

José Pedro Oliveira Abreu Fernandes

Importância dos Novos Tratamentos Antivirais nas Manifestações Extrahepáticas nos Doentes Infetados com Vírus da Hepatite C (VHC)

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar da Universidade do Porto

Ano letivo 2014/2015

Orientador: Dr^a Lúcia Raquel Moreira Faria

Categoria: Médica Especialista em Medicina
Interna, Assistente Hospitalar em Medicina
Interna – CHP

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar, Rua Jorge Viterbo Ferreira nº 228,
4050-313 PORTO

Porto, Junho de 2015

Índice

Resumo.....	- 3 -
Palavras Chave	- 3 -
Lista de Abreviaturas	- 4 -
1. Introdução	- 6 -
2. Objetivos	- 7 -
3. Métodos.....	- 7 -
4. Manifestações Extrahepáticas Associadas ao Vírus da Hepatite C.....	- 8 -
4.1. Manifestações Extrahepáticas Associadas a Crioglobulinémia	- 10 -
4.2. Manifestações Extrahepáticas Não Associadas a Crioglobulinémia.....	- 12 -
4.2.1. Doenças Linfoproliferativas	- 12 -
4.2.2. Síndrome Seco	- 12 -
4.2.3. Poliartrite Crônica	- 13 -
4.2.4. Patologia Renal	- 13 -
4.2.5. Patologia Tiroideia	- 14 -
4.2.6. Autoimunidade	- 14 -
4.2.7. Panartrite Nodosa	- 14 -
4.2.8. Manifestações Dermatológicas	- 15 -
4.2.9. Diabetes Mellitus.....	- 16 -
4.2.10. Cardiopatia e Aterosclerose	- 16 -
5. Tratamento das Manifestações Extrahepáticas.....	- 17 -
5.1. Tratamento Não Etiológico	- 17 -
5.2. Tratamento Etiológico.....	- 18 -
5.2.1. Papel dos Antivirais de Ação Direta	- 19 -
6. Conclusão.....	- 20 -
7. Referências Bibliográficas	- 21 -

Resumo

O Vírus da Hepatite C é habitualmente hepatotrópico e é uma das causas mais estudadas e frequentes de morbidade hepática, no entanto a sua infeção cursa em alguns casos com manifestações extrahepáticas.

As mais prevalentes são as condições associadas à crioglobulinémia mista, com envolvimento multiorgânico e com implicações vasculares e imunológicas, que podem levar a vasculites com sintomatologia *minor* até vasculites sistémicas potencialmente ameaçadoras de vida.

Outras manifestações independentes da crioglobulinémia foram também implicadas ao vírus em vários estudos, com manifestações autoimunes, metabólicas e cardiovasculares.

O tratamento é discutido mediante os fármacos antivirais e etiológicos e os fármacos não etiológicos e com o objetivo principal de controlo sintomático ou analítico. É abordado com especial atenção os novos fármacos antivirais de ação direta, pois o seu mecanismo de ação mais específico para o vírus e os mais recentes estudos parecem sugerir um maior controlo da infeção e a reformulação dos esquemas terapêuticos, porém o seu papel no controlo das manifestações extrahepáticas não está absolutamente descrito.

Palavras Chave

Hepatite C, Manifestações Extrahepáticas, Tratamento, Antiviral Ação Direta.

Lista de Abreviaturas

AAD – antivirais de ação direta

aCL – anticorpo anticardiolipina

AINE – anti-inflamatórios não esteroides

ANA – anticorpo antinuclear

ANCA - anticorpo antineutrófilo citoplasmático

anti-CCP - anticorpo anti peptídeo citrulinado cíclico

anti-SSA – Anti-antigénio A relacionado com a síndrome de Sjögren

anti-SSB - Anti-antigénio B relacionado com a síndrome de Sjögren

anti-TGO – anticorpo antitreoglobulina

anti-TPO – anticorpos anti-tiroperoxidase

AR – artrite reumatóide

ASMA – anticorpo anti músculo liso

AVC – acidente vascular cerebral

CD – marcador de diferenciação

CHC – carcinoma hepatocelular

CM – crioglobulinémia mista

DM2 – diabetes mellitus do tipo II

FR – fator reumatoide

GNM – glomerulonefrite membranosa

GNMP – glomerulonefrite membranoproliferativa

HAI – hepatite autoimune

HTA – hipertensão arterial

IFN – interferon- α

IgG – imunoglobulina G

IMC – índice de massa corporal

IR – insulinoresistência

LKM1 – anticorpo antimicrosomal fígado rim do tipo 1

LNH-B – linfomas não Hodgkin de células B

MEH – manifestações extrahepáticas

PAN – panarterite nodosa

PCR – proteína C reativa

PCT – porfiria cutânea tarda

PEG-IFN– interferon- α peguilado

RBV – ribavirina

RNA – ácido ribonucleico

RVS – resposta virológica sustentada

SNC – sistema nervoso central

SNP – sistema nervoso periférico

Treg – células T reguladoras

UI - unidades internacionais

VHC – vírus da hepatite C

VHC-CM – doentes infetados com vírus da hepatite C e com crioglobulinémia mista

VIH – vírus da imunodeficiência humana

1. Introdução

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus de cadeia única de RNA, cujo envelope é composto por proteínas glicosiladas pesadas (E1 e E2) e pertence à família *Flaviviridae*. Infeta cerca de 3% da população mundial ou aproximadamente 180 milhões de pessoas, é um agente etiológico da hepatite vírica, estima-se que entre 15% a 30% dos cronicamente infectados progredirão para cirrose hepática nas três primeiras décadas após a detecção do vírus e 1% a 3% destes doentes desenvolverão carcinoma hepatocelular (CHC). (1)

Apesar da infecção classicamente afetar os hepatócitos, o VHC é ubíquo e o seu linfotropismo está subjacente ao desenvolvimento das manifestações extrahepáticas (MEH) cada vez mais reconhecidas, (2) com implicações no prognóstico e qualidade de vida dos doentes. O advento dos novos antivirais de ação direta permitiu novos esquemas terapêuticos com melhor tolerabilidade, mas serão mais eficazes no controlo das MEH? (3, 4)

2. Objetivos

O presente documento pretende fazer revisão das MEH associadas e não associadas a crioglobulinemia assim como das suas opções terapêuticas sintomáticas não etiológicas e dos novos esquemas terapêuticos para a infecção VHC e qual o seu papel no controlo das MEH.

