



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

**Manifestações extra-hepáticas do vírus
da hepatite C – a propósito de um caso clínico
de linfoma não-Hodgkin**

Madalena Horta Ferreira Mariano Pereira

Orientado por:

Prof^ª. Doutora Maria de Fátima Serejo

Maio'2022

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é um problema de saúde pública muito prevalente globalmente. Apesar de maioritariamente hepatotrópico, está associado a várias manifestações extra-hepáticas (MEH), como é o caso do linfoma não-Hodgkin. A abordagem a estes doentes tem-se revelado um desafio, tendo-se procurado esclarecer a melhor forma de gerir estas patologias.

Caso clínico: Doente do sexo masculino, 58 anos, natural de França, camionista. Infetado cronicamente pelo VHC com linfoma não-Hodgkin, iniciou em 2012 terapêutica antiviral com interferão peguilado (PEG-IFN) e Ribavirina não havendo resposta, e para o linfoma instituiu-se terapêutica com quimioterapia e esplenectomia atingindo-se remissão completa da neoplasia. Em 2015, desenvolveu um tumor de Pancoast submetido a tratamento cirúrgico. Em Fevereiro de 2016 iniciou terapêutica com os novos antivirais de ação direta (AADs) com cura da infecção, e em Abril desenvolveu metastização do adenocarcinoma pulmonar, ressecada cirurgicamente.

Objetivo: Compilar, resumir e esclarecer a informação disponível sobre as manifestações extra-hepáticas do VHC, com principal enfoque na abordagem do linfoma não-Hodgkin.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica via vários motores de busca como PubMed, Google Scholar, Scielo e revistas de referência da área, utilizando como termos de pesquisa: *HCV and non-hodgkins lymphoma, HCV and lymphoma, extrahepatic manifestations of hepatitis C, extrahepatic manifestations of chronic HCV infection, management of extrahepatic manifestations of HCV, HCV, extrahepatic manifestation, chronic HCV infection.*

Conclusão: O principal desafio deste caso foi a escolha do tratamento, principalmente o encadeamento cronológico da terapêutica do linfoma e da infecção. No entanto, a emergência dos novos AADs nos últimos 10 anos com elevadas taxas de resposta viral sustentada (RVS), com reduzidos efeitos adversos e curta duração de tratamento, veio facilitar a abordagem destes doentes e aumentar a taxa de sucesso do seu tratamento.

Palavras-chave: Manifestações extra-hepáticas da hepatite C, Linfoma não Hodgkin, Hepatite C, novos antivirais de ação direta

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ABSTRACT

Introduction: The hepatitis C virus (HCV) infection is a very prevalent public health problem worldwide. Although mainly hepatotropic, it is associated with various extrahepatic manifestations, as is the non-Hodgkin lymphoma. The management of these patients has been a challenge and there has been an effort to clarify the best way to manage them.

Case: Male, 58 years old, born in France, truck driver, with non-Hodgkin lymphoma and chronically infected with HCV, initiated antiviral treatment with PEG-IFN and Ribavirin in 2012. As there was no response to this treatment, he was treated for the lymphoma with chemotherapy and splenectomy with total remission of the cancer. In 2015 he developed a Pancoast tumor which was treated surgically. In February of 2016 he started a new treatment for the HCV with the new direct-acting antivirals and achieved cure, and in April developed a cerebral metastasis of the lung adenocarcinoma which was resected surgically.

Objective: Compilation and clarification of the available information about the extrahepatic manifestations of HCV, mainly focusing on the non-Hodgkin lymphoma's management.

Methodology: Research via various search engines like Pubmed, google scholar, scielo, and in reference journals using as search terms: *HCV and non-Hodgkins lymphoma, HCV and lymphoma, extrahepatic manifestations of hepatitis C, extrahepatic manifestations of chronic HCV infection, management of extrahepatic manifestations*

Conclusion: The main challenge of this case was the choice of treatment, mainly the chronological order in which to apply treatment to the lymphoma and the infection. However, the emergence of the new DAAs in the last 10 years associated with high SVR, low adverse effects, and a smaller duration of treatment facilitates the management of these patients and rises the success rates of their treatments.

Keywords: Extrahepatic manifestations of hepatitis C, non-Hodgkin lymphoma, hepatitis c, new direct-acting anti-virals.

