

Manifestări extrahepatice în hepatita virală B

Extrahepatic manifestations in viral B hepatitis

Conf. Dr. CRISTIN CONSTANTIN VERE, Asist. Univ. Dr. ION ROGOVEANU, Dr. COSTIN TEODOR STREBA,
Dr. ALIN GABRIEL IONESCU, Dr. LILIANA STREBA

Spitalul Clinic Județean de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

REZUMAT

Virusul hepatitic B (VHB) este implicat în patogenia hepatitei cronice, cirozei hepatice și a carcinomului hepatocelular. În paralel cu leziunile hepatice, VHB poate determina un spectru larg de manifestări extrahepatice. Aproximativ 20% dintre subiecții infectați cu VHB prezintă manifestări extrahepatice, care au o importanță deosebită, deoarece pot influența negativ durata și calitatea vieții bolnavilor. Determinările extrahepatice sunt mai frecvente în hepatita acută virală B comparativ cu infecția cronică cu VHB. Patogenia determinărilor extrahepatice din infecția cu VHB nu este pe deplin elucidată, însă se consideră că majoritatea manifestărilor sunt mediate imunologic, prin intervenția autoanticorpilor sau a complexelor imune circulante sau formate in situ, care determină leziuni de tip vasculitic ce interesează tegumentele, articulațiile, arterele mici, arteriolele și glomerulii. Nu este exclusă nici ipoteza unei acțiuni directe a VHB la nivelul țesuturilor extrahepatice. Printre manifestările extrahepatice cele mai severe se numără poliarterita nodoasă și glomerulonefrita. Determinările extrahepatice asociate hepatitei virale B beneficiază în prezent de terapie cu agenți antivirali. Tot acum, sunt în studiu o serie de noi agenți antivirali care ar putea îmbunătăți răspunsul la tratament.

Cuvinte cheie: virus hepatitic B, hepatită acută virală B, hepatită cronică virală B, manifestări extrahepatice

ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV) is involved in the pathogenesis of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In parallel with liver damage, HBV can cause a wide spectrum of extrahepatic manifestations. Approximately 20% of subjects infected with HBV have extrahepatic manifestations, which are particularly important since they may adversely affect duration and quality of life of patients. Extrahepatic symptoms are more frequent in acute viral hepatitis B compared with chronic HBV infection. Pathogenesis of extrahepatic manifestations of HBV infection is not fully elucidated, however it is believed that most events are immunologically mediated, with the involvement of autoantibodies or circulating immune complexes, or formed in situ, which causes vasculitis lesions that interest skin, joints, small arteries, arterioles and glomeruli. Any hypothesis of a direct action of HBV in extrahepatic tissues is also not ruled out. Among the most severe extrahepatic manifestations are polyarteritis nodosa and glomerulonephritis. Hepatitis B virus associated extrahepatic determinations have current therapy with antiviral agents. A range of new antiviral agents that could improve the response to treatment are currently under study.

Key words: Hepatitis B virus, acute viral B hepatitis, chronic viral B hepatitis, extrahepatic manifestations

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Cristin Constantin Vere, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, St. Petru Rareș, Nr. 2-4, Craiova

GENERALITĂȚI

Infecția cu virus hepatitic B (VHB) ridică probleme serioase de sănătate la nivel mondial datorită incidenței crescute și complicațiilor sale. Astfel, VHB este implicat în patogeneza hepatitei cronice, cirozei hepatice și a carcinomului hepatocelular. În paralel cu leziunile hepatice, VHB poate determina un spectru larg de manifestări extrahepatice.

Aproximativ 20% dintre subiecții infectați cu VHB prezintă manifestări extrahepatice, care au o importanță deosebită, deoarece pot influența negativ durata și calitatea vieții bolnavilor (1).

Studiile efectuate au arătat că, atât în infecția acută, cât și în cea cronică, nu există nici o legătură între genotipul VHB și prezența manifestărilor extrahepatice. De asemenea, s-a constatat că manifestările extrahepatice asociate infecției cu VHB au o distribuție geografică inegală, iar anomaliile biologice au o incidență crescută la pacienții infectați cu VHB mutant pre-core (2). Astfel, poliarterita nodoasă (PAN) este mai frecventă la adulții europeni, la cei din regiunea mediteraneană și la nord-americanii infectați cu VHB, în timp ce glomerulonefrita asociată VHB se întâlnește mai des la copiii din regiunile endemice pentru infecția cu VHB, cum sunt Asia și America de Sud, unde transmiterea perinatală sau pe orizontală a VHB favorizează evoluția spre hepatită cronică (3,4).

Majoritatea manifestărilor extrahepatice apar în hepatita acută cu VHB sau în primele luni de la infecție. Determinările extrahepatice asociate hepatitei cronice virale B sunt mai puțin frecvente decât în infecția acută cu VHB. Aceasta s-ar explica, parțial, prin faptul că intensitatea replicării virale și cantitatea de virus circulant, elemente care intervin în producerea leziunilor extrahepatice, sunt reduse în infecția cronică cu VHB comparativ cu hepatita acută cu VHB (5,6).

Dintre pacienții cu hepatită cronică cu VHB peste 16% prezintă manifestări extrahepatice (2,5). Cu excepția leziunilor glomerulare, determinările extrahepatice asociate infecției cronice cu VHB sunt mai puțin severe decât cele apărute în cursul infecției cu VHC (3,4,7).

Conform unui studiu multicentric efectuat în Franța pe un număr de 190 pacienți cu hepatită cronică virală B, cele mai frecvente manifestări clinice extrahepatice au fost: neuropatia senzitivo-motorie (5%), mialgiile (3%), artralgiile (3%), sindromul Sjögren (3%), glomerulonefritele (3%), uveita (2%), sindromul Raynaud (2%), psoriazisul (1%) și pruritul (1%). De asemenea, au fost evidențiate o serie de anomalii biologice,

cum sunt prezența autoanticorpilor anti-fibră musculară netedă, antinucleari, anti-nucleosom, anti-microzomali hepatici și renali, a crioglobulinemiei și a factorului reumatoid (1).

Patogenia determinărilor extrahepatice din infecția cu VHB nu este pe deplin elucidată, însă se consideră că majoritatea manifestărilor sunt mediate imunologic, prin intervenția autoanticorpilor sau a complexelor imune circulante sau formate in situ. Nu este exclusă nici ipoteza unei acțiuni directe a VHB la nivelul țesuturilor extrahepatice (8,9).

În prezent sunt vehiculate în special două ipoteze cu privire la patogeneza leziunilor extrahepatice asociate infecției cu VHB.

Conform primei ipoteze, manifestările extrahepatice din infecția cu VHB s-ar datora formării și depunerii la nivel tisular de complexe imune care conțin antigene HBs sau HBe. Aceste complexe imune determină activarea excesivă a cascadei complementului și recrutarea celulelor inflamatorii. Formarea complexelor imune solubile poate fi inițiată de rata înaltă de replicare virală sau de persistența infecției cu VHB. Complexele imune se depun în locuri specifice, cum sunt pereții arterelor de calibru mediu și mic, de la nivel renal și cutanat. Acest mecanism este implicat în apariția vasculitei sistemice din PAN și a glomerulonefritei membranoase (GNM). Totuși, prezența complexelor imune circulante nu este întotdeauna patogenică, unele manifestări extrahepatice asociate infecției cu VHB putând fi prezente și în absența complexelor imune.