3. Métodos

Foi realizada uma pesquisa no PubMed[®], utilizando as palavras chave relevantes para *extrahepatic, manifestations* e *HCV*, e foram revistos os artigos escritos em inglês ou português, sem outra restrição ao tipo ou data dos artigos.

Na pesquisa supracitada encontraram-se 309 artigos, foram excluídos os que não estavam diretamente relacionados com o tema ou os que não estavam disponíveis. E foram ainda revistos outros artigos encontrados no decorrer da pesquisa, tendo sido utilizadas 76 referências na elaboração desta revisão bibliográfica.

4. Manifestações Extrahepáticas Associadas ao Vírus da Hepatite C

O VHC é linfotrópico e está associado a várias alterações imunológicas com implicações autoimunes e linfoproliferativas, de várias índoles correlacionadas ou não entre si como esquematizado na Figura I. Isto é explicado por quatro mecanismos: a) ligação de alta afinidade da glicoproteína E2 ao recetor CD81 presente na superfície das células B que levam à sua ativação e proliferação, assim como a ativação das células T pelo mesmo recetor contribuindo para uma sobreativação das células B, b) estimulação antigénica persistente pelo vírus e da qual resulta uma proliferação policlonal das células B, c) invasão celular pelo VHC e infeção direta das células B, d) células B alvo de infeção crónica pelo vírus podem sofrer de sobreexpressão de genes linfomagénicos. (1)

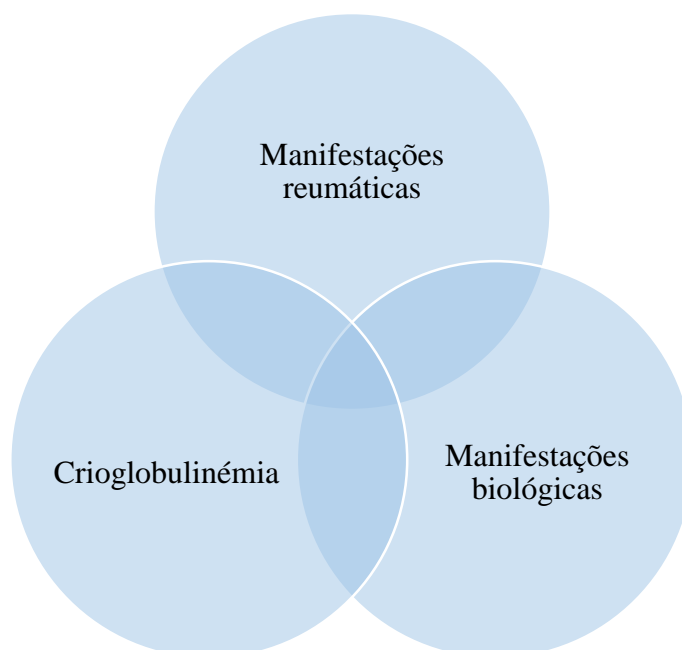


Figura I Representação esquemática das manifestações extrahepáticas associadas ao vírus da Hepatite C e suas correlações

Desta forma, o vírus é descrito como responsável por diversas manifestações extrahepáticas (MEH) envolvendo diversos sistemas de órgãos, sendo a sua prevalência cerca de 74% nos afetados pela doença. (5) As MEH apresentam-se tanto a nível clínico como biológico. Os sintomas reumatológicos (artralgia, mialgia, parestesias) são os mais registados com prevalências acima dos 10%, porém os sintomas mucocutâneos (prurido, fenómeno de Raynaud, síndrome seco) foram também independentemente ligados ao VHC. Conjuntamente, a crioglobulinémia mista é descrita como a alteração mais predominante calculando-se que afete cerca de 40% a 50% (6) dos infetados e está diretamente associada a diversos sintomas como artralgia, hipertensão arterial, púrpura e vasculite sistémica, noutras manifestações como a glomerulonefrite ou o síndrome seca a sua relação é mais discutível. (5) As diferentes doenças são apresentadas na tabela I.

Tabela I Lista das manifestações extrahepáticas associadas ao Vírus da Hepatite C com distinção entre as associadas a crioglobulinémia e as não associadas.

Manifestações Extrahepáticas associadas ao Vírus da Hepatite C		
Manifestações Extrahepáticas associadas ao Vírus da Hepatite C	Crioglobulinémia	Não relacionada com crioglobulinémia
Artrite	+ (oligoartrite)	+ (poliartrite)
Púrpura palpável	+	-
Fenómeno de Raynaud	+	-
Doença Linfoproliferativa	+/-	+
<i>Lichen planus</i>	-	+
Síndrome seco	+	++
Nefropatia	++ (GNMP)	+ (GM)
HTA	+	-
Autoimunidade	+	+
Panarterite Nodosa	-	+
Neuropatia periférica	+	-
Patologia tiroideia	-	+/-
Doença pulmonar intersticial	+	-
Isquemia mesentérica	+	-

Outros anticorpos como os anticorpos antinucleares (ANA), os anticorpos anti músculo liso (ASMA), anticorpos antitreoglobulina (anti-TGO) e os anticorpos anticardiopina (aCL) são também referidos como muito prevalentes em pacientes infetados, no entanto não existe evidência da sua associação com a sintomatologia clínica. (5) Estes achados analíticos são importantes do ponto de vista terapêutico, pois os tratamentos baseados em esquemas com interferon- α peguilado (PEG-IFN) parecem exacerbar a produção destes anticorpos, estando relacionados sintomas de autoimunidade, principalmente na tiroide, pâncreas e hepatite autoimune. (2, 6, 7)

A associação entre VHC e linfomas não Hodgkin de células B (LNH-B) tem sido amplamente estudada e a prevalência está estimada entre os 20% e os 40%, sendo que o tratamento antiviral tem um papel no controlo da neoplasia. (8)

4.1. Manifestações Extrahepáticas Associadas a Crioglobulinémia

A crioglobulinémia é definida pelo aparecimento de imunocomplexos circulantes compostos por IgG que precipita a temperaturas inferiores a 37°C e volta a dissolver-se com o restabelecer da temperatura. Este fenómeno é confirmado *in vitro* e o diagnóstico é feito, então, laboratorialmente, no entanto podem ocorrer falsos negativos pela abundante crioprecipitação ou por malignização da proliferação de células B típica de uma crioglobulinémia mista (CM) ou de um linfoma. (9) Desta forma, a sua classificação é feita pelos subgrupos encontrados serologicamente: o tipo I é descrito como uma crioglobulinémia monoclonal, ou seja, composto por apenas uma única estirpe de IgG monoclonal, por outro lado os tipos II e III são definidos por uma CM, isto é, a apresentação alternada IgG policlonal e fator reumatoide (FR) IgM monoclonal ou policlonal, respetivamente. (7, 10)

