

Received: 2014.12.09
Accepted: 2016.01.22
Published: 2016.04.21

Konsekwencje pozawątrobowe zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)

Consequences of extrahepatic manifestations of hepatitis C viral infection (HCV)

Agnieszka Pawełczyk

Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Wirus zapalenia wątroby typu C jest wirusem pierwotnie hepatotropowym. Jednak u pacjentów przewlekle zakażonych HCV obserwuje się liczne objawy pozawątrobowe np. krioglobulinemię, zaburzenia limfoproliferacyjne, choroby nerek, zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego, tarczycy, trzustki, węzłów chłonnych oraz przysadki, które pojawiają się w różnych momentach od zakażenia. U podłoża tych zjawisk leżą złożone mechanizmy zarówno molekularne, związane z bezpośrednim wpływem wirusa na komórki czy tkanki, jak i mechanizmy pośrednie, wynikające z odpowiedzi układu immunologicznego na zakażenie (z udziałem cytokin czy stresu oksydacyjnego) oraz będące następstwem terapii antywirusowej. Poznanie tych mechanizmów może się przyczynić do określenia nowych czynników prognostycznych istotnych do wykrywania zakażenia na wczesnym etapie choroby, co może podnieść skuteczność leczenia.

W artykule omówiono częstość występowania wybranych objawów pozawątrobowych zakażenia HCV z uwzględnieniem mechanizmów patogenetycznych i czynników ryzyka.

Słowa kluczowe: zakażenie HCV • objawy pozawątrobowe • zaburzenia funkcji narządów

Summary

The hepatitis C virus (HCV) is a primarily hepatotropic virus. However, numerous extrahepatic symptoms are observed in patients chronically infected with HCV, e.g. cryoglobulinemia, lymphoproliferative disorders, kidney diseases, disturbances of the central and peripheral nervous system, thyroid gland, pancreas, lymph nodes and pituitary gland, that develop at various times after the infection. Complex mechanisms underlie these processes, both molecular, related to direct effects of the virus on cells or tissues and indirect mechanisms, resulting from the response of the immune system to infection (via cytokines or oxidative stress), and from the antiviral treatment used. Understanding these mechanisms may contribute to the definition of new prognostic factors, important for the early diagnosis of the infection, which in turn may improve treatment efficacy.

This paper is a review of the incidence of selected extrahepatic manifestations of HCV infection and their underlying pathogenetic mechanisms and risk factors.

Keywords: HCV infection • extrahepatic manifestation • organ dysfunction

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1199988
Word count:	4094
Tables:	–
Figures:	–
References:	100

Adres autorki: dr Agnieszka Pawelczyk, Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Pawińskiego 3c; 02-106 Warszawa; agnieszka.pawelczyk@wum.edu.pl

Wykaz skrótów: **BAFF** – czynnik aktywujący limfocyty B (B cell activating factor), **BI** – receptor komórkowy (SR-BI – scavenger receptor), **BR3** – czynnik stymulujący limfocyty B (B lymphocyte stimulator), **CLD** – przewlekłe choroby limfoproliferacyjne (chronic lymphoproliferative disorders), CD81 – klaster różnicowania komórkowego 81 (cluster of differentiation 81), **CLDN1** – receptor komórkowy (claudin-1), **COX-2** – cyklooksigenaza 2, **ft3** – wolna trójjodotyronina, **GADAb** – przeciwciała skierowane przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (glutamic acid decarboxylase antibodies), **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus), **Huh-7** – linia komórkowa (human hematocromatic cells), **HSC** – komórki gwieździste wątroby (hepatic stellate cell), **IAA** – przeciwciała skierowane przeciwko insulinie (insulin autoantibodies), **ICA** – przeciwciała skierowane przeciwko komórkom wysepek trzustkowych (islet cell autoantibodies), **IFN-α** – interferon α, **IL-1, -2, -4, -5, -6, -10** – interleukiny-1, -2, -4, -5, -6, -10, **ILp70** – interleukina p70, **LH-RH** – hormon lutemizujący, **LX-2** – linia komórkowa (human hepatic stellate cells), **MGN** – kłębuszkowe zapalenie nerek (mesangial glomerulonephritis), **miR12238** – czynnik regulacyjny, **NHL** – chłoniak niezłośliwy (non-Hodgkin's lymphoma), **NS3** – niestrukturalne białko 3, **NS5** – niestrukturalne białko 5, **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, **PEG-IFN-α** – pegylowany interferon α, **pln** – węzły chłonne wątrobowe i okołowątrobowe (perihepatic lymph nodes), **SK-N-MC** – linia komórkowa pochodząca z nerwiaka (human neuroblastoma cell line), **SK-PN-DW** – neuroektodermalna linia komórek nowotworowych (neuroectodermal tumor cell line), **T4** – tyroksyna, **TGF-β1** – czynnik wzrostu (transforming growth factorβ1), **TNF-α** – czynnik martwicy guza (tumor necrosis factor), **ZnT8Ab** – przeciwciała skierowane przeciwko transporterom cynku 8 (zinc transporter-8 autoantibodies).

WSTĘP

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) jest patogenem pierwotnie hepatotropowym.

Zakażeniu HCV towarzyszą objawy pozawątrobowe, będące konsekwencją zaburzeń funkcji wątroby, pozawątrobowej replikacji HCV, wywołane zaburzeniami immunologicznymi na tle zakażenia HCV oraz stosowanej terapii przeciwwirusowej, obserwowane u 38-40% zakażonych [8,18,21,55,58,83].

Najczęściej opisywanymi objawami są mieszane krio-globulinemie, zaburzenia limfoproliferacyjne oraz choroby nerek [36,62,84]. W przebiegu zakażenia HCV obserwuje się także zaburzenia funkcji centralnego i obwodowego układu nerwowego, tarczycy, trzustki, węzłów chłonnych oraz przysadki [35,45,55,56,73,74]. Wykazano również, że HCV jest czynnikiem przyczynowym kardiomiopatii i przewlekłego zapalenia mięśnia sercowego [82].

Materiał genetyczny wirusa stwierdza się także w różnych komórkach: w limfocytach B [51,52], monocytach, makrofagach, komórkach wielojądrowych [51,52,95], a także w komórkach dendrytycznych [34], komórkach

mózgu (mikrogleju/makrofagach), rzadziej w astrocytach czy komórkach śródbłonna bariery krew-mózg [27].

Mechanizmy patogenetyczne tych zakażeń nie są do końca wyjaśnione. Analiza przyczyn, ponad 30 rodzajów zaburzeń, towarzyszących zakażeniu HCV, nadal stanowi ważny przedmiot prowadzonych prac badawczych, zmierzających do wyjaśnienia pozawątrobowych następstw wirusowego zapalenia wątroby typu C [61,96].

WYBRANE KONSEKWENCJE ZAKAŻENIA HCV

Zaburzenia funkcji tarczycy

Zaburzenia czynności tarczycy (TD – thyroid disorders) są najczęściej opisywanym zaburzeniem towarzyszącym przewlekłemu zakażeniu HCV, u którego podstaw leżą prawdopodobnie zarówno mechanizmy związane z „pozawątrobową” replikacją wirusa, jak i z odpowiedzią układu immunologicznego na zakażenie [73]. Zaburzenia funkcji tarczycy obejmują przewlekłe zapalenie tarczycy z nadczynnością lub niedoczynnością narządu oraz subkliniczną niedoczynność tarczycy [79,91]. Nie jest pewne czy zakażenie HCV prowadzi bezpośrednio do uszkodzenia komórek tarczycy, chociaż wydaje się, że

mogą być miejscem replikacji wirusa [9]. Wyniki publikowanych badań wskazują na istnienie zależności między poziomem wirēmii HCV a rodzajem zaburzeń czynności tarczycy. W przypadku 53,7% pacjentów ze średnią wirēmią obserwuje się dominację przewlekłego zapalenia tarczycy, natomiast niski poziom wirēmii obserwuje się u pacjentów z niedoczynnością tarczycy [55].

