

Учесталост екстрахепатичних манифестација хроничног хепатитиса Ц и њихов утицај на исход лечења пегилованим интерфероном алфа-2а и рибавирином

Милотка Фабри¹, Маја Ружић¹, Дајана Лендак¹, Томислав Преведен¹, Изабела Фабри², Ведрана Петрић¹

¹Клиника за инфективне болести, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

²Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Трећина особа оболелих од хроничног хепатитиса Ц (ХХЦ) има једну или више екстрахепатичних манифестација (ЕХМ) инфекције вирусом хепатитиса Ц (HCV).

Циљ рада Циљ рада је била анализа учесталости појединих ЕХМ и успеха лечења пегилованим интерфероном α-2а (PEG-IFN α-2а) и рибавирином особа оболелих од ХХЦ са ЕХМ.

Методе рада Истраживањем је обухваћено 280 особа оболелих од ХХЦ лечених комбинованом терапијом PEG-IFN α-2а и рибавирином. Испитаници су сврстани у две групе према заступљености ЕХМ (постоје или не постоје), које су упоређиване у односу на успех лечења.

Резултати Једну или више ЕХМ имало је 27,9% болесника. Најчешће су забележени реуматски фактори у серуму (12,5% испитаника) и орган-неспецифична антитела ANA и AGMA (12,4%); следе поремећај хормона штитасте жлезде (9,3%), васкулитис (5,7%), дијабетес мелитус (4,65%), гломерулонефритис (0,71%) и porphyria cutanea tarda (0,36%). У групи испитаника са ЕХМ статистички је значајно био већи удео жена (52,6% према 30,2%; $p=0,001$) и статистички значајно чешћа учесталост генотипова 1 и 4 HCV (85,9% према 58,4%; $p=0,000$). Тешка фиброза и цироза јетре нису статистички значајно чешће забележене код оболелих са ЕХМ (32% према 23,2%; $p>0,05$). Стабилни вирусолошки одговор није постигнут статистички значајно чешће у групи болесника са ЕХМ (56,9% према 70,8%; $p>0,05$). Озбиљна нежељена дејства PEG-IFN α-2а и рибавирина су примећена статистички значајно чешће код болесника са ЕХМ (46,1% према 12,9%; $p=0,000$).

Закључак Код особа оболелих од ХХЦ са ЕХМ терапија PEG-IFN α-2а и рибавирином се теже подноси, чешћа су нежељена дејства, а успех лечења се постиже код око 50% болесника.

Кључне речи: хронични хепатитис Ц; екстрахепатичне манифестације; аутоимунски хепатитис

УВОД

Код трећине болесника хронична инфекција вирусом хепатитиса Ц (HCV) се јавља удружена са другим болестима: хематолошким (криоглобулинемија, тромбоцитопенија, аутоимунска хемолитичка анемија), бубрежним (мембранопродиферативни гломерулонефритис), аутоимунским (појава неспецифичних аутоантитела у серуму, тироидитис, сијалоаденитис, системске аутоимунске болести), дерматолошким (лекуцитокластични васкулитис, lichen planus, porphyria cutanea tarda), неуролошким (периферална неуропатија, полинеуритиси и мононеуритиси, поремећаји на нивоу централног нервног система), кардиолошким, реуматолошким, као и Б-ћелијским лимфомом [1, 2]. Ове болести могу протицати без клиничких манифестација, али понекад су веома тешке, посебно системске аутоимунске болести [3].

Доказано је да HCV има улогу у патогенези екстрахепатичних манифестација (ЕХМ). Осим хепатотропизма, овај вирус има јак лимфотропизам и glandулотропизам, што

је у основи настанка ЕХМ. Дуготрајно перзистирање HCV у јетри и моноклеарним ћелијама периферне крви доводи до хроничне стимулације и активације имунског система (B-Ly), поликлонске и моноклонске експресије имуносекреторних ћелија и стварања читавог спектра антитела која се у имунским комплексима таложе у разним органима. Истовремено дуготрајно перзистирање вируса доводи до губитка толеранције адаптивног имунског одговора на сопствене антигене. Осим имунолошких механизма, у настанку ЕХМ значајну улогу имају и генетска предиспозиција домаћина и активност цитокина [4, 5, 6].