A CM é a MEH mais associada a VHC na grande maioria dos estudos disponíveis. Num estudo francês de 1999 com uma amostra de 2000 doentes com VHC a prevalência foi calculada em 40%, (5) mas noutros estudos com amostras mais pequenas encontraram-se outras prevalências entre 29% (11) e 54%, (12) contudo estes números podem estar subestimados devida à taxa de doentes com CM que se encontram assintomáticos. Conjuntamente, foram verificados alguns fatores independentemente ligados à presença de CM, nomeadamente o sexo feminino, o consumo de álcool superior a 50g por dia, genótipo 2 e 3 do VHC e fibrose hepática extensa. (5) Noutra perspetiva, o VHC está presente em aproximadamente 80% dos doentes com CM, existindo uma associação entre a CM “essencial” (idiopática) e o vírus desde a sua descoberta em 1989. (2, 13)

A patofisiologia inerente a associação do VHC à CM parece prender-se com a ligação da glicoproteína E2, que compõe o envelope do vírus, ao ligando CD 81 presente na superfície das células B e ao aumento da frequência dos rearranjos VDJ que levam à proliferação benigna de células B e a sobreprodução de anticorpos para a CM. (10) Outra explicação avançada provém do efeito do VHC não somente sobre as células B, mas também sobre as células T impedindo-as de exercer a sua função de regulação imunológica. (2) As células T reguladoras (Treg) CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ demonstraram ter um papel importante no controlo da autoimunidade e encontram-se diminuídas nos doentes infetados com CM (VHC-CM). (14) Curiosamente, os VHC-CM associado a vasculite tendem a ter uma concentração ainda mais baixa de células Treg do que os doentes assintomáticos e após a remissão da vasculite por resposta ao tratamento antiviral (PEG-IFN mais ribavirina [RBV]) é verificado um aumento significativo destas células. (15)

Classicamente, a vasculite sistémica causada por CM é definida na clínica pela tríade de Meltzer descrita como púrpura, artralgia e mialgia. (16) No entanto, apenas 13-30% dos VHC-CM apresentam sintomas, (17) estando associados à idade avançada, infeção com vários anos de evolução, CM de tipo II ou criócrito elevado. (18)

A literatura existente parece não ser muito concordante sobre a prevalência dos sintomas nos VHC-CM, aparecendo descritos como mais frequentes as manifestações renais, (16)

as artralguas (5) ou manifestações cutâneas (19). As manifestações dermatológicas são normalmente o sintoma inaugural da vasculite sistêmica e a púrpura é claramente a alteração mais prevalente entre 30% a 100% dos doentes. (17) É descrita como uma pápula petequial palpável, procedida por uma sensação de ardência na pele, aparecendo mais frequentemente durante o inverno, nas grandes amplitudes térmicas diárias ou após um traumatismo. As lesões surgem nos membros inferiores e habitualmente evoluem para a zona abdominal, poupando os membros superiores e costas, nunca atingindo a face. Outras manifestações importantes são o fenómeno de Raynaud (prevalência 5% (16) a 36% (19)) e a acrocianose que pode progredir para ulcerações cutâneas. (17) A artralgia associada a CM tem uma prevalência calculada em 20% (16) e é caracterizada como uma mono ou oligoartrite simétrica das articulações médias a grandes, porém não deformante e intermitente quanto ao seu perfil temporal. (20) As mialgias aparecem em 15% dos doentes com VHC, (5) porém não se conseguiu provar a existência de RNA do vírus nas fibras musculares, nem a sua associação com a fibromialgia, sugerindo assim que sejam causadas pela CM e não por efeito direto do vírus. (21)

A lesão renal é uma complicação bem documentada da CM e vai ser definida como uma glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP). Clinicamente, as manifestações podem abranger uma amplitude alargada de intensidade, desde doentes com proteinúria ou hematúria microscópica, mas sem outros sintomas, até pacientes com síndrome nefrítico ou nefrótico com possibilidade de progressão para doença renal crónica terminal com necessidade de terapias de substituição renal, correspondendo, estes últimos a 10% dos casos. Outros estudos referem o aparecimento de HTA em 80% dos pacientes com GNMP. Histologicamente a lesão observada habitualmente é uma GNMP de tipo 1: deposição intraluminal e subendotelial de imunocomplexos; deposições de C3, IgM e IgG no mesângio ou nas paredes capilares (imunoflorescência). (17, 22-24)

As repercussões neurológicas associadas a VHC-CM normalmente concentram-se no sistema nervoso periférico (SNP), podendo a sua prevalência variar entre 26% a 86% dependendo do estágio da doença e do protocolo clínico ou eletrofisiológico seguido na avaliação da neuropatia. O sistema nervoso central (SNC) também pode ser afetado e, quer neste caso, quer nas lesões do SNP, as lesões em causa são devidas a isquemia dos pequenos vasos. No SNC são mais frequentes as lesões subcorticais e da matéria branca periventricular que se podem manifestar clinicamente por síndrome encefalopáticas, ou seja, défice cognitivo, estados confusionais, alterações da consciência, disartria, disfagia e incontinência. No SNP as alterações anatomopatológicas encontradas em VHC-CM são infiltrados perivasculares, purpura endoneural e microangiopatia, num contexto de polineuropatia predominantemente axonal devido a isquemia por obstrução da microcirculação endoneural. O pródromo mais típico deste tipo de doentes é uma polineuropatia axonal sensitiva ou sensitivo-motora simétrica com início nos membros inferiores. Alternativamente também podem ser verificadas mononeuropatias multiplex com neuropatia assimétrica em meia e luva. (25)

A vasculite sistêmica acarreta também alterações analíticas que tipicamente antecedem as manifestações clínicas, não existindo porém uma relação entre os valores apresentados e a gravidade dos sintomas. A hipocomplementémia com C4 quase indetetável e C3 normal está quase invariavelmente presente nos VHC-CM, (9) assim como é possível existir um aumento dos ANA, do FR e uma diminuição da tiroxina. (5)

4.2. Manifestações Extrahepáticas Não Associadas a Crioglobulinémia

4.2.1. Doenças Linfoproliferativas

Desde o início do estudo das MEH ligadas ao VHC, as doenças linfoproliferativas representam uma grande parte dos estudos publicados.