Wykazano związek zakażenia HCV z chorobami autoimmunologicznymi tarczycy [55,79,91]. Jedną z przyczyn autoimmunologicznej niedoczynności tego narządu jest działanie interferonu i rybawiryny, obserwowane u 2,5-20% pacjentów zakażonych HCV, poddanych terapii przeciwwirusowej [6,90]. Wykazano, że rybawiryna nie zwiększa ryzyka autoimmunologicznej choroby tarczycy, ale nasila ryzyko jej niedoczynności [39]. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na korelację między rozwojem reakcji autoimmunologicznych a leczeniem IFN, natomiast u pacjentów nieleczonych pozostaje to przedmiotem dyskusji [56]. Dysfunkcję tarczycy obserwuje się dwukrotnie częściej w przypadku stosowania terapii skojarzonej (IFN i rybawiryna) w porównaniu z monoterapią [6,39,49]. Występowaniu autoprzeciwciał przeciwtarczycowych, towarzyszy wzrost stężenia niektórych limfokin [IL-2, TNF], co potwierdza znaczenie mechanizmów związanych z układem immunologicznym [39,56].

Uważa się, że u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV patomechanizm zaburzeń funkcji tarczycy jest bardziej złożony i jest to raczej skutek wzajemnych oddziaływań genetycznych i epigenetycznych czynników mikrośrodowiska. Mandac i wsp. wskazali, że płeć żeńska jest jednym z czynników predysponujących do rozwoju zaburzeń czynności tarczycy u pacjentów zakażonych HCV, leczonych IFN [55]. Także wiek wydaje się czynnikiem istotnym, co wykazali w swoich badaniach Mao i wsp. [56]. Badaniu poddano 1012 osób w podeszłym (14,8%) i średnim wieku (37,7%) oraz młodych dorosłych [3,49]. Odsetek osób zakażonych HCV z TD wynosił 43%, przy czym niedoczynność tarczycy najczęściej obserwowano u osób w wieku średnim (72%) [56]. Badania Cappoli i wsp. wykazały, że subkliniczna niedoczynność tarczycy była częściej obserwowana (15,3%) u pacjentów w wieku podeszłym [16].

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów zakażonych HCV obserwuje się także zaburzenia czynności nerek, zwiększone ryzyko schyłkowej niewydolności nerek, a także niższą przeżywalność po przeszczepie tego narządu [5,55]. Typowe objawy kliniczne to białkomocz, krwiomocz mikroskopowy, nadciśnienie tętnicze, ostre zapalenie nerek i zespół nerczycowy. Najczęściej obserwuje się kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN – mesangial glomerulonephritis); ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszkowe, proliferacyjne zapalenie kłębuszków nerkowych oraz włókienkowe zapalenie kłębuszków nerkowych [5,38,43,57,89].

Wyniki badań prowadzonych przez Misiani i wsp. oraz Ares i wsp. wskazują na bardzo częste (80%) występowanie krioglobulinemii u osób zakażonych HCV z MGN [7]. Spośród 188 pacjentów z krioglobulinemią typu II, u 54% z nich stwierdzono zaburzenia układu immunologicznego, polegające na odkładaniu się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych, także u pacjentów bez objawów MGN [7]. W kompleksach tych stwierdzono zarówno obecność białkowego antygenu wirusowego (NS5 HCV), jak i przeciwciał anty-HCV w klasie IgG oraz czynnik reumatoidalny, głównie IgM kappa. [7]. U pacjentów z MGN nie zaobserwowano innych rodzajów zaburzeń, np. obniżonego poziomu składowej C3 dopełniacza. Zespół nerczycowy i ostre zapalenie nerek z pogarszającą się czynnością tego narządu obserwuje się w 20-25% przypadków zakażonych HCV [43,98]. Częściej stwierdza się także obecność materiału genetycznego wirusa w porównaniu z pacjentami z innymi rodzajami kłębuszkowego zapalenia nerek, gdzie częstość wykrywania HCV RNA nie przekracza 1% przypadków [43]. Ponadto u pacjentów zakażonych HCV, po przeszczepie nerki, częściej dochodziło do rozwoju MGN niż u pacjentów niezakażonych, co stanowi przesłankę do stwierdzenia o istotnej roli HCV w patogenezie MGN [98].

Zaburzenia czynności trzustki

Zaburzenia funkcji trzustki obserwuje się w przypadku 12-30% osób zakażonych HCV.

W przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C (wzw C) dochodzi do uszkodzenia czynności komórek trzustki, wzrostu oporności na insulinę i rozwoju cukrzycy typu 1 lub 2. W patomechanizmie cukrzycy może mieć znaczenie zarówno bezpośrednie zakażenie przez wirus komórek wysp trzustki jak i wpływ IFN stosowanego w leczeniu wzw C [45,58,78].

U 50-80% pacjentów, z marskością wątroby, obserwuje się nietolerancję glukozy, u 10% cukrzycę i nietolerancję glukozy przy prawidłowym (lub podwyższonym) poziomie insuliny [44,45].

U pacjentów zakażonych HCV wykrywa się autoprzeciwciała skierowane przeciwko: dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADAb – glutamic acid decarboxylase antibodies); komórkom wysepek trzustkowych (ICA – islet cell autoantibodies); insulinie (IAA – insulin autoantibodies) czy transporterom cynku 8 (ZnT8Ab – zinc transporter-8 autoantibodies); [78]. Obecność przeciwciał anty GADAb obserwuje się u 40% chorych z cukrzycą typu 1, będącą konsekwencją stosowania interferonu [78,86]. U pacjentów nieleczonych, Masini i wsp. wykazali, że częstość występowania przeciwciał anty E2 HCV w 140 badanych próbkach wysepek trzustkowych wynosi 12% [58].

Obecność wirusa w komórkach β trzustki, prowadzi do zaburzeń wydzielania insuliny i wzrostu poziomu glu-

kozy. Stwierdzono, że HCV ma zdolność modulacji ekspresji genów komórkowych, prowadząc do zaburzenia szlaków sygnałowych insuliny powodując insulinoporność [25,44,98]. Rozwojowi insulinoporności sprzyja także zmniejszenie czynnej masy mięszu wątroby, uszkodzenie receptorów hepatocytów oraz zmniejszony klirens wątrobowy [44,45,46]. W przebiegu ostrego zapalenia wątroby oraz w schyłkowej marskości tego narządu obserwuje się hipoglikemię, spowodowaną m.in. zaburzoną syntezą glikogenu [45]. Dokładne mechanizmy tego zjawiska nie są do końca poznane. Wydaje się, że mogą mieć związek z działaniem cytokin zapalnych jak np. TNF- α (fosforylacja insulinopodobnego substratu 1), aktywacją (wzrostem ekspresji) genów odpowiedzialnych za glukoneogenezę np. genów glukozo 6 fosfatazy fosfoenolopirogronianu karboksykinazy 2 oraz akumulacją lipidów [25,45].

Konsekwencją stosowania IFN w terapii wzw C jest rozwój cukrzycy typu 1, który obserwuje się u ponad 28% badanych [44,65,78,86]. Przy czym u 44-89% zakażonych pacjentów wykazano, że podatność na cukrzycę jest zależna od rodzaju HLA II. Pozytywną korelację uzyskano dla haplotypów DRB1*0405 – DQB1*0401, DRB1*0802 – DQB1*0302 oraz DRB1*0901 – DQB1*0303 [86,99].

Insulinoporność odgrywa ważną rolę w rozwoju różnych powikłań związanych z zakażeniem HCV [20,44]. Najnowsze dane wskazują na związek insulinoporności z rozwojem włóknienia wątroby, stłuszczenia wątroby, raka wątrobowokomórkowego i opornością na leczenie przeciwwirusowe [20].

Zaburzenia limfoproliferacyjne

Z zakażeniem HCV związane są również zaburzenia hematologiczne, stwierdzane u 83% pacjentów [31,46,48,75]. U ich podłoża leżą: procesy zapalne wątroby, możliwość replikacji HCV w obrębie komórek i ich prekursorów, prowadzące do proliferacji i hamowania różnicowania komórkowego oraz długotrwała stymulacja komórek układu immunologicznego przez antygeny wirusowe [19,46,48,51,64,68,100]. W przebiegu zakażenia HCV obserwuje się niedokrwistość aplastyczną, granulocytopenię, trombocytopenię lub pancytopenię, u 18% pacjentów zespoły mielodysplastyczne [19,47].

Następstwem klonalnego rozrostu limfocytów B i komórek plazmatycznych są przewlekłe choroby limfoproliferacyjne (CLD – chronic lymphoproliferative disorders) np. chłoniak nieziarniczny (NHL – non-Hodgkin's lymphoma) oraz gammapatie monoklonalne obserwowane u 4-47% osób zakażonych HCV [83]. Zaburzenia te związane są ze stałą stymulacją limfocytów B przez antygeny HCV (np. NS3), aberracjami chromosomowymi oraz wzrostem ekspresji cytokin (IL-2, -4, -5, -10), TNF i IFN- α podczas zakażenia [19,47,48,51].

