

# Infecția cronică cu virusul hepatitic C (HCV) și riscul de ateroscleroză

## *Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis risk*

Dr. Drd. Eliza ACATRINEI<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. Petre CALISTRU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Infecția cronică cu virusul hepatitic C (HCV) și bolile cardiovasculare (BCV) sunt afecțiuni cu impact global semnificativ atât prin prevalența crescută în populația generală, cât și prin rata crescută de mortalitate. Sunt raportate date recente care susțin rolul infecției HCV ca factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare și, în special, pentru ateroscleroză, fiind descrise multiple mecanisme patogenice biologice directe și indirecte care corelează cele două afecțiuni. Bazat pe aceste observații, putem lua în considerare screening-ul pentru ateroscleroză și evaluarea factorilor de risc cardiovascular la pacienții infectați cronic HC.

**Cuvinte cheie:** virus hepatitic C, ateroscleroză, inflamație

### ABSTRACT

Chronic hepatitis C virus infection (HCV) and cardiovascular disease (CVD) are both diseases with significant global impact through increased prevalence in the general population, and the increased mortality rates. Accumulating evidence suggests the role of HCV infection as an independent risk factor for cardiovascular disease and especially for atherosclerosis, being described multiple pathogenic mechanisms that correlates the two affections. Based on these observations we consider essential the screening for atherosclerosis and cardiovascular risk assessment in patients chronically infected HCV.

**Keywords:** hepatitis C virus, atherosclerosis, inflammation

Atât bolile cardiovasculare (BCV), cât și infecția cronică cu HCV sunt afecțiuni cu impact global semnificativ. BCV reprezintă o problemă epidemiologică globală în creștere, fiind cea mai frecventă cauză de mortalitate, reprezentând cauza a 48% dintre decesele din Europa și mai mult de 50 de milioane de decese/an. (1) Pe de altă parte, infecția cronică cu HCV este a doua cea mai frecventă infecție virală cronică, cu o prevalență estimată la 2,8% din populația

globului, afectând aproximativ 185 de milioane de persoane (2), cu o mortalitate în creștere de la 11,051 decese/an, în anul 2003, la 19,368 decese/an în anul 2013 (3), depășind rata de mortalitate asociată infecției HIV în 2010 (4).

Mortalitatea în infecția cronică cu HCV este atribuită complicațiilor bolii hepatice avansate: cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular, însă un procent semnificativ din mortalitatea asociată HCV derivă din comorbidități asociate

Adresă de corespondență:

Dr. Drd. Eliza Acatrinei, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, Șoseaua Mihai Bravu nr. 281, București  
E-mail: acatrinei.eliza@gmail.com

infecției HCV (5). În acest context, a fost observată o asociere semnificativă între seropozitivitatea HCV și decesele de cauză cardiovasculară, constatându-se dublarea mortalității cardiovasculare la pacienții Ac anti HCV pozitivi (HR=2,21; 95%CI:1.41,3,46), la un studiu retrospectiv de cohortă efectuat în SUA, în perioada 1991-2002, pe un lot de 10.200 de pacienți seropozitivi HCV vs. 10.200 de pacienți seronegativi HCV din grupul de control (5). În plus, s-a raportat scăderea semnificativă a mortalității cardiovasculare după eradicarea infecției HCV prin tratament antiviral cu obținerea SVR (răspuns virusologic susținut) (6). Această rată crescută de mortalitate cardiovasculară la pacienții infectați cronic HCV atrage atenția asupra rolului posibil al HCV în apariția și dezvoltarea patologiei cardiovasculare. Date recente susțin rolul infecției HCV ca factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare, în special pentru ateroscleroză (7).

**MECANISMELE PATOGENICE** care corelează infecția cronică HCV – boală hepatică cronică – ateroscleroză nu sunt clar elucidate, însă sunt precizate mecanisme biologice directe și indirecte prin care HCV poate promova ateroscleroza.