This final work expresses exclusively the author's views, not the faculty's.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Vírus da hepatite C	14
1.1.1 Ciclo de vida do VHC	14
1.1.2 Resposta imune e cronicidade	16
1.1.2 Manifestações clínicas	16
1.2 Manifestações extra-hepáticas do VHC	16
1.3 Doenças linfoproliferativas	20
1.3.1 Vasculite crioglobulinémia	20
1.3.2. Linfoma não-Hodgkin	22
1.3.2.1 Fisiopatologia	22
1.3.2.2 Manifestações clínicas	24
1.4 Abordagem terapêutica	25
1.4.1 Tratamento de doentes com doenças linfoproliferativas	27
2. CASO CLÍNICO	29
3. DISCUSSÃO	35
4. CONCLUSÃO	39
5. AGRADECIMENTOS	41
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

LISTA DE ABREVIATURAS

AAD – Antivirais de ação direta

ALT – Alanina-aminotransferase

ARN – Ácido ribonucleico

AST – Aspartato-aminotransferase

Bcl 2 – *B cell lymphoma 2*

CAP – *Controlled attenuation parameter*

FA – Fosfatase alcalina

GGT – Gama-glutamilttransferase

HCV – Hepatitis C virus

HDL – *High-density lipoprotein*

IFN – Interferão

INR – *International normalized ratio*

IQR/M – *Interquartile range /median*

LDL – *Low-density lipoprotein*

MALT – *Mucosa-associated lymphoid tissue*

MEH – Manifestações extrahepáticas

PEG-IFN – Interferão peguilado

PET-CT – Tomografia computadorizada por emissão de positrões

RM – Ressonância magnética

RM – Ressonância magnética

RVS – Resposta virológica sustentada

TC – Tomografia computadorizada

TSH – Hormona tiroestimulante

VHC – Vírus da hepatite C

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema das proteínas codificadas pelo genoma do VHC	15
Figura 2 - Esquema simplificado do ciclo de vida do VHC	15
Figura 3 - Esquema das principais MEH da hepatite C	17
Figura 4 - Esquema resumido da fisiopatologia da crioglobulinémia associada ao VHC	21
Figura 5 - Esquema simplificado da fisiopatologia do Linfoma não-Hodgkin no contexto de infeção crónica por VHC	23
Figura 6 – Principais <i>targets</i> dos novos AAD	26
Figuras 7A e 7B - TC tórax (esquerda) e PET-CT (direita) realizadas em 2015 para despiste de lesão tumoral pulmonar	31
Figura 8 - RM crânio encefálica de Abril de 2016	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Recomendações terapêuticas para todos os adultos e adolescentes **27**
(12 – 17 anos) sem cirrose ou com cirrose compensada, sem genotipagem disponível (EASL, 2020)

Tabela 2 – Valores analíticos pré-terapêutica (pré-tx), às 2, 4, 12 semanas de **32**
tratamento e às 12 semanas de follow-up (24 semanas)

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) afeta cerca de 2-3% da população mundial podendo evoluir para cronicidade em 70% dos casos (World Health Organization, 2021). Com cerca de 71 milhões de pessoas infetadas cronicamente em todo o mundo (Galossi et al., 2007), é considerada um problema de saúde pública. É um vírus maioritariamente hepatotrópico associado a complicações hepáticas como cirrose (com um risco de 15 a 30% dos doentes cronicamente infetados com VHC) e carcinoma hepatocelular. Ao longo dos anos tem-se também vindo a demonstrar uma forte associação entre a infeção crónica por este vírus e múltiplas manifestações extra-hepáticas (MEH) (Ramos-Casals et al., 2017), sendo que cerca de 2/3 dos doentes com esta infeção apresentam alguma destas manifestações (Cacoub et al., 2016). Nestas incluem-se a vasculite crioglobulinémica, o linfoma não-Hodgkin, a insulinoresistência, a Diabetes Mellitus tipo 2, várias doenças cardiovasculares, neurológicas e renais entre muitas outras, afetando a morbidade e mortalidade associada à infeção por VHC (Mahale et al., 2018).

Este trabalho tem por base um caso clínico de um doente cronicamente infetado pelo VHC com linfoma não-Hodgkin, que conduziu à elaboração de uma revisão da literatura que tem como objetivo compilar e resumir a informação disponível sobre a abordagem a estes doentes. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados via vários motores de busca como PubMed, Google Scholar, Scielo e revistas de referência da área, utilizando como termos de pesquisa: *HCV and non-hodgkins lymphoma, hepatitis C and lymphoma, extrahepatic manifestations of hepatitis C, extrahepatic manifestations of chronic HCV infection, management of extrahepatic manifestations of HCV, HCV, extrahepatic manifestation, chronic HCV infection, prognosis of chronic HCV.*

1.1 Vírus da hepatite C

O VHC foi isolado pela primeira vez num chimpanzé infetado em 1988 (Hu et al., 2020). Pertence à família *Flaviviridae* e ao género hepacivírus. O seu genoma é composto por uma nucleocápside que contém uma cadeia simples de ácido ribonucleico (ARN) com 9400 nucleótidos que codificam 3010 aminoácidos, e por um invólucro lipídico. (Flores-Chávez et al., 2017.)