O LNH-B foi extensivamente relatado como significativamente prevalente em doentes infetados, porém as conclusões reportadas pelos diferentes artigos apresentam duas realidades distintas. (8) A primeira associação entre as duas condições foi feita em Itália, num estudo contendo uma amostra de 50 doentes com LNH-B, foram encontrados anticorpos anti-VHC em 30% dos casos e virémia para VHC em 32%, estabelecendo um claro contraste com a seropositividade em linfomas de Hodgkin e controlos saudáveis. (26) Estes dados foram confirmados posteriormente por vários estudos internacionais. (7) Todavia, em artigos precedentes dos Estados Unidos da América e dos países do norte da Europa não se obtiveram resultados concordantes, sendo inclusivamente negada qualquer associação entre as duas entidades. (27-29)

De qualquer forma, existe um indício de causalidade entre VHC-CM e LNH-B tendo sido calculado que 5% a 10% destes doentes virão a desenvolver um linfoma a longo prazo. (6)

A incidência mais baixa de desenvolvimento de linfomas em doentes com erradicação do vírus sugere que o tratamento e controlo do VHC pode ser uma medida preventiva oncológica. (2)

4.2.2. Síndrome Seco

O síndrome seco, cursando com xerostomia e xeroftalmia, foi reportado em cerca de 20% a 30% dos doentes com VHC, entretanto em doentes com síndrome de Sjögren diagnosticado o VHC foi identificado em cerca de 5% dos casos. Por outro lado, vários estudos implicam este síndrome com a coexistência de CM. (2, 30)

O síndrome de Sjögren é definido pela presença de xeroftalmia, xerostomia, presença analítica de anticorpos anti-SSA ou anti-SSB e estadio III e IV na escala de Chisholm na exame histológico de biópsias de glândula salivar labial (sialadenite linfocítica). No entanto existem algumas diferenças entre o síndrome clássico e o síndrome seco associado ao VHC, pois neste último é comum os anticorpos anti-SSA e anti-SSB encontrarem-se ausentes associados a baixas titulações de ANA e FR. (5, 6, 30)

O envolvimento das glândulas salivares e lacrimais pelo VHC é comum e histologicamente está descrito que a infiltração linfocítica é moderada em espaços pericapilares e geralmente poupa as zonas pericaniculares, (6, 31) embora muitas vezes não se manifeste clinicamente, especialmente nas populações do norte da Europa. (32)

4.2.3. Poliartrite Crônica

Nos vários estudos disponíveis a artralgia é uma MEH bastante frequente nas populações com VHC, tendo-se registado uma prevalência de 23% num estudo de cerca de 2000 doentes. (5) Apesar de muitas vezes a artralgia estar associada a CM, entre 4% a 11% dos casos pode ocorrer associada a uma artrite associada ao VHC. (33, 34)

Esta artrite é descrita clinicamente como uma poliartrite, simétrica e de pequenas e médias articulações, afetando principalmente as articulações metacarpofalângicas, interfalângicas proximais, pulso e tornozelo e surge normalmente associada a rigidez matinal superior a 30 minutos. (20) Analiticamente, o FR é positivo entre 50% a 80% dos casos e o exame microscópico do líquido sinovial sugere inflamação na articulação. (34)

Desta forma, não parece descabido poder confundir-se uma artrite associada a VHC com uma artrite reumatoide (AR), no entanto estas duas entidades apresentam algumas diferenças tanto clínicas como analíticas. A artrite associada a VHC é mais frequentemente não deformativa, sem nódulos reumatoides e sem características radiológicas de artrite erosiva. (20) A nível analítico, a artrite associada a VHC apresenta a velocidade de sedimentação dos eritrócitos e PCR mais baixas do que as normalmente encontradas na AR, (21, 35) porém a principal diferença e com valor diagnóstico importante é a presença ou não de anticorpo anti peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP). (36) Esse dado é bastante importante pois permite diagnosticar a concomitância entre a AR e o VHC, pois o anti-CCP apenas está presente na AR, (37) ou, por vezes, em casos com hepatite autoimune (HAI). (38)

O diagnóstico diferencial entre artrite associada a VHC ou AR concomitante à infeção pelo vírus tem um papel fulcral na terapêutica, pois implica a utilização de fármacos antirreumatóides modificadores de doença nos doentes com AR confirmada ou, por outro lado nos casos em que a poliartrite esteja associada ao VHC, devem-se utilizar os protocolos habituais de antivirais (PEG-IFN e RBV) com terapêutica de controlo sintomático, de ação anti-inflamatória e antálgica. (39)

4.2.4. Patologia Renal

As manifestações renais mais comuns associadas ao VHC são a GNMP com ou sem CM e a glomerulonefrite membranosa (GNM). (22) A GNMP com CM já foi revista no ponto anterior, de forma que iremos debruçar-nos sobre as doenças renais que cursam sem CM.

A GNMP sem CM foi registada por alguns autores, (40) porém os doentes alvo dos estudos desenvolveram CM durante o seu seguimento. Por outro lado, estudos mais recentes não encontraram uma relação significativa entre GNMP sem CM e VHC. (41)

No caso da GNM, um estudo japonês relatou que 8% dos doentes com GNM apresentavam seropositividade para RNA-VHC ou anticorpos anti-VHC em contraste com 1% dos pacientes com outro tipo de glomerulonefrites (excluindo a GNMP). (23) A manifestação clínica mais prevalente é a ocorrência de proteinúria, estando presente em

cerca de 80% dos doentes, seguida de hematúria em cerca metade e, por último, hipertensão arterial em 30% dos pacientes na fase inicial da doença. Histologicamente a patologia é caracterizada por espessamento da membrana basal glomerular com pouca ou nenhuma infiltração ou proliferação celular. (42) Analiticamente, verificam-se concentrações normais das proteínas do complemento, sem evidência de crioglobulinemia ou atividade fator reumatoide. (41)

4.2.5. Patologia Tiroideia

Os doentes infetados com VHC, segundo a literatura disponível, parecem apresentar mais frequentemente anticorpos ligados a patologia tiroideia, nomeadamente anticorpos anti-tiroperoxidase (anti-TPO) e anti-TGO. No entanto, este aumento não tem habitualmente correspondência clínica a não ser após o tratamento com PEG-IFN, que aumenta o risco de doença tiroideia autoimune, incluindo doença de Graves e tiroidite de Hashimoto. (6) Apesar de este tipo de condições estarem mais ligados à terapêutica antiviral do que à evolução natural da infeção, parece que os doentes infetados com VHC parecem ser mais suscetíveis a este efeito lateral do que os atingidos pelo vírus B ou D. (7, 43)

