# INFECȚIA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITIC C – MANIFESTĂRI SISTEMICE ŞI BOLI AUTOIMUNE ASOCIATE

## *Extrahepatic manifestations and concomitant rheumatic autoimmune diseases in chronic HCV – infected patients*

**Sînziana Daia-Iliescu[1,2], Daniela Opriş[1,2], Anca Streinu-Cercel[1,3], Viorel Văleanu[1], Adrian Streinu-Cercel[1,3], Ruxandra Ionescu[1,2]**

*[1]Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila", Bucureşti*
*[2]Clinica de Medicină Internă şi Reumatologie, Spitalul „Sf. Maria", Bucureşti*
*[3]Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balş", Bucureşti*

### Rezumat

Pacienții cu infecție cronică cu virus hepatitic C (VHC) pot prezenta o gamă largă de manifestări ca subfebră, astenie, fatigabilitate, artrite/artralgii, sindrom Sicca, mialgii, purpură, depresie sau titruri înalte de autoanticorpi. Acestea pot fi încadrate ca manifestări extrahepatice (MEH) ce însoțesc infecția virală sau pot face parte din tabloul clinic al unei boli autoimune asociate.

**Obiective.** Studiul îşi propune descrierea prezenței MEH a infecției cronice VHC şi a asocierii cu diverse boli autoimune în lotul studiat şi compararea diferitelor patternuri imunologice asociate.

**Material şi metodă.** S-a realizat un studiu descriptiv, transversal, pe un lot de pacienți ce asociază hepatită cronică VHC şi o afecțiune reumatică, internați consecutiv într-o perioadă de 3 ani. S-au analizat MEH ca şi boală reumatică asociată ce i-a adus la medic. Pentru colectarea şi interpretarea datelor s-a folosit SPSS STATISTICS, corelația Pearson şi testul x2.

**Rezultate.** Studiul a inclus 91 (81,25%) de pacienți de sex feminin şi 21 (18,75%) de pacienți de sex masculin, predominând grupa de vârstă 51-60 de ani – 36 (32,14%) de pacienți. 29 (25,89%) dintre pacienții sub 60 de ani şi 38 (33,93%) dintre pacienții peste 60 de ani prezintă MEH. 39 (40,42%) dintre MEH sunt reumatice (artrite/artralgii la 29 (72,5%) de pacienți, sindrom Sicca – 8 (20%) pacienți, crioglobulinemie 3 (7,5%) pacienți), 14 (14,58%) endocrinologice (tiroidită Hashimoto – 7 (6,25%) pacienți femei); diabet zaharat – 12 (13,18%) femei şi 5 (23,8%) – bărbați), 21 (28,12%) neuropsihice (neuropatie – 9 (9,89%) femei şi 1 (4,76%) bărbat, astenie fizică – 5 femei şi 1 bărbat, sindrom depresiv – 8 femei şi 1 bărbat), 5 (5,2%) dermatologice şi 11 (11,45%) pacienți metabolici. Dintre bolile reumatice, pacienții au asociat cel mai frecvent poliartrita reumatoidă – 36 (32,14%) de pacienți, spondilartrite 7 (6,25%) pacienți, LES 4 (3,57%) pacienți, scleroză sistemică şi boală Still întâlnindu-se la câte 2 (1,79%) pacienți.

**Concluzii.** Prevalența manifestărilor extrahepatice la pacienții cu infecție cronică VHC este considerabilă. Diagnosticul diferențial al afecțiunilor autoimune ce însoțesc infecția virală este important, pacienții trebuind astfel investigați complex şi tratați multidisciplinar.

**Cuvinte cheie:** HCV, manifestări sistemice, boli autoimune

### Abstract

**Background.** Patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection may have a broad spectrum of extra hepatic complaints such as fever, fatigability, depression, arthralgia, xerostomia/xerophtalmia, myalgia wich may only accompany the viral infection or be part of concomitant rheumatic autoimmune diseases.

**Objective.** The aim of the study is to evaluate the presence of EHM as well as that of comcomitant rheumatic autoimmune diseases among chronic hepatitis C virus (HCV) infected patients and to compare the related immunological patterns.

**Methods.** We conducted a descriptive, cross-sectional analysis of all patients with HCV infection and a rheumatic disease, admitted between January 2011 – June 2013. We assessed the patients regarding the extrahepatic manifestations of the viral infection as well as the autoimmune disease associated. We used SPSS-program, Pearson correlation coefficient and Hi2 test of interdependency.