O VHC é um vírus muito heterogéneo e com uma grande variabilidade genómica que condiciona a identificação de sete genótipos diferentes, de 1 a 7, que compreendem vários subtipos. A nível europeu, a grande maioria das infeções deve-se aos genótipos 1, 2 e 3 destacando-se que o 1 é o mais prevalente, seguido do 3 e, posteriormente, do 2 (Petruzzello et al., 2016). Também em Portugal, o genótipo 1 é o mais prevalente, sendo que o subtipo 1a conta com quase 50% das infeções por VHC, seguido do subtipo 1b e posteriormente o 3a (Palladino et al., 2018).

O VHC é um vírus que se transmite por via parental. Atualmente o principal fator de risco é a partilha de agulhas infetadas, frequente em utilizadores de drogas endovenosas (Martins et al., 2010). Em 2015, houve 1,75 milhões de novas infeções. Destas novas infeções, as regiões com maior incidência são o mediterrâneo oriental (62,5 por 100000 habitantes) e a Europa (61,8 por 100000 habitantes) devido maioritariamente a iatrogenia, no caso do mediterrâneo oriental, e ao uso de drogas injetáveis na Europa (World Health Organization, 2017).

Em 2015, contaram-se 1,34 milhões de mortes devido a hepatites virais, sendo que 30% destas (cerca de 350000) resultaram de complicações da infeção por hepatite como a cirrose (216000) e o carcinoma hepatocelular (141000). Em Portugal, estima-se que morrem, por ano, cerca de 900 a 1200 pessoas devido a estas duas complicações da infeção crónica por VHC (World Health Organization, 2017).

1.1.1 Ciclo de vida do VHC

O genoma viral codifica uma poliproteína que origina, como representado na figura 1, três proteínas estruturais (core, envelope 1 e envelope 2) e sete não estruturais

(viroporina p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) que desempenham um papel fulcral no processo de replicação viral (Niepmann, 2013).

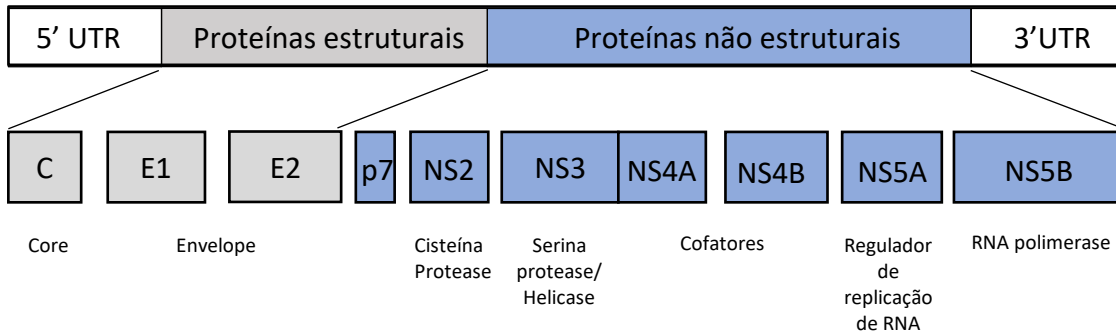


Figura 1 – Esquema das proteínas codificadas pelo genoma do VHC

O ciclo de vida do VHC é bastante complexo e encontra-se resumido na figura 2. Inicia-se com a adesão viral que conta com a interação entre as proteínas virais (de destacar, nesta etapa, a ação das proteínas E1 e E2) e vários recetores da célula do hospedeiro, que desencadeiam um conjunto de mecanismos que culminam com a entrada do vírus na célula, tradução viral e formação de novas partículas virais na maquinaria celular hospedeira (Honda et al., 1999).