4.2.6. Autoimunidade

Em cerca de 70% dos doentes infetados com VHC foram detetados autoanticorpos não-órgão específicos, entre eles o anticorpo anti músculo liso (ASMA), anticorpos antinucleares (ANA) e anticorpo antimicrosomal fígado rim do tipo 1 (LKM1), com prevalências de 60%, de 8% a 10% e 1% a 5%, respetivamente. (5) No entanto, os padrões de imunofluorescência dos ASMA e ANA são habitualmente diferentes dos observados na HAI, pois, quando associados a VHC, os ASMA limitam-se a um padrão actínico de atingimento arterial e os ANA apresentam-se com padrão mosqueado. As lesões hepáticas nos doentes infetados com VHC e seropositivos para os autoanticorpos descritos acima parecem ser mais extensas, sugerindo que os mecanismos de autoimunidade possam ter efeito sinérgico com os fatores de virulência do VHC. (44)

O aCL também se apresenta aumentado me cerca de 20% dos casos, (5) no entanto não cursando com o aumento de trombozes venosas, no entanto estudos demonstram aumento de probabilidade de isquemia coronária e de ocorrência de AVC, (2) tal como é descrito posteriormente. O VHC, tal como acontece com o VIH, parece induzir uma apresentação atípica do síndrome antifosfolipídico. (45) Num estudo japonês, registou-se que o aumento de aCL parece relacionar-se com a presença de *lichen planus* associado a VHC. (46)

4.2.7. Panartrite Nodosa

A associação entre vasculite sistémica e VHC já foi discutida em pontos anteriores, nomeadamente associada a CM, e foi descrita como uma vasculite que atingia

preferencialmente os pequenos vasos. No entanto, entre 5% a 12% dos casos foram registadas vasculites envolvendo médios vasos e comportando-se mimetizando uma panarterite nodosa (PAN). (5)

A PAN e a vasculite associada a CM são entidades bastantes similares clinica e patologicamente, nomeadamente a neuropatia periférica, lesões purpúricas, artralgia, mialgia, envolvimento renal e infiltração inflamatória vascular. Todavia, os doentes com PAN podem padecer de outro tipo de sintomas como manifestações ameaçadoras de vida, neuropatias sensitivo-motoras multifocais severas, angiíte cerebral, dor abdominal de origem isquémica, microaneurismas renais e hepáticos e insuficiência renal. (47)

O diagnóstico diferencial está dificultado por se poderem encontrar crioglobulinas séricas em ambos os casos, porém a PAN tem características inexistentes na vasculite associada a CM como microaneurismas e necrose cortical renal secundária à oclusão de artérias de tamanho médio. (17) Analiticamente a pesquisa de anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA) parece não ter muita utilidade diagnóstica por estar comumente negativa em ambas as condições. (48, 49)

A PAN associada a VHC normalmente ocorre em estádios precoces de infeção e parece estar relacionada com lesões hepáticas menos severas que a vasculite concomitante a CM. (17)

4.2.8. Manifestações Dermatológicas

O HCV cursa muitas vezes com manifestações dermatológicas. Lesões cutâneas secundárias à CM já foram descritas atrás mais pormenorizadamente, no entanto outros estudos referem outras doenças.

A forma esporádica de porfíria cutânea tardia (PCT) foi fortemente associada ao VHC, especialmente no países de sul da Europa, no entanto a dificuldade de replicação desses resultados e a variação geográfica da prevalência de PCT nos doentes infetados (50) leva a crer que o vírus atue como fator despoletante em indivíduos geneticamente predispostos. (51) Outro estudo parece também correlacionar a PCT com a HAI associada ao VHC. (52)

O *lichen planus* é uma doença mucocutânea que frequentemente apresenta infiltrações inflamatórias com degeneração vacuolar da camada basal da epiderme e presença de corpos acidofílicos, estas lesões parecem dever-se a resposta imune mediada por células. (7) Os estudos epidemiológicos tendem a apresentar resultados díspares e têm dificuldade em estabelecer uma associação estatisticamente significativa. (53, 54)

Em estudos histológicos concluiu-se que a presença de VHC não altera o perfil histopatológico, nem imunohistoquímico do *lichen planus*. Do mesmo modo, a gravidade da fibrose ou inflamação hepática não altera a extensão da infiltração linfocítica epidérmica. (55) Outro estudo encontrou RNA do VHC nas lesões do *lichen planus*, adiantando que fossem um possível foco de replicação viral. (56)

4.2.9. Diabetes Mellitus

A DM2 observada em doentes cronicamente infetados parece dever-se patofisiologicamente a uma insulinoresistência (IR) e consequente hiperinsulinemia. Assim, desde a descoberta do vírus que existe, na literatura, descrições de correlações entre o VHC e DM2, (2, 57, 58) notando o aumento da sua prevalência quando comparada com doentes infetados com vírus da hepatite B e dados recolhidos em estudos com animais parecem explicar a inibição dos recetores específicos da insulina por citocinas libertadas pela inflamação causada pelo VHC no fígado. Outros estudos sublinham que o vírus na invasão celular para replicação parece interferir com o metabolismo lipídico e com a homeostase da glicose. (59)

Vários estudos que observaram a taxa de incidência de IR em doentes após realizarem tratamento com PEG-IFN e RBV e concluíram que doente em RVS não têm risco de desenvolver IR *de novo* após o tratamento (60, 61) e que uma IR já existente aumenta o risco em três vezes de insucesso terapêutico dos antivirais, apesar de nem todos os estudos o confirmarem. (62-64)

4.2.10. Cardiopatia e Aterosclerose

No seguimento de vários estudos envolvendo patologia hepática e aterosclerose foi identificada uma relação entre o VHC e esta condição, sendo registado que este agente é um preditor independente para aterosclerose nas artérias carótidas, especialmente se associado a esteatose hepática. (65)

Nos estudos conduzidos em grandes amostras, foi observado que os doentes infetados com VHC tinham mais probabilidade de desenvolver patologia cardíaca de etiologia isquémica e AVC, independentemente da idade e de outros fatores de risco concomitantes. (66) O tratamento antiviral parece diminuir a mortalidade de origem isquémica, sugerindo que a carga viral influenciará diretamente o prognóstico nestes doentes. (67, 68) Estes dados associam-se à observação que o vírus induzirá a produção de citocinas pró-ateroscleróticas e promoverão a instabilidade das placas ateroscleróticas. (2)

5. Tratamento das Manifestações Extrahepáticas

O tratamento das MEH pode ser dirigido às manifestações (não etiológico), ser dirigido diretamente ao controlo da infeção (etiológico) ou ser um compromisso entre ambos. O papel dos novos antivirais de ação direta têm especial ênfase na infeção e no controlo das MEH.