U prawie 12-37% pacjentów obserwuje się także granulocytopenię, trombocytopenię lub pancytopenię. Przy-

czyną może być sekwestracja obwodowa w śledzionie, aktywacja mechanizmów immunologicznych lub działanie leków stosowanych podczas terapii przeciwwirusowej [19]. Częstość występowania cytopenii u pacjentów zakażonych HCV wynosi 83-88% [48,63]. W niektórych przypadkach cytopenię określa się jako wtórną w stosunku do zespołu mielodysplastycznego, będącego następstwem nieefektywnej hematopoezy i zaburzeń procesów odpornościowych [63,48]. U około 12-44% zakażonych, obserwuje się zaburzenia wieloczynnikowe, tj. hipersplenizm, zmniejszenie trombopoezy w wyniku zmniejszonego wytwarzania endogennej trombopoezyny przez wątrobę, supresję szpiku kostnego, zaburzenia odporności oraz wtórne cytopenie polekowe [22,48,76]. W przebiegu tych zaburzeń obserwuje się zahamowanie procesów różnicowania i dojrzewania komórek, z dwu lub trójliniową cytopenią, np. neutropenią czy trombocytopenią [22].

Mechanizmy zakłócające proces tworzenia krwinek, zdolność komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju u pacjentów zakażonych HCV nie są do końca wyjaśnione. Za najbardziej prawdopodobny, uważa się replikację wirusa w obrębie niedojrzałych komórek, zwłaszcza prekursorów limfocytów [19]. U pacjentów z chorobami rozrostowymi układu chłonnego, w zmienionych nowotworowo komórkach szpiku i węzłów chłonnych wykrywa się materiał genetyczny HCV [19,48].

W patogenezie zaburzeń limfoproliferacyjnych istotną rolę przypisuje się wpływowi HCV na działanie BAFF (B cell activating factor) i receptora BR3 (B lymphocyte stimulator), cytokin należących do rodziny TNF- α , które są niezbędne do rozwoju i przeżycia limfocytów B. U pacjentów zakażonych HCV obserwuje się znacząco wyższe stężenie BAFF w surowicy krwi w porównaniu z grupą kontrolną [50]. Zwiększoną aktywność transkrypcyjną genu BAFF częściej obserwowano u pacjentów zakażonych HCV z mieszaną kriglobulinemią (MC), niż u pacjentów bez kriglobulinemii. Prowadzone badania obejmują grupy pacjentów z najczęstszymi rozpoznaniem przewlekłych zaburzeń limfoproliferacyjnych (CLD); np. nieziarniczny chłoniak, czy przewlekła białaczka limfocytowa. Nieprawidłowe wyniki badania szpiku stwierdza się u ok. 59% chorych [19,50]. Próbowano wykazać związek między CLD i zakażeniami wirusowymi wątroby m.in. na podstawie badań epidemiologicznych, z których większość została przeprowadzona w krajach, o zróżnicowanej częstości występowania zakażeń [40]. Uzyskane wyniki nie są jednoznaczne, gdyż z jednej strony wskazują na brak związku między mielodysplazją a zakażeniami HCV, z drugiej strony opisywany jest silny związek pomiędzy zakażeniem, mielodysplazją a chorobami autoimmunologicznymi. To wydaje się jednak potwierdzać znaczącą rolę HCV w etiologii zaburzeń limfoproliferacyjnych. Sugeruje się, że jednym z mechanizmów prowadzących do mielodysplazji mogą być zaburzenia czynności układu odpornościowego w następstwie zakażenia HCV [19].

Istotne są tu badania dotyczące analizy parametrów hematologicznych oraz funkcji szpiku kostnego u pacjentów nieleczonych, w celu wykluczenia modulującego wpływu leków czy chemioterapii na funkcje szpiku kostnego [19].

Przewlekłe CLD jest częściej obserwowane u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV. W niektórych przypadkach, wirusa wykrywa się po ok. 3 miesiącach po rozpoznaniu CLD. Negatywne wyniki tłumaczy się raczej błędami w kwalifikacji pacjentów niezakażonych HCV w chwili rozpoznania CLD, okresem okienka serologicznego w chwili badania lub seronegatywnym zakażeniem HCV. Wydaje się, że wcześniejsze zakażenie wirusem zapalenia wątroby w tej grupie pacjentów może być częstsze niż dotychczas opisywane [19,40].

Dysfunkcje układu nerwowego

Konsekwencją zaburzeń funkcji wątroby u osób zakażonych HCV jest rozwój encefalopatii wątrobowej, obserwowanej w przypadku 30-45% pacjentów [21]. Mechanizmy patogenezy nie są do końca poznane. Jedną z hipotez zakłada, że w wyniku „niezrównoważonego metabolizmu” do ośrodkowego układu nerwowego przenikają substancje toksyczne m.in. merkaptany, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, beta-hydroksylowane aminy biogenne, indole, kwas gamma-aminomasłowy (GABA) i aminokwasy aromatyczne [3]. Istotną rolę mogą odgrywać także tzw. „fałszywe” transmitery np. oktopamina, synferyna czy fenyletanolamina [71,95]. Uważa się także, że rozwojowi encefalopatii sprzyja podwyższony poziom amoniaku czy hormonów steroidowych, a także stres oksydacyjny [3,75,94].

U pacjentów zakażonych HCV obserwuje się objawy ze strony obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Obniżenie jakości życia, przewlekłe zmęczenie, upośledzenie procesów poznawczych z neuropatią obwodową występuje prawie u 50% pacjentów przewlekłe zakażonych HCV [1,10,29,33,37]. Hilsbeck i wsp., w badaniach przeprowadzonych w grupie 66 pacjentów, udokumentowali występowanie zaburzeń poznawczych w przypadku 1-49% badanych, przy czym u 44% z nich stwierdzono marskość wątroby [37]. Deficyty poznawcze najczęściej dotyczyły takich obszarów jak uwaga i pamięć. Obserwowano zaburzenia koncentracji, problemy z uczeniem się oraz zaburzenia funkcji wykonawczych [37].

Do obserwowanych zaburzeń układu nerwowego, należą nieustępujące po leczeniu (pod wpływem IFN mogą ulec zaostrzeniu) porażenie nerwów czaszkowych, udar mózgu, polineuropatie i stany otępienne [1,37,88].

Wyniki opublikowanych badań wskazują, iż częstość objawowych neuropatii u pacjentów z wzw C szacuje się na około 9%, przy czym częściej występują u pacjentów ze stwierdzoną krioglobulinemią [15]. Stwierdza się je także u pacjentów bez krioglobulinemii, co wykazał Sansono [85]. Wydaje się więc, że oprócz krioglobulin na

rozwój neuropatii mają wpływ także inne czynniki, do których zalicza się m.in. krążące cytokiny zapalne i chemokiny (IL-1, -12, -18, TNF- α); [96].

Zaburzenia OUN (ośrodkowego układu nerwowego) utrzymują się u ozdrowieńców oraz pacjentów po terapii przeciwwirusowej [1,77]. Wykazano, że encefalopatia wątrobowa u 10% pacjentów pojawia się we wczesnej fazie zakażenia, przed rozwojem marskości wątroby [33]. W badaniach obrazowych potwierdzono, że u podstaw tych zaburzeń leżą raczej przyczyny metaboliczne [29,30].

Wyniki prowadzonych badań sugerują także, że HCV *per se* może powodować zaburzenia OUN [29]. U podstaw tych mechanizmów leżą procesy modyfikujące funkcję komórek nerwowych wywołanych bezpośrednim zakażeniem HCV, a także wynikające z działania układu immunologicznego, odpowiadającego na obecność antygenów wirusa [32]. Mogą być także następstwem wątrobowych (np. encefalopatia wątrobowa) i niewątrobowych zaburzeń towarzyszących zakażeniu HCV lub być skutkiem niepożądanym stosowanej terapii antywirusowej [57]. Zaburzenia OUN obserwuje się u 40-50% pacjentów z wzw C. Jednak mechanizmy wyjaśniające te procesy są w większości nieznane [58,96].