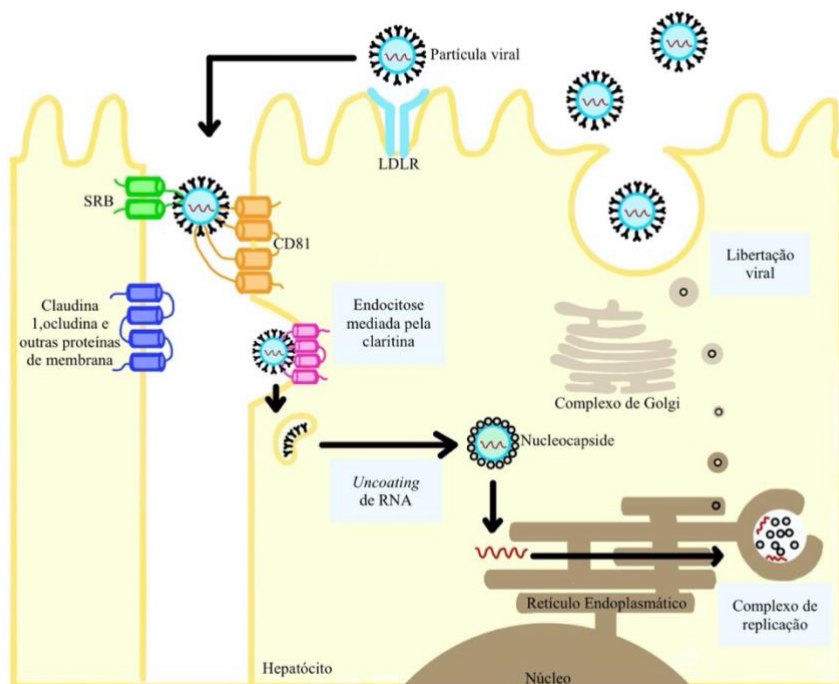


Figura 2 – Esquema simplificado do ciclo de vida do VHC

1.1.2 Resposta imune e cronicidade

Na resposta ao VHC tanto a imunidade inata (através das células NK) como a adquirida (através da atividade humoral e dos linfócitos T) desempenham papéis fundamentais (Ahmad & Alvarez, 2004; Chigbu et al., 2019; Kato et al., 1994; Lunemann et al., 2012; Sarobe et al., 2002; Zajac et al., 1998).

No entanto, e apesar da ação do sistema imunitário, cerca de 50-80% dos doentes evoluem para cronicidade (Wilkins et al., 2015).

Para que se desenvolva uma infeção crónica, deve haver uma diminuição da efetividade da resposta imunitária do hospedeiro contra o vírus. Neste sentido, a grande variabilidade genética do VHC e a sua elevada taxa de replicação desregulada constituem os principais mecanismos através dos quais este vírus escapa ao sistema imunitário do hospedeiro, já que há uma persistente emergência de novas quasiespécies, constantemente sujeitas a competição e seleção natural (Bowen & Walker, 2005).

1.1.3 Manifestações clínicas

Apenas 25% dos doentes com infeção aguda por VHC apresentam sintomas. Quando os apresentam, os mais reportados são muito inespecíficos como anorexia, perda ponderal, fadiga e, menos frequentemente, icterícia (Manns et al., 2017). Muitas vezes, a primeira suspeita surge com a avaliação da função hepática a revelar uma elevação marcada dos valores das aminotransferases (Mayberry & Lee, 2019).

Com o passar do tempo a fibrose hepática pode progredir para cirrose (em 20 a 30% dos doentes, 20 a 30 anos após a infeção) (Wilkins et al., 2015) e para carcinoma hepatocelular (Manns et al., 2017).

1.2 Manifestações extra-hepáticas do VHC

Como referido anteriormente, o VHC, apesar de maioritariamente hepatotrópico, tem sido associado a MEH. A cronicidade ou cura da infeção por este

vírus depende essencialmente da integridade do sistema imunitário do hospedeiro e das características do vírus durante a infeção. Em 70% dos casos, o vírus evade o sistema imunitário e instala-se em células de vários tecidos, onde não é afetado pela atividade do sistema imunitário. (Flores-Chávez et al., 2017)

As doenças linfoproliferativas associadas a infeção por VHC foram das primeiras MEH reportadas e vão ser abordadas aprofundadamente mais à frente neste trabalho. No entanto, ao longo dos anos, muitas outras MEH foram sendo reportadas, podendo ser classificadas de acordo com o mecanismo fisiopatológico subjacente e sistema ou órgão que afetam (Figura 3).