**Results.** The study group included 91 (81,25%) female patients and 21 (18,75%) male patients, most of whom in the 51-60s years of age group – 36 (32.14%) patients. 67 (605) of these patients had at least one EHM arthritis/arthralgia were found in 29 (25,8%) of the patients, sicca-syndrome in 8 (20%) patients, cryoglobulinemia was

Adresă de corespondență:
Sînziana Daia-Iliescu, Spitalul „Sf. Maria", Bvd. Ion Mihalache 37-39, Bucureşti
E-mail: daia.sanziana@gmail.com

found in 3 (7.5%) patients, 14 (14.58%) had endocrine MEH (Hashimoto thyroiditis found in – 7 (6.25%) female patients). Type 2 diabetes mellitus was found in – 12 (13.18%) female and 5 (23.8%) – male patients), depression was found in 9 (8 male and 1 female) patients. As for the rheumatic autoimmune diseases, RA was the most frequent encountered in 36 (32.14%) patients, followed by spondyloarthritis found in 7 (6.25%) patients, SLE in 4 (3.57%) patients, systemic sclerosis and Still disease found in 2 (1.79%) cases each.
**Conclusions.** The prevalence of extrahepatic complaints is high among the chronic HCV-infected patients. The differential diagnosis between VHC manifestations and VHC related autoimmune diseases is important and a multidisciplinary approach in treating these conditions is needed.

**Keywords:** HCV, extrahepatic manifestations, autoimmunity

## INTRODUCERE

Infecția cu virus hepatitic C (VHC) reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, având o prevalență în populația din România de 3,23%, conform celui mai recent studiu național efectuat (1). Pe lângă riscul de cronicizare cu evoluție spre ciroză şi carcinom hepatocelular, infecția virală C asociază atât numeroase manifestări extrahepatice, cât şi rol în etiopatogenia unor boli autoimune sau sindroamele limfoproliferative (2).

Prevalența manifestărilor extrahepatice (MEH) la pacienții cu infecție cronică virală C (VHC) este înaltă, aceasta fiind considerată o boală sistemică (3).

Astfel, pacienții pot prezenta o gamă largă de manifestări ca subfebră, astenie, fatigabilitate, artrite/artralgii, sindrom Sicca, mialgii, purpură, depresie sau titruri înalte de autoanticorpi. Acestea pot fi încadrate ca manifestări sistemice ce însoțesc infecția virală sau pot face parte din tabloul clinic al unei boli autoimune ca poliartrita reumatoidă (PR), sindrom Sjögren (SS), crioglobulinemie mixtă (CM), lupus eritematos sistemic (LES), tiroidită autoimună (4,5). De asemenea, autoanticorpi ca anticorpii antinucleari (ANA), factorul reumatoid (FR), hipocomplementemia însoțesc infecția virală (4,6).

Virusul VHC se replică în hepatocite, dar şi în alte celule ale gazdei. În momentul actual se ştie despre tropismul viral şi replicarea la nivelul limfocitelor, o posibilă explicație pentru persistența infecției virale (7). Virusul hepatic C are tropism atât pentru celula hepatică, cât şi pentru celulele sistemului imunitar. Prin acțiunea asupra limfocitelor B şi prin persistența sa la acest nivel conduce la apariția anumitor manifestări extrahepatice ale infecției. S-au evidențiat 2 receptori care ar fi implicați în patogeneza infecției cronice: CD81 şi CD5.

Limfocitele B CD5+ sunt cunoscute ca fiind celule implicate în producția naturală de anticorpi. Studiile au demonstrat că infecția cronică cu virus C modifică genetic limfocitele B CD5+ şi sunt orientate spre producția unor anticorpi ca factorul reumatoid şi crioglobuline mixte. Pe lângă bolile autoimune, limfotropismul virusului hepatic C reprezintă risc de evoluție spre limfom non-Hodgkin de 20-30% (7), considerându-se că 40-76% dintre ei dezvoltă cel puțin o manifestare extrahepatică.

## OBIECTIVELE STUDIULUI

Lucrarea de față îşi propune să descrie frecvența manifestărilor extrahepatice, sistemice ale infecției cu virus hepatitic C, ca şi frecvența însoțirii acesteia de diverse boli autoimune. Ea descrie un lot de pacienți ce asociază atât infecție cronică VHC, cât şi o suferință reumatică.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru îndeplinirea obiectivelor s-a realizat un studiu observațional, transversal, descriptiv, pe un lot de 112 pacienți, înrolați consecutiv, cunoscuți cu infecție cronică cu virus hepatitic C.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Diagnosticul de infecție cronică cu virus hepatitic C.
- Existența unei suferințe reumatice asociate.
- Acordul pacientului prin semnarea consimțământului informat.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- coinfecția cu virus hepatitic B, HIV.

