

Manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección crónica por el virus de la hepatitis C

A Flores-Chávez^{*1,2,3}, JA Carrion⁴, X Fornis⁵, M Ramos-Casals^{1,6}

¹ Laboratory of Autoimmune Diseases Josep Font, IDIBAPS-CELLEX, Department of Autoimmune Diseases, ICMiD, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

² Unidad de Investigación Biomédica 02, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hospital de Especialidades, Guadalajara, Mexico.

³ Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas (CUIB), Universidad de Colima, Colima, Mexico.

⁴ Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona

⁵ Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBEREHD, Universidad de Barcelona, Barcelona

⁶ Department of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

RESUMEN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha asociado tanto a enfermedades autoinmunes específicas de órganos como a enfermedades autoinmunes sistémicas, siendo la más frecuente la crioglobulinemia. Las evidencias experimentales, virológicas y clínicas han demostrado una estrecha asociación entre la infección por el VHC con algunas enfermedades autoinmunes sistémicas, especialmente el síndrome de Sjögren, junto con la artritis reumatoide y el lupus. Se ha descrito una mayor prevalencia de procesos hematológicos en pacientes con infección por VHC, incluyendo citopenias y trastornos linfoproliferativos como el linfoma B. Además, los pacientes con infección crónica por el VHC presentan una mayor frecuencia de otras manifestaciones extrahepáticas que incluyen alteraciones endocrinas, metabólicas y cardiovasculares que pueden afectar seriamente el pronóstico de los pacientes, junto con manifestaciones neuropsiquiátricas y de afectación del estado general que influyen notablemente en la calidad de vida del paciente. Las terapias antivirales de acción directa (DAA) que han empezado a utilizarse recientemente están proporcionando la oportunidad de curar eficazmente la infección crónica por VHC y reducir la carga causada por las complicaciones hepáticas y extrahepáticas.

Palabras clave: prisiones; hepacivirus; hepatitis C; antivirales; enfermedades autoinmunes; linfoma; España; diabetes mellitus.

EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION

SUMMARY

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection has been associated with both organ-specific and systemic autoimmune diseases, with cryoglobulinemia being the most frequent associated disease. Experimental, virological, and clinical evidence have demonstrated a close association between HCV infection and some systemic autoimmune diseases, especially Sjögren's syndrome, but also rheumatoid arthritis and lupus. A higher prevalence of hematological processes has also been described in patients with HCV infection, including cytopenias and lymphoproliferative disorders (B-cell lymphoma). In addition, patients with chronic HCV infection have a higher frequency of other extrahepatic manifestations including endocrine, metabolic and cardiovascular

*Alejandra Flores-Chavez holds a scholarship grant from the Mexican "Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)".

disorders that may worsen the prognosis of patients, along with neuropsychiatric manifestations and general symptoms that have a significant influence on the quality of life of the patient. Direct-acting antiviral therapies (DAAs) that have recently begun to be used are providing the opportunity to effectively cure chronic HCV infection and reduce the burden of both hepatic and extrahepatic complications.

Keywords: prisons; hepatitis C; antiviral agents; autoimmune diseases; lymphoma; Spain; diabetes mellitus.

Fecha de recepción: 04/10/2017

Fecha de aceptación: 10/10/2017

1. INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC), aislado en 1988 de un chimpancé infectado, es un virus ARN de cadena positiva única con una envoltura lipídica, perteneciente a la familia *Flaviviridae* pero a un género que ha quedado separado de los *Flavivirus* (*Hepacivirus*). Su genoma, formado por más de 9400 nucleótidos, se ha separado en varias regiones. El VHC es uno de los virus con un mayor índice de variabilidad genómica. La heterogeneidad genómica del VHC es una de las principales características del virus que se puede resumir a tres niveles: genotipos, subtipos y cuasiespecies. El motivo de esta gran variabilidad es la falta de actividad correctora de la ARN- polimerasa dependiente del virus, que ocasiona la introducción de sustituciones nucleotídicas en el genoma del virus con elevada frecuencia. Dentro del mismo genotipo se observa una homología de las secuencias del 95%, mientras que entre distintos genotipos es sólo del 65%. La mutación continuada del virus pone en serios problemas al componente de memoria del sistema inmune, debido a que el número de células de memoria que se originaron durante la primoexposición capaces de reconocer a las nuevas variantes será menor con cada nueva mutación del virus.¹

La autoinmunidad y las infecciones virales están estrechamente relacionadas, y los virus han sido propuestos como posibles agentes etiológicos o desencadenantes de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Hace más de 20 años, varios autores describieron la asociación de la infección por el VHC con un grupo heterogéneo de afecciones extrahepáticas, como la fibrosis pulmonar, vasculitis cutánea, glomerulonefritis, úlceras de Mooren, porfiria cutánea tarda o liquen plano, aunque actualmente se acepta que existe un bajo grado de asociación con algunos de ellos.²

Más recientemente se ha descrito una mayor prevalencia de enfermedades endocrino-metabólicas, cardiovasculares y de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con infección por el VHC. Entre las alteraciones endocrino-metabólicas destacan la afecta-

ción tiroidea, la disfunción gonadal y la resistencia a la insulina/diabetes mellitus tipo II. La infección por el VHC se ha descrito como factor independiente de eventos cardiovasculares como la aterosclerosis carotídea, la isquemia miocárdica y la insuficiencia cardiaca afectando seriamente el pronóstico de estos pacientes. Por otra parte, la presencia de síntomas neurológicos y psiquiátricos se han relacionado directa o indirectamente con el VHC.

La importancia de la infección por VHC en población reclusa queda perfectamente reflejada por la frecuencia de dicha infección, hasta 20 veces superior a la población general. Este dato epidemiológico, junto con las especiales características de la población afectada (factores de riesgo, edad, coinfección VIH, etc...), configura una situación compleja que afecta a la distribución de genotipos habitual o a la tasa de reinfecciones y, por tanto, a la aproximación terapéutica.³⁻⁵ En este contexto, es esencial conocer cuáles son las manifestaciones extrahepáticas que pueden ser la señal de una infección VHC subyacente. En esta revisión se realiza una evaluación de las principales manifestaciones que pueden contribuir a un diagnóstico precoz de la infección por VHC en este grupo poblacional.