5.1. Tratamento Não Etiológico

O tratamento da vasculite crioglobulinémica inclui corticosteróides, imunossuppressores, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), plasmaferese e uma fórmula hipoantigénica. Estas opções foram extrapoladas das vasculites sistémicas idiopáticas e têm sido utilizadas como tratamento sintomático, como ponte para a terapêutica etiológica de base ou quando, por outro lado, a terapêutica antiviral não está aconselhada. (7)

Os corticosteroides representam a terapia mais comumente usada por poder controlar mesmo em baixas doses a grande maioria dos sintomas que caracterizam a doença. Em doses altas (1 mg/Kg/dia prednisolona ou 0,5g-1g/dia em bólus de metilprednisolona) conseguimos um efeito imunossupressor associado ao anti-inflamatório e, assim, podemos utilizá-lo mesmo na presença de sintomatologia grave. Contudo, pode haver aumento da proliferação viral, não há alterações significativas no criócrito, (69) nem da história natural da doença, o que associado aos inúmeros efeitos laterais que se conhecem não é uma terapêutica aconselhada como primeira linha de abordagem. (70)

Os AINE podem ser usados pelo seu efeito anti-inflamatório, especialmente nas artralguas. Porém devem ser restritos em doentes com lesão renal e hepática grave. (7)

Fármacos citostáticos e imunossuppressores como por exemplo a ciclofosfamida, o clorambucil e a azatioprina são frequentemente usados pela sua ação citolítica perante os clones de linfócitos B. A sua principal indicação será nas exacerbações de perfil agudo da vasculite, no caso de nefrite aguda com evolução para insuficiência renal, LNH-B ou no síndrome de hiperviscosidade associado a plasmaferese. O principal efeito lateral destes fármacos prende-se com a progressão da infeção devido à imunossupressão. (7)

O rituximab teve um interesse crescente devido ao seu mecanismo de ação em que o efeito imunomodulador está subjacente à depleção de células B CD20 positivas circulantes ou recentes. Vários estudos revelam que este é um fármaco eficaz na maioria dos doentes com CM, podendo resultar inclusivamente na resolução do pródromo associado a estes imunocomplexos com especial referências às lesões cutâneas e à regressão da expansão de clones dos linfócitos B. (7) No entanto, apesar de a literatura não ter registado nenhum tratamento que induza lesão hepática, o rituximab leva ao aumento da replicação do VHC e é contraindicado em doentes com doença hepática avançada relacionada com este vírus. Todavia, estes efeitos do fármaco preveem uma associação promissora com antivirais, sendo mais indicado em situações em que se verificou resistência a outros fármacos. (70)

A plasmaferese e fórmula hipoantigénica são usados com o objetivo de reduzir a concentração de imunoglobulinas no sangue, a PF é definida como uma remoção aforética do plasma e a sua substituição por albumina e uma solução polissalina, no caso da PF tradicional, ou uma PF seletiva que permite a recuperação da albumina e algumas proteínas séricas como por exemplo as frações do complemento. Pela sua eficiência e expediência esta técnica é indicada na presença de manifestações agudas (nefrite crioglobulinémica, neuropatias sensitivo-motoras agudas, úlceras cutâneas ou síndrome de hiperviscosidade) e em situações de rápida recuperação como nefrite com lesões ativas confirmadas histologicamente. A associação com ciclofosfamida durante a redução da frequência de sessões de plasmaferese parecem diminuir a deterioração clínica que habitualmente ocorre com a suspensão do tratamento aforético. (71)

A fórmula hipoantigénica consiste numa dieta criada para reduzir a quantidade de macromoléculas com propriedades antigénicas ingeridas, possibilitando uma mais fácil remoção das crioglobulinas por parte do sistema reticuloendotelial. Esta modalidade terapêutica deve ser prescrita nos estadios iniciais da doença e permite algumas melhorias em pequenas manifestações da vasculite.

Apesar deste vasto arsenal terapêutico, a doença deve ser vista em toda a sua complexidade e o plano de tratamento deve ter em conta os dados laboratoriais, a infeção existente, outras comorbilidades e a condição clínica do doente, pois uma abordagem terapêutica com o único propósito de correção serológica não é recomendado e não se enquadra nas boas práticas médicas. (7)

5.2. Tratamento Etiológico

O tratamento clássico para o VHC é o interferon- α (IFN) e na sua forma peguilada (PEG-IFN). Após a descoberta da relação entre a CM e o VHC a sua utilização para o tratamento da vasculite pareceu logica, acrescentando ao facto de este fármaco já ser usado na CM “essenciais” devido às suas propriedades antiproliferativas. (7)

A eficácia do IFN no tratamento desta doença está bem estabelecida. Várias posologias foram estudadas, no que diz respeito à administração em monoterapia de 3-6 milhões de UI trisemanalmente pelo menos por seis meses a um ano e, por vezes associada a corticoterapia em baixas doses. Apesar de ser usado no tratamento do VHC, há pior resposta nos VHC-CM, com maior taxa de recidiva, especialmente em casos mais graves. (72) Assim sendo, foi sugerida uma associação a ribavirina (RBV), que estudos mostraram reduzir os níveis de transaminases e melhorar sintomas associados a CM. O mecanismo por trás deste efeito parece ter que ver com as suas propriedades imunomoduladoras, apesar de não estar muito bem compreendido. No entanto, a sua administração concomitante ao IFN está provada como terapêutica eficaz para conseguir uma RVS nos casos de lesão hepática relacionada com VHC assim como na vasculite sistémica. (73)

A terapêutica com IFN parece afetar os linfócitos B, que após terapia com este fármaco é notado desaparecimento de infiltrados na medula óssea e expansão no sangue periférico.