Zaburzenia funkcji układu nerwowego mogą być również następstwem krioglobulinemii lub występować niezależnie od niej [85]. Patogenetyczne mechanizmy są związane głównie ze wzrostem poziomu autoanticiał, występowaniem kompleksów immunologicznych, krioglobulin oraz działaniem krążących cytokin i chemokin [85,93].

Do innych, wymienianych mechanizmów zalicza się możliwą replikację HCV w komórkach układu nerwowego, co wykazali m.in. Wikinson i wsp. oraz Adair i wsp. [1,92,96]. Obecność HCV RNA oraz białka niestrukturalnego NS3 HCV stwierdzono m.in. w makrofagach/komórkach mikrogleju [92,96]. Źródłem zakażenia komórek nerwowych, mogą być komórki układu immunologicznego, przenikające barierę krew-mózg, pełniące rolę „konia trojańskiego” [96].

Kardiomiopatie w przebiegu zakażenia HCV

Wykazano, że HCV może być czynnikiem przyczynowym kardiomiopatii i przewlekłego zapalenia mięśnia sercowego [72,82]. Opisano kilka mechanizmów przyczyniających się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [72].

Istotne wydaje się potwierdzenie możliwości zarówno replikacji HCV, jak i wykazanie ekspresji białek wirusa w tych komórkach. Wyniki prowadzonych badań wskazują, że kardiomiopatia przerostowa występuje zwykle u pacjentów zakażonych HCV jako wtórne zaburzenie związane z zapaleniem naczyń, obserwowanym w przebiegu krioglobulinemii. Najczęściej obserwuje się

zapalenie małych naczyń, natomiast dysfunkcja mikrokrążenia jest rzadka [17,71]. U pacjentów obserwuje się przerost lewej komory, hipokinezę oraz znaczny spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca [42,82]. Wykazano, że HCV wykazuje tropizm do komórek mięśnia sercowego, co może tłumaczyć obserwowaną kardiomiopatię pojawiającą się u pacjentów zakażonych HCV [17,41,42]. Mechanizmy uszkadzające mięsień sercowy nie zostały wyjaśnione. Postuluje się, że rozwój kardiomiopatii występuje u osób predysponowanych genetycznie, u podłoża czego leżą mechanizmy immunologiczne, polegające m.in. na aktywacji szlaków apoptozy komórkowej [41,82].

W literaturze często opisywany jest także związek przewlekłego zakażenia HCV z miażdżycą oraz przewlekłą chorobą wieńcową [2,14,41,42,53,92]. W przebiegu zakażenia HCV obserwuje się wzrost aktywności wewnątrzkomórkowych cząsteczek adhezyjnych, ekspresji przeciwciał śródbłonka oraz stresu oksydacyjnego [41].

Obserwuje się również duże stężenie IL-6, IL-10 oraz TNF- α , co znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności serca, prowadzące do zgonu [72].

Powiększenie węzłów chłonnych w przebiegu zakażenia HCV

Procesy zapalne w narządach, często doprowadzają do przerostu regionalnych węzłów chłonnych.

U 20-45% pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych wątrobowych oraz okołowątrobowych (pln – peripheral lymph nodes) [26,87,89]. Jest to odzwierciedleniem odpowiedzi zapalnej skierowanej przeciwko HCV, jednak znaczenie kliniczne nie do końca pozostaje zrozumiałe. Prowadzone badania koncentrują się przede wszystkim na określeniu wartości prognostycznej pln w rozwoju marskości wątroby i HCC oraz na możliwości wykorzystania ultrasonografii (USG) węzłów chłonnych do wczesnego wykrycia zakażenia HCV. Wyniki badań, USG węzłów chłonnych wątrobowych, przeprowadzonych przez Neri i wsp. w grupie 7974 pacjentów wykazały zmiany patologiczne u 8,58% badanych. Przeciwciała anty-HCV wykryto u ponad 77% badanych w tej grupie [66].

Opublikowane przez Tavacoli-Tabasi i wsp. wyniki badań, obejmujących 288 pacjentów, wskazują, że istnieje silna zależność statystyczna między pln a zapaleniem wątroby, jak i marskością tego narządu [24,89]. Hikito i wsp. wskazują natomiast, że pln jest niezależnym, negatywnym czynnikiem predykcyjnym rozwoju HCC u pacjentów z przewlekłym wzw C [36]. Obserwacji poddano 846 pacjentów, u 3% rozwinął się HCC, przy czym występował znacząco rzadziej w grupie z pln [36].

Powiększenie węzłów chłonnych wątrobowych, osób zakażonych HCV jest związane z poziomem replikacji

HCV i nasileniem odpowiedzi immunologicznej gospodarza w odpowiedzi na zakażenie [24]. U pacjentów z niską wiremią (poniżej 10^6 kopii/ml) obserwuje się mniejszą objętość węzłów (5,8-18,1 ccm (cubic centimeter)) niż u pacjentów z wysoką wiremią, u których objętość ta wynosi 10,4-22,8 ccm [24]. Istotne jest, że w proksymalnych węzłach chłonnych obserwuje się obecność nie tylko HCV RNA, ale także białek, w tym NS3 HCV, co wskazuje na bezpośredni udział wirusa w przeroście węzłów chłonnych [74]. Obecność HCV RNA w komórkach węzłów chłonnych wskazuje także na układ limfatyczny jako miejsce możliwego rozprzestrzeniania zakażenia HCV [23,74]. Ze względu na niejednoznaczne wyniki badań, sugeruje się, że obserwowane zmiany dotyczące węzłów chłonnych są przydatne raczej w ocenie zaawansowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, natomiast nie mogą być wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe [23,87]. Objętość pln nie jest także wskaźnikiem pozwalającym przewidzieć progresję choroby, rozwój zrekompensowanej marskości wątroby czy ryzyko zgonu pacjenta w przebiegu zakażenia.

KONSEKWENCJE REPLIKACJI HCV W KOMÓRKACH

Przewlekłemu zakażeniu HCV towarzyszy rozwój zwłóknienia wątroby, prowadzący do marskości tego narządu. W proces włóknienia są zaangażowane wątrobowe komórki gwiazdziste (HSC – hepatic stellate cells), które po aktywacji wydzielają wiele czynników m.in. czynnik wzrostu TGF- β 1 (TGF- β 1 – transforming growth factor- β 1), pobudzający te komórki do syntezy kolagenu i składników macierzy pozakomórkowej [95]. Bezpośrednia rola HCV w procesie fibrogenyzy nie jest jednoznacznie określona.

Przedmiotem dyskusji jest mechanizm aktywacji HSC [95]. Nie jest pewne czy HCV może np. alternatywnie wiązać się z HSC, bez konieczności ich zakażenia. W badaniach *in vitro* wykazano, że niektóre glikoproteiny otoczki wirusa mogą się łączyć z błoną komórkową HSC aktywując ich szlaki wewnątrzkomórkowe, natomiast replikacja HCV reguluje ekspresję białka macierzy zewnątrzkomórkowej [59,95]. Jednak wyjaśnienie tych mechanizmów przy jednoczesnym braku wirusa w komórce stanowi duże wyzwanie. W badaniach Watanabe i wsp. wykorzystano modele komórkowe Huh-7 oraz linie ludzkich komórek HSC i LX-2 [95]. Zaobserwowano upośledzenie replikacji HCV w HSC i LX-2 w porównaniu z pozostałymi liniami. Zasugerowano, że oporność na zakażenie może być zależna od genotypu wirusa [95]. Wydaje się więc, że zakażenie HSC nie sprzyja replikacji HCV, natomiast wpływa na utrzymanie się zakażenia w hepatocytach przez aktywację cytokin i chemokin prozapalnych. Potwierdza to rolę hepatocytów w przetrwaniu zakażenia, miejsca replikacji HCV oraz ich udział w procesach włóknienia [67,95].

Występowanie HCV pozawątrobowo może także wynikać z obecności wirusa w komórkach żernych, w następstwie

fagocytozy lub z możliwości zakażenia konkretnego typu komórek [96,97].