**1. Inflamația cronică.** Manifestările extra-hepatice ale infecției HCV, descrise inițial și susținute prin date epidemiologice, clinice, imunologice, anatomopatologice și din trialuri terapeutice, raportau asocierea afecțiunilor autoimune și limfoproliferative la infecția HCV – prin mecanisme mediate imun. Mai recent însă au fost raportate asocieri ale infecției HCV cu alte afecțiuni: cardiovasculare (ateroscleroză subclinică și manifestă, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă, miocardită, cardiomiopatii, boală arterială vasculară periferică, accident vascular ischemic cerebral), metabolice și de sistem nervos central, al căror mecanism principal de apariție pare să fie inflamația cronică. (8)

Infecția cronică HCV reprezintă pasul inițial în inițierea cascadei proinflamatorii (9) promovând stimularea imună, inflamația cronică persistentă, producția de citokine și creșterea stresului oxidativ (9). HCV prin proteinele sale structurale și nonstructurale interacționează cu sistemul imun al gazdei, fiind capabil să perturbe echilibrul dintre imunitatea celulară (inițiată și menținută de IL2, TNF alfa și IFN gama) și imunitatea umorală (susținută de IL4, IL5, IL10) (10), cu hipersecreția de citokine proinflamatorii (IL6, TNF alfa) și creșterea raportului citokine proinflamatorii/antiinflamatorii (TNF alfa/IL10 și IL6/IL10). (11).

Pacienții cu infecție cronică cu VHC au înregistrat și niveluri crescute ale biomarkerilor inflamatori precum metaloproteinaza matriceală 9-MMP9 și a expresiei moleculelor de adeziune intracelulară sVCAM și sICAM (12) cu rol important pentru disfuncția endotelială.

Infecția cronică cu HCV este, de asemenea, asociată cu creșterea concentrației sanguine de endotoxine, care induc inflamație locală și sistemică pe calea TNF alfa, ce poate determina leziuni hepatice prin apoptoza mediată prin TNF Rc 1 (13). Mai mult, celulele stelate hepatice, care exprimă receptori funcționali pentru endotoxinele bacteriene (TLR – tall like receptor și proteine de recunoaștere tip peptidoglicani), sunt capabile să dezvolte fenotipuri proinflamatorii secundar acestei expunerii (14).

Pentru că există dovezi certe care susțin rolul inflamației în patogeneza aterosclerozei (existând un echilibru complex între citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii care dictează inițierea, propagarea și ruptura leziunilor aterosclerotice) și pentru că infecția cronică HCV se asociază cu inflamație sistemică cronică semnificativă și cu alterări ale markerilor inflamatori, putem concluziona că aceasta ar putea constitui un punct comun al celor două afecțiuni, explicând asocierea lor.

**2. Afectarea metabolică.** HCV este considerat un virus „metabolic” din cauza asocierii sale cu perturbări ale metabolismului lipidic, insulinorezistența IR, diabetul zaharat și steatoza hepatică (9).

Profilul lipidic seric în infecția HCV are particularități datorate implicării directe a HCV, care interacționează cu metabolismul lipidic al gazdei, folosindu-l în favoarea replicării proprii și producției de virioni. (16) Astfel, acești pacienți au un pattern lipidic favorabil din punct de vedere al riscului cardiovascular: având nivel seric scăzut pentru trigliceride, colesterol total și LDL-colesterol și crescut pentru HDL crescut (15). Cu toate acestea, infecția cronică HCV s-a asociat în numeroase studii cu risc crescut de 1,5-2 ori de boală cardiacă ischemică (16).

Există studii care au stabilit rolul direct al HCV în alterarea metabolismului glucidic, cu apariția insulinorezistenței (IR), care la indivizii cu susceptibilitate genetică poate progresa către diabet zaharat (DZ) (17). Deși inițial s-a sugerat că IR/DZ asociate HCV ar fi datorate inflamației cronice (18), este cunoscut acum că HCV este implicat direct, prin mecanisme virale specifice, în apariția IR/DZ, afectând mecanismele moleculare ale semnalizării insulinei prin mecanisme post-receptor (19). Această relație

HCV-insulinorezistență/diabet zaharat poate explica, cel puțin parțial, impactul anomaliilor metabolice glucidice pe răspunsul la tratament-SVR independent de alte variabile precum genotipul viral sau IL28B (20).

