



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE ALE INFECȚIEI VIRALE C

Particularitatea virusului C de a fi în același timp un virus hepatotrop și limfotrop, justifică apariția manifestărilor extrahepatice la pacienții cu hepatită cronică virală C. Virusul C, prin proteina de suprafață E2, se fixează pe un receptor celular prezent la nivelul hepatocitelor și limfocitelor B, ceea ce conferă infecției cu VHC caracter ubicuitar. Datorită capacităților sale mutagene, virusul C scapă de mecanismele imunologice, determinând o stimulare continuă a limfocitelor B și T, eveniment ce explică incidența crescută a manifestărilor extrahepatice la pacienții cu infecție cronică VHC.

Astfel, virusul hepatitic C are capacitatea de a determina leziuni și la nivelul altor organe și sisteme, precum tiroida, vase de sânge, rinichi și sistemul nervos central.

Incidența manifestărilor extrahepatice variază între 38-75%. În 25% din cazuri, acestea apar ca primă manifestare a infecției virale C. Principalii factori implicați în patogeniza manifestărilor extrahepatice sunt reprezentați de predispoziția genetică, tropismul viral și activarea complexelor imune circulante.

Cele mai frecvente manifestări extrahepatice ale infecției VHC sunt crioglobulinemia esențială mixtă, limfomul non-Hodgkin cu celule B, glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP), lichenul plan, porfiriea cutanea tardă, sindromul Sjögren, poliartrita nodoasă, polimiozita, ficatul gras non-alcoolic (NAFLD), diabetul zaharat tip 2, manifestări cardiovasculare și neuropsihiatrice.

Crioglobulinemia esențială mixtă

Crioglobulinele sunt proteine cu efect precipitant la temperaturi mai mici de 37 de grade. Prevalența crescută (35-55%) a crioglobulinemiei la pacienții cu hepatită cronică VHC pe de o parte și prezența anticorpilor anti VHC și a ARN-VHC detectabil în 50-90% dintre cazurile de crioglobulinemie pe de altă parte, reprezintă argumente solide pentru implicarea VHC în producerea crioglobulinemiei mixte.



SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN
DE URGENȚĂ
SF. SPIRIDON
IAȘI



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Conform clasificării Brouet, în funcție de prezența complexelor imune circulante, crioglobulinemia poate fi de tip IgM monoclonal și IgG policlonal. Aproximativ 40-60% dintre subiecții care prezintă infecție VHC dezvoltă crioglobulinemie mixtă tip II. Pacienții cu crioglobulinemie au, în general, o evoluție de lungă durată a infecției VHC, de cele mai multe ori asimptomatică. S-a demonstrat că prevalența crioglobulinemiei este mai crescută la pacienții cu genotip 1. Din punct de vedere clinic, crioglobulinemia este simptomatică în 5-10% din cazuri cu simptome nespecifice cum ar fi astenie, artralгии și prurit cutanat. Triada Meltzer formată de purpură, artralгии și mialгии, este prezentă la aproximativ 30% dintre pacienți. Diagnosticul este stabilit coroborând tabloul clinic, biologic (scaderea C4, prezența crioglobulinelor și a factorului reumatoid) și histopatologice.

Tratamentul de primă intenție la pacienții cu crioglobulinemie mixtă este cel al afecțiunii de bază, de tip antiviral. Administrarea antiviralelor cu acțiune directă îmbunătățește prognosticul pe termen scurt, cu ameliorarea leziunilor tegumentare.

Lomfomul malign non-Hodgkin (LMNH)

Pacienții cu infecție cronică VHC prezintă un risc de 2 ori mai mare de apariție a LMNH comparativ cu populația generală, acest lucru fiind datorat infecției cu VHC care reprezintă un factor de risc important în apariția neoplaziilor limfoproliferative. Principalul mecanism implicat este reprezentat de hiperexpresia protoncogenei BCL-2 care blochează specific apoptoza, cu proliferarea necontrolată a limfocitelor B și apariția de limfoame cu celule mari. S-a demonstrat că efectul tratamentului cu antivirale cu acțiune directă la pacienții cu LMNH de grad scăzut este favorabil, studii recente înregistrând obținerea remisiunii și scăderea riscului de recidivă tumorală. Conform studiilor recente, AAD ar putea fi administrate anterior chimioterapiei în cazul LMNH de grad înalt.

Glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)

GNMP este cea mai frecventă nefropatie asociată infecției VHC, secundară crioglobulinemiei mixte tip II, cu o prevalență de 60-80%. De obicei, GNMP se manifestă sub forma unui sindrom nefritic acut cu proteinurie, hematurie microscopică și edeme. Diagnosticul este confirmat histopatologic care descrie îngroșarea membranei bazale glomerulare, proliferarea celulelor mezangiale, tromboza capilară și infiltrarea monocitară. În prezent, terapia cu AAD are valoare



SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN
DE URGENȚĂ
SF. SPIRIDON
IAȘI



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

limitată. La pacienții cu boală renală cronică avansată (clearance creatinina < 30 ml/min), administrarea de sofosbuvir și ribavirină este contraindicată, o alternativă la acești pacienți fiind administrarea de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.