A doua ipoteză sugerează că apariția leziunilor extrahepatice ar fi determinată de replicarea virală la nivel tisular. Astfel, s-a evidențiat replicarea VHB în endoteliul vascular al țesuturilor țintă. În sprijinul acestei ipoteze este adus argumentul că supresia replicării virale, spontană sau indusă de terapia antivirală, este însoțită frecvent de rezoluția manifestărilor extrahepatice (1). □

CLASIFICAREA MANIFESTĂRILOR EXTRAHEPATICE ASOCIATE INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITIC B

Sistemic

- Sindrom prodromal preicteric;
- Poliarterită nodoasă.

Renale

- Glomerulonefrită membranoasă;
- Glomerulonefrită membranoproliferativă;
- Nefropatie cu depozite de IgA.

Reumatismale

- Poliartralgii;
- Poliartrite

Cutanate

- Acrodermatita papulară infantilă (Sindromul Gianotti-Crosti);
- Urticaria acută;
- Lichenul plan oral;
- Keratoliză punctată;
- Vasculita leucocitoclastică;
- Purpura reumatoidă;
- Porfirie cutanată tardivă

Vasculare

- Crioglobulinemia mixtă esențială

Neurologice

- Poliradiculonevrite
- Sindrom Guillan-Barre'
- Neuropatie senzitivo-motorie

Oftalmologice

- Uveită

Hematologice

- Anemie aplastică
- Limfom Non-Hodgkin

Metabolice

- Diabetul zaharat

Endocrine

- Disfuncții tiroidiene

Digestive

- Pancreatită acută

Anomalii imunologice

- Anticorpi anticardiolipinici
- Anticorpi anti-fibră musculară netedă
- Anticorpi antinucleari
- Anticorpi anti-nucleosom
- Anticorpi anti-microzomali hepatici și renali

MANIFESTĂRI SISTEMICE

Sindromul prodromal preicteric apare la peste 30% dintre pacienții adulți cu hepatită acută virală B în faza preicterică (1,10) și la un procent redus din copiii cu infecție acută cu virus hepatitic B (5). Datorită simptomelor caracteristice predominante, mai este numit și „prodromul artrită-dermatită”. Din punct de vedere imunologic, acest prodrom este similar cu boala serică acută sau „one-shot serum sickness” (3,4).

Manifestările clinice sunt determinate de exacerbarea răspunsului imun în condițiile unei replicări virale intense, cu formare de complexe imune circulante, care se depun la nivelul țesuturilor țintă și se asociază cu activarea complementului (10). Inițial sunt detectați antigenul HBs și ADN HVB. Anticorpii anti-HBc de tip IgM apar la debutul simptomatologiei, iar antigenul HBe este evidențiat cu câteva zile înainte de apariția icterului (5). Titrurile crescute de antigen și de complexe imune solubile scad odată cu creșterea titrurilor anticorpilor, fenomen asociat

cu reducerea solubilității complexelor imune și eliminarea acestora. Faza activă este caracterizată prin niveluri scăzute de complement, care revin la normal în perioada de recuperare. Deși majoritatea pacienților prezintă complexe imune circulante în timpul acestui sindrom, manifestările clinice sunt prezente doar la un număr redus de pacienți (3,4).

Sindromul apare după perioada de incubație, cu aproximativ 1-6 săptămâni anterior debutului clinic al hepatitei, și se caracterizează prin apariția de simptome nespecifice cum sunt greața, astenia și anorexia, dar și prin febră, afectarea coloanei vertebrale exprimată prin cervicalgii și lombalgii (11), manifestări la care se pot asocia artralgiile, mialgiile și, uneori, urticarie. Pot apărea și glomerulonefrite, în special la copii, și/sau afectarea sistemului nervos central și/sau periferic. Fiecare dintre aceste manifestări poate apărea izolat sau în asociere cu celelalte semne clinice (1). Simptomatologia este de obicei tranzitorie, cu rezoluție spontană după 3-8 zile, și dispare odată cu apariția icterului, fără recurențe (1,3,4).

Pacienții pot prezenta poliartralgiile sau artrită cu edem și inflamație asociate care, de cele mai multe ori, nu pot fi diferențiate, până la apariția icterului, de forma acută a artritei reumatoide. Durerea este disproporționată față de inflamație. Poate fi prezentă redoarea matinală. În general, artrita este generalizată și simetrică, afectând articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor, dar poate fi, uneori, asimetrică și monoarticulară, afectând câteva articulații mari, cum sunt genunchiul, articulația pumnului și gleznele, fiind posibilă și afectarea coloanei vertebrale. Leziunile articulare sunt nedestructive și nu au un caracter permanent (3,4). Analiza lichidului sinovial poate evidenția aspecte variabile. Astfel, polimorfonuclearele (PMN) pot varia între 465 și 90.000/mm³ (3,4,12). Lichidul sinovial poate să nu prezinte caractere inflamatorii (13). În timpul fazei acute, lichidul sinovial prezintă Atg HBs și nivele scăzute ale complementului (13, 14, 15). Examenul histologic evidențiază proliferarea celulară, congestia vasculară și, ocazional, limfocite (3,4,15).

Manifestările cutanate pot varia de la erupții discrete la rash și sunt prezente în mai mult de 50% dintre cazuri, însoțind sau debutând la puțin timp după manifestările articulare (16). Leziunile pot fi maculopapulare, purpurice sau peteșiale. Alte manifestări includ purpura palpabilă, purpura Henoch-Schonlein, eritem multiform, eritem toxic și dermatita lichenoidă (17,18). Examenul histologic al acestor leziuni

evidențiază o vasculită cutanată cu depozite de imunoglobuline, complement și Atg HBs în pereții vaselor sanguine (3,4,18). Urticaria poate fi prezentă inconstant (11,19). Se datorează acțiunii complexelor imune care mediază producerea de anafilatoxine C3a și C5a (17). Adesea, urticaria poate fi asociată cu hipocomplementemia (3,4,18,20,21). Examenul histologic al leziunilor constată: urticarie leucotoxică cu un infiltrat perivascular de PMN, ocluzie fibrinoidă și hemoragie, edem endotelial și al dermului, vasculită leucocitoclastică (17,18).

Afectarea renală este rară și se manifestă prin proteinurie și hematurie (3,4,17,22). Unii pacienți pot prezenta febră, iar în 4% dintre cazuri poate apărea angioedem (17).

Sindromul prodromal nu poate prezice hepatita fulminantă sau cronicizarea infecției cu VHB (23). Artralgiiile și/sau artritele pot persista uneori timp îndelungat, fără a determina distrucții articulare (4,11), însă pot indica, în unele cazuri, evoluția spre cronicizare (5).

Poliarterita nodoasă

Poliarterita nodoasă (PAN) este o vasculită necrotică care afectează vasele de calibrul mediu și mic. Asocierea dintre VHB și PAN a fost constatată în anii 70 (1,24,25) și confirmată de mai multe studii (26). În acea perioadă PAN era descrisă la 50% dintre pacienții cu VHB, însă aplicarea programelor de imunizare a determinat reducerea incidenței acesteia până la 7-10% în prezent (11). Este mai frecventă la sexul masculin, incidența maximă fiind evidențiată sub vârsta de 40 de ani (5).

Patogenia PAN asociată VHB nu este complet elucidată. În majoritatea cazurilor PAN se asociază cu VHB „sălbatic” și se caracterizează prin replicare virală înaltă, cu antigen HBe prezent, ceea ce sugerează că leziunile vasculitice par a fi produse de depunerea complexelor imune antigen-anticorp, care conțin antigen HBe în exces, generat de procesul de replicare virală activă. Complexele imune circulante se pot depune în pereții vaselor și pot activa cascada complementului, cu apariția ulterioară a leziunilor endoteliale. Apariția PAN la cazurile cu mutație pre-core, deși este extrem de rară (27), aduce în discuție posibila implicare a antigenului HBs în patogenizarea PAN asociată VHB (5,6). Este important de remarcat că forma „virală” a PAN pare a se individualiza ca o entitate distinctă, iar identificarea ei este indispensabilă unei terapii corecte (6).