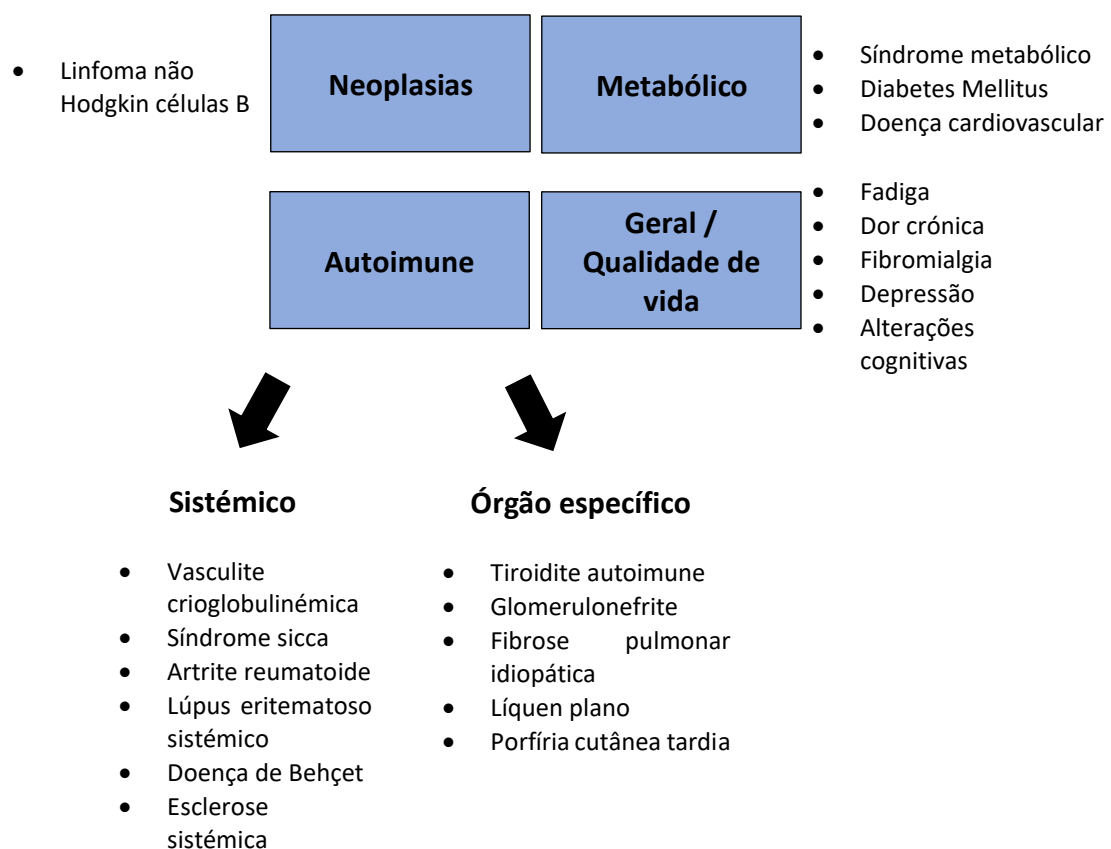


Figura 3 – Esquema das principais MEH da hepatite C

Há uma prevalência superior de insulinoresistência e de Diabetes Mellitus tipo 2 nos doentes com VHC crónica em comparação com os grupos de controlo. A prova mais sólida relativamente à associação entre estas duas patologias é a redução dos níveis de resistência à insulina após cura com tratamento antiviral, o que não acontece

nos doentes não respondedores à terapêutica (Kawaguchi et al., 2007). O VHC pode interferir diretamente na via de sinalização da insulina, como sugere o facto de doentes com VHC não obesos e não diabéticos apresentarem insulinoresistência hepática (Vanni et al., 2009). A insulinoresistência nestes doentes está relacionada com uma progressão acelerada da fibrose hepática, taxas de SVR reduzidas, Diabetes Mellitus tipo 2 e as suas complicações cardiovasculares (síndrome coronário agudo, acidente vascular cerebral, retinopatia...). No entanto, com tratamento e cura do VHC, doentes que apresentavam Diabetes Mellitus tipo 2 com complicações, apresentam uma redução da incidência de síndromes coronárias agudas, acidente vascular cerebral e retinopatia, independentemente da presença ou ausência de cirrose (Hsu et al., 2014).

Nas doenças cardiovasculares, a evidência aponta para que o VHC seja um fator de risco modificável para o seu desenvolvimento (Cacoub, 2019). Isto ocorre independentemente de um perfil lipídico cardioprotetor (baixo colesterol total, baixa *low-density lipoprotein* (LDL), baixos níveis de triglicéridos e alta *high-density lipoprotein* (HDL)) que, contraditoriamente, parece estar presente nos doentes infetados cronicamente com VHC (Marzouk et al., 2007). Estas complicações devem-se às alterações metabólicas, hiperglicemia, disfunção endotelial e inflamação que induzem lesões endoteliais e aterosclerose acelerada. Contudo, existe também uma ação viral direta demonstrada por vários autores (Cacoub, 2019; Emerit et al., 2007; Serejo et al., 2003). Por fim, nos doentes tratados que atingiram a RVS, há evidência de uma redução do risco cardiovascular (J. Li et al., 2019) sendo que o tratamento com os novos antivirais de ação direta (AAD) parece ter uma redução superior da incidência de eventos cardiovasculares e de eventos periféricos, comparativamente aos regimes com interferão (IFN) (Butt et al., 2019).

Também há evidência de que o VHC está relacionado com alterações a nível do sistema nervoso central. As manifestações mais comuns são fadiga, depressão, ansiedade e alterações cognitivas (Weissenborn et al., 2004), em parte responsáveis pela redução da qualidade de vida destes doentes. A fadiga é o sintoma mais comum, estando presente em mais de 50% dos casos (Poynard et al., 2002.). Foram encontradas cadeias negativas e positivas de RNA viral no tecido cerebral destes doentes, principalmente nas células da glia e nos astrócitos (Kuna et al., 2019). A erradicação viral

com terapêutica antiviral está associada a uma melhoria dos níveis de atenção e memória de trabalho, ao contrário dos doentes não respondedores à terapêutica (Kraus et al., 2013).

Dentro das manifestações cutâneas as mais frequentemente associadas são o líquen plano e a porfiria cutânea tarda. O líquen plano apresenta evidência controversa já que, apesar de se replicar na mucosa oral destes doentes, o VHC não se replica nas lesões da pele (Kuna et al., 2019; Mangia et al., 1999). Quanto à porfiria cutânea tarda, por outro lado, já apresenta evidência mais sólida, estando esclarecido que a infeção por VHC é um dos agentes causais desta patologia (Gisbert et al., 2003; Ryan Caballes et al., 2012). Cerca de 50% dos doentes com porfiria cutânea tarda apresentam VHC e a erradicação viral promove uma melhoria do quadro clínico (Negro et al., 2015).

