

Manifestações Extra-Hepáticas da Infecção pelo Vírus da Hepatite C

Extra-Hepatic Manifestations of Hepatitis C Virus

Daniel Cavalcanti e Raymundo Paraná

Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil. E-mail: rparana@ufba.br

A hepatite C pode se apresentar com manifestações extra-hepáticas. Doenças tireoidianas, reumatológicas e renais podem ocorrer em pacientes com hepatite C. O uso do interferon pode induzir o aparecimento destas manifestações.

Palavras chave: hepatite C, tireoidite, glomerulonefrite.

Hepatitis C may have extra-hepatic manifestations. Thireoiditis, rheumatologic disease and glomerulonephritis may possibly occur in hepatitis C patients. Interferon may induce these manifestations.

Key words: hepatitis C, thireoiditis, glomerulonephritis.

Assim como outros tipos de hepatites virais, a infecção pelo vírus da hepatite C é uma doença sistêmica. Embora a maioria das manifestações esteja relacionada ao fígado, as manifestações extra-hepáticas são mais freqüentes na infecção pelo VHC do que nas infecções por vírus da hepatite A ou B.

Distúrbios da Tireóide são anormalidades comuns em pacientes portadores de hepatite C crônica, mesmo antes do início do tratamento com interferon. Entre estes distúrbios, está o hipotireoidismo primário, presente em 3,1 a 5,5% dos pacientes, na maioria das vezes como resultado de tireoidite autoimune.

Os anticorpos antitireóide são detectados em 5,2 a 12,5% dos pacientes com hepatite C, principalmente em mulheres idosas, nas quais a tireoidite de Hashimoto é bastante comum. Tireoidite auto-imune se desenvolve, mais amiúde, em pacientes com anticorpos antitireóide preexistentes na circulação. Manifestações de auto-imunidade são mais freqüentes durante o tratamento com interferon (IFN) e podem desaparecer, ou mesmo persistir, com a suspensão da medicação.

Lichen planus (LP) é uma erupção cutânea pouco comum, de pápulas pequenas, achatadas, poligonais, violáceas e pruriginosas. O envolvimento das mucosas ocorre freqüentemente, assim como o ungueal e da genitália. O anti-HCV está presente em 10 a 38% destes pacientes.

A prevalência da infecção pelo HCV em pacientes com LP varia consideravelmente a depender da região estudada (4% no nordeste da França até 62% no Japão). Estudos realizados na Grã-Bretanha falharam em demonstrar tal associação. Estudo realizada na Itália com 263 pacientes portadores de lichen planus oral e 100 pacientes do grupo controle demonstrou que 23% dos primeiros eram positivos para anticorpos do HCV comparado a 3% no segundo grupo.

O lichen planus é mais freqüente em pacientes com doença hepática mais agressiva. O mecanismo pelo qual o VHC associa-se com o lichen planus não está claro, mas é maior a probabilidade de que seja mediado imunologicamente do que diretamente causado pelo próprio vírus, haja visto os numerosos relatos de exacerbação do Lichen durante o tratamento com interferon.

Crioglobulinemia é um distúrbio linfoproliferativo que ocorre em associação com uma variedade de infecções e doenças sistêmicas e que pode levar a deposição de complexos imunes circulantes em vasos sanguíneos de médio e pequeno calibres. Estes imunocomplexos têm a peculiaridade de se precipitarem em baixas temperaturas. Apresenta-se pela tríade clássica: púrpura palpável, artralgia e fadiga, podendo acometer múltiplos órgãos. Evidências recentes sugerem uma forte correlação entre infecção pelo VHC e

crioglobulinemia. O anti-VHC é encontrado em 42 a 54% e o ARN-VHC em mais de 84% dos pacientes com crioglobulinemia tipo II. Ambos foram detectados em crioprecipitados, soro, sobrenadante e no endotélio vascular de biópsia de pele de pacientes com vasculite.