Jednym z głównych obszarów badawczych mającym na celu wyjaśnienie tych zjawisk jest analiza tropizmu HCV. Może być zdefiniowany na różnych poziomach cyklu replikacyjnego wirusa: rozpoznanie receptorów powierzchniowych komórki, wnikanie do wnętrza, replikacja, transkrypcja i translacja. Celem prowadzonych badań *in vitro* jest wyjaśnienie mechanizmów patogenetycznych oraz określenie cech możliwego rezerwuaru HCV *in vivo*. Wyniki większości badań wskazują, „wydajny” cykl replikacji HCV w wielu liniach komórkowych, w tym w komórkach raka wątrobowo-komórkowego, które zawierają niezbędne czynniki regulacyjne, np. miR12238 [59,97]. Fletner zaobserwował produktywnie zakażenie HCV dwóch niezależnych linii komórkowych, pochodzących z nerwiaka (SK-N-MC i SK-PN-DW – human neuroblastoma cell line). Wykazał natomiast, że linie nerwiaka niedojrzałego, glejaka i linie komórkowe gwiazdki są odporne na zakażenie HCV [28]. Na komórkach linii SK-N-MC oraz SK-PN-DW wykazano obecność receptorów CD81, BI (SR-BI – scavenger receptor) oraz CLDN1 (claudin-1) i okludynę, natomiast na tych, które nie uległy zakażeniu nie było receptorów CLDN1 oraz SR-BI. W obu liniach komórkowych neuroepithelioma (MC-IXC i SK-PN-DW) zachodził proces replikacji HCV, znacząco hamowany przez przeciwciała antyCD81 i interferon alfa. Tropizm do komórek neuroepitelialnych potwierdza tropizm HCV do komórek nerwowych *in vitro* i wskazuje na nie jako miejsca replikacji HCV mogące stanowić pozawątrobowy rezerwuuar wirusa [28,97]. Liu wykazuje, że produktywnie zakażenie nie zachodzi w astrocytach, mimo ekspresji miR122, a zaburzenia OUN są raczej wynikiem wysokiej ekspresji różnych cytokin podczas zakażenia HCV [54].

Wiadomo, że HCV może zakażać także komórki tarczycy ludzkiej linii ML 1 *in vitro*, co może wskazywać na bezpośredni udział wirusa w dysfunkcji tarczycy, a także na istotną rolę tyreocytów w przetrwaniu zakażenia [4,9].

OBJAWY POZAWĄTROBOWE BĘDĄCE WYNIKIEM ODPOWIEDZI UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO NA ZAKAŻENIE HCV

Jedną z przyczyn zaburzeń funkcji różnych narządów i tkanek u pacjentów zakażonych HCV jest działanie układu immunologicznego, polegające na występowaniu poza lokalnym stanem zapalnym wątroby, odpowiedzi układowej [9,18,81]. Konsekwencją zaburzonych procesów wydzielania np. albumin czy składowych układu dopełniacza jest dysregulacja zarówno miejscowych jak i układowych reakcji zapalnych [81]. Współdziałanie mechanizmów odporności nabytej i wrodzonej oraz komórkowej i humoralnej doprowadza do efektywnej eliminacji zakażenia [18].

W ostrej fazie zakażenia HCV dominuje odpowiedź komórkowa, w którą są zaangażowane limfocyty T, natomiast w fazie przewlekłej zakażenia, obserwuje się upo-

śledzenie mechanizmów odpowiedzi wrodzonej na wielu poziomach i zmiany ekspresji cytokin [13,18]. Stwierdza się wzrost aktywacji mRNA dla TNF- α i IL-8 wytwarzanych przez zakażone komórki, przy braku aktywacji ekspresji IL-1, -6 i IL-p70 [54]. Modulujący wpływ zakażenia na ekspresję cytokin decyduje zarówno o trwałości jak i przebiegu zakażenia, wpływa na charakter zaburzeń pozawątrobowych oraz współdecyduje o skuteczności leczenia [13]. Poznanie tych mechanizmów ma istotne znaczenie dla terapii antywirusowej. Zmiany ekspresji cytokin i chemokin mogą wywierać wpływ na inne tkanki czy narządy. Przykładem jest obserwowane u osób zakażonych HCV zaburzenie czynności centralnego układu nerwowego (mózgu) [32,54,97].

Zakażeniu HCV oprócz lokalnego stanu zapalnego wątroby, towarzyszy także zapalenie układowe, u którego podstaw leżą oddziaływania cytokin prozapalnych (np. IL-1 β), będących odpowiedzią układu immunologicznego na zakażenie. Wykazano, że stymulacja wytwarzania IL-1 β przez HCV, jest czynnikiem wyzwalającym syntezę innych prozapalnych cytokin i chemokin [13,100]. Istotnym jest także mechanizm związany ze stresem oksydacyjnym [60,70]. Przypuszcza się, że za indukcję tego mechanizmu odpowiedzialne jest białko rdzenia HCV, zaburzające mechanizmy antyoksydacyjne. Wolne rodniki tlenowe powstają w hepatocytach, makrofagach wątrobowych oraz komórkach nacieku. Wykazują działanie destrukcyjne, prowadząc do zaburzeń czynnościowych komórki [70,91].

W prowadzonych przez Okudę i wsp. badaniach stwierdzono, że zastosowanie przeciwutleniaczy u pacjentów zakażonych HCV znacznie poprawia funkcje hepatocytów, wpływając na poprawę metabolizmu komórkowego [70].

Niektóre z białek HCV pełnią ważną rolę w utrzymywaniu stanu przewlekłego zapalenia wątroby. Białko NS4 HCV jest zaangażowane w procesy regulacyjne związane z cyklooksygenazą-2 (COX-2) [69]. Izoenzym cox przyczynia się do powstania stanu zapalnego i aktywuje procesy włóknienia przez wytwarzanie prostaglandyn. Aktywacja cox-2 sprzyja także replikacji HCV [69].

WYBRANE ZABURZENIA BĘDĄCE NASTĘPSTWEM LECZENIA PRZECIWWIRUSOWEGO HCV

Część pozawątrobowych zaburzeń towarzyszących zakażeniu HCV wynika ze stosowanej terapii przeciw-wirusowej, przede wszystkim z immunomodulacyjnego działania interferonu [11,79,90]. Nasilenie i konsekwencje kliniczne zależą często także od innych czynników, tj. płeć, wiek, układ zgodności tkankowej, niekoniecznie od dawki leku i czasu leczenia [79].

Do najczęściej opisywanych zaburzeń zalicza się zaburzenia funkcji tarczycy, trzustki, przysadki, a także płuc [20]. Nie wykazano natomiast związku leczenia IFN z zaburzeniami funkcji podwzgórza [79]. IFN wykazuje

działanie mielosupresyjne przez zahamowania erythropoezy w szpiku kostnym [19]. U około 15% pacjentów obserwuje się także hemolizę wywołaną stosowaniem rybawiryny [11,12].

Jednym z najczęściej opisywanych zaburzeń funkcji tarczycy jest autoimmunologiczna niedoczynność tego narządu, obserwowana u osób poddanych terapii antywirusowej. Występuje znacznie częściej niż nadczynność, jednak w wielu przypadkach nie obserwuje się objawów klinicznych [55]. Opisywane są przypadki utajonych zapaleń tarczycy, choroby Gravesa-Basedowa i Hashimoto. U około 50% pacjentów dochodzi do samostnie remisji po odstawieniu interferonu [6]. Zastosowanie rybawiryny w wirusowym zapaleniu wątroby zwiększyło ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy, u podstaw której leży indukcja odpowiedzi Th1 zależnej oraz reakcji cytotoksyczności [6,49,55]. Mechanizmy patogenetyczne są jednak zróżnicowane i związane m.in. z nasileniem istniejących przed leczeniem, reakcji autoimmunologicznych, czy też ich bezpośrednią aktywacją [49,55].

Zaburzenia czynności płuc, jako skutki terapii przeciwwirusowej obserwuje się stosunkowo rzadko. Częstość występowania tego zjawiska wynosi 0,1-3% i dotyczy pacjentów z obciążonym wywiadem w kierunku zaburzeń pulmonologicznych. Patogeneza objawów płucnych jest związana z bezpośrednim, toksycznym wpływem IFN na płuca lub oddziaływaniem IFN na układ immunologiczny [20]. Obserwuje się zahamowanie supresorowych limfocytów Th, wzrost aktywności limfocytów T cytotoksycznych, indukcję cytokin prozapalnych oraz nadmierne wytwarzanie cytokin fibrynogennych, tj. PDGF, TGF- β . Natomiast nie jest znana rola rybawiryny [22].

Innym rzadkim powikłaniem leczenia IFN jest także niedoczynność przysadki [80]. U pacjentów obserwowano zapalenie przysadki z zaburzeniami osi podwzgórze-przysadka wraz z wtórną niedoczynnością przysadki [80].