**3. Crioglobulinemia** mixtă de tip II și III, cea mai frecventă manifestare extrahepatică a infecției HCV, diagnosticată la 19-54% dintre pacienți, se asociază cu prevalența crescută a hipertensiunii arteriale și a bolii cardiovasculare comparativ cu pacienții infectați HCV, dar fără crioglobulinemie (21).

Antigenele HCV pot determina creșterea expresiei anticorpilor antiendoteliali – fenomen autoimun de tip încrucișat, ce poate determina inflamație cronică prin mecanism indirect (22).

**4. Steatoza hepatică** determinată de infecția HCV modulează factorii aterogenici precum inflamația și mediul dismetabolic, contribuind prin aceasta la dezvoltarea aterosclerozei. (23) Steatoza, prin ea însăși, se asociază cu alți factori de risc cardiovasculari, componente ale sindromului metabolic: citokine proinflamatorii, hiperhomocisteinemia, hipoadiponectinemia, rezistență la insulină, creșterea stresului oxidativ. (24)

**5. Fibroza hepatică.** S-a constatat de curând asocierea independentă a prezenței plăcilor ateromatoase carotidiene cu fibroză severă, după ajustarea pentru vârstă. Fibroza hepatică severă, coroborată cu cascada proinflamatorie – asociată mecanismelor profibrotice generate de ficat, ar putea determina apariția aterosclerozei carotidiene la vârste mai tinere: la pacienții cu vârstă sub 55 de ani, 22,3% dintre cei cu fibroză ușoară FO-F2 au plăci aterom comparativ cu 52,35% dintre cei cu fibroză severă F3-F4 ( $p=0,008$ ). În contrast, la pacienții cu vârstă peste 55 ani prevalența plăcilor de aterom carotidiene a fost similară în ambele grupuri (atât la cei cu fibroză ușoară FO-F2, cât și la cei cu fibroză severă (25/43, 58,1% vs 22/43 51,1% ( $p=0,51$ )). (25)

**6. Mecanism direct.** Infecția cronică HCV poate determina inflamație directă prin colonizarea și replicarea activă în peretele arterial (26) și prin limfocite, celule ale sistemului imunitar aflate la locul disfuncției endoteliale, cu inițierea și promovarea formării plăcii de aterom (27). Boddi și echipa sa au demonstrat pentru prima dată prezența secvențelor genomice HCV, precum și produși intermediari de replicare ai HCV în plăcile ateromatoase carotidiene. (26)

## HCV ȘI ATEROSCLEROZA

**HCV și ateroscleroza subclinică.** Primul studiu publicat care arată asocierea infecției conice

HCV cu riscul crescut de ateroscleroză carotidiană a fost în 2002, când Ishizaka a efectuat un studiu pe 104 pacienți HCV pozitivi vs. 4.784 de pacienți neinfecțiați în grupul de control și a demonstrat că infecția HCV este predictor independent pentru ateroscleroza carotidiană. Multiple studii ulterioare (Tomiyama în 2003, Boddi în 2007, Targher în 2007, Sawayama 2006, Sosner 2012) efectuate pe loturi semnificative de pacienți infectați HCV demonstrează că seropozitivitatea HCV se corelează cu risc crescut de a dezvolta ateroscleroză carotidiană accelerată, ceea ce sugerează particularitatea virusului HCV de a interveni în patogeneza remodelării arteriale carotidiene (29-33). HCV pare să intervină în faza precoce a procesului aterosclerotic și a disfuncției autonome a sistemului nervos astfel încât este posibil ca în cursul infecției HCV să apară modificări ireversibile în special la nivel endotelial, dar și la nivelul sistemului nervos autonom (34).

**HCV și ateroscleroza manifestă.** Există mai multe studii epidemiologice și de cohortă care susțin această asociere. Cel mai mare studiu epidemiologic a fost al lui Butt (16) pe veteranii SUA, desfășurat pe o perioadă de 5 ani, pe 82,023 pacienți infectați HCV vs. 89,582 pacienți neinfecțiați. Datele raportate arată că pacienții infectați HCV au o prevalență mai mare cu 25% a bolilor cardiovasculare (infarct miocardic acut, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă congestivă, bypass aorto-coronarian, angioplastie percutantă) în pofida faptului că sunt mai tineri și au profil de risc cardiometabolic favorabil. Este de menționat și studiul lui Pothineni – printre puținele studii care au diferențiat Ac anti HCV de pozitivitatea HCV-RNA în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare. Autorii au găsit un risc crescut de boală cardiacă ischemică la pacienții seropozitivi comparativ cu grupul de control (4,9% vs 3,2%). În plus, pacienții cu HCV-RNA detectabil au avut incidență semnificativ mai mare a evenimentelor ischemice față de pacienții care aveau doar Ac antiHCV pozitivi (5,95 vs 4,7%). (35)