Toți pacienții au fost evaluați după următorul protocol:

– Înregistrarea variabilelor epidemiologice: vârsta (exprimată în ani), sexul feminin/masculin, vârsta în momentul diagnoticului bolii hepatice/reumatice, vechimea bolii hepatice (ani);

– Înregistrarea diagnosticului la internare – boala reumatică asociată;

– Înregistrarea manifestărilor clinice avute până acum: ale bolii hepatice – manifestările extradigestive (prezent/absent). În pasul următor, a fost evaluată şi prezența celor mai frecvente manifestări extrahe-

patice-reumatice, endocrine, neurologice, metabolice (artrite/artralgii, sindrom Sicca, purpură, prurit, neuropatie periferică, astenie fizică, depresie, disfuncție tiroidiană, diabet, ateroscleroză a vaselor mari);

– Înregistrarea comorbidităților relaționate cu afectarea sistemică;

– Înregistrarea variabilelor biologice:

- imunologice: anticorpi antinucleari (ANA), factor reumatoid (FR) (U/l), complement, ac a CCP, pANCA, c ANCA, ac a LKM1, crioglobuline, ac antifosfolipidici;
- hematologice: hemoglobină, trombocite, leucocite;
- sindrom inflamator reprezentat prin valoarea VSH, a proteinei C reactive;
- funcția renală: creatinina, evaluarea prezenței sau nu a proteinuriei (per 24h).

**Prelucrarea statistică**

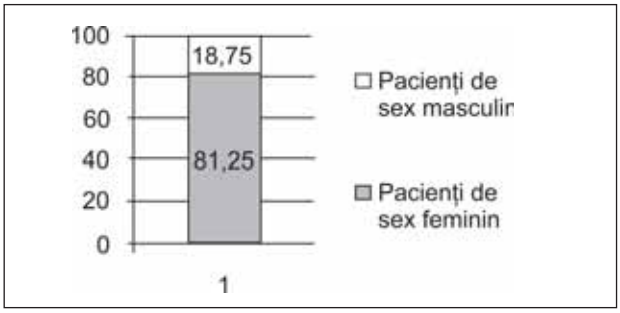
Pentru colectarea şi interpretarea datelor s-a folosit SPSS STATISTICS varianta nr. 20. Variabilele calitative ale pacienților incluşi în studiu au fost comparate folosind testul x2.

## REZULTATE

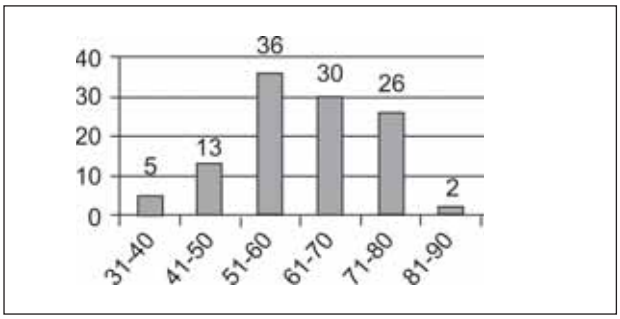
### Descrierea lotului de pacienți

Studiul a înrolat 91 (81,25%) de pacienți de sex feminin şi 21 (18,75%) de pacienți de sex masculin, cu vârsta medie de 60 de ani. Analizând graficul 1 se observă predominanța sexului feminin şi a grupelor de vârste 51-60, 61-70 şi 71-80 de ani, majoritatea având o vechime a bolii hepatice între 5 şi 10 ani. (Graficele 1, 2 şi 3).

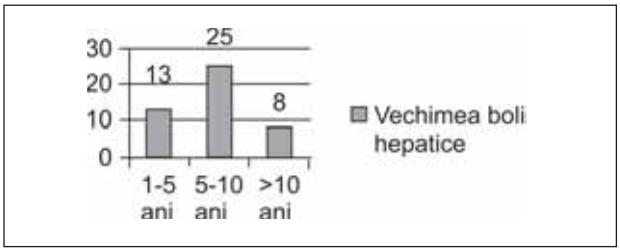
Din punct de vedere al bolii reumatice autoimune asociate (diagnosticul la internare) se observă asocierea, în ordinea frecvenței, a poliartritei reumatoide (PR) întâlnite la 36 (32,14%) dintre pacienți, a spondilartritelor la 7 (6,25%) dintre pacienți, a lupusului eritematos sistemic (LES) la 4 (3,57%) dintre pacienți, sindromul Sjögren şi boala Still întâlnindu-se la




***GRAFICUL 1.*** *Distribuția pe sexe a pacienților incluşi în studiu*

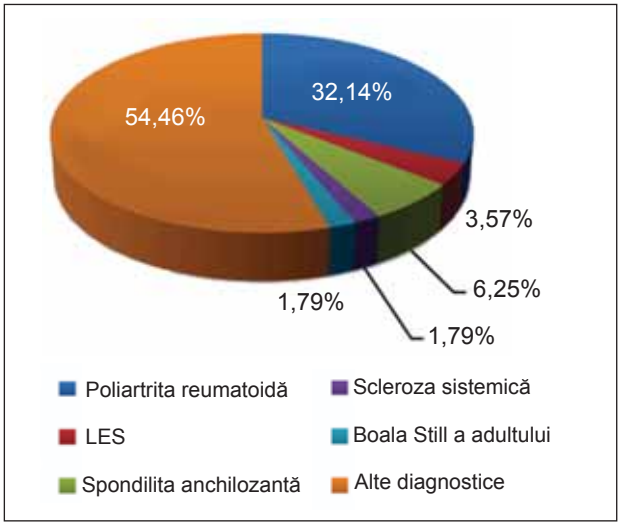



***GRAFICUL 2.*** *Distribuția pacienților pe grupe de vârstă*




***GRAFICUL 3.*** *Distribuția pacienților în funcție de vechimea bolii hepatice*

câte 2 (1,79%) pacienți. Aceste date se găsesc, ca şi frecvență în Graficul 4. Datele obținute, deşi pe un lot mic de pacienți, vin în concordanță cu datele din literatură ale grupului de studiu HISPAMEC (4).