Examenul histopatologic evidențiază vasculită cu distribuție segmentară, predominant la

nivelul bifurcației arterelor (5). Vasculita se caracterizează prin necroză fibrinoidă și infiltrat inflamator perivascular, ce conține limfocite, plasmocite, histiocite și rare neutrofile, care interesează vasele de calibrul mic și mediu. În faza acută, leucocitele polimorfonucleare (PMN) infiltrază peretele vascular, iar în evoluție poate determina ocluzie vasculară, tromboză, ischemie și, în final, necroză. Angiografic se evidențiază microanevrisme arteriale, stenoză și ocluzie. Microanevrismele sunt prezente în special la nivelul arterelor renale și celio-mezenterice (28). Afectarea vasculară severă determină frecvent infarcte viscerale, predominant la nivelul antrului gastric, intestinului subțire, colonului, rinichilor, colecistului, ficatului, splinei, pancreasului, creierului, inimii, testiculelor și prostatei. Pot apărea, de asemenea, pancreatita și colecistita. Infarctul visceral poate duce la hemoragii și perforație intestinală în 16% dintre cazuri. Tomografia computerizată (TC) poate evidenția infarcte viscerale la nivelul hepatic, renal, splenic și cerebral (3,4).

PAN asociată VHB apare de obicei în primele șase luni de evoluție a infecției. Pacienții pot prezenta un prodrom ce poate dura câteva săptămâni, dar în aproximativ 50% dintre cazuri debutul PAN este brusc. Evoluția PAN este de obicei de lungă durată, afectarea fiind multi-organică (1).

PAN se manifestă în special prin: scădere ponderală, febră, mialgii, artralgii, astenie, leziuni cutanate, afectarea sistemului nervos (central și periferic), leziuni abdominale (5), afectare hepatică (3,4,26, hipertensiune arterială, afectare renală și oculară (5).

Manifestările dermatologice din PAN apar în 10-15% dintre cazuri și sunt reprezentate de noduli subcutanați dureroși (întâlniți de obicei de-a lungul arterelor extremităților inferioare), livedo reticularis și ulceratii (5).

Afectarea nervoasă este reprezentată predominant de neuropatia periferică, în special mononevrita multiplex, care este prezentă în 83,5% dintre cazuri (29).

Manifestările abdominale sunt evidențiate în 53% dintre cazurile cu PAN asociată VHB și se caracterizează prin dureri abdominale nespecifice și diaree. Complicațiile gastrointestinale (hemoragii, infarcte intestinale, perforații) și pancreatice (pancreatită necrotică) reprezintă o cauză importantă de deces la acești pacienți (22,26,30,31).

Manifestările hepatice sunt variate. Transaminazele sunt de obicei moderat crescute, dar pot avea valori normale la o treime din pacienți

(26), în timp ce colestaza este în general ușoară sau absentă (5). Examenul histopatologic poate evidenția aspecte diverse, de la ușoară inflamație periportală la ciroză hepatică (22).

Hipertensiunea arterială și afectarea renală sunt frecvente la pacienții cu PAN asociată VHB. Hipertensiunea arterială malignă a fost observată în 29,6%, dintre cazuri, în timp ce infarctul renal și orhiepididimita au fost descrise la 26% din pacienți. Manifestările renale se datorează afectării arterei renale cu apariția ischemiei renale și, uneori, a infarctului renal (5).

Manifestările oftalmologice determinate de PAN asociată VHB sunt reprezentate de ischemia retiniană (32), sclerită, keratită ulcerativă periferică, uveită non-granulomatoasă, ocluzia arterei centrale a retinei și disfuncție a nervului optic (33,34).

Diagnosticul PAN asociată VHB se stabilește pe baza datelor clinice, explorărilor radiologice, în special angiografia (la pacienții cu dureri abdominale ce sugerează ischemia mezenterică), biopsiei din țesuturile afectate (în special nervi și mușchi în caz de neuropatie, dar și din leziunile cutanate), precum și prin identificarea viremiei.

În absența tratamentului prognosticul este nefavorabil, între 30% și 50% dintre pacienții cu PAN-VHB decedând ca urmare a complicațiilor vasculitei (35).

Tratamentul convențional al PAN, care include asocierea de corticoizi și ciclofosamidă, este contraindicat în PAN asociată VHB deoarece favorizează replicarea virală și, prin urmare, facilitează cronicizarea infecției (5).

În PAN-VHB se optează pentru o terapie în trepte:

- Dacă pacienții prezintă manifestări severe de boală, se inițiază terapia cortizonică de scurtă durată (echivalentul a 1 mg/kg-c/zi prednison, timp de 1-2 săptămâni), cu întreruperi brusce, ceea ce favorizează clearance-ul imunologic al hepatocitelor infectate cu VHB și seroconversia antigenului HBe;
- Pentru îndepărtarea complexelor imune circulante și ameliorarea evoluției bolii se efectuează plasmafereză (60 ml/kg-c de 3-4 ori/săptămână, apoi de 2-3 ori/săptămână, cu reducerea progresivă și discontinuă a ședințelor odată cu detectarea anticorpilor anti-HBe, pentru a evita epurarea imunoglobulinelor nou sintetizate;
- Agenții antivirali se administrează ulterior, timp de câteva luni, până la obținerea răspunsului virusologic, caracterizat prin realizarea seroconversiei și obținerea remisiunii complete (26,36). În terapia PAN asociată VHB se utilizează aceiași agenți

antivirali prescriși în tratamentul hepatitei cronice virale B (vidarabina, interferonul alfa și lamivudina), dozele fiind identice. Vidarabina se administrează pe termen scurt datorită efectelor adverse neurologice și hematologice, care sunt frecvente și severe (5). Lamivudina crește rata seroconversiei la peste 60% dintre pacienți (26), dar nu ameliorează rata de supraviețuire la 18 luni comparativ cu terapia convențională.

- La pacienții cu manifestări severe de boală care nu răspund la terapia menționată anterior sunt indicate imunosupresoarele.

Pentru îmbunătățirea răspunsului la tratament se preconizează utilizarea terapiei combinate. Astfel, asocierea interferonului pegylat-alfa-2 și/sau lamivudinei și/sau unor agenți terapeutici noi, cum sunt entecavirul, emtricitabina sau adefovir dipivoxilul, pare să crească probabilitatea obținerii unor rezultate terapeutice superioare monoterapiei cu interferon-alfa-2 sau lamivudină (5,37). □

MANIFESTĂRI RENALE

Glomerulonefrite

Asocierea dintre afectarea renală și infecția cu VHB a fost semnalată prima dată de Combs și colab. în anul 1971 (1,38). Ulterior, mai multe studii epidemiologice au confirmat această asociere (39, 40, 41). În infecția acută cu VHB poate apărea insuficiență renală ușoară tranzitorie, în timp ce hepatita cronică virală B se asociază cel mai frecvent cu glomerulonefrita membranoasă (GNM), urmată de glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) și, mai rar, cu nefropatia cu imunoglobulina (Ig) A (39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47).