Crioglobulinas são encontradas em 19 a 54% dos pacientes com hepatite C, particularmente nos cirróticos, com sintomas ocorrendo em 25% destes e mais comumente em pacientes com altas viremias. O genótipo viral não demonstrou possuir importância para o prognóstico. O tratamento com interferon mostrou-se capaz de reduzir e até mesmo eliminar as crioglobulinas da circulação, melhora das lesões cutâneas e dos sintomas, além de redução do ARN viral. A melhora clínica nem sempre está associada com a resposta antiviral, e vice-versa. No entanto, a persistente negativização do RNA-HCV e normalização da ALT são associadas com negativização sustentada das crioglobulinas, mas recidivas tardias de viremia com o ressurgimento da crioglobulinemia são comuns.

A infecção pelo VHC tem sido associada com glomerulonefrite membranoproliferativa (GMP) e síndrome nefrótica. A associação com glomerulonefrite (GN) é bem maior na presença de crioglobulinemia, com 98 a 100% dos pacientes apresentando anticorpos anti-VHC. O ARN do VHC e o anticorpo anti-VHC têm sido encontrados tanto em complexos imunes, quanto em crioprecipitados de pacientes com GMP e proteinúria de faixa nefrótica, assim como nos glomérulos destes.

O tratamento com interferon reduz a proteinúria em paralelo à queda da viremia. No entanto, a função renal não retorna à normalidade e a recidiva da viremia e da GMP é comum com a interrupção do tratamento. Sugere-se que altas doses de IFN são mais efetivas para estes pacientes.

Artralgia está presente em torno de 50% dos pacientes com hepatite C crônica e crioglobulinemia, uma prevalência similar àquela encontrada em pacientes com CME e sorologia ignorada com relação ao VHC. Possui um caráter, geralmente, intermitente. Manifestações reumatológicas e marcadores de autoimunidade são comuns na hepatite C crônica e um grande número de quadros reumatológicos têm sido reconhecidos em conjunto à infecção pelo HCV, dentre

estes, polimiosite, dermatomiosite, Síndrome de Behcet, Síndrome antifosfolípido e fibromialgia, mesmo na ausência de CME.

Em um estudo realizado em Israel com 90 pacientes infectados pelo HCV, 31% referiram sintomas musculoesqueléticos, com baixa associação com CME (11%). Artralgia e altos títulos de fator reumatóide são comuns em pacientes com hepatite C crônica e CME. O envolvimento das articulações é frequentemente não-migratório e simétrico. As áreas de acometimento mais comum são os tornozelos, pulsos, cotovelos e pododáctilos. Ocasionalmente, pacientes são tratados para artrite reumatóide antes do diagnóstico de hepatite C. Não há evidência de sinovite ou deposição de complexos imunes nas articulações. Assim, a causa dos sintomas articulares permanece obscura.

O tratamento com interferon leva à melhora do quadro clínico em alguns casos, presumidamente como resultado da diminuição da carga viral e das crioglobulinas séricas. São necessários mais estudos acerca do resultado positivo da adição de ribavirina nestes casos. Em outros pacientes, devido ao efeito adverso do interferon, pode ocorrer piora do quadro, com intensificação da artralgia e mialgia. Foi observada resposta aos anti-inflamatórios não esteróides, aos corticóides orais em baixas doses e à hidroxicloriguina.

Referências Bibliográficas

1. Buskila D, Shnaider A, Neumann L: Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 28:107-113, 1998.
2. Dispenzieri A. Cryoglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13(6): 1315-49.
3. Jackson JM. Hepatitis C and skin. *Dermatol Clin* 2002; 20(3): 449-58.
4. Jones AM. The cutaneous manifestations of viral hepatitis. *Dermatol Clin* 2002; 20(2): 233-47, vi.
5. Mehta S. Extrahepatic manifestation of infection with hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2001; 5(4): 979-1008.
6. Mignogna MD, Muzio LL, Favia G, et al: Oral lichen planus and HCV infection: A clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 37:575-578, 1998.
7. Olivieri I. Hepatitis C virus and Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29(1); 111.