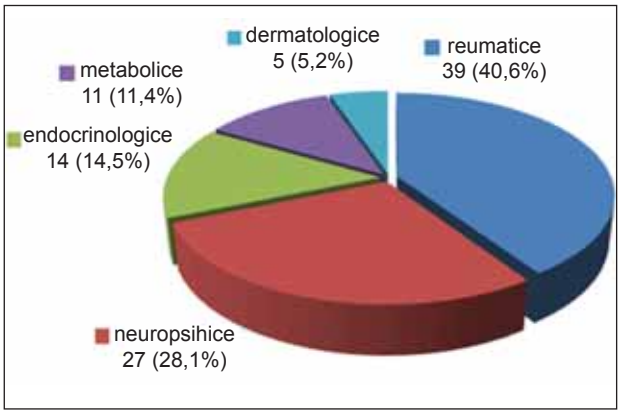

***GRAFICUL 4.*** *Distribuția pacienților în funcție de bolile reumatice autoimune asociate*

### Descrierea sublotului de pacienți ce asociază manifestări extrahepatice (MEH) ale infecției cronice cu VHC

Din totalul pacienților incluşi în studiu, un număr de 67 (59,82%) de pacienți (dintre care 57 (85,07%) femei), cu vârsta medie de 61±11,61 ani, au prezentat cel puțin o manifestare extrahepatică.

## Descrierea MEH

Dintre manifestările extrahepatice, se evidențiază prezența manifestărilor reumatice cu frecvența cea mai crescută – la 39 (40,42%) dintre pacienți, urmate de cele neuropsihice întâlnite la 21 (28,12%) dintre pacienți. 14 (14,58%) pacienți au manifestări endocrinologice, 11 (11,45%) metabolice şi 5 (5,2%) dermatologice. Aceste date sunt prezentate în Graficul 5 şi detaliate în Tabelul 1.




***GRAFICUL 5.*** *Distribuția pacienților în funcție de MEH*

***TABELUL 1***

| Manifestarea extradigestivă | Număr de pacienți (procent) |
|---|---|
| Artrite/artralgii | 29 (25,89%) |
| Sindrom Sicca secundar | 7 (6,25%) |
| Crioglobulinemie | 3 (2,67%) |
| Tiroidită Hashimoto | 7 (6,25%) |
| Disfuncție tiroidiană | 4 (3,57%) |
| Neuropatie periferică | 10 (8,92%) |
| Purpură palpabilă | 2 (1,78%) |
| Prurit | 3 (2,67%) |
| Diabet tip 2 | 17 (15,17%) |
| Ateroscleroză | 11 (9,82%) |
| Astenie fizică | 6 (5,35%) |
| Sindrom depresiv | 10 (8,92%) |

Manifestări endocrinologice de tipul tiroiditei Hashimoto au fost identificate la 7 (6,25%) pacienți de sex feminin; iar disfuncție tiroidiană la 4 (3,57%) pacienți. Legătura dintre infecția virală şi diabetul zaharat tip 2 este bine-cunoscută (9) – 17 (15,17%) pacienți din studiu poartă diagnosticul de diabet zaharat – între aceştia 12 (13,18%) sunt de sex feminin şi 5 (23,8%) sunt de sex masculin.

Ca manifestare a sindromului metabolic însoțitor al bolii cronice de ficat, ateroscleroza, evaluată ca diagnostic la externare, a fost identificată la 11 (9,83%) pacienți, cu repartiție egală între sexe.