Adicionalmente, a resposta antiviral é associada a uma diminuição da detecção de linfócitos B circulantes com a translocação t(14;18), rearranjo cromossômico associado à infecção crônica com VHC e VHC-CM. (7)

Outros estudos envolvendo VHC-CM que apresentam RVS após terapêutica mostram que a manutenção dos sintomas associados a CM podem estar relacionados com infecção linfática oculta e prevalência dos linfócitos B t(14;18). Os mais recentes dados sugerem que o tratamento antiviral pode ter valor preventivo para as doenças linfoproliferativas. (74)

5.2.1. Papel dos Antivirais de Ação Direta

Os novos tratamentos para tratar o VHC são conhecidos como os antivirais de ação direta (AAD) e interferem em diferentes etapas do ciclo de vida do vírus. Neste momento estão disponíveis os inibidores da protease, simperevir, boceprevir e telaprevir, e o análogo dos nucleosídeo, sofosbuvir. Os estudos têm revelado que estes agentes permitem uma resposta virológica sustentada (RVS) acima de 80% para todos os genótipos do vírus com duração de tratamento inferior ao anteriormente estipulado. (3)

Num estudo a comparar a resposta destes novos fármacos com os protocolos antes usados foram utilizados o boceprevir e o telaprevir - inibidores da protease – num regime de terapia tripla com PEG-IFN (180 µg) e RBV (800 a 1400 mg por dia) e pareceram atingir mais rapidamente a RVS com uma taxa de 85% com resposta de baixa da virémia ao fim de 1 mês de tratamento. No final do estudo 56,5% dos doentes tiveram resposta clínica total ao tratamento e 43,5% obtiveram uma resposta parcial. RVS foi atingida em 69,6% dos doentes. No entanto foram registados vários efeitos laterais sendo os mais prevalentes astenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia, náusea e manifestações cutâneas *minor*. (75)

Em estudos que avaliam os novos antivirais em monoterapia ou esquemas sem IFN permitiram concluir que os AAD atingem as mesmas altas taxas de resposta virológica mesmo dissociados de outros fármacos e com menos efeitos laterais, nomeadamente os relacionados com a ativação de autoimunidade. (4)

Apesar de vários estudos confirmarem a eficiência dos AAD, ainda existe muito pouco na literatura sobre a sua ação em doentes com MEH, especialmente em VHC-CM. Porém a sua boa eficácia em monoterapia permite que os clínicos estabeleçam o melhor esquema terapêutico potenciando uma resposta virológica adequada, especialmente nos casos em que os protocolos anteriores não eram recomendados, como nas doenças autoimunes, e melhore a tolerabilidade aos tratamentos. (70, 76)

6. Conclusão

As várias armas terapêuticas para tratar as MEH ligadas ao VHC e um maior conhecimento destas manifestações levará a um mais rápido diagnóstico e decisão terapêutica. Na maior parte das doenças abordadas foram encontradas correlações entre a virémia e a gravidade dos sintomas apresentados pelo que uma resposta virológica aos tratamentos antivirais parecem atenuá-los assim como melhorar o prognóstico. Desta forma, parece sugerir a importância da terapêutica etiológica na abordagem das MEH. (7, 17, 44)

Os tratamentos não etiológicos parecem ter o seu papel em situações agudas, ameaçadoras de vida e em casos de sobreposição de doenças. (70)

Os antivirais AAD, como já foi referido, estão associados a maior taxa de RVS, menor tempo de tratamento e menor taxa de recidivas. Todavia existe uma falta de estudos a comprovar o seu papel no controlo das MEH e os que existem apesar de promissores também registam uma dificuldade de tolerabilidade por parte dos doentes. (2, 3)

Com base nos mais recentes dados, é expectável que as normas de orientação clínica para o VHC sejam revistas e contenham novos protocolos terapêuticos mais curtos e com menos efeitos adversos com base nos novos antivirais. (3, 70)

7. Referências Bibliográficas

1. Forghieri F, Luppi M, Barozzi P, Maffei R, Potenza L, Narni F, et al. Pathogenetic mechanisms of hepatitis C virus-induced B-cell lymphomagenesis. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:807351.
2. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2014;46 Suppl 5:S165-73.
3. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *Jama*. 2014;312(6):631-40.
4. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, Kwo P, et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology*. 2015.
5. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis and rheumatism*. 1999;42(10):2204-12.
6. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:871401.
7. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB, Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCVi. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2007;39(1):2-17.
8. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(17):2467-78.
9. Lidar M, Lipschitz N, Agmon-Levin N, Langevitz P, Barzilai O, Ram M, et al. Infectious serologies and autoantibodies in hepatitis C and autoimmune disease-associated mixed cryoglobulinemia. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012;42(2):238-46.
10. Hassan M, Selimovic D, El-Khattouti A, Ghozlan H, Haikel Y, Abdelkader O. Hepatitis C virus-host interactions: Etiopathogenesis and therapeutic strategies. *World journal of experimental medicine*. 2012;2(2):7-25.
11. Siagris D, Christofidou M, Tsamandas A, Lekkou A, Thomopoulos K, Labropoulou-Karatza C. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? *The Journal of infection*. 2004;49(3):236-41.
12. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology*. 1994;106(5):1291-300.
13. Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:502156.
14. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, Six A, Carrat F, Thibault V, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(22):2067-77.
15. Landau DA, Rosenzweig M, Saadoun D, Trebeden-Negre H, Klatzmann D, Cacoub P. Correlation of clinical and virologic responses to antiviral treatment and regulatory T cell evolution in patients with hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(9):2897-907.
16. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Yague J, Jimenez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine*. 2001;80(4):252-62.
17. Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metabolic brain disease*. 2004;19(3-4):357-81.
18. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, Duhaut P, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(11):2199-206.
19. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2004;33(6):355-74.
20. Kemmer NM, Sherman KE. Hepatitis C-related arthropathy: Diagnostic and treatment considerations. *The Journal of musculoskeletal medicine*. 2010;27(9):351-4.
21. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2006;73(6):633-8.