2. ETIOPATOGENIA DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Sin duda, la consecuencia futura de la primo infección por el VHC (curación vs cronicidad) viene marcada por la integridad o no del sistema inmune del huésped y por las características del virus en el momento de la infección aguda por el VHC. En la mayoría de los casos, el virus supera las defensas y se “instala” en el interior de las células, donde queda aislado del sistema inmune (**Tabla 1**). Es posible que en este primer escape del sistema inmune esté implicado la unión a lipoproteínas plasmáticas y la existencia de cuasiespecies. La infección o la presentación crónica de antígenos virales a los linfocitos produce su expansión monoclonal que se traduce en la presencia

de crioglobulinas circulantes. El riesgo de desarrollo de crioglobulinemia en pacientes con infección por el VHC aumenta con la duración de la infección, por lo que es posible que la persistencia de dichas crioglobulinas circulantes acabe, finalmente, por producir síntomas vasculíticos. Finalmente, la clona linfocitaria B (infectada) podría proliferar fuera de todo control, induciendo la aparición de un linfoma. En cualquier caso, la linfoproliferación y su evolución desde una forma benigna a otra maligna se trata, probablemente, de un proceso con múltiples etapas en las cuales podrían estar implicados uno o más agentes infecciosos, así como factores genéticos y ambientales.⁶

Los pacientes con infección crónica por el VHC presentan a menudo fenómenos autoinmunes cuya relevancia clínica es muy variable, desde la alteración subclínica o la aparición de alteraciones inmunológicas hasta manifestaciones clínicas que pueden ser de una importante gravedad (Tabla 2). Por otra parte, la afección autoinmune asociada al VHC puede ser en ocasiones la condición que lleva finalmente al diagnóstico de infección por VHC, debido a la escasa traducción clínica o biológica que habitualmente se observa en la infección crónica por VHC, con la existencia de viremia en ausencia de datos de afección hepática.

Tabla 1. Localizaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C.

a) Tejidos extrahepáticos	Referencias
Glándulas Salivales	Arrieta et al. (2001), Toussiroot et al. (2002)
Mucosa gástrica	De Vita et al. (2000)
Músculo estriado	Authier et al. (2003), Di Muzio et al. (2003)
Nervio periférico	Authier et al. (2003), Bonetti et al. (1999)
Sistema nervioso central	Radkowski et al. (2002)
Miocardio	Okabe et al. (1997)
Piel	Agnello and Abel (1997)
b) Células sanguíneas circulantes	Referencias
Linfocitos-B	Crovatto et al. (2000), Ducoulombier et al. (2004)
Linfocitos-T	Crovatto et al. (2000)
Monocitos	Crovatto et al. (2000)
Neutrófilos	Crovatto et al. (2000)
Plaquetas	Crovatto et al. (2000)

Tabla 2. Manifestaciones órgano por órgano de los pacientes con VHC que presentan manifestaciones extrahepáticas clasificadas según su gravedad.

a) Manifestaciones leves y moderadas

- Purpura
- Úlceras esporádicas cutáneas
- Artralgia / artritis
- Dolor musculoesquelético no inflamatorio
- Características generales (malestar, fiebre)
- Neuropatías leves o moderadas (sensitivas)

b) Manifestaciones graves

- Úlceras cutáneas recidivantes, múltiples, que no cicatrizan
- Isquemia digital
- Neuropatía grave (motora o sensitivo-motora)
- Glomerulonefritis con / sin insuficiencia renal / síndrome nefrótico
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Afectación gastrointestinal vascular (no necrosante)
- Citopenias autoinmunes graves (anemia hemolítica sintomática / trombocitopenia)

c) Manifestaciones con potencial riesgo vital

- Glomerulonefritis rápidamente progresiva
- Afectación del SNC
- Vasculitis necrotizante intestinal aguda
- Hemorragia alveolar
- Afectación de la arteria coronaria (excluyendo otras etiologías)

3. MANIFESTACIONES AUTOINMUNES

3.1. Enfermedades autoinmunes sistémicas

La asociación entre el VHC y las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) ha generado un progresivo interés en los últimos años.⁷ Las manifestaciones extrahepáticas frecuentemente observadas en pacientes con infección crónica por el VHC (tanto clínica como inmunológica) pueden conducir al cumplimiento de los criterios de clasificación actuales de algunas EAS (Tabla 3).

La asociación clínica de las diferentes EAS con la infección crónica por el VHC puede ser analizada desde dos puntos de vista diferentes, pero complementarios. En primer lugar, una revisión de la literatura encontró que alrededor de 500 pacientes con EAS coexistían con la infección crónica por el VHC⁵, siendo el síndrome de Sjögren (SS), artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y la poliarteritis nodosa (PAN) las EAS las más frecuentemente descritas.¹ En segundo lugar, el análisis de todas las referencias de series de pacientes con EAS sometidas a pruebas del VHC muestran una mayor prevalencia de infección por el VHC en pacientes con SS (17,6%), PAN (14,4%), LES (9,6%) y AR (5,9%).¹ Otros estudios más recientes se han centrado en la asociación entre la infección crónica por el VHC y los autoanticuerpos circulantes, las enfermedades autoinmunes órgano-específicas y los procesos linfoproliferativos.