Wyniki badań prowadzonych przez Gursoya i wsp. niejednoznacznie wykazały związek terapii zakażenia HCV z zaburzeniami osi podwzgórze-przysadka-gonady. U niektórych pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, poddanych testom stymulacji LH i RH, stwierdzono korelację dysfunkcji podwzgórze i hipogonadyzm ze stopniem uszkodzenia wątroby [37].

Leczenie przeciwwirusowe IFN – rybawiryna może być także przyczyną neuropatii obwodowej, często stwierdzanej u pacjentów z krioglobulinemią [15]. Opisano korzystny wpływ leczenia kortykosteroidami lub interferonem na OUN [15]. Obecnie pacjentom z krioglobulinemią i ciężkim zapaleniem naczyń zaleca się jednak opóźnienie leczenia [15,85].

PODSUMOWANIE

Zróżnicowane, pozawątrobowe objawy zakażenia HCV są istotnym problemem klinicznym. Są następstwem złożonych procesów zachodzących podczas zakażenia HCV. Wynikają z uszkodzenia wątroby, działania układu immunologicznego oraz terapii przeciwwirusowej stosowanej w przebiegu zakażenia. Istotne są także mechanizmy zaburzające funkcję komórek towarzyszących replikacji wirusa, co bezpośrednio przekłada się na dysfunkcje tkanek czy narządów.

Wykazanie replikacji HCV w różnych komórkach, stanowi istotną przesłankę do oceny rezerwuaru wirusa, co może się przyczynić do stwierdzenia zakażenia jeszcze przed pojawieniem się objawów wątrobowych.

Badanie mechanizmów patogenetycznych zakażenia HCV oraz poszukiwanie nowych, pozawątrobowych czynników prognostycznych może być zastosowane we wczesnym wykrywaniu choroby i znacznie ułatwić podjęcie decyzji o sposobie postępowania z pacjentem zakażonym HCV. Należy mieć na uwadze, że nie zawsze eliminacja patogenu, podczas terapii antywirusowej powoduje cofnięcie się już istniejących zaburzeń.

PIŚMIENICTWO

[1] Adair D.M., Radkowski M., Jablonska J., Pawelczyk A., Wilkinson J., Rakela J., Laskus T.: Differential display analysis of gene expression in brains from hepatitis C-infected patients. *AIDS*, 2005; 19: S145-S150

[2] Adinolfi L.E., Restivo L., Zampino R., Guerrero B., Lonardo A., Ruggiero L., Riello F., Loria P., Florio A.: Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV related steatosis. *Atherosclerosis*, 2012; 221: 496-502

[3] Aboucha S., Talani G., Fanutza T., Sanna E., Biggio G., Gamrani H., Butterworth R.F.: Reduced brain levels of DHEAS in hepatic coma patients: significance for increased GABAergic tone in hepatic encephalopathy. *Neurochem. Int.*, 2012; 61: 48-53

[4] Akeno N., Blackard J.T., Tomer Y.: HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2008; 31: 339-344

[5] Altraif I.H., Abdulla A.S., al Sebayel M.I., Said R.A., al Suhaibani M.O., Jones A.A.: Hepatitis C associated glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.*, 1995; 15: 407-410

[6] Andrade L.J., Atta A.M., Atta M.L., Mangabeira C.N., Parana R.: Thyroid disorders in patients with chronic hepatitis C using interferon-alpha and ribavirin therapy. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2011; 15: 377-381

[7] Arase Y., Ikeda K., Murashima N., Chayama K., Tsubota A., Koida I., Suzuki Y., Saitoh S., Kobayashi M., Kobayashi M., Kobayashi M., Kumada H.: Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern. Med.*, 1998; 37: 836-840

[8] Benvegnù L., Gios M., Boccatto S., Alberti A.: Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*, 2004, 53: 744-749

- [9] Blackard J.T., Kong L., Huber A.K., Tomer Y.: Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid*, 2013; 23: 863-870
- [10] Bokemeyer M., Ding X.Q., Goldbecker A., Raab P., Heeren M., Arvanitis D., Tillmann H.L., Lanfermann H., Weissenborn K.: Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut*, 2011; 60: 370-377
- [11] Borg F.A., Isenberg D.A.: Syndromes and complications of interferon therapy. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2007; 19: 61-66
- [12] Brost S., Zimmermann A., Koschny R., Sykora J., Stremmel W., Schirmacher P., Walczak H., Ganten T.M.: Hepatocyte expression of TRAIL pathway regulators correlates with histopathological and clinical parameters in chronic HCV infection. *Pathol. Res. Pract.*, 2014; 210: 83-91
- [13] Burdette D., Haskett A., Presser L., McRae S., Iqbal J., Waris G.: Hepatitis C virus activates interleukin-1 β via caspase-1-inflammatory complex. *J. Gen. Virol.*, 2012; 93: 235-246
- [14] Butt A.A., Xiaoqiang W., Budoff M., Leaf D., Kuller L.H., Justice A.C.: Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2009; 49: 225-232
- [15] Cappellari A., Origgi L., Spina M.F., Yiannopoulou K.G., Meola G., Vanoli M., Ciammola A., Gregorini F., Scorza R., Bresolin N.: Central nervous system involvement in HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, 2006; 46: 149-158
- [16] Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M., Danese M.D., Kuller L.H., Burke G.L., Tracy R.P., Ladenson P.W.: Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*, 2006; 295: 1033-1041
- [17] Cavalli G., Berti A., Fragasso G., De Cobelli F.: Hypertrophic cardiomyopathy secondary to hepatitis C virus-related vasculitis. *J. Cardiovasc. Med.*, 2014 (w druku)
- [18] Cheng Z., Zhou B., Shi X., Zhang Y., Zhang L., Chen L., Liu X.: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin. Med. J.*, 2014; 127: 1206-1210
- [19] Ciufu C., Arama V., Bumbea H., Dobrea C., Ion I., Vladareanu A.M.: Correlations of hematological parameters with bone marrow findings in chronic lymphoproliferative disorders associated with hepatitis viruses. *J. Med. Life*, 2013; 6: 464-471
- [20] Daniel A.L., Houlihan J.L., Blum J.S., Walsh J.P.: Type B insulin resistance developing during interferon- α therapy. *Endocr. Pract.*, 2009; 15: 153-157
- [21] Dávalos Moscol M., Bustios Sanchez C.: The burden of hepatic encephalopathy in Latin America. *Ann. Hepatol.*, 2011; 10: S31-S35
- [22] De Franceschi L., Fattovich G., Turrini F., Ayi K., Brugnara C., Manzato F., Noventa F., Stanzial A.M., Solero P., Corrocher R.: Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology*, 2000; 31: 997-1004
- [23] Dietrich C.F., Lee J.H., Herrmann G., Teuber G., Roth W.K., Caspary W.F., Zeuzem S.: Enlargement of perihepatic lymph nodes in relation to liver histology and viremia in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1997; 26: 467-472
- [24] Dietrich C.F., Stryjek-Kaminska D., Teuber G., Lee J.H., Caspary W.F., Zeuzem S.: Perihepatic lymph nodes as a marker of antiviral response in patients with chronic hepatitis C infection. *Am. J. Roentgenol.*, 2000; 174: 699-704
- [25] Fattovich G., Pantalena M., Zagni I., Realdi G., Schalm S.W., Christensen E.: Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002; 97: 2886-2895
- [26] Ferreira C.N., Barjas E.R., Correia L.A., Tavares L., Ferreira C., Serejo F.L., de Moura M.C., Monteiro E.: Generalized peripheral lymphadenopathy in a patient treated for chronic HCV infection. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008; 5: 469-474
- [27] Fletcher N.F., Wilson G.K., Murray J., Hu K., Lewis A., Reynolds G.M., Stamatakis Z., Meredith L.W., Rowe I.A., Luo G., Lopez-Ramirez M.A., Baumert T.F., Weksler B., Couraud P.O., Kim K.S., Romero I.A., Jopling C., Morgello S., Balfe P., McKeating J.A.: Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*, 2012; 142: 634-643
- [28] Fletcher N.F., Yang J.P., Farquhar M.J., Hu K., Davis C., He Q., Dowd K., Ray S.C., Krieger S.E., Neyts J., Baumert T.F., Balfe P., McKeating J.A., Wong-Staal F.: Hepatitis C virus infection of neuroepithelioma cell lines. *Gastroenterology*, 2010; 139: 1365-1374
- [29] Forton D.M., Hamilton G., Allsop J.M., Grover V.P., Wesnes K., O'Sullivan C., Thomas H.C., Taylor-Robinson S.D.: Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. *J. Hepatol.*, 2008; 49: 316-322
- [30] Forton D.M., Thomas H.C., Murphy C.A., Allsop J.M., Foster G.R., Main J., Wesnes K.A., Taylor-Robinson S.D.: Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*, 2002; 35: 433-439
- [31] Franch-Arcas G.: The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clin. Nutr.*, 2001; 20: 265-269
- [32] Gess M., Forton D.: Peripheral markers of immune activation are not associated with depression and cognitive impairment before and during antiviral therapy in chronic hepatitis C infection. *Gut*, 2010; 59: A46
- [33] Goh J., Coughlan B., Quinn J., O'Keane J.C., Crowe J.: Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999; 11: 833-838
- [34] Goutagny N., Fatmi A., De Ledinghen V., Penin F., Couzigou P., Inchauspé G., Bain C.: Evidence of viral replication in circulating dendritic cells during hepatitis C virus infection. *J. Infect. Dis.*, 2003; 187: 1951-1958
- [35] Gursoy S., Baskol M., Ozbakir O., Guven K., Kelestimur F., Yucesoy M.: Hypothalamo-pituitary gonadal axis in men with chronic hepatitis. *Hepatogastroenterology*, 2004; 51: 787-790
- [36] Hikita H., Nakagawa H., Tateishi R., Masuzaki R., Enooku K., Yoshida H., Omata M., Soroida Y., Sato M., Gotoh H., Suzuki A., Iwai T., Yokota H., Koike K., Yatomi Y., Ikeda H.: Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. *J. Gastroenterol.*, 2013; 48: 366-373
- [37] Hilsabeck R.C., Perry W., Hassanein T.I.: Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 35: 440-446
- [38] Horikoshi S., Okada T., Shirato I., Inokuchi S., Ohmuro H., Tomino Y., Koide H.: Diffuse proliferative glomerulonephritis with hepatitis C virus-like particles in paramesangial dense deposits in a patient with chronic hepatitis C virus hepatitis. *Nephron*, 1993; 64: 462-464
- [39] Huang J.F., Chuang W.L., Dai C.Y., Chen S.C., Lin Z.Y., Lee L.P., Lee P.L., Wang L.Y., Hsieh M.Y., Chang W.Y., Yu M.L.: The role of thyroid autoantibodies in the development of thyroid dysfunction in Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferon- α and ribavirin combination therapy. *J. Viral Hepat.*, 2006; 13: 396-401
- [40] Idilman R., Colantoni A., De Maria N., Alkan S., Nand S., Van Thiel D.: Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. *J. Viral Hepat.*, 2004; 11: 302-309
- [41] Ishizaka N., Ishizaka Y., Takahashi E., Tooda E.I., Hashimoto H., Nagai R., Yamakado M.: Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet*, 2002; 359: 133-135
- [42] Ishizaka Y., Ishizaka N., Takahashi E., Unuma T., Tooda E., Hashimoto H., Nagai R., Yamakado M.: Association between hepatitis C

virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ. J.*, 2003; 67: 26-30

[43] Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H., Hart J., Bacchi C.E., Hartwell P., Couser W.G., Corey L., Wener M.H., Alpers C.E.: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 465-470

[44] Jung H.J., Kim Y.S., Kim S.G., Lee Y.N., Jeong S.W., Jang J.Y., Lee S.H., Kim H.S., Kim B.S.: The impact of pegylated interferon and ribavirin combination treatment on lipid metabolism and insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *Clin. Mol. Hepatol.*, 2014; 20: 38-46

[45] Kawaguchi T., Ide T., Taniguchi E., Hirano E., Itou M., Sumie S., Nagao Y., Yanagimoto C., Hanada S., Koga H., Sata M.: Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; 102: 570-576

[46] Kim T.H., Um S.H., Yim S.Y., Seo Y.S., Yim H.J., Jeon Y.T., Lee H.S., Chun H.J., Kim C.D., Ahn H., Lee Y.: The risk of perioperative adverse events in patients with chronic liver disease. *Liver Int.*, 2014; 3: 1-11

[47] Kisiel E., Radkowski M., Pawelczyk A., Horban A., Stanczak J., Bukowska-Oško I., Caraballo Cortes K., Kaźmierczak J., Popiel M., Laskus T.: Seronegative hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *J. Viral Hepatol.*, 2014; 21: 424-429

[48] Klco J.M., Geng B., Brunt E.M., Hassan A., Nguyen T.D., Kreisler F.H., Lisker-Melman M., Frater J.L.: Bone marrow biopsy in patients with hepatitis C virus infection: spectrum of findings and diagnostic utility. *Am. J. Hematol.*, 2010; 85: 106-110

[49] Koh L.K., Greenspan F.S., Yeo P.P.: Interferon- α induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*, 1997; 7: 891-896

[50] Lake-Bakaar G., Jacobson I., Talal A.: B cell activating factor (BAFF) in the natural history of chronic hepatitis C virus liver disease and mixed cryoglobulinaemia. *Clin. Exp. Immunol.*, 2012; 170: 231-237

[51] Lerat H., Berby F., Traubaud M.A., Vidalin O., Major M., Trépo C., Inchauspé G.: Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 845-851

[52] Lerat H., Rumin S., Habersetzer F., Berby F., Traubaud M.A., Trépo C., Inchauspé G.: In vivo tropism of hepatitis C virus genomic sequences in hematopoietic cells: influence of viral load, viral genotype, and cell phenotype. *Blood*, 1998; 91: 3841-3849

[53] Liao C.C., Su T.C., Sung F.C., Chou W.H., Chen T.L.: Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study. *PLoS One*, 2012; 7: e31527

[54] Liu Z., Zhao F., He J.J.: Hepatitis C virus (HCV) interaction with astrocytes: nonproductive infection and induction of IL-18. *J. Neurovirol.*, 2014; 20: 278-293

[55] Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E., Tomer Y.: The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology*, 2006; 43: 661-672

[56] Mao X.R., Zhang L.T., Chen H., Xiao P., Zhang Y.C.: Possible factors affecting thyroid dysfunction in hepatitis C virus-infected untreated patients. *Exp. Ther. Med.*, 2014; 8: 133-140

[57] Markowitz G.S., Cheng J.T., Colvin R.B., Trebbin W.M., D'Agati V.D.: Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998; 9: 2244-2252

[58] Masini M., Campani D., Boggi U., Menicagli M., Funel N., Pollera M., Lupi R., Del Guerra S., Bugliani M., Torri S., Del Prato S., Mosca F., Filipponi F., Marchetti P.: Hepatitis C virus infection and human pancreatic β -cell dysfunction. *Diabetes Care*, 2005; 28: 940-941

[59] Mazzocca A., Sciammetta S.C., Carloni V., Cosmi L., Annuziati F., Harada T., Abrignani S., Pinzani M.: Binding of hepatitis C virus en-

velope protein E2 to CD81 up-regulates matrix metalloproteinase-2 in human hepatic stellate cells. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 11329-11339

[60] Mencin A., Kluwe J., Schwabe R.F.: Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut*, 2009; 58: 704-720

[61] Minutolo A., Conti B., Grelli S., Viscomi C., Labbadia G., Balsano C.: Lymphocytes as liver damage mirror of HCV related adipogenesis deregulation. *PLoS One*, 2014; 9: 1-10

[62] Misiani R., Bellavita P., Fenili D., Borelli G., Marchesi D., Massazza M., Vendramin G., Comotti B., Tanzi E., Scudeller G., Zanetti A.: Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann. Intern. Med.*, 1992; 117: 573-577

[63] Mousa S.M.: Hepatitis C among Egyptian patients referred for bone marrow examination: seroprevalence and analysis of hematological findings. *Bone Marrow Res.*, 2014; 2014: 549716

[64] Naeshiro N., Aikata H., Hyogo H., Kan H., Fujino H., Kobayashi T., Fukuhara T., Honda Y., Nakahara T., Ohno A., Miyaki D., Murakami E., Kawaoka T., Tsuge M., Hiraga N., Hiramatsu A., Imamura M., Kawakami Y., Ochi H., Chayama K.: Efficacy and safety of the anticoagulant drug, danaparoid sodium, for the treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.*, 2015; 45: 656-662