Lichenul plan

Este o dermatoză cutaneo-mucoasă care apare secundar unei reacții mediate imun de către limfocitele T CD8 împotriva unei proteine virale. Prevalența lichenului plan la pacienții cu infecție VHC este de aproximativ 10-40%. Leziunile pot să apară atât la nivelul cavității bucale cât și la nivelul extremităților, gâtului, toracelui inferior, zonei genitale, și mai rar, la nivelul scalpului și unghiilor. Lichenul oral are o evoluție direct proporțională cu gradul de afectare hepatică și prezintă un risc crescut de malignizare. La momentul actual, nu există dovezi suficiente cu privire la rezultatele terapiei antivirale asupra leziunilor din lichenul plan, tratamentul recomandat fiind cel simptomatic.

Ficatul gras non-alcoolic (NAFLD)

Apariția NAFLD la pacienții cu infecție VHC este secundar modificărilor metabolismului lipidic induse de proteinele virale precum și inflamației și rezistenței la insulină. Prevalența este în creștere, fiind de aproximativ 50%. Prezența NAFLD la pacienții cu hepatită cronică virală C determină accelerarea fibrozei, apariția leziunilor de ciroză hepatică și creșterea riscului de hepatocarcinom. În funcție de genotip, NAFLD se prezintă sub două forme: steatoza indusă de virus C, asociată cu genotipul 3 și steatoza metabolică caracteristică pacienților cu genotip 1,2 și 4. Studii recente au demonstrat că prezența steatozei metabolice determină scăderea răspunsului virusologic susținut la pacienții cu genotip 3 tratați cu antivirale directe.

Rezistența la insulină și diabetul zaharat tip 2

Rezistența la insulină apare secundar interacțiunii dintre factorii de mediu și factorii genetici. Prevalența rezistenței la insulină la pacienții cunoscuți cu hepatită cronică VHC este cuprinsă între 30-70%. Datele din literatură au demonstrat că rezistența la insulină determină progresia fibrozei hepatice, apariția hepatocarcinomului, scăderea răspunsului la terapia antivirală și apariția diabetului zaharat tip 2. Conform studiilor realizate până în prezent, RVS secundar terapiei cu antivirale directe nu depinde de rezistența la insulină. Astfel, pacienții considerați



UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA
IAȘI



ASOCIATIA ROMÂNĂ ANTI-SIDA
A.R.A.S.



SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN
DE URGENȚĂ
SF. SPIRIDON
IAȘI



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

dificili, cu rezistență la insulină reprezintă candidații eligibili pentru noile regimuri de tratament *interferon-free*.

Manifestări cardiovasculare

Manifestările de tip cardiovascular prezente în hepatita cronică virală C reprezintă un concept modern, care par să fie cele mai studiate în literatură. Patogeneza afectării cardiovasculare în infecția cronică virală C implică mecanisme directe și indirecte de formare a aterosclerozei, prin lezarea și disfuncția endoteliului vascular favorizată de eliberarea de citokine proinflamatorii (IL-2, IL-6, TNF-alfa), prin creșterea adeziunii leucocitare, a proliferării celulelor musculare netede și a stresului oxidativ. S-a demonstrat că la pacienții la care s-a obținut răspuns viral susținut cu ajutorul terapiei cu antivirale directe, perfuzia miocardică a fost îmbunătățită considerabil, indiferent de stadiul fibrozei hepatice.

Manifestări neurologice

Studii recente au demonstrat că aproximativ 50% din pacienții cu infecție VHC prezintă afectare neurologică sau psihiatrică. Mutațiile produse la nivelul genomului viral determină apariția formelor neurotrope, ceea ce permite localizarea VHC la nivelul astrocitelor și microgliilor, cu efect de eliberare a citokinelor proinflamatorii (IL-4, IL-6, TNF-alfa), proces ce determină apariția manifestărilor neurologice și psihiatrice acute sau cronice la pacienții cu hepatită cronică virală C.

Infecția cronică virală C se asociază cu multiple manifestări extrahepatice afectând diferite organe și sisteme. Obținerea eradicării virale secundară tratamentului cu antivirale directe determină ameliorarea și în unele cazuri, chiar remiterea acestora. Având în vedere beneficiul obținut odată cu RVS, este necesară prioritizarea terapiei antivirale la pacienții cu hepatită cronică virală C și manifestări extrahepatice, indiferent de stadiul fibrozei hepatice, pentru a reduce morbiditatea, mortalitatea și impactul negativ asupra calității vieții la acești pacienți.



SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN
DE URGENȚĂ
SF. SPIRIDON
IAȘI



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Acest material a fost realizat în cadrul proiectului "Program regional de prevenire, depistare precoce (*screening*), diagnostic și direcționare către tratament al pacienților cu boli hepatice cronice secundare infecțiilor virale cu virusuri hepatice B/D și C din regiunile Nord-est și Sud-est - LIVE(RO)2 - EST" POCU/755/4/9/136209, Cod SMIS: 136209 implementat de Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași în calitate de beneficiar, proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020.

Communication Specialist - Prof. univ. dr. Carol Stanciu
Expert monitorizare acțiuni informare/educare regiunea SE - Asist. univ. dr. Laura Huiban

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași
Str. Universității nr. 16, 700115, Iași, România
www.umfiasi.ro

Manager proiect,
Prof. Dr. Anca Victorița TRIFAN
Email: proiecte.europene@umfiasi.ro



SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN
DE URGENȚĂ
SF. SPIRIDON
IAȘI