Relativamente às manifestações autoimunes sistémicas, as mais frequentes são a crioglobulinémia e a síndrome sicca. A xeroftalmia e xerostomia são reportados em cerca de 20 a 30% dos doentes. Contudo, menos de 5% dos doentes com Síndrome de Sjogren apresentam infeção por VHC. Os mecanismos fisiopatológicos que originam esta patologia ainda não se encontram bem esclarecidos (Cacoub et al., 2016). Quanto à artrite reumatoide, a evidência é muito controversa, com estudos a não revelarem nenhuma relação estatisticamente significativa entre estas duas patologias (Patel et al., 2015, Flores-Chávez et al., 2017, Kuna et al., 2019).

A glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1 é frequentemente descrita nestes doentes, principalmente nos doentes com vasculite crioglobulinémica (Dalrymple et al., 2007; Ferri et al., 2018). O tratamento antiviral leva a uma estabilização ou aumento da taxa de filtração glomerular, mas não à normalização dos seus valores, não se atingindo novamente uma função renal normal com a cura da infeção (Aby et al., 2017).

A tiroidite autoimune e a fibrose pulmonar idiopática são patologias órgão-específicas relacionadas com a infeção crónica por VHC com uma maior incidência na população com esta infeção. (Flores-Chávez et al., 2017)

1.3. Doenças Linfoproliferativas

Tanto a vasculite crioglobulinémica como o linfoma não-Hodgkin de células B são manifestações extra-hepáticas da infeção crónica por VHC bem descritas e representam os dois extremos das doenças linfoproliferativas associadas a esta infeção, podendo a crioglobulinémia ser considerada uma doença linfoproliferativa de células B benigna e pré-linfomatosa (Pozzato et al., 2016). Na verdade, ser portador de crioglobulinémia é o principal fator de risco para o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin de células B, aumentando a probabilidade de vir a desenvolver esta neoplasia em 35 vezes (Couronné et al., 2018; Monti et al., 2005). Isto sugere uma forte ligação fisiopatológica entre estas duas entidades.

1.3.1 Vasculite Crioglobulinémica

Como já referido, a vasculite crioglobulinémica é a MEH mais frequentemente relacionada com a infeção crónica por hepatite C estando presente em 15% dos casos desta infeção. A vasculite crioglobulinémica associa-se à idade avançada, à longa duração de infeção e a um rácio sexo masculino/feminino de 1/3. (Cacoub et al., 2016; Cacoub et al., 2021).

A crioglobulinémia mista é uma vasculite de pequenos vasos que afeta principalmente a pele, as articulações, tornando-se mais severa quando afeta os nervos periféricos e os rins. Associa-se a manifestações sistémicas como astenia grave, perda de peso e febre, entre outras (Cacoub et al., 2021; Desbois et al., 2019). Dentro das manifestações cutâneas, a púrpura é a mais comum, atingindo principalmente os membros inferiores e podendo-se estender até ao abdómen. O fenómeno de Raynaud e as úlceras distais são também manifestações cutâneas desta patologia, com prevalências de 25% e 10%, respetivamente (Cacoub et al., 2021).

A glicoproteína viral E2 facilita a formação do complexo CD81/CD19/CD21, que é um complexo co-estimulador dos linfócitos B, levando à expansão oligo/monoclonal de certos clones de células B que produzem autoanticorpos IgM contra as IgGs, formando-se imunocomplexos que precipitam nos pequenos vasos.

Adicionalmente, a estimulação antigénica crónica que surge no contexto da infeção pelo VHC induz a ativação da *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2) e a translocação t(14;18), reduzindo a apoptose ao nível destas células, culminando na proliferação descontrolada de clones de células B anormais com atividade autoimune.

A este mecanismo acrescenta-se ainda o papel de várias citocinas estimuladoras da proliferação das células B como é o caso da IL-6, IL-17, IL-10, TGF- β e do BAFF que é um fator de sobrevivência das células B que parece estar aumentado nos doentes infetados com VHC com vasculite crioglobulinémica (Couronné et al., 2018).

A fisiopatologia da crioglobulinémia nestes doentes encontra-se resumida na figura 4.