Patogenia glomerulonefritei asociate VHB nu este pe deplin elucidată. Sunt luate în considerație mai multe mecanisme implicate în producerea leziunilor glomerulare: efect citopatic direct al VHB; depunerea la nivel tisular de complexe imune; acțiunea VHB prin stimularea limfocitelor T; efect indirect al virusului prin intermediul citokinelor sau mediatorilor proinflamatori (40). În GNMP s-a observat că depozitele mezangiale și din pereții capilarelor glomerulare conțin antigen HBS, în timp ce în GNM depozitele din pereții capilarelor glomerulare au în componență antigen HBe. Majoritatea studiilor au evidențiat, în membrana bazală a capilarelor glomerulare, complexe imune antigen HBS – anticorpi anti-HBS și, mai rar, antigen Hbe – anticorpi anti-HBe, precum și componente ale

complementului. Se consideră că depunerea de complexe imune la nivelul membranei bazale a capilarelor glomerulare și la nivel mezangial reprezintă principala cauză a apariției glomerulonefritei asociate VHB (7,8,42).

Examenul histopatologic al fragmentelor obținute prin biopsie renală evidențiază cel mai frecvent leziuni distincte, caracteristice GNP, GNMP sau nefropatiei cu Ig A, dar pot fi prezente și leziuni asociate, întâlnite în diverse tipuri de afectare glomerulară (42). În microscopia optică și electronică se pot observa leziuni membranose și membranoproliferative, iar în imuno fluorescență se evidențiază depozite granulare de Ig G izolate sau asociate cu Ig A, M și complement, cu localizare focală sau difuză la nivelul membranei bazale glomerulare. În depozitele granulare s-a demonstrat existența antigenelor HBs, HBe și HBc (7).

Manifestarea clinică cea mai frecventă este proteinuria. Unii bolnavi au sindrom nefrotic, iar în unele cazuri este prezentă hematuria (7).

GNM asociată VHB este mai frecventă la copii, predomină la sexul masculin și se manifestă prin proteinurie variabilă până la sindrom nefrotic, funcția renală fiind în general normală. Majoritatea subiecților care dezvoltă GNM sunt antigen HBe pozitivi. Severitatea bolii hepatice nu se corelează cu apariția GNM (1).

Evoluția glomerulonefritei asociate VHB este de cele mai multe ori favorabilă la copii, cu remisiune spontană într-un interval de 4 ani în 64% din cazuri. Progresia spre insuficiență renală este foarte rară (1,48). Depozitele membranare dispar după remisiunea spontană a sindromului nefrotic (49), iar seroconversia HBe acompaniază frecvent remisiunea.

La adulți, evoluția glomerulonefritei asociată VHB este de obicei nefavorabilă, progresia spre insuficiență renală fiind frecventă (1).

Terapia cu imunosupresoare și corticosteroizi este contraindicată deoarece crește riscul replicării virale și exacerbează boala hepatică (1,42,50). În prezent, tratamentul glomerulonefritei asociate VHB se efectuează cu agenți antivirali. S-au utilizat interferon- α și lamivudină, rezultatele fiind, în general, promițătoare. Deoarece nu există date suficiente referitoare la eficiența agenților antivirali în terapia manifestărilor renale asociate VHB, sunt necesare noi studii care să clarifice acest aspect (1,3,4,5,42). □

MANIFESTĂRI REUMATISMALE

În hepatita acută virală B, **poliartralgile** și **poliartrita** pot apărea în faza preicterică (1).

Poliartrita asociată VHB interesează de obicei articulațiile interfalangiene ale mâinilor și poate mima artrita reumatoidă, mai ales că factorul reumatoid poate fi uneori prezent. Spre deosebire de artrita reumatoidă, examenul radiologic nu evidențiază, în majoritatea cazurilor, distrucții articulare.

Se consideră că poliartrita asociată VHB se datorează activării cascadei complementului ca urmare a depunerii la nivelul sinoviei articulare de complexe imune ce conțin antigen HBs și anticorpi anti-HBs (1,51,52).

În hepatita cronică virală B pot apărea artralgiile asimetrice, însoțite de leziuni cutanate eritematoase (3,4,15). La pacienții cu hepatită cronică virală B a fost demonstrată prezența în sinovia articulară a unor complexe imune care conțin antigen HBs – anticorpi anti-HBs, imunoglobuline și fracțiuni ale complementului. Wands și colab. au evidențiat la nivelul sinoviei articulare a pacienților cu artrită asociată infecției cronice cu VHB crioprecipitate ce conțin concentrații crescute de antigen HBs, precum și imunoglobuline M, G, A și fracțiunile C3, C4 și C5 ale complementului. Aceste crioprecipitate nu au fost evidențiate la pacienții cu hepatită cronică virală B fără manifestări articulare (3,4,53).

Artrita poate apărea intermitent sau poate persista indefinit. Remisiunea manifestărilor articulare are loc în paralel cu clearance-ul antigenului HBs (3,4). Nu există date suficiente privind evoluția sub tratament a manifestărilor articulare asociate VHB. Scully și colab. au raportat un caz cu artrită persistentă asociată infecției cu HVB în care s-a obținut remisiunea completă a manifestărilor articulare după 14 săptămâni de terapie cu interferon- α (54). □

MANIFESTĂRI CUTANATE

Acrodermatita populară infantilă (sindromul Gianotti-Crosti) apare la copii cu vârste cuprinse între 1 și 6 ani și se caracterizează prin eritem nepruriginos, erupții papulare cu diametrul de 2-3 mm localizate în special la nivelul feței și extremităților, limfadenopatie inghinală și axilară, hepatosplenomegalie, fatigabilitate, anorexie, scădere ponderală și diaree (1,3,4,5).

Sindromul Gianotti-Crosti are o prevalență crescută în bazinul mediteranean (3).

Acrodermatita populară infantilă este în general de etiologie virală, iar VHB reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze (55,56,57). Sindromul poate apărea în timpul infecției acute cu VHB, însă asocierea cu VHB nu este specifică,

afecțiunea fiind descrisă și în asociere cu virusul Epstein Barr, virusul sincițial respirator, enterovirusul sau virusul herpetic uman 6, în unele infecții bacteriene sau după vaccinare împotriva virusului hepatitic A (5). De asemenea, sindromul Gianotti-Crosti poate apărea, într-un număr semnificativ de cazuri, în infecția cu VHB asociată cu bolile eruptive ale copilăriei, dar și la cei infectați cu VHB care sunt vaccinați împotriva virusurilor care determină bolile eruptive ale copilăriei (58). Sindromul a fost observat și după vaccinarea împotriva VHB (59). Asocierea cu VHB este foarte rară în prezent și a scăzut semnificativ în ultimele decenii, fără a exista o explicație satisfăcătoare pentru acest fapt (5).

Examenul histopatologic relevă prezența unui infiltrat superficial perivascular limfocitic cu edem endotelial redus, fără a evidenția leziuni specifice de vasculită și nici nu poate identifica prezența antigenului HBs la nivel cutanat (3,19,55).

Patogenia este complet cunoscută, dar se consideră că sindromul poate fi determinat de formarea de complexe imune circulante în faza acută a infecției. Studiile recente arată că nici un serotip nu se asociază preferențial cu apariția sindromului (5,60).

Manifestările cutanate se remit spontan în 1-6 săptămâni, de obicei în paralel cu clearance-ul antigenului HBs (1,5,51).

Urticaria acută, izolată sau asociată cu cefale și artralgii (triada Caroli), poate apărea în faza preicterică la 15-20% dintre bolnavii cu hepatită acută cu VHB. Urticaria apare cu 1-6 săptămâni înainte de instalarea icterului și se remite în faza icterică (5).

Examenul histopatologic al fragmentelor tisulare obținute prin biopsie cutanată evidențiază leziuni de vasculită asociate cu depozite de C3, IgM și antigen HBs în pereții vasculari, ceea ce sugerează intervenția complexelor imune ce conțin antigen HBs în patogenia bolii (20,61).