În ultimii ani, s-a încercat o apreciere a riscului cardiovascular în hepatita cronică HCV prin folosirea scorului de calcificare al arterelor coronare (CACS) evaluat prin angio C.T. coronarian multislice. CACS este folosit ca indicator al bolii arteriale coronariene subclinice și se corelează cu extensia aterosclerozei și riscul de evenimente cardiovasculare. (36)

Rezultatul a fost un scor de risc CACS semnificativ mai mare la pacienții cu hepatită cronică HCV netratați, corelat cu scorul de risc cardio-

vascular Framingham (37). În plus, pacienții bărbați cu viremie HCV-RNA >2x10<sup>6</sup> IU/ml au avut rate semnificativ crescute al CACS (39). Studiul acesta continuă având ca obiectiv evaluarea corelației dintre durata infecției HCV și a răspunsului la tratament (răspuns virusologic susținut) cu progresia plăcilor de aterom (38).

Pentru infecția HCV și riscul de AVC (accident vascular cerebral) există raportări multiple și semnificative ce indică relația intens pozitivă dintre infecția HCV și riscul de AVC ischemic. Conform acestor observații, pacienții cu infecție cronică HCV și stroke au factori de risc cardiovasculari mai puțini, indici de inflamație sistemică mai mari decât pacienții cu stroke, dar fără infecție HCV. Analiza multivariată arată că infecția HCV este factor de risc independent pentru stroke. (39) Tratamentul cu IFN scade riscul de stroke la pacienții infectați cronic HCV, iar viremia pare să se asocieze cu risc crescut de mortalitate la pacienții cu stroke (40).

## CONCLUZIE

Toate datele prezentate sugerează o puternică relație între infecția cronică HCV și procesul de ateroscleroză, arătând un risc crescut de ateroscleroză carotidiană, boală cardiacă ischemică, stroke și, în final, de mortalitate cardiovasculară. Bazându-se pe aceste observații ar putea fi făcută recomandarea de screening noninvasiv pentru ateroscleroză și evaluarea factorilor de risc cardiovascular la toți pacienții infectați HCV (9).

Mecanismele prin care infecția HCV favorizează procesul aterogenic sunt complexe și încă neelucidate complet. Înțelegerea lui însă ar putea avea un potențial impact pe dezvoltarea unor noi abordări terapeutice pentru prevenirea și tratamentul complicațiilor cardiovasculare la pacienții infectați cronic HCV (41).