Током примене антивирусне терапије хроничног хепатитиса Ц (ХХЦ) са ЕХМ пегилованим интерфероном (PEG-IFN) и рибавирином долази до повлачења ЕХМ, али чести су релапси по престанку терапије. Такође, током лечења интерфероном може доћи до погоршања екстрахепатичне болести с озбиљном прогнозом исхода обе болести. Интерферон индукује аутоимунске феномене који изискују лечење преднизолоном, плазмаферезама и имunosупресивним

Correspondence to:

Milotka FABRI
Klinika za infekтивне bolesti
Klinički centar Novi Sad
Hajduk Veljkova 1-3
21000 Novi Sad
Srbija
fabri@eunet.rs

лековима [7]. Која ће терапија бити укључена – имуносупресивна или антивирусна – првенствено зависи од тога који поремећаји преовладавају: аутоимунски или *HCV* инфекција. На терапијски избор утичу и многи други фактори: старост болесника, облик и тежина удружених болести, генетска предиспозиција за настајак аутоимунских поремећаја, ниво виремије. Обе терапије (и антивирусна, и имуносупресивна), било појединачно или у комбинацији, имају кључну улогу у лечењу ХХЦ са ЕХМ [8].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се анализира учесталост појединих ЕХМ и успеха лечења применом *PEG-IFN* и рибавирина особа оболелих од ХХЦ са ЕХМ.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је урађено на Клиници за инфективне болести Клиничког центра Војводине у периоду 2004–2010. године. Обухваћено је 280 особа оболелих од ХХЦ лечених комбинованом терапијом *PEG-IFN α-2a* и рибавирином. Болесници са *HCV* инфекцијом генотипом 1 или 4 примали су *PEG-IFN α-2a* у дози од 180 μg s.c. једном недељно и рибавирин у таблетама од 1000 mg једном дневно током 48 недеља, док су болесници са *HCV* инфекцијом генотипом 2 и 3 добијали *PEG-IFN α-2a* у дози од 180 μg s.c. једном недељно и рибавирин у таблетама од 800 mg једном дневно током 24 недеље. Вирусолошки одговор (детекција *HCV* РНК техником *PCR*) праћен је после 12 недеља примене терапије, на крају лечења и шест месеци по завршеном лечењу.

Испитаници су сврстани у две групе према заступљености ЕХМ: болесници с једном или више ЕХМ и они без ЕХМ. Анализирани су пол и старост испитаника, трајање *HCV* инфекције, генотип *HCV*, патохистолошки налази биопсије јетре, подношљивост антивирусне терапије (нежељена дејства терапије, смањење доза *PEG-IFN α-2a* и рибавирина) и вирусолошки одговор.

Обрада података је урађена у програму *Microsoft Excel* стандардним статистичким методама: аритметичка средина, апсолутна и релативна фреквенција, χ^2 -тест. Изабрани нивои значајности били су: $p < 0,05$ – статистички значајно, и $p > 0,05$ – нема статистичке значајности.

РЕЗУЛТАТИ

Испитивањем је обухваћено 280 особа оболелих од ХХЦ лечених према стандардном протоколу и клинички праћених између годину дана и пет година после лечења. Једна или више ЕХМ је установљена код 78 болесника (27,9%), док код 202 испитаника није било