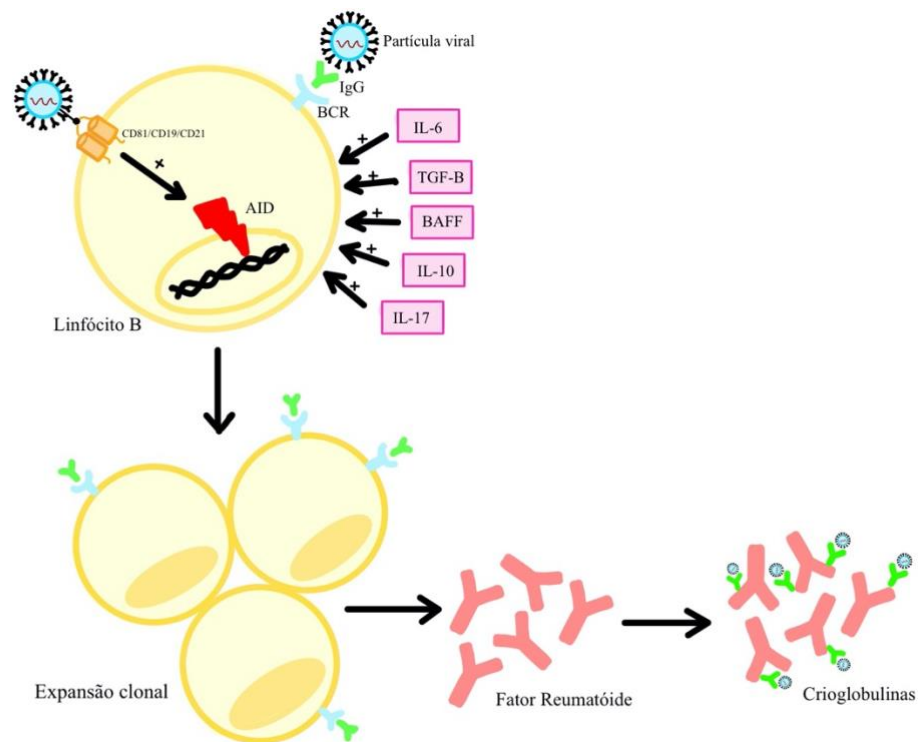


Figura 4 - Esquema resumido da fisiopatologia da crioglobulinémia associada ao VHC

1.3.2 Linfoma não-Hodgkin

Como dito anteriormente, ao longo do tempo, tem-se reportado uma associação entre a infecção por VHC e o linfoma não-Hodgkin de células B. Apesar de algumas inconsistências entre os variados estudos epidemiológicos realizados sobre este tema, a relação entre estas duas entidades é cada vez mais suportada, parecendo haver então um risco aumentado de desenvolver linfoma não-Hodgkin no contexto de VHC, sendo isto ainda mais evidente em populações com uma elevada prevalência do vírus (Pozzato et al., 2016). Na verdade, a infecção por VHC parece estar associada a um risco 2,5 vezes superior de desenvolver linfoma não-Hodgkin (Pozzato et al., 2016) e nestas regiões endêmicas, cerca de 10% de todos os linfomas não-Hodgkin estão associados a infecção por VHC (Dal Maso & Franceschi, 2006).

Mais um argumento a favor da relação entre estas duas patologias, são os vários casos reportados que associam a resposta viral sustentada (RVS) à regressão do linfoma, e a recorrência da virémia à recorrência do linfoma. (Mahale et al., 2018) (Carrier et al., 2015)

Como fatores de risco para desenvolver linfoma não-Hodgkin no contexto da infecção surge, com um aumento de risco em 35 vezes, a vasculite crioglobulinémica, o sexo feminino, uma infecção prolongada e ser de uma região endêmica do vírus. (Couronné et al., 2018; Monti et al., 2005)

1.3.2.1 Fisiopatologia

Depois de comprovado que nestes doentes ser portador de crioglobulinémia é o principal fator de risco para o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin de células B, os mecanismos fisiopatológicos destas duas entidades têm fases sobreponíveis. A crioglobulinémia nestes doentes é uma doença benigna pré-linfomatoso, que poderá progredir para a sua forma maligna, o linfoma não Hodgkin de células B, sendo os seus mecanismos múltiplos e complexos e estando resumidos na figura 5 (Augello et al., 2014; Kasama et al., 2014; Y. Li et al., 2012; Linda Zignego et al., 2002; Machida et al., 2004, 2005; Piluso et al., 2015; Rosa et al., 2005; Tucci et al., 2013).

Adicionalmente, são vários os processos contínuos e pouco esclarecidos à data, entre eles genéticos e microambientais, independentes da presença de partículas virais no interior das células B, que atuam em paralelo com todos estes descritos no sentido de aumentar o potencial oncogénico do VHC.

Já a transição de linfoma de baixo grau para linfoma de alto grau está menos esclarecida, apesar de parecer existir uma desregulação na sinalização NOTCH na base desta transformação. Este achado está em conformidade com a elevada frequência com que se encontram mutações da via NOTCH2 em doentes com linfoma da zona marginal (Kiel et al., 2012).

Por fim, o aparecimento *de novo* do linfoma difuso de grandes células B tem mecanismos ainda muito pouco descritos e esclarecidos.