El estudio más grande fue publicado en 2009 por el Grupo de Estudio Internacional HISPAMEC.^{8,9} El Registro HISPAMEC es un grupo de estudio internacional multicéntrico dedicado a la recopilación de datos sobre pacientes diagnosticados con EAS con evidencia serológica de infección crónica por VHC. El estudio incluyó a 1020 pacientes con VHC + diagnosticados con EAS concomitante en el sur de Europa (60%), América del Norte (15%), Asia (14%), Europa del Norte (9%), Sudamérica (1%) y Australia (1%). Las EAS más frecuentemente descritas fueron el SS (483 casos), la AR (150 casos), el LES (129 casos), la PAN (78 casos), el síndrome antifosfolípido (SAF) (59 casos), la miopatía inflamatoria (39 casos) y la sarcoidosis (28 casos). Por lo tanto, las EAS más comúnmente descritas en asociación con la infección crónica por el VHC fueron el SS (casi la mitad de los casos), la AR y el LES, con cerca de dos tercios de los casos reportados en el área mediterránea. En los pacientes con EAS-VHC, las características inmunológicas predominantes fueron la presencia de ANA, FR y de crioglobulinas.

3.1.1. Manifestaciones autoinmunes vasculíticas

La crioglobulinemia es la manifestación autoinmune más frecuentemente descrita en el paciente VHC. Se detecta crioglobulinemia mixta circulante en el 40-60% de los pacientes con infección crónica por VHC, aunque la vasculitis crioglobulinémica se observa sólo en alrededor del 10%¹⁰. Las principales

Tabla 3. Diferentes grados de asociación entre el VHC y las enfermedades autoinmunes sistémicas

Grado de asociación	Manifestaciones extrahepáticas del VHC con superposición con los criterios de clasificación
ALTO	CRITERIOS
Síndrome de Sjögren	Xerostomía, xeroftalmia, tests oculares (+), biopsia de glándula salival (+), ANA, FR
Artritis Reumatoidea	Artritis de 3 o más áreas articulares, artritis de las articulaciones de la mano, artritis simétrica, FR
Lupus eritematoso sistémico	Afectación articular, afectación renal, ANA, aPL, citopenias
INTERMEDIO	
Poliarteritis nodosa	Debilidad, neuropatía periférica, creatinina elevada, marcadores positivos de VHB
Síndrome antifosfolípido	APL positivo, eventos tromboticos atípicos
Sarcoidosis	Fibrosis pulmonar
Miopatías inflamatorias	Debilidad muscular, elevación GOT, GPT
BAJO	
Esclerosis sistémica	Fibrosis pulmonar
Granulomatosis de Wegener	Afectación renal
Arteritis de células gigantes	Edad >50 años

manifestaciones clínicas incluyen púrpura, artralgia, debilidad, mialgia, polineuropatía, glomerulonefritis e isquemia intestinal. Los pacientes con crioglobulinemia presentan un espectro muy amplio de características clínicas.¹⁰ Aunque más del 50% de los pacientes presentan un curso clínico relativamente benigno con buen pronóstico y supervivencia, algunos pacientes pueden presentar una afectación grave de órganos internos.^{11,12} Dos estudios han analizado las características clínicas de la crioglobulinemia relacionada con el VHC en grandes series de pacientes. Sene et al.¹³ estudiaron 125 pacientes con crioglobulinemia mixta (CM) retrospectivamente y encontraron que la vasculitis crioglobulinémica estaba asociada con edad avanzada, mayor duración de la infección por el VHC, CM tipo II y nivel séricos elevados de crioglobulinas. Ferri et al.¹² analizaron las características demográficas, clínicas y serológicas y la supervivencia en 231 pacientes con CM. Ciento sesenta y ocho pacientes fueron examinados para la infección por VHC, siendo positivo en 155 (92%). Se observaron neoplasias malignas en el 15% de los pacientes, principalmente linfoma no Hodgkin (LNH) y carcinoma hepatocelular, y las principales causas de muerte se relacionaron con la CM (64%), el LNH (13%) y compromiso hepático (13%).

Por qué algunos pacientes presentan una forma grave de vasculitis (crioglobulinémica) sigue siendo una incógnita. Ferri et al.¹² describieron que el 35% de sus pacientes con vasculitis crioglobulinémica tenía un curso clínico moderado-grave, y el pronóstico estaba seriamente afectado no sólo por el compromiso crioglobulinémico, sino también por condiciones asociadas como la insuficiencia hepática relacionada con el VHC. La crioglobulinemia puede poner al paciente VHC en situación de riesgo vital en un 10-15% de casos. Entre ellas, la presencia de afectación renal, intestinal, cardíaca o del sistema nervioso central confiere un mal pronóstico; datos recientes sugieren que la glomerulonefritis crioglobulinémica afecta significativamente el pronóstico y la supervivencia.¹⁰ Alrededor del 30% de los pacientes pueden desarrollar una enfermedad de moderada a severa y casi el 15% presentan un resultado potencialmente mortal¹⁰.

De forma similar a lo que ocurre con otras vasculitis asociadas a virus (VHB, VIH), la actividad de la vasculitis crioglobulinémica asociada al VHC generalmente se correlaciona con la viremia¹⁴. El tratamiento debe centrarse en el objetivo del agente causal potencial. Por lo tanto, los agentes antivirales son el pilar de la terapia para este tipo de vasculitis. En la actualidad, el advenimiento de los antivirales de acción directa (DAA) ha proporcionado mayores tasas de

respuesta virológica sostenida (SVR) y menor carga de toxicidad para los pacientes infectados por el VHC, y recientemente se han publicado las primeras series significativas de pacientes con vasculitis crioglobulinémica asociada al VHC tratados eficazmente con los nuevos DAAs^{14,15}.