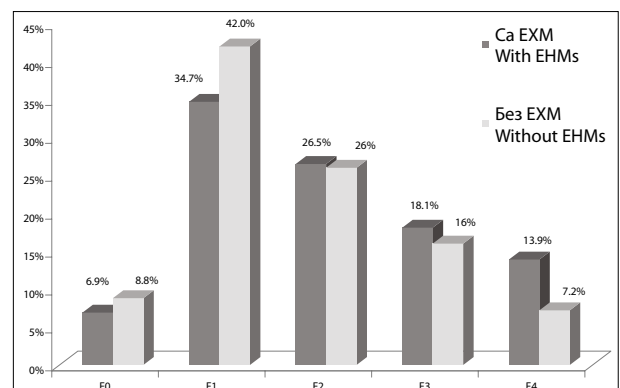
ЕХМ (72,1%). Код 35 болесника (12,5%) у серуму су нађени реуматски фактори са симптомима и знацима артритиса или без њих. Орган-неспецифична аутоантитела *ANA* и *AGMA* у титру од 1:80 до 1:320 утврђена су код 34 испитаника (12,4%). Пре почетка антивирусне терапије 26 болесника (9,3%) имало је поремећај штитасте жлезде: 18 болесника (6,4%) позитивна *anti-TPO/anti-TG* антитела, седам (2,5%) аутоимунску хипотиреозу, а један болесник (0,35%) аутоимунску хипертиреозу. Васкулитиси су дијагностиковани код 16 болесника (5,7%). Дијабетес мелитус је утврђен код 13 болесника (4,65%) – шест са типом 1 и седам са типом 2 дијабетеса. Мембранопролиферативни гломерулонефритис дијагностикован је код два болесника (0,71%). Болесници на хроничном програму хемодијализе нису били укључени у студију. Код једног болесника (0,36%) дијагностикована је *porphyria cutanea tarda*.

Анализом полне структуре испитаника са и без ЕХМ утврђен је већи број жена у групи са ЕХМ (52,6% према 30,2%; $p=0,001$). Болесници са ЕХМ били су старији (47,20±11,0 према 37,79±11,0 година) и код њих је дуже трајала *HCV* инфекција (20,3±10,4 према 15,85±1,70 година), али без статистичке значајности ($p>0,05$).

Генотипови 1 и 4 *HCV* утврђени су код 67 болесника са ЕХМ (85,9%) и 118 болесника без ЕХМ (58,4%) ($p=0,000$).

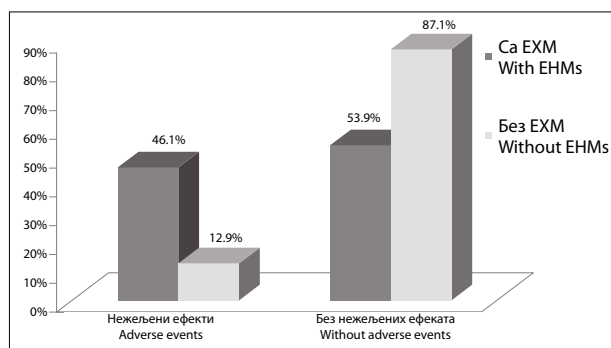
Биопсија јетре је рађена код 72 болесника са ЕХМ и 181 без ЕХМ. Тежи степен фиброзе и цироза – *F3* и *F4* према класификацији Нодела (*Knodell*) – били су чешћи код испитаника са ЕХМ (32% према 23,2%), али без статистички значајне разлике ($p>0,05$) (Графикон 1). У погледу интензитета запаљења у портним просторима нису уочене разлике у испитиваним групама болесника. Највећи број испитаника у обе посматране групе имао је портно запаљење 3. степена према скору Нодела на скали од 1 до 4 (77,8% према 76,8%; $p>0,05$).

Доза *PEG-IFN α-2a* најчешће је била смањивана због тромбоцитопеније и неутропеније, и то код 30,8% болесника са ЕХМ и 21,8% без ЕХМ ($p>0,05$). Потреба за смањењем дозе рибавирина била је статистички значајно чешћа код болесника са ЕХМ (23,1% према



Графикон 1. Фиброза код испитаника оболелих од хроничног хепатитиса Ц са екстрахепатичним манифестацијама (ЕХМ) и без њих
Graph 1. Fibrosis among patients with chronic hepatitis C with and without extrahepatic manifestations (EHMs)

F (0–4) – фиброза
F (0–4) – fibrosis



Графикон 2. Испловавање нежељених дејстава пегилованог интерферона и рибавирина код болесника са екстрахепатичним манифестацијама (ЕХМ) хроничног хепатитиса Ц и без њих
Graph 2. Adverse events of Peg-IFN- α -2a and ribavirin therapy among patients with and without extrahepatic manifestations (EHMs) of chronic hepatitis C