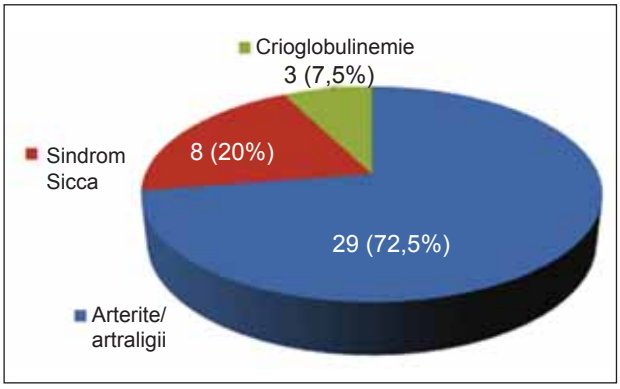
În cadrul afectării neuropsihice, depresia şi astenia au fost întâlnite mult mai rar în rândul pacienților cu hepatită cronică studiați, în comparație cu datele din literatură, deşi atât boala cronică de ficat cât şi suferința cronică reumatică se pot însoți de o calitate scăzută a vieții. Astfel, sindromul depresiv s-a identificat la 10 (8,93%) pacienți, iar astenia/fatigabilitatea la 6 (5,35%) pacienți, în ambele cazuri cu predominanța sexului feminin

Afectarea neurologică este relativ rară în infecția cu VHC, predominând neuropatiile periferice ce variază de la parestezii nesistematizate până la forme severe de polinevrită. În lotul studiat, neuropatia a fost identificată la 10 (8,93%) pacienți (9 de sex feminin şi 1 de sex masculin), între care la 3 (30%) pacienți în asociere cu crioglobulinemia şi la 1 (10%) pacient în asociere cu sindromul Sicca.

Purpura, pruritul, ca manifestări dermatologice, se asociază frecvent cu manifestările determinate de crioglobulinemie. Dintre cei 3 (2,68%) pacienți cu crioglobulinemie, de sex feminin, purpura a fost identificată la 2 (1,79) pacienți.

În evoluția infecției cronice cu VHC pot apărea manifestări de tipul artrite/artralgii, sindrom Sicca, purpură etc., sau titruri înalte de anticorpi. Uneori ele pot reprezenta manifestările sistemice consecutive infecției virale, alteori pot face parte din tabloul clinic şi biologic al unei alte boli autoimune asociate.

Astfel, în studiul de față, cea mai mare prevalență o au artritele/artralgiile (72,5% dintre manifestările reumatice extrahepatice), 20% dintre pacienți prezintă sindrom Sicca, 7,5% crioglobulinemie, cum se poate vedea în Graficul 6.




***GRAFICUL 6.*** *Distribuția procentuală a manifestărilor reumatice*

În ceea ce priveşte sindromul Sicca, el s-a întâlnit la 8 pacienți (7,14%), toți de sex feminin. Un număr de 3 (2,68%) pacienți au dezvoltat crioglobulinemie în decursul infecției cu virus C. Dintre aceştia 2 (2,19%) pacienți de sex feminin şi 1 (4,76%) de sex masculin.

Evaluarea grupului de pacienți cu artrite/artralgii, împărțit pentru comparație în 2 subgrupuri de pacienți – cu şi fără PR, şi-a propus identificarea prezenței unor diferențe semnificative.

Am analizat cele două subgrupuri în funcție de vârstă, sex, vechimea bolii hepatice, anomalii imune de tipul FR, anticorpi antiCCP, sindromul inflamator (identificat prin VHC şi proteina C reactivă). Datele sunt cuprinse în Tabelul 2. Astfel, am obținut că sublotul de pacienți cu PR are un titru mai mare de FR-78,4 (1-214.3) ca şi de anticorpi anti CCP-20,9 (0-2673), față de sublotul de pacienți cu afectare articulară secundară infecției virale, iar rezultatele sunt semnificative statistic (p<0,001). S-a constatat, de asemenea, vârsta medie mai mare şi o vechime a bolii hepatice asemănătoare cu cei din subgrupul comparat, dar rezultatele nu au fost semnificative statistic.

***TABELUL 2.*** *Descrierea celor două subgrupuri de pacienți cu artralgii – în cadrul infecției virale (coloana I) şi în cadrul PR (coloana II).*

| | Artrite/artralgii | PR | P |
|---|---|---|---|
| Vârstă | 59,8+/-13,0 | 63,3+/-9,3 | P=0,135 |
| Vechimea bolii hepatice | 7+/-3,9 | 6,44+/-2,7 | p=0,64 |
| Factor reumatoid | 2,8 (0-20) | 78,4 (1-214.3) | p<0,001 |
| Ac antiCCP | 0 (0-1,4) | 20,9 (0-2673) | p<0,001 |

Evaluarea grupului de pacienți cu sindrom Sicca, împărțit pentru comparație în 2 subgrupuri de pacienți – cu şi fără ac a SS-A, SS-B prezenți, arată că subgrupul cu anticorpi prezenți (10) se caracterizează printr-o vechime a bolii hepatice mai mică (4,5+/-0,7 ani) față de subgrupul cu sindrom Sicca secundar, rezultat semnificativ statistic (p=0,03). De asemenea, s-a constatat vârsta mai mică şi valori ale inflamației (CRP) mai mari în primul subgrup, dar fără valoare statistică (Tabelul 3).