## BIBLIOGRAFIE

1. SoRelle R. et al. Global epidemic of cardiovascular disease expected by year 2050. *Circulation* 1999;100-191
2. Hajarizadeh B. et al. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat. Rev. Gastroenterology Hepatol.* 2013, 10:553-562
3. Centers for Disease Control and Prevention-Divisions of viral hepatitis. Rising mortality associated with hepatitis C virus in United States 2003-2013
4. Ly K.N. et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999-2007. *Ann Intern Med* 2012; 156:271-278
5. Guiltinan, et al. Increased all cause, liver and cardiac mortality among hepatitis C virus seropositive blood donors. *Am. J. Epidemiology.* 2008; 167:743
6. Toshifumi T., et al. Viral eradication reduces all cause mortality patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. *Liver International* 2016;vol. 36:817-826
7. Francesco N., et al. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus and cardiovascular disease. *J Hepatol* 2014; 61:S69-78
8. Cacoub P., et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease.* 2016; 3:3-14
9. Ampuero J., et al. Assessing cardiovascular risk in hepatitis C: An unmet need. *World J Hepatol* 2015; 8:2214-2219
10. Abbas Z., et al. Interleukin (IL1) beta and IL10 gene polymorphism in chronic hepatitis C patients with normal or elevated alanine aminotransferase levels. *J Pak. Med. Assoc* 2003; 53:559-62
11. Oliveira C.P., et al. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int J Cardiol* 2013; 164:221-226
12. Masia M, et al. Treatment for hepatitis C virus with pegylated interferon-alpha plus ribavirin induces anti-atherogenic effects on cardiovascular risk biomarkers in HIV-infected and uninfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1861-8
13. Shimizer S., et al. Liver injury induced by lipopolysaccharide is mediated by TNFR1 but not TNFR2 or Fas in mice. *Hepatol Res.* 2005; 31:136-142
14. Brun P., et al. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *AM J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289:571-578
15. Ehab H.N., et al. Lipid profile among chronic hepatitis C Egyptian patients and its levels pre and posttreatments. *Nature and Science:* 2010; 8:83-89
16. Butt Butt A.A., et al. Hepatitis C infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect. Dis.* 2009; 49:225-232
17. Bugianesi E., et al. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol.* 2012; 56:56-65
18. Negro F., Mahnazi A. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World Journal of Gastroenterology* 2009; 15 (13): 1537-1547
19. Kaddai K.V., Negro F. Current understanding of IR in hepatitis C. *Expert Review. Gastroenterology Hepatol* 2011; 5: 503-516
20. Romero-Gomez: Assessing cardiovascular risk in hepatitis C – An unmet need. *World J. Gastroenterol.* 2015; 7: 2214-2219
21. Landau DA, et al. Causes and predictive factors of mortality in a cohort of patients with hepatitis C virus related cryoglobulinemic vasculitides treated with antiviral therapy. *J Rheumatol.* 2010; 37: 615-621
22. Cacoub P., et al. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia. *Journal of Hepatology* 1999; 4:598-603
23. Adinolfi L.E., et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV in HCV related steatosis. *Atherosclerosis.* 2012; 221:496-502
24. Durante M., et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum in balance of adiponectin/tumor necrosis factor alpha in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1349-1357
25. Petta S, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk association. *Hepatology.* 2012; j55:1317-1323
26. Boddi M., et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin. Virol.* 2010; 47:72-75
27. Authon G. Kutikhin, et al. Viruses and atherosclerosis. Springer Ed. 2013

28. **Ishizako, et al.** Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque and intima-media thickening. *Lancet*. 2002; 359:133-135
29. **Tomiyama H., et al.** Hepatitis C virus seropositivity, but not hepatitis B virus carrier or seropositivity, associated with increased puls wave velocity. *Atherosclerosis* 2003; 401-403
30. **Boddi M., et al.** HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV-RNA localisation in human carotid plaques. *Dig. Liver Dis.* 2007; 39:S55-S60
31. **Targher G., et al.** Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2007; 46:1126-1132
32. **Sawayama J., et al.** Both hepatitis C virus and Chlamydia pneumoniae infection are related to the progression of carotid atherosclerosis in patient undergoing lipid lowering therapy. *Pub Med*. 2006; 245-255
33. **Sosner P., et al.** Atherosclerosis risk in HIV – infected patients: the influences of hepatitis C virus co-infection. *Atherosclerosis* 2012; 222:274-277
34. **Cavaletto L., et al.** Role of hepatitis C Virus in the early atherosclerosis process and autonomic dysfunction. *J Hepatol*. 2015; S263-S864
35. **Photineni, N.V.** Impact of hepatitis C virus seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *Am. J. Cardiol*. 2014; 114:1841-1845
36. **Greenland P., et al.** Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291:210-215
37. **Mc Kibben R., et al.** Chronic HCV influences subclinical CAD. *J. Infect. Dis.* 2015
38. **Marini S.S., et al.** First time evaluation of coronary artery calcium score (CACS) in non-cirrhotic naïve hepatitis C infected patients: lean subjects are under significant cardiovascular risk. *Journal of Hepatol*. 2010; 52 S319-457
39. **Adinolfi, et al.** Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2013; 231:22-26
40. **Hsu C.C., et al.** Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patient: a population-based cohort study in Taiwan. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38:415-423
41. **Adinolfi L. et al.** Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20:3410-3417