3.1.2. Manifestaciones autoinmunes no vasculíticas

a) *Sequedad y síndrome de Sjögren*. Varios estudios experimentales, virológicos y clínicos apoyan una estrecha asociación entre el VHC y el SS. En 2002, se formó el Grupo de Estudio SS-HCV, una colaboración internacional multicéntrica que caracterizó 137 pacientes con SS-VHC.² Donde se encontró que el SS asociado al VHC es indistinguible en la mayoría de los casos de la forma primaria usando el conjunto de criterios de clasificación más reciente y se ha propuesto el término de SS asociado al VHC en aquellos pacientes con VHC que cumplen con los criterios de clasificación del SS del año 2002.² La infección crónica por VHC debe considerarse un criterio de exclusión para la clasificación del SS primario, no porque imite al SS primario, sino porque el virus puede estar implicado en el desarrollo del SS en un subgrupo específico de pacientes.² No hay datos sólidos que muestren un efecto beneficioso de los tratamientos antivíricos en estos pacientes.

b) *Afectación articular y artritis reumatoide*. La afectación articular en forma de artralgias y artritis es una de las manifestaciones extrahepáticas más frecuentemente descritas. Es razonable que los pacientes con VHC con poliartritis y FR positivo puedan clasificarse clínicamente como portadores de AR. De los criterios revisados del ACR de 1988, hay 4 (artritis de 3 o más áreas articulares, artritis de las articulaciones de la mano, artritis simétrica y FR) que algunos pacientes con VHC pueden presentar. Rosner y col.¹⁶ revisaron exhaustivamente la prevalencia y las características clínicas de la artritis relacionada con el VHC, analizando también la coincidencia significativa con la AR. La presentación clínica más frecuente de la artritis relacionada con el VHC es la poliartritis inflamatoria crónica, cumpliendo los criterios de clasificación del ACR en más del 50% de los casos. La existencia de rigidez matinal, nódulos reumatoides y artritis erosiva (raramente descrita en el contexto de infección por VHC) puede ser útil para diagnosticar una verdadera coexistencia de AR y VHC. Patel et al.¹⁷ identificaron 92 pacientes con VHC + (5.1%) de los 1.706 pacientes con AR. En comparación con los pacientes con AR negativos para el VHC, los pacientes con VHC positivo eran más jóvenes, predominantemente afroamericanos y fumadores. Los autores concluyeron que

los pacientes de AR con infección crónica asociada de VHC tenían una mayor puntuación de actividad de la enfermedad (asociadas principalmente con medidas más elevadas reportadas por los pacientes) y mayor probabilidad de ser tratados con prednisona y terapias anti-TNF α , siendo menos probable recibir metotrexato en comparación con el VHC negativos. Estudios recientes han confirmado que los anticuerpos anti-CCP pueden ser útiles en la diferenciación de los pacientes con VHC de una AR real de aquellos con artropatía asociada al VHC. Ezzat et al.¹⁸ evaluaron 30 pacientes con AR y 22 pacientes con poliartritis asociada al VHC y encontraron que el 83% de los pacientes con AR tenían anticuerpos anti-CCP en comparación con sólo el 4.5% de los pacientes con VHC + con poliartropatía. La determinación de anticuerpos anti-CCP mostró una mayor especificidad para el diagnóstico de AR con respecto al FR (95.4 frente a 18.2%), mientras que la sensibilidad fue similar (83.3 frente al 90%).

c) *Manifestaciones relacionadas con el lupus.* Los virus han sido postulados como posibles agentes etiológicos o desencadenantes en la patogenia del LES. La infección crónica por el VHC puede inducir características clínicas y serológicas (artritis, nefropatía, citopenias y títulos bajos de ANA o anti-DNA) que, en combinación, pueden cumplir con los criterios del ACR de 1982 para el LES. En este contexto de autoinmunidad relacionado con el VHC, algunos trabajos han sugerido que la infección por VHC puede simular al LES. Diversos autores han analizado la prevalencia de la infección por el VHC en pacientes con LES y se han publicado reportes de casos de su asociación.¹⁹ Ramos-Casals et al.²⁰ analizaron una gran serie de pacientes con LES y encontraron que la infección por el VHC estaba presente en el 11% de una población con LES no seleccionada. Esta prevalencia es significativamente superior a la prevalencia de la infección por VHC encontrada en el grupo control (1%) y en la población general de Cataluña (1.2%), sugiriendo un posible vínculo entre la infección por el VHC y el LES. Resultados similares han sido obtenidos por Ahmed et al.²¹ en los Estados Unidos (10% en pacientes con LES comparado con 1.3% en la población general).

d) *Afectación pulmonar y sarcoidosis.* La primera asociación entre la sarcoidosis y el VHC fue descrita en 1993 directamente relacionada con el inicio del tratamiento con interferón-alfa. Ramos-Casals et al.²² analizaron las características clínicas y los resultados en 68 casos de sarcoidosis coexistente con infección crónica por VHC, en el 75% de los cuales se desencadenó la sarcoidosis por la terapia antiviral.²²

Se han descrito otros dos patrones de asociación entre la sarcoidosis y el VHC: 1) la coexistencia de ambas enfermedades en pacientes con VHC sin tratamiento previo y 2) la reactivación de una sarcoidosis preexistente en pacientes con VHC tratados posteriormente con terapias anti-VHC. Se ha representado también la asociación con fibrosis pulmonar idiopática y otras formas de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).

e) *Afectación muscular y miopatías inflamatorias.*

Es muy frecuente la existencia de dolores musculares (mialgias) en el paciente con infección crónica por VHC, siendo infrecuente el diagnóstico de miopatía inflamatoria. La asociación del VHC con miopatías inflamatorias se encuentra principalmente en casos aislados, con un total de 36 casos publicados, de los cuales 21 fueron polimiositis.²³ En contraste, sólo tres estudios han analizado la prevalencia del VHC en series de pacientes con miopatías inflamatorias y encontraron a la infección por VHC en 12 de 126 pacientes (9.5%) (23). Los criterios de Bohan y Peter muestran un pequeño grado de superposición con la infección por el VHC, ya que los pacientes con VHC presentan con poca frecuencia debilidad muscular con elevación de los niveles de enzimas musculares o evidencia electromiográfica de una miopatía generalizada. Por lo tanto, en la actualidad, las miopatías inflamatorias están levemente asociadas con la infección por el VHC. Un estudio reciente de casos y controles²⁴ ha evaluado la prevalencia de la infección por el VHC en 114 pacientes con miositis por cuerpos de inclusión comprobados por biopsia y en 44 pacientes con diagnóstico de polimiositis de edad similar en el mismo período. Se encontró una mayor frecuencia de infección por el VHC en pacientes con miositis por cuerpos de inclusión en comparación con aquellos con polimiositis y con una prevalencia de infección por el VHC en la población general japonesa (28% vs 4.5% vs 3.4%), lo que sugiere un posible vínculo etiopatogénico entre el VHC y la miositis por cuerpos de inclusión.