***TABELUL 3.*** *Descrierea celor două subgrupuri de pacienți cu sindrom Sicca*

| | Ac a Ro/La(-) | ac a Ro/La (+) | P |
|---|---|---|---|
| Vârstă | 59,5 +/- 10,6 | 40 +/- 9,8 | 0,956 |
| Vechimea bolii hepatice | 8,5 +/- 0,7 | 4,5 +/- 0,7 | 0,03 |
| CRP | 8,21 (0,5-29,7) | 11,67 (0,2-23,15) | 0,08 |

Prezența factorului reumatoid a fost anomalia imunologică cea mai frecventă, întâlnită la 23 (20,53%) dintre pacienți.

## DISCUȚII

Este deja bine cunoscut faptul că infecția cronică VHC se poate asocia cu multiple afectări extrahepatice, putând apărea nu doar manifestări uşoare, izolate, ci şi o combinație de manifestări sistemice, autoimune şi limfoproliferative, ceea ce a dus, încă din 2007, la definirea termenului de „sindromul HCV“ (11). Astfel, în relația cu infecția virală, pacienții pot avea manifestări reumatice, endocrine, renale, dermatologice, neurologice, metabolice etc. Există asociere strânsă cu crioglobulinemia mixtă-prototipul MEH, asociere medie cu artrite/artralgii, sindrom Sicca, tiroidită autoimună, diabetul zaharat tip 2, glomerulonefrita, gamapatiile monoclonale şi cu putere scăzută de asociere cu sindromul Sicca, poli/dermatomiozită (12).

Incidența MEH este considerabilă (de la 38 la 74%), (45 vio) şi apare mai ales la populația feminină (46), conform datelor din literatură, fapt susținut şi de rezultatele studiului de față. 59,8% dintre pacienți, majoritatea (85,07%) femei, au prezentat cel puțin o manifestare extrahepatică.

În grupul analizat, se evidențiază prezența manifestărilor reumatice cu frecvența cea mai crescută – (40,4%) dintre pacienți, urmate de cele neuropsihice, endocrinologice, metabolice şi dermatologice, date, de asemenea, în concordanță cu cele ale grupului amplu de studiu GERMIVIRC (3).

Dintre manifestările endocrine, merită a fi menționată asocierea cu afectarea tiroidiană (tiroidită autoimună, disfuncție tiroidiană) întâlnită frecvent la acest grup de pacienți. Se consideră că însuşi tratamentul antiviral în care este inclus interferonul alfa reprezintă un factor de risc pentru disfuncție tiroidiană şi pentru tiroidită Hashimoto (13).

Profilul metabolic asociat virusului C constă în insulinorezistență, steatoză hepatică, hipocolesterolemie. Asocierea cu diabetul zaharat fiind deja binecunoscută (14). În studiul de față, diabetul zaharat s-a întâlnit la 15% dintre pacienți.

Infecția virală creşte stresul oxidativ, sinteza de citokine proinflamatorii şi alterarea moleculelor – semnal pentru insulină şi lipide endogene, astfel pacienții dezvoltă complicații asociate ca ficatul gras, precursorul steatozei hepatice, component al sindromului metabolic. Astfel, un studiu publicat recent (9) susține prevalența crescută a sindromului metabolic chiar şi în populația de pacienți cu infecție HCV ce nu asociază obezitate sau diabet zaharat.

În contextul afectării metabolice, virusul hepatitic pare a avea rol proaterogenic la nivelul vasului şi al plăcuței de aterom (15). În studiile publicate internațional se estimează că 41,9% dintre pacienții cu hepatită cronică cu virus C prezintă ateroscleroză, în

comparaţie cu 22,9% dintre pacienţii din grupul control (54). Prezenţa aterosclerozei, ce apare precoce, fiind favorizată de prezenţa inflamaţiei cronice şi a steatozei, dar şi a virusului per se, a fost identificată în studiul de faţă la 11 (9,83%) pacienţi, cu repartiţie egală între sexe.

În cadrul afectării neuro-psihice, depresia şi astenia însoţesc infecţia cronică C, dar acestea au fost întâlnite mult mai rar în rândul pacienţilor studiaţi, în comparaţie cu datele din literatură, deşi atât boala cronică de ficat, cât şi suferinţa cronică reumatică se pot însoţi de o calitate scăzută a vieţii. Astfel, numărul mic de pacienţi cu sindrom depresiv, rezultat din studiul nostru se datorează probabil absenţei unor metode standard de evaluare şi a subdiagnosticării acestor afecţiuni, cu preferarea îndrumării pacientului spre evaluare într-o clinică de profil, cât şi a culegerii datelor retroactiv.

Analiza prezentată are printre limite faptul că numărul mic de pacienţi analizaţi face, probabil, ca manifestările citate în literatură ca importante să nu se regăsească la pacienţii analizaţi. Astfel, în lotul de pacienţi evaluat s-au întâlnit doar 3 (2,68%) pacienţi cu crioglobulinemie, manifestarea sistemică cea mai documentată şi strâns asociată cu virusul C. Într-adevăr, crioglobulinele nu au fost determinate sistematic fiecărui pacient, ci doar acelora cu suspiciune clinică. Nu s-a întâlnit niciun caz de afectare renală (de tipul glomerulonefritei membranoproliferative) sau boli limfoproliferative asociate (limfomul non-Hodgkin). Absenţa se explică şi prin strânsa legătură între prezenţa lor şi a crioglobulinelor, glomerulonefrita, neuropatia periferică şi vasculita fiind complicaţii frecvente ale prezenţei crioglobulinelor (16).

