Prurigo with Hepatitis C Virus Infection. *Arch Dermatol.* Jul 1995; 131(7):852-853