3.2. Enfermedades autoinmunes órgano-específicas

La tiroiditis autoinmune es la enfermedad autoinmune órgano-específica más frecuentemente relacionada con la infección crónica por el VHC. El papel del VHC en la inducción de la autoinmunidad tiroidea aún no está claro. Bini y Mehandru²⁵ describieron el desarrollo de la enfermedad tiroidea (evidente o subclínica) en el 11% de los 225 pacientes varones infectados por el VHC tratados con terapia antiviral combinada, aunque la enfermedad tiroidea respondió bien al tratamiento específico y fue reversible en la mayoría de los casos. Antonelli et al.²⁶ describen una mayor

frecuencia de hipotiroidismo (13%) y anticuerpos antitiroideos (21%) en 630 pacientes con VHC sin tratamiento comparado con controles normales y también encontraron resultados similares en un subconjunto de estos pacientes con VHC con crioglobulinemia mixta asociada. Sin embargo, otros estudios, realizados en la misma área geográfica, no encontraron esta asociación tan estrecha. Floreani et al.²⁷ estudiaron en 697 pacientes italianos los autoanticuerpos tiroideos y anticuerpos anti-HCV. De los 71 pacientes con VHC positivo, 4 (6%) fueron positivos para al menos uno de los autoanticuerpos tiroideos, comparados con los 7 (5%) de los controles negativos para el VHC según edad y sexo.

4. MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

El tropismo específico del VHC para muchos tipos de células extrahepáticas (**Tabla 1**), especialmente para las células sanguíneas circulantes, ha sido sugerido por varios estudios, proporcionando un vínculo claro entre el VHC y el desarrollo de procesos hematológicos autoinmunes y neoplásicos.

4.1. Citopenias

Aunque las citopenias relacionadas con el VHC no son infrecuentes, por lo general se consideran anomalías leves del laboratorio sin significación clínica, especialmente en pacientes con hiperesplenismo. La más frecuente es la trombocitopenia, que tiene un curso clínico crónico y el sangrado severo es infrecuente. Se observan citopenias graves en algunos pacientes con VHC, relacionados o no con el tratamiento antiviral. La trombocitopenia puede ser grave ($<30 \times 10^9 / L$) en pacientes con VHC sin tratamiento previo, y en algunos se asocia con enfermedades autoinmunes concomitantes, con la crioglobulinemia y con la coinfección por VIH. Recientemente se han notificado dos casos de anemia hemolítica autoinmune (AHA) con Coombs positiva en pacientes no tratados con IFN. Anteriormente, se habían descrito 17 casos de AHA relacionada con el VHC, frecuentemente asociados con enfermedades autoinmunes, siendo la crioglobulinemia el marcador inmunológico más frecuente.

4.2. Linfoma

Varios estudios han encontrado una mayor prevalencia de trastornos linfoproliferativos en pacientes con VHC.²⁸ Matsuo et al.²⁹ e Iwata et al.³⁰ realizaron un metaanálisis de 23 estudios epidemiológicos sobre la asociación entre el VHC y el LNH, incluyendo

4049 pacientes con LNH. El odds-ratio (OR) para el LNH en pacientes con VHC fue de 5.70, siendo 5.04 para las células B, y 2.51 para las células T LNH (29). Dal Maso y Franceschi³¹ realizaron un metaanálisis similar para evaluar la fuerza y la consistencia de la asociación entre el VHC y el LNH, incluyendo sólo los estudios con Z100 que también fueron ajustados por sexo y edad. El RR combinado de todos los LNH en individuos con VHC positivo fue de 2.5. Nieters et al.³² estudiaron la infección por VHC en muestras de suero de 1807 casos de linfoma y de 1788 controles, y encontraron infección por VHC en 53 (2.9%) casos de linfoma y en 41 (2.3%) controles (OR, 1.42). Cuando se restringió a los individuos que dieron positivo para el ARN del VHC, el OR aumentó a 1.82. El tipo más frecuente de linfoma descrito en el paciente VHC es el linfoma de células B o LNH, y el subtipo más frecuente, el linfoma de zona marginal; habitualmente se observa una excelente respuesta clínica del proceso linfoproliferativo tras recibir el paciente tratamiento antivírico⁷.

5. AFECTACIÓN ENDOCRINO-METABÓLICA

5.1. Diabetes mellitus

Varios estudios clínicos han sugerido un posible vínculo entre la hepatitis crónica causada por el VHC y el desarrollo de Diabetes Mellitus (DM). Antoneilli et al.³³ describen que la prevalencia de diabetes tipo 2 es mayor en pacientes con VHC-CM que en los controles; los pacientes diabéticos con VHC-CM también tienen una reactividad autoinmune más pronunciada que los pacientes con diabetes tipo 2 que no son VHC. El desarrollo de la fibrosis hepática ha sido asociado con la resistencia a la insulina en pacientes infectados por el VHC³¹ y la DM puede contribuir a la presencia y gravedad de la encefalopatía hepática independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática. Un metaanálisis reciente, describe que la DM concomitante está asociada con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular, en asociación con el índice de masa corporal (IMC) y la esteatosis³⁴, mientras que Hwang et al.³⁵ han descrito que la infección crónica por VHC aumenta el riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica terminal en pacientes diagnosticados con DM.