Un studiu recent, pe o cohortă reprezentativă, arată că infecţia virală creşte cu 20-30% riscul de apariţie a limfomului non Hodgkin. (17)

În evoluţia infecţiei pot apărea manifestări reumatice, pe lângă cele deja menţionate, incluzând artrite/artralgii, sindrom Sicca etc., sau titruri înalte de anticorpi. Unele însoţesc manifestările sistemice consecutive infecţiei virale, altele fac parte din tabloul clinic şi biologic al unei alte boli autoimune.

Manifestările de tipul artrite/artralgii şi sindrom Sicca s-au întâlnit în lotul studiat în proporţii comparabile cu cele din literatură. Afectarea articulară este citată ca fiind cea mai frecventă într-un studiu amplu, pe 1.612 pacienţi, date raportate de grupul MULTIVIRC. (18)

Infecţia cronică este asociată cu poliartrite, oligoartrite, artralgii. Ele se pot manifesta clinic asemănător PR şi prin urmare diagnosticul diferenţial este necesar. Este bine definit tabloul artritelor din hepatita C, fiind reprezentată frecvent de poliartrita simetrică intermitentă, neerozivă, afectând articulaţiile mici sau oligoartrita la nivelul articulaţiilor mici (19). Grupul de pacienţi cu artrite/artralgii a fost, în studiul nostru, împărţit pentru comparaţie în 2 subgrupe de pacienţi – cu şi fără PR; s-a constatat că sublotul de pacienţi cu PR are un titru mai mare de FR ca şi de anticorpi antiCCP faţă de sublotul de pacienţi cu afectare articulară secundară infecţiei virale, iar rezultatele sunt semnificative statistic ($p<0,001$). În plus, sindromul inflamator este prezent la pacienţii cu poliartrită reumatoidă, dar rezultatul nu a fost semnificativ statistic.

Astfel, afectarea articulară din cadrul infecţiei cu virus hepatic C are frecvent evoluţie puţin mai agresivă, non-erozivă şi biologic se însoţeşte de prezenţa FR şi a sindromului inflamator, dar nu se însoţeşte de anticorpii anti-CCP. Ac anti CCP devin un instrument important de diagnostic diferenţial (20).

Xerostomia/xeroftalmia a fost întâlnită la 7,14% dintre pacienţii cu infecţie virală, toţi de sex feminin, procent mai mic decât cel prezentat în literatură (aproximativ 20%).

Evaluarea comparativă în cadrul grupului de pacienţi cu sindrom Sicca a două subgrupe de pacienţi – cu şi fără ac a SS-A, SS-B, arată că în subgrupul cu infecţie virală şi anticorpi prezenţi se caracterizează printr-o vechime a bolii hepatice mai mică, rezultat semnificativ statistic ($p=0,03$) şi în concordanţă cu rezultatele celei mai recente publicaţii pe această temă (martie 2014) de Deng-Ho Yang (3,6).

De asemenea, s-a constatat vârsta mai mică şi valori ale inflamaţiei (CRP) mai mari în subgrupul cu anticorpi prezenţi, dar fără valoare statistică.

Deşi titruri crescute de ANA şi FR sunt obişnuite la pacienţii cu sindrom Sicca indus de HCV, anticorpii anti SS-A/SS-B nu se întâlnesc decât rar, ei fac posibilă definirea entităţii disputate în literatură de sindom Sjögren primar la pacienţii cu infecţie VHC. Prezenţa lor poate fi astfel utilă în elaborarea diagnosticului diferenţial (6,3,10).

Pe lângă afectarea extrahepatică importantă în cadrul infecţiei virale, aceasta se poate însoţi, coexista cu boli autoimune concomitente ca PR, LES, tiroidită autoimună, ca şi titruri înalte de anticorpi (FR, ANA, crioglobuline, pANCA, cANCA ASMA, AMI etc.) (4). Astfel, în studiul nostru, din punct de vedere al bolii reumatice autoimune asociate (diagnosticul la internare) se observă asocierea în ordinea

frecvenței a PR la 32,14% dintre pacienți, a spondilartritelor la 6,25% dintre pacienți, a LES la 3,57% dintre pacienți, scleroza sistemică şi boala Still întâlnindu-se la câte 1,79% dintre pacienți (Graficul 4). Datele din registrul HISPAMEC (1.020 de cazuri) arată însă o asociere mai înaltă cu sindromul Sjögren, urmat de poliartrita reumatoidă, LES, poliarterita nodoasă, SAFL şi miopatii inflamatoare. (4)

Ținând cont de numeroasele asemănări, MEH pot fi uşor atribuite unei boli autoimune, iar încadrarea diagnostică corectă este importantă, mai ales în contextul terapiei. Diagnosticul diferențial între afectarea autoimună primară şi cea asociată cu HCV se poate ajuta de predominanța biomarkerilor ca VSH, CRP, ANA, antiADNds, ac a CCP față de crioglobuline, FR, hipocomplementemie, etc. conform datelor obținute de grupul de studiu HISPAMEC.