Urticaria nu este specifică hepatitei virale B, putând apărea în faza preicterică și în alte tipuri de hepatită virală (5).

O serie de studii clinice au demonstrat că **lichenul plan oral**, în special forma erozivă, se asociază cu hepatita cronică virală B (62,63,64, 65,66). Leziunile cutanate sunt determinate de acțiunea directă a anticorpilor induși de VHB asupra celulelor bazale ale epidermului (66, 67, 68, 69).

Alte manifestări cutanate asociate VHB sunt: **keratoliză punctată** (62), **vasculita leucocitoclastică** (70,71,72), **purpura reumatoidă** (73, 74,75) și **eritemul nodos** (76).

Porfirie cutanată tardivă este o afecțiune relativ rară, care se întâlnește sub două forme: familială și sporadică (80-90%).

Se caracterizează prin existența de leziuni cutanate și, în majoritatea cazurilor, prin afectare hepatică, care este prezentă mai ales în forma familială.

Este determinată de tulburările metabolice produse de reducerea activității uroporfirinogen decarboxilazei hepatice (77).

Manifestările cutanate includ: fragilitate tegumentară, bule subepidermice, pigmentarea zonelor expuse la soare (de exemplu, pe fața dorsală a mâinilor) și hipertricoză, în special la nivelul porțiunii superioare a feței (5).

Markerii serologici ai infecției cu virus hepatitic C (VHC) și VHB sunt prezenți în forma sporadică într-un procent care variază între 21% (78) și 41% (79). Porfirie cutanată tardivă se asociază mai frecvent cu VHC comparativ cu VHB (80).

Terapia antivirală este indicată numai în hepatita cronică virală B, însă nu există suficiente date cu privire la efectul agenților antivirali asupra leziunilor cutanate (5). □

MANIFESTĂRI VASCULARE

Crioglobulinemia mixtă esențială

Crioglobulinele sunt imunoglobuline care precipită reversibil la temperaturi scăzute. Pot fi prezente ocazional la pacienții cu hepatită virală B, dar se asociază mai frecvent cu infecția cu VHC (8,17).

Hepatita cronică virală B se asociază cu tipurile II (IgM policlonal și IgG policlonal) și III (IgM policlonal și IgG policlonal) de crioglobuline. Crioglobulinemia mixtă esențială poate afecta până la 15% din subiecții infectați cu VHB (8,48).

Crioglobulinele precipită în vasele mici (venule, capilare, arteriole) și pot determina vasculită, care este responsabilă de manifestările clinice (8).

Simptomatologia este prezentă în special la bolnavii cu durată mare a infecției cu VHB, cu nivele crescute de imunoglobuline și ciroză hepatică (8,81,82).

Cele mai frecvente manifestări clinice sunt purpura, artralgii, astenia fizică, glomerulonefrita și fenomenul Raynaud (8).

Spre deosebire de PAN, vasculita indusă de crioglobuline interesează numai vasele mici, nu se însoțește de eozinofilie și nu produce microanevrisme (8).

Formele fără afectare renală au evoluție prelungită dar benignă, în schimb cazurile cu

glomerulonefrită au evoluție nefavorabilă, cu progresie rapidă spre insuficiență renală (3,16).

Efectul terapiei virale asupra manifestărilor induse de crioglobulinemia mixtă esențială nu a fost suficient evaluat. Se pare că tratamentul cu interferon- α aduce unele beneficii (8,83). De asemenea, a fost raportat un caz care a răspuns favorabil la tratamentul cu lamivudină după eșecul terapiei cu prednison (84). □

MANIFESTĂRI NEUROLOGICE

Poliradiculonevrita acută a fost descrisă într-un număr extrem de redus de cazuri cu hepatită virală B, atât în forma acută, cât și cronică, fiind posibil ca VHB să fie implicat în producerea leziunilor neurologice (1,85,86,87,88). Un argument în favoarea intervenției VHB în patogenia poliradiculonevritei îl constituie identificarea antigenului HBs în serul și lichidul cefalorahidian al bolnavilor în timpul episodului acut, ceea ce sugerează leziunile neurologice s-ar datora depozitării complexelor imune ce conțin antigen HBs la nivelul structurilor nervoase (1,85,86,87).

Deși a fost raportată asocierea VHB cu **sindromul Guillan-Barre**, nu a fost demonstrată intervenția virusului în patogenia afecțiunii neurologice (3,89). De asemenea, în literatura de specialitate au fost raportate câteva cazuri cu **neuropatie senzitivo-motorie** asociate cu VHB. La acești pacienți a fost exclusă PAN, fiind posibilă intervenția VHB în producerea leziunilor neurologice (1,2,90). □

MANIFESTĂRI OFTALMOLOGICE

Uveita, în special forma acută anterioară, se poate asocia cu infecția cu VHB. Prevalența antigenului HBs la pacienții cu uveită variază, conform rezultatelor diverselor studii publicate în literatura de specialitate, între 2% și 13% (1,2,91,92). □

MANIFESTĂRI HEMATOLOGICE

Asocierea dintre infecția acută sau cronică cu VHB și **anemia aplastică** a fost semnalată la un număr scăzut de pacienți (8,93). Într-un număr redus de cazuri s-a observat prezența anemiei aplastice severe în faza precoce a hepatitei acute virale B (93).

O serie de studii au evidențiat asocierea dintre **limfomul malign non-Hodgkin** cu celule B și hepatita cronică virală B, ceea ce constituie un argument de ordin epidemiologic cu privire

la implicarea VHB în patogenia bolii hematologice (94,95,96,97). □

MANIFESTĂRI METABOLICE

Asocierea dintre VHB și **diabetul zaharat** a fost observată în special în zonele endemice pentru hepatita virală B (5,98). Legătura dintre VHB și diabetul zaharat este controversată. Unii autori consideră că incidența crescută a VHB la pacienții diabetici insulinodependenți s-ar datora igienei deficitare, VHB fiind transmis prin acul de seringă (5,99,100). Alți autori sugerează că prevalența crescută a VHB la pacienții diabetici s-ar putea datora altor mecanisme. Astfel, diabeticii pot prezenta infecții subclinice cu VHB și au o capacitate redusă de eliminare a virusului, iar VHB sau unii constituenți serici ai pacienților respectivi pot juca un rol în apariția diabetului la acești subiecți. În plus, replicarea extrahepatică a VHB ar determina leziuni pancreatice, ducând la apariția diabetului zaharat (5,101). □

MANIFESTĂRI ENDOCRINE

Disfuncții tiroidiene

În 60% din cazurile cu hepatită acută virală B s-a evidențiat creșterea concentrației serice a tiroxinei, în paralel cu creșterea nivelului transaminazelor. Aceasta s-ar datora eliberării în circulație a globulinei responsabile de legarea tiroxinei de la nivelul hepatocitelor lezate în cursul infecției cu VHB (5,102). Nivelul tiroxinei revine de obicei la normal după vindecarea afecțiunii hepatice (5,103).

Datele cu privire la concentrația serică a triiodotironinei sunt controversate. Astfel, unii autori raportează creșterea nivelului triiodotironinei în infecția acută cu VHB în 10% din cazuri (102), în timp ce alții semnalează o scădere a concentrației serice a acesteia (104), însă în ambele situații nivelul seric al triiodotironinei se normalizează după eliminarea VHB (5).

Kansu și colab. au observat că unii copii infectați cu VHB prezintă anticorpi antitiroidieni. Concentrația hormonilor tiroidieni este normală, însă testul de stimulare cu TRH (thyrotropin-releasing hormone) a evidențiat la acești copii existența unui hipotiroidism subclinic (105).