5.2. Esteatosis hepática

Los trastornos metabólicos en los pacientes con VHC pueden estar relacionados con el desarrollo de esteatosis hepática, cuya importancia clínica en los

pacientes con VHC ha sido recientemente enfatizada. Varios factores están asociados con la esteatosis hepática, incluyendo la obesidad, el alto consumo de alcohol, la DM tipo II e hiperlipidemia. La infección por el genotipo 3 del VHC se asocia especialmente al depósito de grasa en el hígado. Leandro et al.³⁶ realizaron un metaanálisis en 3068 pacientes con hepatitis C crónica histológicamente confirmada. La esteatosis estuvo presente en 1561 pacientes (51%) y la fibrosis en 2688 (88%). La esteatosis se asoció independientemente con el genotipo 3, fibrosis, diabetes, inflamación hepática, abuso de alcohol, mayor índice de masa corporal y con la edad avanzada. El tratamiento antiviral y la curación de la infección se asocia a la desaparición de la esteatosis especialmente en pacientes infectados con genotipo 3, sin otros factores de riesgo. En pacientes en los que persiste la esteatosis, el control de factores metabólicos tales como el sobrepeso y los ajustes en el estilo de vida parecen importantes en el manejo de la hepatitis C crónica.

6. ATEROMATOSIS Y MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Existe un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en el paciente con infección crónica por VHC⁷. El presentar dicha infección se ha demostrado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de manifestaciones cardiovasculares como la aterosclerosis carotídea, la insuficiencia cardíaca y el accidente cerebrovascular. Todo ello se ha relacionado con un exceso de mortalidad cardiovascular durante el curso de la infección crónica por VHC, y por tanto con un impacto importante en el pronóstico del paciente. La infección crónica por VHC puede ser razonablemente considerada como potencialmente aterogénica, al promover la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, y por la detección y la replicación del VHC dentro de las placas carotídeas⁷.

7. MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS Y SÍNTOMAS GENERALES

Las manifestaciones neuropsiquiátricas forman parte del espectro de afectación extrahepática asociada al VHC. Su etiopatogenia es compleja y puede incluir diferentes mecanismos tales como la neuroinvasión directa del VHC, la lesión inmunomediada debida a autoanticuerpos frente a los autoantígenos del tejido nervioso o alteraciones isquémicas secundarias a vasculitis/ateromatosis. Hasta el 50% de los pacientes

infectados por el VHC pueden desarrollar una combinación variable de diferentes manifestaciones neuropsiquiátricas subclínicas o clínicas, incluyendo las polineuropatías periféricas, manifestaciones del SNC (encefalopatía, mielitis, eventos cerebrovasculares) y manifestaciones neuropsicológicas/psiquiátricas⁷.

Los síntomas neuropsiquiátricos se han relacionado directamente con una afectación importante en la calidad de vida del paciente VHC, junto con otros síntomas como la disfunción sexual asociada y la depresión, cansancio crónico, dolores crónicos articulares y musculares, y fibromialgia. El tratamiento de la infección crónica por VHC con regímenes que incluyen interferón puede empeorar la calidad de vida, ya que entre sus efectos adversos se incluyen precisamente la fatiga, dolores musculares, depresión y déficits cognitivos. Los nuevos agentes, con perfiles de efectos adversos distintos y con frecuencias mucho menores, pueden proporcionar a más pacientes la oportunidad de lograr una respuesta viral sostenida preservando al máximo su calidad de vida.

8. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

En la actualidad, no existen recomendaciones internacionales sobre el tratamiento terapéutico de los pacientes infectados por el VHC con manifestaciones extrahepáticas (EHM). Los primeros enfoques terapéuticos se basan en terapias inmunosupresoras que reflejan los regímenes utilizados en las vasculitis no-HCV. La introducción de la primera combinación de terapias antivirales (interferón alfa y ribavirina) mejoró claramente las tasas de supervivencia. Sin embargo, este enfoque terapéutico tenía limitada eficacia virológica (erradicación <50% para el genotipo 1 del VHC), a menudo requería varios meses de tratamiento y tenía altas tasas de intolerancia.³⁷ Las terapias antivirales de acción directa (DAA) han surgido recientemente como un enfoque terapéutico muy eficaz para la infección por el VHC, con una corta duración del tratamiento, los efectos secundarios mínimos y la eficacia se aproxima al 100%.³⁸ Estos nuevos fármacos están proporcionando la oportunidad de curar eficazmente la infección crónica por VHC y reducir la carga causada por las complicaciones hepáticas y extrahepáticas del VHC, ofreciendo así la esperanza de un cambio dramático en los resultados de los pacientes. El objetivo de un consenso internacional multidisciplinario recientemente publicado³⁹ ha sido proporcionar el primer conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia sobre un enfoque terapéutico homogéneo para los pacientes infectados por el VHC con afectación extrahepática en la nueva era DAA (**Tablas 4 y 5**).

Tabla 4. Evaluación de la respuesta terapéutica: resultados utilizados principalmente en los estudios publicados en pacientes con EHM

a) Respuesta clínica
Evaluación por el médico, a menudo clasificada como:
— completo: todos los síntomas / órgano implicados lograron una respuesta completa
— respuesta parcial: la respuesta del órgano fue incompleta o no todos los órganos respondieron
— sin respuesta: estabilización, empeoramiento
b) Respuesta inmunológica
— aclaramiento / reducción de los niveles séricos de crioglobulina
— niveles elevados de C4
— eliminación / reducción de los niveles de RF
c) Respuesta virológica
— SVR a las 12 semanas después del tratamiento

Tabla 5. Lista de recomendaciones generales para el tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas³⁹

- El tratamiento antiviral se recomienda para todos los pacientes con EHM, excepto aquellos con esperanza de vida limitada debido a causas no hepáticas.
- Los regímenes libres basados en DAA, sin IFN (con o sin ribavirina) deben ser considerados el abordaje terapéutico estándar de oro en EHM relacionado con VHC.
- Tratar a los pacientes con EHM como se recomienda para los individuos mono-infectados con HCV en las directrices internacionales disponibles para los regímenes DAA.
- Los proveedores de servicios de salud y los médicos, al considerar la elección de regímenes de DAA que logren tasas similares de RVS, deben tener en cuenta no sólo la rentabilidad de un régimen sino también el impacto de los efectos secundarios del tratamiento asociados con el régimen.
- Si los recursos limitan la capacidad de tratar a todos los pacientes infectados inmediatamente, como se recomienda, tratar a los que presentan un compromiso más grave.
- Asegurar el cumplimiento de los criterios de clasificación actuales de las enfermedades autoinmunes (cuando estén disponibles) o tener una confirmación clínica sólida y razonable del diagnóstico de EHM después de descartar otras etiologías.