Табела 1. Нежељена дејства пегилованог интерферона и рибавирина као разлог обуставе примене терапије

Table 1. Severe adverse events of pegylated interferon alfa and ribavirin as reasons for therapy discontinuation

Групе болесника Groups of patients	Разлог обуставе примене терапије Reasons for therapy discontinuation	Недеља терапије Week of therapy
Болесници са ЕХМ Patients with EHM (n=78)	Псоријаза Psoriasis	14
	Свраб коже Itching	36
	<i>Erythema exudativum multiforme</i>	10
	Агранулоцитоза Agranulocytosis	30
	Пнеумонитис Pneumonitis	12
Болесници без ЕХМ Patients without EHM (n=202)	Аутоимунски хепатитис Autoimmune hepatitis	29
	Системски еритемски лупус Systemic lupus erythematoses	36
	Депресија Depression	20
	<i>Erythema exudativum multiforme</i>	18

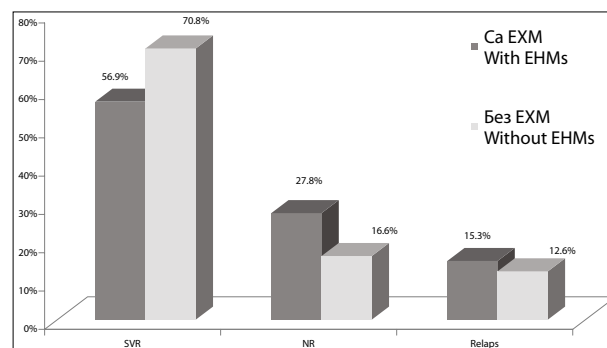
ЕХМ – екстрахепатичне манифестације; n – број болесника
EHM – extrahepatic manifestations; n – number of patients

12,4%; $p=0,004$). Тешка нежељена дејства терапије PEG-IFN α -2a и рибавирином забележена су код 46,1% болесника са ЕХМ и 12,9% болесника без ЕХМ, што је било статистички значајно ($p=0,000$) (Графикон 2). Ови тешки нежељени ефекти довели су до обуставе

Табела 2. Исход лечења болесника с појединим екстрахепатичним манифестацијама

Table 2. Therapy outcome in group of patient with extrahepatic manifestations

Исход лечења Therapy outcome	Број болесника Number of patients	Стабилан вирусолошки одговор Sustained virological response	Без вирусолошког одговора Non responder	Релапс Relaps	p
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	13	61.5%	23.1%	15.4%	>0.05
Реуматоидни фактор Rheumatoid factor	35	56.3%	37.5%	6.2%	>0.05
Поремећај штитасте жлезде Thyroid gland disorder	26	49.1%	33.8%	17.1%	>0.05
Антинуклеарна антитела Antinuclear antibodies	34	53.6%	28.6%	17.6%	>0.05
Васкулитис Vasculitis	16	44.4%	22.2%	33.4%	<0.05



Графикон 3. Вирусолошки одговор на терапију PEG-IFN α -2a и рибавирином код болесника са екстрахепатичним манифестацијама (ЕХМ) хроничног хепатитиса Ц и без њих

Graph 3. Virological response to therapy Peg-IFN- α -2a and ribavirin in patients with and without extrahepatic manifestations (EHMs) of chronic hepatitis C

SVR – стабилан вирусолошки одговор; NR – без вирусолошког одговора
SVR – sustained virological response; NR – non responder

терапије код 7,8% болесника са ЕХМ и 1,5% без ЕХМ ($p=0,032$) (Табела 1).

Током антивирусне терапије кортикостероиди или/и микрофенолат-мофетил су примењени код 12,8% испитаника са ЕХМ и 0,2% без ЕХМ ($p=0,000$).

У погледу исхода антивирусне терапије нису утврђене статистички значајне разлике између анализираних група болесника. Стабилни вирусолошки одговор (негативан налаз HCV РНК техником PCR шест месеци од завршетка лечења) забележен је код 56,9% болесника са ЕХМ и 70,8% без ЕХМ. Без одговарајућег вирусолошког одговора после дванаесте недеље примене терапије било је 27,8% болесника са ЕХМ и 16,6% без ЕХМ. Релапс HCV инфекције (РНК HCV негативна на крају лечења, али позитивна после шестомесечног периода клиничког праћења) уочен је код 15,3% болесника са ЕХМ и 12,6% без ЕХМ ($p>0,05$) (Графикон 3). Исход лечења болесника с појединим ЕХМ приказан је у табели 2.