[65] Nakamura K., Kawasaki E., Imagawa A., Awata T., Ikegami H., Uchigata Y., Kobayashi T., Shimada A., Nakanishi K., Makino H., Maruyama T., Hanafusa T., Research Committee on Type 1 Diabetes of the Japan Diabetes Society: Type 1 diabetes and interferon therapy: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care*, 2011; 34: 2084-2089

[66] Neri S., Ierna D., Mauceri B., Abate G., Cilio D., Bordonaro F., Calvagno S., Balsamo D., Pulvirenti D., Magliocco O., Ignaccolo L., Malaguarnera M., Caruso L.: Can ultrasonographic findings of perihepatic lymphadenopathy promote investigations to detect possible presence of virus C infection in non-symptomatic subjects? *Hepatol. Res.*, 2003; 27: 124-128

[67] Nishitsuji H., Funami K., Shimizu Y., Ujino S., Sugiyama K., Seya T., Takaku H., Shimotohno K.: Hepatitis C virus infection induces inflammatory cytokines and chemokines mediated by the cross talk between hepatocytes and stellate cells. *J. Virol.*, 2013; 87: 8169-8178

[68] Northup P.G.: Hypercoagulation in liver disease. *Clin. Liver Dis.*, 2009; 13: 109-116

[69] Núñez O., Fernández-Martínez A., Majano P.L., Apolinario A., Gómez-Gonzalo M., Benedicto I., López-Cabrera M., Boscá L., Clemente G., García-Monzón C., Martín-Sanz P.: Increased intrahepatic cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 expression is associated with progressive liver disease in chronic hepatitis C virus infection: role of viral core and NS5A proteins. *Gut*, 2004; 53: 1665-1672

[70] Okuda M., Li K., Beard M.R., Showalter L.A., Scholle F., Lemon S.M., Weinman S.A.: Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*, 2002; 122: 366-375

[71] Oliveira A.L., de Paula M.N., Comar J.F., Vilela V.R., Peralta R.M., Bracht A.: Adrenergic metabolic and hemodynamic effects of octopamine in the liver. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013; 14: 21858-21872

[72] Oliveira C.P., Kappel C.R., Siqueira E.R., Lima V.M., Stefano J.T., Michalczuk M.T., Marini S.S., Barbeiro H.V., Soriano F.G., Carrilho F.J., Pereira L.M., Alvares-da-Silva M.R.: Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int. J. Cardiol.*, 2013; 164: 221-226

[73] Oren R., Brill S., Halpern Z.: Liver function in cirrhotic patients in the euthyroid versus the hypothyroid state. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1998; 27: 339-341

[74] Pal S., Sullivan D.G., Kim S., Lai K.K., Kae J., Cotler S.J., Carithers R.L. Jr, Wood B.L., Perkins J.D., Gretch D.R.: Productive replication of hepatitis C virus in perihepatic lymph nodes in vivo: implications of HCV lymphotropism. *Gastroenterology*, 2006; 130: 1107-1116

- [75] Paprocka J., Jamroz E.: Hyperammonemia in children: on the crossroad of different disorders. *Neurologist*, 2012; 18: 261-265
- [76] Peck-Radosavljevic M., Wichlas M., Homoncik-Kraml M., Kreil A., Hofer H., Jessner W., Gangl A., Ferenci P.: Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon- α . *Gastroenterology*, 2002; 123: 141-151
- [77] Pham T.N., MacParland S.A., Mulrooney P.M., Cooksley H., Naoumov N.V., Michalak T.I.: Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C. *J. Virol.*, 2004; 78: 5867-5874
- [78] Popescu C., Popescu G.A., Arama V.: Type 1 diabetes mellitus with dual autoimmune mechanism related to pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic HCV Hepatitis. *J Gastrointestin. Liver Dis.*, 2013; 22: 101-104
- [79] Prummel M.F., Laurberg P.: Interferon- α and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2003; 13: 547-551
- [80] Ridruejo E., Christensen A.F., Mando O.G.: Central hypothyroidism and hypophysitis during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon α and ribavirin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 18: 693-694
- [81] Saito T., Owen D.M., Jiang F., Marcotrigiano J., Gale M.Jr.: Innate immunity induced by composition-dependent RIG-I recognition of hepatitis C virus RNA. *Nature*, 2008; 454: 523-527
- [82] Sanchez M.J., Bergasa N.V.: Hepatitis C associated cardiomyopathy: potential pathogenic mechanisms and clinical implications. *Med. Sci. Monit.*, 2008; 14: RA55-RA63
- [83] Sangiovanni A., Del Ninno E., Fasani P., De Fazio C., Ronchi G., Romeo R., Morabito A., de Franchis R., Colombo M.: Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1005-1014
- [84] Sanjose S., Benavente Y., Vajdic C.M., Engels E.A., Morton L.M., Bracci P.M., Spinelli J.J., Zheng T., Zhang Y., Franceschi S., Talamini R., Holly E.A., Grulich A.E., Cerhan J.R., Hartge P. i wsp.: Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008; 6: 451-458
- [85] Sansonno D., Lauletta G., Nisi L., Gatti P., Pesola F., Pansini N., Dammacco F.: Non-enveloped HCV core protein as constitutive antigen of cold-precipitable immune complexes in type II mixed cryoglobulinaemia. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003; 133: 275-282
- [86] Schreuder T.C., Gelderblom H.C., Weegink C.J., Hamann D., Resink H.W., Devries J.H., Hoekstra J.B., Jansen P.L.: High incidence of type 1 diabetes mellitus during or shortly after treatment with pegylated interferon alpha for chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int.*, 2008; 28: 39-46
- [87] Soresi M., Bonfissuto G., Sesti R., Riili A., Di Giovanni G., Carrocio A., Tripi S., Montalto G.: Perihepatic lymph nodes and antiviral response in chronic HCV-associated hepatitis. *Ultrasound Med. Biol.*, 2004; 30: 711-717
- [88] Stehman-Breen C., Alpers C.E., Fleet W.P., Johnson R.J.: Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus. *Nephron*, 1999; 81: 37-40
- [89] Tavakoli-Tabasi S., Ninan S.: Clinical significance of perihepatic lymphadenopathy in patients with chronic hepatitis C infection. *Dig. Dis. Sci.*, 2011; 56: 2137-2144
- [90] Tran H.A., Reeves G.E.: The spectrum of autoimmune thyroid disease in the short to medium term following interferon α therapy for chronic hepatitis C. *Int. J. Endocrinol.*, 2009; 2009: 241786
- [91] Tsutsumi T., Suzuki T., Shimoike T., Suzuki R., Moriya K., Shintani Y., Fujie H., Matsuura Y., Koike K., Miyamura T.: Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor α modulates its transcriptional activity. *Hepatology*, 2002; 35: 937-946
- [92] Vassalle C., Masini S., Bianchi S., Zucchelli G.C.: Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart*, 2004; 90: 565-566
- [93] Völzke H., Schwahn C., Wolff B., Mentel R., Robinson D.M., Kline V., Felix S.B., John U.: Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis*, 2004; 174: 99-103
- [94] Wang Q.M., Yin X.Y., Duan Z.J., Guo S.B., Sun X.Y.: Role of the heme oxygenase/carbon monoxide pathway in the pathogenesis and prevention of hepatic encephalopathy. *Mol. Med. Rep.*, 2013; 8: 67-74
- [95] Watanabe N., Aizaki H., Matsuura T., Kojima S., Wakita T., Suzuki T.: Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 407: 135-140
- [96] Wilkinson J., Radkowski M., Eschbacher J.M., Laskus T.: Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection. *Gut*, 2010; 59: 1394-1400
- [97] Wilkinson J., Radkowski M., Laskus T.: Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J. Virol.*, 2009; 83: 1312-1319
- [98] Yamabe H., Johnson R.J., Gretch D.R., Fukushi K., Osawa H., Miyata M., Inuma H., Sasaki T., Kaizuka M., Tamura N.: Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995; 6: 220-223
- [99] Yamazaki M., Sato A., Takeda T., Komatsu M.: Distinct clinical courses in type 1 diabetes mellitus induced by peg-interferon- α treatment for chronic hepatitis C. *Intern. Med.*, 2010; 49: 403-407
- [100] Yatsuhashi H., Ohnishi Y., Nakayama S., Iwase H., Nakamura T., Imwari M.: Anti-hypoalbuminemic effect of branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis is independent of dietary energy and protein intake. *Hepatol. Res.*, 2011; 41: 1027-1035

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.