22. Latt N, Alachkar N, Gurakar A. Hepatitis C virus and its renal manifestations: a review and update. *Gastroenterology & hepatology*. 2012;8(7):434-45.
23. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(24):7544-54.
24. Terrier B, Cacoub P. Renal involvement in HCV-related vasculitis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2013;37(4):334-9.
25. Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, Zanusso G, Mariotto S. HCV-related nervous system disorders. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:236148.
26. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *British journal of haematology*. 1994;88(2):392-4.
27. Collier JD, Zanke B, Moore M, Kessler G, Krajden M, Shepherd F, et al. No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology*. 1999;29(4):1259-61.
28. Hausfater P, Cacoub P, Rosenthal E, Bernard N, Loustaud-Ratti V, Le Lostec Z, et al. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases in France: a national study. The GERMIVIC Group. *American journal of hematology*. 2000;64(2):107-11.
29. McColl MD, Singer IO, Tait RC, McNeil IR, Cumming RL, Hogg RB. The role of hepatitis C virus in the aetiology of non-Hodgkins lymphoma--a regional association? *Leukemia & lymphoma*. 1997;26(1-2):127-30.
30. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjogren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine*. 2001;80(1):1-8.
31. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia MB, Andre C, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Annals of internal medicine*. 1995;122(3):169-73.
32. Verbaan H, Carlson J, Eriksson S, Larsson A, Liedholm R, Manthorpe R, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjogren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients. *Journal of internal medicine*. 1999;245(2):127-32.
33. Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, Toubi E, Slobodin G, Tamir A, et al. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clinical and experimental rheumatology*. 2000;18(5):579-84.
34. Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Naschitz Y. Rheumatoid-like Arthritis Associated with Hepatitis C. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 1995;1(3):182-4.
35. Patel R, Mikuls TR, Richards JS, Kerr G, Cannon GW, Baker JF. Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. *Arthritis care & research*. 2015;67(4):467-74.
36. Albayrak A, Dursun H, Uyanik MH, Cerrah S. Anti-cyclic citrullinated Peptide frequency in patients with chronic hepatitis C virus infection and effect of presence of systemic disease. *The Eurasian journal of medicine*. 2012;44(3):131-4.
37. Lienesch D, Morris R, Metzger A, Debuys P, Sherman K. Absence of cyclic citrullinated peptide antibody in nonarthritic patients with chronic hepatitis C infection. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(3):489-93.
38. Koga T, Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Abiru S, et al. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with liver diseases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(1):121-4.
39. Joseph AM. Treatment of rheumatoid arthritis in patients with concomitant chronic hepatitis C infection. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2012;4(1):35-40.
40. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1995;25(3):361-9.
41. Rostaing L, Izopet J, Kamar N. Hepatitis C virus infection in nephrology patients. *Journal of nephrology*. 2013;2(4):217-33.
42. Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1997;8(4):664-74.
43. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F, Vazquez R, Ocete E, Olea N, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Archives of internal medicine*. 1998;158(13):1445-8.
44. Ferri S, Muratori L, Lenzi M, Granito A, Bianchi FB, Vergani D. HCV and autoimmunity. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(17):1678-85.

45. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, Medina F, Garcia-Carrasco M, de la Red G, et al. Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection): description of 82 cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(7):1009-16.
46. Nagao Y, Tsubone K, Kimura R, Hanada S, Kumashiro R, Ueno T, et al. High prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with HCV-associated oral lichen planus. *International journal of molecular medicine*. 2002;9(3):293-7.
47. Cacoub P, Maisonnobe T, Thibault V, Gatel A, Servan J, Musset L, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(1):109-18.
48. Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *British journal of rheumatology*. 1996;35(10):958-64.
49. Cacoub P, Noel LH, Musset L, Lunel F, Opolon P, Piette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and mixed cryoglobulinemia. *Clinical and experimental rheumatology*. 1994;12(6):693.
50. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2003;39(4):620-7.
51. Cribier B, Petiau P, Keller F, Schmitt C, Vetter D, Heid E, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. A clinical and virologic study. *Archives of dermatology*. 1995;131(7):801-4.
52. Ferri C, Baicchi U, la Civita L, Greco F, Longombardo G, Mazzoni A, et al. Hepatitis C virus-related autoimmunity in patients with porphyria cutanea tarda. *European journal of clinical investigation*. 1993;23(12):851-5.
53. Sanchez-Perez J, De Castro M, Buezo GF, Fernandez-Herrera J, Borque MJ, Garcia-Diez A. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *The British journal of dermatology*. 1996;134(4):715-9.
54. Imhof M, Popal H, Lee JH, Zeuzem S, Milbradt R. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology*. 1997;195(1):1-5.
55. Nagao Y, Sata M, Kage M, Kameyama T, Ueno T. Histopathological and immunohistochemical study of oral lichen planus-associated HCV infection. *European journal of internal medicine*. 2000;11(5):277-82.
56. Kurokawa M, Hidaka T, Sasaki H, Nishikata I, Morishita K, Setoyama M. Analysis of hepatitis C virus (HCV) RNA in the lesions of lichen planus in patients with chronic hepatitis C: detection of anti-genomic- as well as genomic-strand HCV RNAs in lichen planus lesions. *Journal of dermatological science*. 2003;32(1):65-70.
57. Ozyilkan E, Erbas T, Simsek H, Telatar F, Kayhan B, Telatar H. Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. *Journal of internal medicine*. 1994;235(3):283-4.
58. Ozyilkan E, Arslan M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(7):1480-1.
59. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *The American journal of pathology*. 2004;165(5):1499-508.
60. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012;56(5):1681-7.
61. Kawaguchi Y, Mizuta T, Oza N, Takahashi H, Ario K, Yoshimura T, et al. Eradication of hepatitis C virus by interferon improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinaemia in patients with chronic hepatitis C. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29(6):871-7.
62. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *Journal of hepatology*. 2012;56 Suppl 1:S56-65.
63. Kawaguchi T, Sata M. Importance of hepatitis C virus-associated insulin resistance: therapeutic strategies for insulin sensitization. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(16):1943-52.
64. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khattab MA, et al. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(3):297-305.
65. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):496-502.
66. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(2):225-32.

67. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrera B, Marrone A, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(13):3410-7.
68. Maruyama S, Koda M, Oyake N, Sato H, Fujii Y, Horie Y, et al. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *Journal of hepatology*. 2013;58(1):11-5.
69. Dammacco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood*. 1994;84(10):3336-43.
70. Cacoub P, Terrier B, Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: therapeutic options. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):24-30.
71. Hausfater P, Cacoub P, Assogba U, Lebon P, Piette JC. Plasma exchange and interferon-alpha pharmacokinetics in patients with hepatitis C virus-associated systemic vasculitis. *Nephron*. 2002;91(4):627-30.
72. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, La Civita L, Vanacore R, et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial. *Blood*. 1993;81(5):1132-6.
73. Cacoub P, Lidove O, Maisonobe T, Duhaut P, Thibault V, Ghillani P, et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(12):3317-26.
74. Giannini C, Giannelli F, Zignego AL. Association between mixed cryoglobulinemia, translocation (14;18), and persistence of occult HCV lymphoid infection after treatment. *Hepatology*. 2006;43(5):1166-7; author reply 7-8.
75. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, Longuet M, Pol S, Blanc F, et al. Peg-IFNalpha/ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(5):831-7.
76. Calvaruso V, Mazza M, Almasio PL. Pegylated-interferon-alpha(2a) in clinical practice: how to manage patients suffering from side effects. *Expert opinion on drug safety*. 2011;10(3):429-35.