ДИСКУСИЈА

Најчешћа ЕХМ HCV инфекције је мешана криоглобулинемија (MC) тип II. Код трећине болесника са ХХЦ могу се утврдити циркулишући имунски комплекси (CIC) с особинама криопреципитата. У криопреципитату се могу доказати моноклонска и поликлонска антитела IgM и IgG реуматоидног фактора (RF), anti-HCV

IgM и IgG и РНК HCV. Основна одлика криоглобулинског синдрома је таложење С1С у зидовима малих и средње великих крвних судова. МС се клинички испољава пурпуром, артралгијама и слабашћу, тј. Мелцеровим (Meltzer) тројством. Најчешће је асимптоматска, али природни ток МС доводи до системског васкулитиса, гломерулонефритиса и тешких неуропатија. У нашем истраживању криоглобулини нису системски посматрани код болесника без ЕХМ, тако да учесталост МС није процењивана.

Код особа оболелих од ХХЦ, осим криоглобулина, најчешћи је позитиван и налаз RF и ANA [10]. У нашем истраживању RF са симптомима и знацима артритиса или без њих утврђен је код 12,5% болесника. Тешко је направити разлику између HCV полиартралгија и правог реуматоидног артритиса (РА), посебно у облицима РА где се још нису јавиле дегенеративне промене на зглобовима. Антитела цикличног циркулишућег пептида (*anti-CCP*) су поуздан маркер РА; јављају се код 78% особа оболелих од РА и само 8% болесника са ХХЦ [11]. Егзацербација РА током терапије PEG-IFN α -2а забележена је код само једног болесника (0,35%) у нашем истраживању.

Орган-неспецифична аутоантитела ANA или/и AGMA у титру од 1:80 до 1:320 утврђена су код 12,4% испитаника. ANA, AGMA и LKM1 аутоантитела су кључна аутоантитела за дијагнозу аутоимунског хепатитиса (АИХ), али се она често налазе у серуму оболелих од ХХЦ без клиничких манифестација аутоимунске болести: ANA код 7–65%, а AGMA код 10–66% болесника [6]. Код 12% болесника с позитивним ANA долази до колебања активности аминотрансаминаза током терапије интерфероном, али је доказано да ова аутоантитела не утичу на природни ток ХХЦ и одговор на антивирусну терапију [12]. LKM1 аутоантитела настају као последица молекуларне мимикрије HCV и протеина хепатоцита. LKM1 антитела су специфична за цитохром CYP2D6 хепатоцита и за NS3 и NS5 протеин HCV [13]. Ако у основи ХХЦ нема АИХ, велика је вероватноћа да ће се антивирусном терапијом постићи негативизација LKM1 антитела и стабилни вирусолошки одговор. Мали број болесника имао је истовремено АИХ и HCV инфекцију. Дијагноза удруженог ХХЦ и АИХ је тешка. Патохистолошки ХХЦ удружен са АИХ је агресивнији и обично постоје инфилтрације плазма ћелијама типичне за АИХ. До егзацербације АИХ може доћи током интерферонске терапије ХХЦ, те се код болесника с позитивним LKM1 аутоантителима чешће мора контролисати активност аминотрансфераза које су више од десет пута повећане у односу на горњу границу референтне вредности. Ако се јави повећање активности аминотрансфераза током терапије, треба размотрити обуставу примене PEG-IFN и увођење имunosупресивне терапије [14].

ЕХМ су чешће код жена, болесника старије животне доби, особа код којих инфекције дуго трају и уколико је ХХЦ прогредирао у цирозу јетре [2]. У нашем

истраживању 52,6% оболелих од ХХЦ са ЕХМ биле су жене. Болесници су у просеку имали $47,2 \pm 11,0$ година, HCV инфекције је трајала просечно $20,3 \pm 10,4$ године, а тежи степен фиброзе и цироза су дијагностиковани код 31,4% испитаника.