**Concluzionând,** prevalența manifestărilor extrahepatice la pacienții cu infecție cronică cu virus hepatitic C este considerabilă. Manifestări de tipul artrite/artralgii, sindrom Sicca, purpură etc., sau titruri înalte de anticorpi pot însoți infecția virală sau pot face parte din tabloul clinic şi biologic al unei alte boli autoimune asociate, iar diagnosticul diferențial este important. Este necesară o abordare multidisciplinară pentru diagnosticul şi tratamentul infecției VHC, cât şi al afecțiunilor ce o însoțesc.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Liana Gheorghe, Irma Eva Csiki, Speranta Iacob, Cristian Gheorghe, Gabriela Smira, Loredana Regep.** J Gastrointestin Liver Dis, December 2010, Vol.19, No 4, 373-379. The Prevalence and Risk Factors of Hepatitis C Virus Infection in Adult Population in Romania: a Nationwide Survey 2006-2008
2. **Clifford B.D., Donahue D., Smith L., Cable E., Luttig B., Manns M., Herbert L., Bonkovsky M.D.** High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis *C. Hepatology.* 1995; 21:613-9
3. **Cacoub P., Renou C., Osenthal E., et al.** Extrahepatic Manifestations associated with Hepatitis C Virus Infection – a prospective multicenter study of 321 patients – The GERMIVIRC, Medicine (Baltimore) 2000, 79:47-56
4. **Ramos-Casals M., Muñoz S., Medina F., Jara L.J., Rosas J., Calvo-Alen J., Brito-Zerón P., Forns X., Sánchez-Tapias J.M.** Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry) *J Rheumatol.* 2009; 36:1442-1448
5. **Paroli M., Iannucci G., Accapezzato D.** Hepatitis C virus infection and autoimmune diseases. *Int J Gen Med.* 2012; 5:903-907
6. **Deng-Ho Yang, Ling-Jun Ho, Jenn-Haung Lai.** Useful biomarkers for assessment of hepatitis C virus infection-associated autoimmune disorders World *J Gastroenterol.* 2014 March 21; 20(11):2962-2970
7. **Giordano T.P., Henderson L., Landgren O., Chiao E.Y., Kramer J.R., El-Serag H., Engels E.A.** Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA.* 2007 May 9; 297(18):2010-7
8. **Zignego A., Ferri C., Pileri S., Caini P., Bianchi F.** Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007; 39:2-17
9. **Lucivalda Pereira Magalhães Oliveira, Rosangela P. de Jesus, [...], and Luiz Guilherme C. Lyra.** Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who do not have obesity or type 2 diabetes, *Clinics* (Sao Paulo). Mar 2012; 67(3):219-223
10. **Madaliński K., Godzik P., Zimmermann-Górska I., Puszczewicz M., Dzierzanowska-Fangrat K., Jabłońska J., Zeromski J.** Anti-HCV and HCV RNA in patients with the primary Sjögren syndrome *Przegl Epidemiol.* 2009; 63(2):299-304
11. **Ferri C., Antonelli A., Mascia M.T., Sebastiani M., Fallahi P., Ferrari D., Pileri S.A., Zignego A.L.** HCV – related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome, *Dig Liver Dis.* 2007 Sep; 39 Suppl 1:S13-21
12. **Ferri et al.** Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:215
13. **Marcellin P., Pouteau M., Benhamou J.P.** Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol.* 1995; 22(3):364-9
14. **Andrew L. Mason, Johnson Y. et al.** Association of Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C Virus Infection Hepatology, February 1999, p. 328-333, Vol. 29, No. 2
15. **Petta S., Torres D., Fazio G. et al.** Hepatology (Baltimore, Md.) 2012 May; 55(5):1317-1323
16. **Ferri C., Mascia M.T.** Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18(1):54-63
17. **Giordano T.P., Henderson L., Landgren O.** Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *Jama.* 2007; 297(18):2010-7
18. **Cacoub P., Polinard T., Ghilian P.** Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C, Multivirc Group, *Arthritis & Rheumatism* 1999, 42:2204-2212.2
19. **McMurray R.W., Elbourne K.** Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum.* 1997; 26:689-701
20. **Bombardieri M., Alessandri C., Labbadia G., Iannuccelli C., Carlucci F., Riccieri V., Paoletti V., Valesini G.** Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6(2):R137-41