Deși tratamentul cu interferon- α poate determina disfuncții ale glandei tiroide la pacienții cu hepatită cronică virală, un argument în favoarea intervenției directe a VHB în patologia tiroidiană este oferit de Gregorio și colab., care au arătat că anticorpii anti-tiroid peroxidază și anti-tireoglobulină sunt prezenți la peste 5%,

respectiv 3%, dintre pacienții infectați cu VHB înainte de terapia cu interferon- α , iar nivelul lor seric nu pare a fi influențat de tratamentul antiviral (106). În momentul de față, nu se cunoaște mecanismul prin care tiroxina și triiodotironina se leagă de particulele sferice asociate cu antigenul HBs (5,107). □

MANIFESTĂRI DIGESTIVE

Pancreatita acută poate apărea în PAN asociată VHB, în exacerbarea hepatitei cronice virale B (108), sau după transplant hepatic (5). Pacienții cu pancreatită acută determinată de PAN-VHB au o rată a mortalității foarte mare (80%) comparativ cu bolnavii cu alte cauze de pancreatită acută (12%) sau de cei la care afectarea pancreatică apare în contextul exacerbării hepatitei cronice cu VHB (2%) (109).

Posibilitatea intervenției VHB în patogenia pancreatitei acute este susținută prin evidențierea la nivel pancreatic a virusului sau a unor particule virale. Astfel, prin tehnici imunohistochemice și de hibridizare in situ efectuate pe fragmentele pancreatice prelevate la necropsie de la subiecți cu pancreatită acută necrotico-hemoragică s-a observat prezența antigenului HBs și ADN VHB în citoplasma celulelor acinare, iar microscopia electronică a relevat particule core-like în nucleul și citoplasma celulelor pancreatice (5,110,111). □

ANOMALII IMUNOLOGICE

Anticorpii anticardiolipinici de tip IgG, IgM și/sau IgA au fost evidențiați la un procent cuprins între 14% și 21,5% dintre pacienții infectați cu VHB, în special la cei cu hepatită cronică virală B (5,112,113,114). Titrul anticorpilor anticardiolipinici este mai mare la bolnavii cu coinfecție VHB – VHD (virus hepatitic D) comparativ cu cei infectați numai cu VHB (114). Anticorpii anticardiolipinici nu determină la pacienții infectați cu VHB manifestările clinice caracteristice sindromului antifosfolipidic, dar se asociază cu unele determinări extrahepatice cum sunt angeita leucocitoclastică sau GNMP, iar la bolnavii cu hepatocarcinom cresc riscul apariției trombozei de venă portă (112).

La aproximativ 15% dintre pacienții cu hepatită cronică virală B au fost evidențiați o serie de alți autoanticorpi: **anticorpi anti-fibră musculară netedă** (7%), **anticorpi antinucleari** (3%), **anticorpi anti-nucleosom** (2%), **anticorpi anti-microzomali hepatici și renali** (2%) (1, 113, 115). Prevalența autoanticorpilor la copiii infectați cu VHB este mai mare decât la adulți, în special a celor anti-fibră musculară netedă și antinucleari, putând fi depistați în peste 34% dintre cazuri (106). Virusul mutant pre-core pare a se asocia mai frecvent cu apariția anomaliilor imunologice, însă nu s-a observat nici o corelație între genotipul VHB și prezența autoanticorpilor (2). □

BIBLIOGRAFIE

1. **Cacoub P, Terrier B.** Hepatitis B-Related Autoimmune Manifestations. *Rheum Dis Clin N Am* 35 (2009) 125–137.
2. **Cacoub P, Saadoun D, Bourliere M, Khiri H, Agnes Martineau A, Benhamou Y, Varastet M, Pol S, Vincent Thibault V, Rotily M, Philippe Halfon.** Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *Journal of Hepatology* 43 (2005) 764–770.
3. **Shim M, Han SH B.** *Hepatitis B Annual*. 2010, Volume 3, Issue 1, 128-154.
4. **Han SH.** Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2004;8(2):403.
5. **Pagnoux C, Guillevin L.** Systemic and Autoimmune Manifestations of Hepatitis B Virus Infection. In *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases, Volume 8. Digestive Involvement in Systemic Autoimmune Diseases* Josep Font, Manuel Ramos-Casals and Juan Rode's, editors, 2008, 191-208.
6. **Tănăsescu C.** Manifestări extrahepatice în hepatitele cronice virale. În *Tratat de Hepatologie*, sub redacția Mircea Grigorescu, Editura Medicală Națională, 2004, 475-486.
7. **Amarapurkar D.N, Amarapurkar A.D.** Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Annals of Hepatology* 2002; 1(4): October-December: 192-195.
8. **Pischke S, Vogel A, Jaeckel E, Manns M.P.** Immunopathogenesis of Extrahepatic Manifestations in HAV, HBV, and HCV Infections. Importance of Recognition and Therapy. In *Liver Immunology: Principles and Practice* Edited by: M.E. Gershwin, J.M. Vierling, and M.P. Manns, © Humana Press Inc., Totowa, NJ, 209-217.
9. **Dienstagles J.L.** Immunopathogenesis of the Extrahepatic Manifestations of Hepatitis B Virus Infection. *Springer Semin. Immunopathol.* 3, 461-472 (1981).
10. **Caroli J.** Serum-sickness-like prodromata in viral hepatitis: Caroli's triad. *Lancet* 1972;1:964–965.
11. **Trepo C, Guillevin L.** Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: The case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Auto Immun* 2001;16:269-274.
12. **Duffy J, Lidsky MD, Sharp JT, Davis JS, Person DA, Hollinger FB et al.** Polyarthrititis, polyarteritis and hepatitis B. *Medicine (Baltimore)* 1976 ;55:19-37.
13. **Onion DK, Crumpacker CS, Gilliland BC.** Arthritis of hepatitis associated with Australia antigen. *Ann Intern Med* 1971;75:29-33.
14. **Alpert E, Isselbacher KJ, Schur PH.** The pathogenesis of arthritis associated with chronic active hepatitis: Complement activation and characterization of circulating immune complexes. *Gastroenterology* 1975;69:1286-1291.
15. **Schumacher HR, Gall EP.** Arthritis in acute hepatitis and chronic active hepatitis. Pathology of the synovial membrane with evidence for the presence of Australia antigen in synovial membranes. *Am J Med* 1974;57:655-664.
16. **Mirise RT, Kitridou RC.** Arthritis and hepatitis. *West J Med* 1979;130:12-17.