Резултати истраживања утицаја појединих генотипова HCV на појаву ЕХМ се разликују. Тако је доказано да генотип HCV не утиче на учесталост појаве LKM1 антитела у ХХЦ. Регион HCV NS3 и NS5а, који је унакрсно реактиван са CYP2D6 протеином, имају сви генотипови HCV, што указује на то да се LKM1 антитела могу јавити у инфекцији било којим генотипом HCV [14]. С друге стране, дијабетес мелитус и инсулинска резистенција у току ХХЦ повезују се са инфекцијом HCV генотипом 3 [15]. Анализом генотипа у групи болесника са и без ЕХМ у нашем истраживању утврђено је значајно чешће учешће генотипа 1 код оболелих са ЕХМ (85,9% према 58,4%, $p=0,000$).

Имајући у виду добро познати природни ток ХХЦ, раније дилеме о томе треба ли лечити оболеле од ХХЦ са ЕХМ или не данас су решене. Примењује се стандардна антивирусна терапија PEG-IFN и рибавирином. Подношљивост терапије код болесника са ЕХМ била је тежа: тешка нежељена дејства терапије забележена су код 46,1% према 12,9% ($p=0,000$), а до обуставе терапије дошло је код 7,8% према 1,5% болесника ($p=0,032$). Релативно мали број прекида терапије у односу на забележене тешке нежељене догађаје постигнут је укључивањем у терапију кортикостероида или/и микофенолат-мофетила код 12,8% болесника.

У погледу исхода антивирусне терапије није забележена статистички значајна разлика између посматраних група болесника. У укупном броју особа оболелих од ХХЦ са ЕХМ вирусолошки одговор је постигнут код 56,9% болесника, релас HCV инфекције је забележен код 15,3%, док вирусолошког одговора није било код 27,8% испитаника. Вирусолошки одговор је био мањи у односу на групу болесника без ЕХМ, али без статистичке значајности ($p>0,05$). Облик и тежина ЕХМ утичу на исход антивирусне терапије [12, 16, 17]. Најбољи вирусолошки одговор је постигнут код испитаника оболелих од ХХЦ са дијабетесом (62%), а најмањи код болесника са васкулитисом (44%).

ЗАКЉУЧАК

ЕХМ су честе током ХХЦ. На настанак ЕХМ утичу пол и старија животна доб болесника, као и трајање инфекције. Болесници са ЕХМ имају тежи степен фиброзе. Антивирусна терапија PEG-IFN и рибавирином може довести до стабилног вирусолошког одговора и повлачења ЕХМ, али често се компликује тешким нежељеним догађајима и захтева чешће надгледање болесника. Облик и интензитет ЕХМ утичу на исход лечења ХХЦ, те их треба узети у обзир при изради терапијског протокола који мора бити прилагођен сваком болеснику понаособ.