9. CONCLUSIONES

No cabe duda de que la infección por VHC debe valorarse desde un punto de vista “sistémico” por su frecuente asociación con distintos tipos de afectación extrahepática, tanto de origen autoinmune como hematológico o metabólico (Figura 1). Las manifestaciones clínicas extrahepáticas asociadas al VHC pueden observarse en numerosas localizaciones, siendo las más frecuentes la afección articular (artralgias y/o artritis), cutánea (púrpura), neurológica (polineuropatía), renal (glomerulonefritis), pulmonar (alveolitis), tiroidea (tiroiditis), afección ocular y de mucosas (sequedad) y afección de partes blandas (fibromialgia). Actualmente, los datos de los que disponemos obligan a un nuevo enfoque sobre la prevalencia de las consideradas “manifestaciones extrahepáticas” en la infección por VHC, debido a la existencia de estudios realizados en grandes series de pacientes VHC y a la utilización de técnicas más específicas. Así, podríamos

considerar como manifestaciones extrahepáticas “frecuentes” (con prevalencias que oscilan entre el 10 y el 20% de los pacientes VHC) las artralgias, la sequedad de mucosas y la fibromialgia, y como relativamente frecuentes (entre el 5 y el 10%) la vasculitis cutánea, la polineuropatía y la glomerulonefritis (relacionadas directamente con la crioglobulinemia). Finalmente, existen tres afectaciones consideradas clásicamente como asociadas al VHC y cuya relación no se ha corroborado en los últimos estudios publicados: son la afectación tiroidea (relacionada más con el tratamiento con interferón y con ciertos grupos de edad), la fibrosis pulmonar y las úlceras corneales de Mooren.

Finalmente, destacar que la aparición de manifestaciones extrahepáticas y resultados inmunológicos positivos en un determinado paciente puede ocasionar el diagnóstico de una determinada enfermedad autoinmune sistémica, tras la aplicación de los criterios correspondientes. Los datos acumulados a lo largo de estos casi 30 años de investigación del VHC apuntan

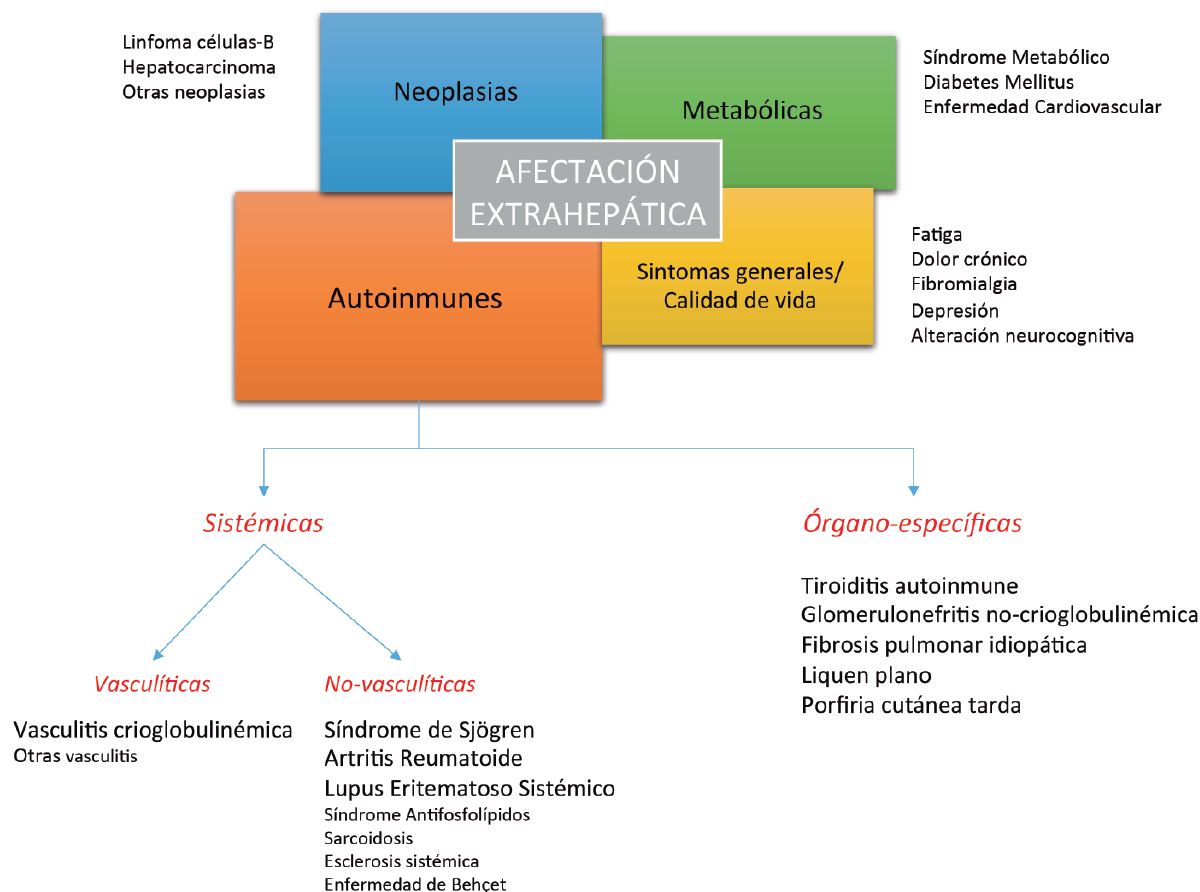


Figura 1. Principales grupos de manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHC.