17. McElgunn PS. Dermatologic manifestations of hepatitis B virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8:539-548.
18. Popp JW, Harrist TJ, Dienstag JL, Bhan AK, Wands JR, LaMont JT et al. Cutaneous vasculitis associated with acute and chronic hepatitis. *Arch Intern Med* 1981;141:623-629.
19. Roger RB, Smith JR, Chalker DK. Hepatitis and skin. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:552-554.
20. Dienstag JL, Rhodes AR, Bhan AK, Dvorak AM, Mihn MC Jr, Wands JR. Urticaria associated with acute viral hepatitis type B: Studies of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1978;89:34-40.
21. Gammon WR, Wheeler CE Jr. Urticarial vasculitis: Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1979;115:76-80.
22. Sergent JS, Lockshin MD, Christian CL, Gocke DJ. Vasculitis with hepatitis B antigenemia; Long-term observation in nine patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:1-18.
23. Krugman, S., Overby, L.R., Mushahwar, I.K., et al. 1979. Viral hepatitis, type B. Studies on natural history and prevention re-examined. *N. Engl. J. Med.* 300, 101–106.
24. Trepo C, Thivolet J. Antigene Australia, hepatite virale et periarterite noueuse. *Presse Med* 1970;78:1575.
25. Gocke DJ, Hsu K, Morgan C, et al. Association between polyarteritis and Australia antigen. *Lancet* 1970;2:1149–1153.
26. Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:313–322.
27. Miguez, M., Bueno, J., Laynez, P. 1998. Polyarteritis nodosa associated with precore mutant hepatitis B virus infection. *Ann. Rheum. Dis.* 57, 173.
28. Darras-Joly C., Lortholary, O., Cohen, P., et al. 1995. Regressing microaneurysms in 5 cases of hepatitis B virus related polyarteritis nodosa. *J. Rheumatol.* 22, 876–880.
29. Moore, P.M. 1995. Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann. Neurol.* 37 (Suppl. 1), S131–S141.
30. McMahon, B.J., Heyward, W.L., Templin, D.W., et al. 1989. Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. *Hepatology* 9, 97–101.
31. Pagnoux, C., Mahr, A., Cohen, P., et al. 2005. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg–Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 84, 115–128.
32. Akova, Y.A., Jabbur, N.S., Foster, C.S. 1993. Ocular presentation of polyarteritis nodosa. Clinical course and management with steroid and cytotoxic therapy. *Ophthalmology* 100, 1775–1781.
33. Cusnir, V., Slepova, O., Dumbava, V., et al. 1997. Ocular manifestations of hepatitis B. *Oftalmologia* 41, 25–27.
34. Morgan, C.M., Foster, C.S., D'Amico, D.J., et al. 1986. Retinal vasculitis in polyarteritis nodosa. *Retina* 6, 205–209.
35. Willson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 3-17.
36. Gupta, S., Piraka, C., Jaffe, M. 2001. Lamivudine in the treatment of polyarteritis nodosa associated with acute hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 344, 1645–1646.
37. Krastev, Z.A. 2006. The “return” of hepatitis B. *World J. Gastroenterol.* 12, 7081–7086.
38. Combes B, Shorey J, Barrera A, et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet* 1971;2:234–237.
39. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990;37:663–676.
40. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:198–211.
41. Kleinknecht C, Levy M, Peix A, et al. Membranous glomerulonephritis and hepatitis B surface antigen in children. *J Pediatr* 1979;95:946–952.
42. Pysopoulou N.T, Rajender K.R. Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral Hepatitis. *Current Gastroenterology Reports* 2001, 3:71–78.
43. Ozdamar SO, Gucer S, Tinaztepe K. Hepatitis-B virus associated nephropathies: a clinicopathological study in 14 children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:23–28.
44. Lai KN, Lai FM, Chan KW, et al. The clinico-pathologic features of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Q J Med* 1987;63:323–333.
45. Lai KN, Ho RT, Tam JS, et al. Detection of hepatitis B virus DNA and RNA in kidneys of HBV-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996;50:1965–1977.
46. Wang NS, Wu ZL, Zhang YE, et al. Role of hepatitis B virus infection in pathogenesis of IgA nephropathy. *World J Gastroenterol* 2003;9:2004–2008.
47. Lai KN, Lai FM, Tam JS. IgA nephropathy associated with chronic hepatitis B virus infection in adults: the pathogenetic role of HBsAg. *J Pathol* 1989;157:321–327.
48. Lai KN, Li PK, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991;324:1457–1463.
49. Gonzalo A, Mampaso F, Barcena R, et al. Membranous nephropathy associated with hepatitis B virus infection: long-term clinical and histological outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:416–418.
50. Lai KN, Tam JS, Lin HJ, et al. The therapeutic dilemma of the usage of corticosteroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B virus surface antigenaemia. *Nephron* 1990;54:12–17.
51. Gueroult N, Dorfmann H, Etienne JP. L'arthrite au cours de l'hépatite virale. *Ann Med Interne (Paris)* 1972;123:561–571.
52. Inman RD. Rheumatic manifestations of hepatitis B virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 1982;11:406–420.
53. Wands JR, Alpert E, Isselbacher KJ. Arthritis associated with characterization of circulating immune complexes. *Gastroenterology* 1975;69:1286-1291.
54. Scully LJ, Karayiannis P, Thomas HC. Interferon therapy is effective in treatment of hepatitis B-induced polyarthritides. *Dig Dis Sci* 1992;37:1757-1760.
55. Gianotti F. Papular acrodermatitis of childhood. An Australia antigen disease. *Arch Dis Child* 1973;48:794–799.
56. De Gaspari G, Bardare M, Costantino D. AU antigen in Crosti-Gianotti acrodermatitis. *Lancet* 1970;1:1116–1117.
57. Konno M, Kikuta H, Ishikawa N, et al. A possible association between hepatitis-B antigen-negative infantile papular acrodermatitis and Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr* 1982;101:222–224.
58. Andiran, N., Senturk, G.B., Bukulmez, G. 2002. Combined vaccination by measles and hepatitis B vaccines: a new cause of Gianotti–Crosti syndrome. *Dermatology* 204, 75–76.
59. Karakas, M., Durdu, M., Tuncer, I., et al. 2007. Gianotti–Crosti syndrome in a child following hepatitis B virus vaccination. *J. Dermatol.* 34, 117–120.
60. Michitaka, K., Horiike, N., Chen, Y., et al. 2004. Gianotti–Crosti syndrome caused by acute hepatitis B virus genotype D infection. *Intern. Med.* 43, 696–699.
61. Neumann HA, Berretty PJ, Folmer SC, et al. Hepatitis B surface antigen deposition in the blood vessel walls of urticarial lesions in acute hepatitis B. *Br J Dermatol* 1981;104:383–388.
62. Dogan B. Dermatological manifestations in hepatitis B surface antigen carriers in east region of Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:323–325.
63. Denli YG, Durdu M, Karakas M. Diabetes and hepatitis frequency in 140 lichen planus cases in Cukurova region. *J Dermatol* 2004;31:293–298.
64. Jorge J Jr, Lopes MA, de Almeida OP, et al. Oral lichen planus and chronic active hepatitis B: a salutary tale. *Dent Update* 1994;21:335–337.
65. Rebora A, Robert E, Rongioletti F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *J Dermatol Sci* 1992;4:38–41.
66. Rebora A. Hepatitis viruses and lichen planus. *Arch Dermatol* 1994;130:1328–1329.
67. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). Lichen planus and liver diseases: a multicentre case-control study. *Br Med J* 1990;300:227–230.
68. Bokor-Bratic M. Lack of evidence of hepatic disease in patients with oral lichen planus in Serbia. *Oral Dis* 2004;10:283–286.
69. Rebora A, Rongioletti F, Grosshans E. Syndrome lichen plan-hepatite. Revue generale a propos d'un cas. *Ann Dermatol Venereol* 1985;112:27–32.
70. Bonkovsky HL, Liang TJ, Hasegawa K, et al. Chronic leukocytoclastic vasculitis complicating HBV infection. Possible role of mutant forms of HBV in pathogenesis and persistence of disease. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:42–47.
71. Onay O.S, Baskin E, Ozcay F, et al. Successful treatment of hepatitis B-associated leukocytoclastic vasculitis with lamivudine treatment in a child patient. *Rheumatol Int* 2007;27:869–872.
72. Gluck T, Weber P, Wiedmann KH. Hepatitis-B-associated vasculitis. Clinical course with glucocorticoid and alpha-interferon therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119:1388–1392.
73. Ergin S, Sanli Erdogan B, Turgut H, et al. Relapsing Henoch-Schonlein purpura in an adult patient associated with hepatitis B virus infection. *J Dermatol* 2005;32:839–842.
74. Maggiore G, Martini A, Grifeo S, et al. Hepatitis B virus infection and Schonlein-Henoch purpura. *Am J Dis Child* 1984;138:681–682.