ЛИТЕРАТУРА

- Gordon SC. Extrahepatic manifestations of hepatitis C. *Dig Dis*. 1996; 14:157-68.
- Jaeckel E, Manns MP. Autoimmune disorders in viral hepatitis. In: Thomas H, Lemon S, Zuckerman A, editors. *Viral Hepatitis*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2007. p.468-81.
- Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. C virus-related extrahepatic disease-aetiopathogenesis and management. *Pharmacol Ther*. 2004; 20(2):129-41.
- Nocente R, Ceccanti M, Bertazzoni G, Cammarota G, Silveri NG, Gasbarrini G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50(52):1149-54.
- Matsumari A, Shimada M, Obata T. Leucocytes are the mayor target of hepatitis C virus infection. *CVD Prevention and Control*. 2010; 5(2):51-8.
- Narciso-Schiovan JL, Freire FC, Suarez MM, Ferrari MV, Scanhola GQ, Schiavon Lde L, et al. Antinuclear antibody positivity in patients with chronic hepatitis C: clinically relevant or an epiphenomenon? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 21:440-6.
- Puchner KP, Berg T. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol*. 2009; 47(5):446-56.
- Azhar A, Niazi MA, Tufail K, Malek AH, Balasubramanian M, Araya V. A new approach for treatment of hepatitis C in hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 6:233-6.
- Ramos CM, Font J. Mycophenolate mofetil in patients with hepatitis C virus infection. *Lupus*. 2005; 14:64-72.
- Ramos CM, Munoz S, Medina F, Jara LJ, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol*. 2009; 36(7):1442-8.
- Ezzat WM, Raslan HM, Aly AA, Emara NA, El Menyawi MM, Edrees A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies as a discriminating marker between rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C-related polyarthropathy. *Rheumatol Int*. 2011; 31(1):65-9.
- Williams MJ, Lawson K, Neal KR, Ryder SD, Irving WL. Autoantibodies in chronic hepatitis C virus infection and their association with disease profile. *J Viral Hepatitis*. 2009; 16:325-31.
- Marceau G, Lepierre P, Beland K, Soudeyns H, Alvarez F. LKM1 autoantibodies in chronic hepatitis C infection: a case of molecular mimicry? *Hepatology*. 2005; 42:675-2.
- Badiani RG, Becker V, Perez RM. Is autoimmune hepatitis a frequent finding among HCV patients with intense interface hepatitis? *World J Gastroenterol*. 2010; 16(29):3704-8.
- Shintani Y, Fjuie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004; 126:840-8.
- Landau DA, Saadoun D, Halfon PH, Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Fois E, et al. Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:604-11.
- Ružić M, Fabri M, Medić-Stojanovska M, Preveden T, Bajkin I, Brkić S, et al. Interferonom indukovani tireoiditisi u terapiji hronične hepatitis C virusne infekcije. In: *Zbornik radova povodom 50-godišnjice osnivanja Medicinskog fakulteta. Aktualnosti u medicini, stomatologiji, farmaciji i srodnim naukama*. Novi Sad: UNS Medicinski fakultet; 2010. p.121-6.

Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C and their Influence on Response to Treatment with Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin

Milotka Fabri¹, Maja Ružić¹, Dajana Lendak¹, Tomislav Preveden¹, Izabella Fabri², Vedrana Petrić¹

¹Clinic for Infectious Diseases, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

²Institute for Health Care of Children and Youth of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Thirty to 50% of patients with chronic hepatitis C (CHC) have one or more extrahepatic manifestations (EHMs) of hepatitis C virus (HCV) infection.

Objective The aim of this study was to evaluate the frequency of EHMs and to investigate the efficacy of pegylated interferon (Peg-IFN)- α -2a plus ribavirin therapy in patients with HCV-related EHMs.

Methods The study included 280 patients suffering from CHC and treated with Peg-IFN- α -2a and ribavirin. The patients were divided in two groups according to presence or absence of EHMs. We evaluated virological response to antiviral therapy.

Results One or more EHMs were found among 27.9% of patients. Most frequently they had rheumatoid factor in serum (12.5%), organ-nonspecific antibodies ANA and AGMA (12.4%), thyroid hormone disorders (9.3%), vasculitis (5.7%), diabetes mellitus (4.65%), glomerulonephritis (0.71%), and porphyria

cutanea tarda (0.36%). Among the patients with EHMs there was 52.6% of females vs. 30.2% of females in the group of patients without EHMs ($p=0.001$). HCV genotypes 1 and 4 had 85.9% patients with EHMs vs. 58.4% of patients without EHMs ($p=0.000$). Progressive fibrosis and cirrhosis were more frequently recorded in the EHM group of patients (32% vs. 23.2%), but without statistically significant difference ($p=0.532$). Serious adverse events of Peg-IFN- α -2a and ribavirin were statistically significantly recorded among the patients with EHMs (46.1% vs. 12.9%; $p=0.000$). Sustained virological response among the patients with and without EHMs rated 56.9% and 70.8% respectively ($p=0.125$).

Conclusion Patients with CHC and EHMs treated with combined Peg-IFN- α -2a and ribavirin experience handling difficulties, more often have serious adverse events, while successful outcome is achieved in about 50% of patients.

Keywords: chronic hepatitis C; extrahepatic manifestations; autoimmune hepatitis