a dos hechos claros. El primero es que la presencia de crioglobulinemia está asociada a muchas de las manifestaciones de tipo autoinmune (sean clínicas o serológicas) que presentan los pacientes con VHC y que el síndrome crioglobulinémico parece ser el gran “simulador” de enfermedad autoinmune sistémica en pacientes con infección por VHC, y el segundo es que existen unas determinadas enfermedades autoinmunes, como LES, SS o AR, que se han descrito en una frecuencia aumentada entre los pacientes con infección crónica por el VHC.

CORRESPONDENCIA

Dr. Manuel Ramos-Casals
 Servei de Malalties Autoimmunes
 IDIBAPS/CELLEX, University of Barcelona
 Hospital Clínic
 Email: mramos@clinic.cat

REFERENCIAS

- Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Prevalence and clinical significance of hepatitis C virus infection in systemic autoimmune diseases. *Med Clin (Barc)*. 2001 May 19;116(18):701-9.
- Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jul;17(4):447-55.
- Juan Jd, de la Hoya PS, Marco A, Antón JJ, Faraco I, Yllobre C, et al. Multicenter study on the discontinuation and efficacy of chronic hepatitis C treatment in the Spanish penitentiary population (EPIBAND study). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;26(10):1083-9.
- Marco A, Gallego C, Caylà JA. Incidence of hepatitis C infection among prisoners by routine laboratory values during a 20-year period. *PLoS One*. 2014 Feb 28;9(2):e90560.

5. Marco A, Esteban JI, Solé C, da Silva A, Ortiz J, Roget M et al. Hepatitis C virus reinfection among prisoners with sustained virological response after treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013 Jul;59(1):45-51.
6. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Is hepatitis C virus a sialotropic virus? *Am J Pathol.* 2001 Oct;159(4):1593-4.
7. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1145-60.
8. Ramos-Casals M, Muñoz 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 Jul;36(7):1442-8.
9. Ramos-Casals M, Jara LJ, Medina F, Rosas J, Calvo-Alen J, Mañá J, et al. Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *J Intern Med.* 2005 Jun;257(6):549-57.
10. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012 Jan 28;379(9813):348-60.
11. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Brito-Zerón P, Gómez ME, et al. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2013 Sep; 92(5): 273-84.
12. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004; 33, 355-74.
13. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, Duhaut P, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J. Rheumatol.* 2004; 31, 2199-2206.
14. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, et al. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:575-83.e1.
15. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Ahmed SNS, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology.* 2017;153:49-52.e5.
16. Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Kessel A, Naschitz JE, Zuckerman E. The case for hepatitis C arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004; 33, 375-87.
17. Patel R, Mikuls TR, Richards JS, Kerr G, Cannon GW, Baker JF. Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67, 467-74.
18. 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, 65-9.
19. Ramos-Casals M. Viruses and lupus: the viral hypothesis. *Lupus.* 2008 Mar;17(3):163-5.
20. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Cervera R, Jiménez S, Trejo O, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000 Dec;43(12):2801-6.
21. Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE, Hearth-Holmes M, Hayat S, Mubashir, et al. Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med. Sci.* 2006; 331, 252-6.
22. Ramos-Casals M, Mañá J, Nardi N, Brito-Zerón P, Xaubet A, Sánchez-Tapias JM et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore).* 2005 Mar;84(2):69-80.
23. Ramos-Casals M, Jara LJ, Medina F, Rosas J, Calvo-Alen J, Mañá J, et al, HISPAMEC Study Group. Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *J. Intern. Med.* 2005; 257, 549-57.
24. Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Tsuburaya RS, Yonekawa T, Nonaka I, et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. *Neurology.* 2016; 86, 211-7.
25. Bini EJ, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164, 2371-6.
26. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am. J. Med.* 2004; 117, 10-3.

27. Floreani A, Betterle C, Carderi I, Presotto F, Pedini B, Moscon A, et al. Arsita-one Research Group. Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? *J. Viral Hepat.* 2006; 13, 272-7.
28. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S, Solans R, Luppi M, Medina F, et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb 15;57(1):161-70.
29. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2004; 95, 745-52.
30. Iwata H, Matsuo K, Takeuchi K, Kishi Y, Murahige N, Kami M. High incidences of malignant lymphoma in patients infected with hepatitis B or hepatitis C virus. *Haematologica.* 2004; 89, 368-70.
31. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15, 2078-85.
32. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, Ott M, Maynadié M, Benavente Y, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology.* 2006; 131, 1879-86.
33. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Sebastiani M, Nesti C, Barani L, et al. Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. *Rheumatol. (Oxford).* 2004; 43, 238-40.
34. Dyal HK, Aguilar M, Bartos G, Holt EW, Bhuket T, Liu B, et al. Diabetes Mellitus Increases Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2016; 6, 636-45.
35. Hwang JC, Jiang MY, Lu YH, Weng SF. Impact of HCV Infection on Diabetes Patients for the Risk of End-Stage Renal Failure. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95, e2431.
36. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al, HCV Meta-Analysis (on) Individual Patients' Data Study Group. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2006; 130, 1636-42.
37. Retamozo S, Brito-Zerón P, Quartuccio L, De Vita S, Ramos-Casals M. Introducing treat-to-target strategies of autoimmune extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Jul 27:1-17.
38. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D, Arcaini L, Roccatello D, et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev.* 2017 May;16(5):523-41.
39. Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C, Brito-Zerón P, Retamozo S, Casato M, et al. Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2017 Jun;66(6):1282-99.