75. Shin JI, Lee JS. Hepatitis B virus infection and Henoch-Schonlein purpura. *J Dermatol* 2007;34:156.
76. Cervia M, Parodi A, Rebora A. Chronic active hepatitis and erythema nodosum. *Arch Dermatol* 1982;118:878.
77. Roux, M., Grange, C., Durand, D.V., et al. 1996. Porphyrria cutanea tarda and hepatitis B and C virus infection. *Presse Med.* 25, 1589–1591.
78. Stransky, J., Malina, L., Cieslarova, B., et al. 2000. Overt and hidden coinfection with hepatitis B and C viruses in chronic liver disease and porphyria cutanea tarda. *Acta Virol.* 44, 23–28.
79. Navas, S., Bosch, O., Castillo, I., et al. 1995. Porphyrria cutanea tarda and hepatitis C and B viruses infection: a retrospective study. *Hepatology* 21, 279–284.
80. Gisbert, J.P., Garcia-Buey, L., Pajares, J.M., et al. 2003. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 39, 620–627.
81. Katakura Y, Yotsuyanagi H, Hashizume K, et al. Pancreatic involvement in chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2005;11:3508–3513.
82. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, et al.: Hepatitis B-related sequelae: prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990, 150:1051–1054.
83. Lohr H, Goergen B, Weber W, et al.: Mixed cryoglobulinemia type II in chronic hepatitis B associated with HBe-minus HBV mutant: cellular immune reactions and response to interferon treatment. *J Med Virol* 1994, 44:330–335.
84. Sawabe T, Uenotsuchi T, Imafuku S, Kohno H, Arima J. Remission of hepatitis B virus-related vasculitis with lamivudine. *Ann Int Med* 2004;140:672-673.
85. Ray G, Ghosh B, Bhattacharyya R. Acute hepatitis B presenting as Guillain-Barre syndrome. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:228.
86. Penner E, Maida E, Mamoli B, et al. Serum and cerebrospinal fluid immune complexes containing hepatitis B surface antigen in Guillain-Barre syndrome. *Gastroenterology* 1982;82:576–580.
87. Chroni E, Thomopoulos C, Papapetropoulos S, et al. A case of relapsing Guillain-Barre syndrome associated with exacerbation of chronic hepatitis B virus hepatitis. *J Neurovirol* 2003;9:408–410.
88. Tsukada N, Koh CS, Inoue A, et al. Demyelinating neuropathy associated with hepatitis B virus infection. Detection of immune complexes composed of hepatitis B virus surface antigen. *J Neurol Sci* 1987;77:203–216.
89. Niermeijer P, Gips CH. Guillain-Barre syndrome in acute HBs Ag-positive hepatitis. *Br Med J* 1975;4:732-733.
90. Caniello M, Baxter P, Lino AM, et al. Confluent peripheral multiple mononeuropathy associated to acute hepatitis B: a case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002;44:171–3.
91. Grob PJ, Martenet AC, Witmer R. Nonspecific immune parameters and hepatitis B antigens in patients with uveitis. *Mod Probl Ophthalmol* 1976;16:254–258.
92. Murray PI, Waite J, Rahi AH, et al. Acute anterior uveitis and hepatitis B virus infection. *Br J Ophthalmol* 1984;68:595–597.
93. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1059–1064.
94. Kim JH, Bang YJ, Park BJ, et al. Hepatitis B virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a hepatitis B endemic area: a case-control study. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:471–477.
95. Kuniyoshi M, Nakamura M, Sakai H, et al. Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:215–219.
96. Cucuianu A, Patiu M, Duma M, et al. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br J Haematol* 1999;107:353–356.
97. Yood MU, Quesenberry CP Jr, Guo D, et al. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007;46:107–112.
98. Li-Ng, M., Tropp, S., Danoff, A., et al. 2007. Association between chronic hepatitis B virus infection and diabetes among Asian Americans and Pacific Islanders. *Dig. Liver Dis.* 39, 549–556.
99. Khan, A.J., Cotter, S.M., Schulz, B., et al. 2002. Nosocomial transmission of hepatitis B virus infection among residents with diabetes in a skilled nursing facility. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 23, 313–318.
100. Hasslacher, C., Thamer, G., Wahl, P., et al. 1977. Antibodies against the hepatitis B surface antigen in diabetics. *Diab. Metab.* 3, 19–21.
101. Khuri, K.G., Shamma'a, M.H., Abourizk, N. 1985. Hepatitis B virus markers in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 8, 250–253.
102. Zafar, M.N., Rizvi, S.J., Syed, S. 1992. Thyroid hormone levels in hepatitis B. *J. Pak. Med. Assoc.* 42, 56–57.
103. Zafar, M.N., Rizvi, S.J., Syed, S. 1992. Gardner, D.F., Carithers, R.L., Jr., Utiger, R.D. 1982. Thyroid function tests in patients with acute and resolved hepatitis B virus infection. *Ann. Intern. Med.* 96, 450–452.
104. Gardner, D.F., Carithers, R.L., Jr., Utiger, R.D. 1982. Thyroid function tests in patients with acute and resolved hepatitis B virus infection. *Ann. Intern. Med.* 96, 450–452.
105. Kansu, A., Kuloglu, Z., Demircelen, F., et al. 2004. Autoantibodies in children with chronic hepatitis B infection and the influence of interferon alpha. *Turk. J. Gastroenterol.* 15, 213–218.
106. Gregorio, G.V., Jones, H., Choudhuri, K., et al. 1996. Autoantibody prevalence in chronic hepatitis B virus infection: effect in interferon alfa. *Hepatology* 24, 520–523.
107. Neurath, A.R., Korcek, L., Prince, A.M., et al. 1975. Thyroxine binding by hepatitis B surface antigen. *J. Infect. Dis.* 131, 172–176.
108. Fournier, V., Duquesne, A., Pasquier, J.M., et al. 1991. Nephrotic syndrome, pancreatitis, hepatitis B. Report of a case. *Pediatrics* 46, 735–738.
109. Yuen, M.F., Chan, T.M., Hui, C.K., et al. 2001. Acute pancreatitis complicating acute exacerbation of chronic hepatitis B infection carries a poor prognosis. *J. Viral Hepat.* 8, 459–464.
110. Cavallari, A., Vivarelli, M., D'Errico, A., et al. 1995. Fatal necrotizing pancreatitis caused by hepatitis B virus infection in a liver transplant recipient. *J. Hepatol.* 22, 685–690.
111. Yoshimura, M., Sakurai, I., Shimoda, T., et al. 1981. Detection of HBsAg in the pancreas. *Acta Pathol. Jpn.* 31,711–717.
112. Elefsiniotis, I.S., Diamantis, I.D., Dourakis, S.P., et al. 2003. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis B and chronic hepatitis D infection, and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. Relationship with portal vein thrombosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 721–726.
113. Mangia, A., Margaglione, M., Cascavilla, I., et al. 1999. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 94, 2983–2987.
114. Zachou, K., Liaskos, C., Christodoulou, D.K., et al. 2003. Anti-cardiolipin antibodies in patients with chronic viral hepatitis are independent of beta2-glycoprotein I cofactor or features of antiphospholipid syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 33, 161–168.
115. Lohse, A.W., Gerken, G., Mohr, H., et al. 1995. Relation between autoimmune liver diseases and viral hepatitis: clinical and serological characteristics in 859 patients. *Z. Gastroenterol.* 33, 527–533.