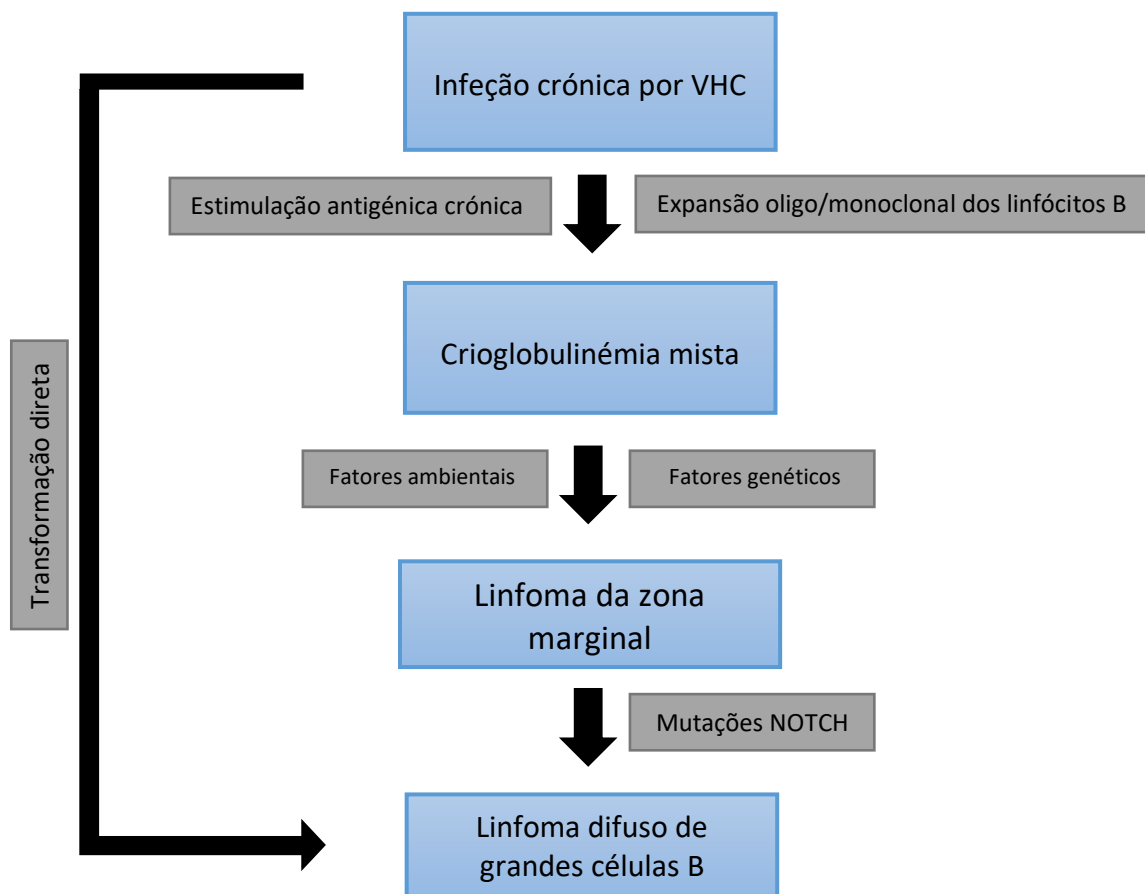


Figura 5 - Esquema simplificado da fisiopatologia do Linfoma não-Hodgkin no contexto de infecção crónica por VHC

1.3.2.2 Manifestações clínicas

As características do linfoma não-Hodgkin relacionado com o VHC, apesar de parecidas com o linfoma não associado a esta infeção, apresenta algumas diferenças. A primeira diferença baseia-se em estudos que demonstraram que o linfoma, nestes doentes, é diagnosticado, em média, 4,6 anos mais cedo do que nos doentes sem infeção por VHC (Cacoub et al., 2021). A esplenomegalia e o envolvimento extranodal são características reportadas com mais frequência nestes doentes do que nos doentes sem infeção por VHC (de Vita et al., 1997). No entanto, de acordo com o subtipo histológico do linfoma, as manifestações, formas de apresentação e órgãos afetados variam.

Vários tipos histológicos de linfoma não-Hodgkin têm sido associados com a infeção por VHC. Na verdade, estudos recentes demonstraram um risco aumentado para todos os subtipos de linfoma não-Hodgkin, apesar de alguns destes terem associações mais comprovadas do que outros (Dal Maso & Franceschi, 2006). Aqueles que mais se relacionam com o VHC, de acordo com o sistema de classificação da OMS, são subtipos indolentes ao nível do baço e do fígado nomeadamente o linfoma da zona marginal e o linfoma linfoplasmocítico, e um subtipo agressivo, o linfoma difuso de grandes células B (de Sanjose et al., 2008). A maioria destes tumores agressivos parece emergir de um linfoma de baixo grau já existente, mais frequentemente do linfoma da zona marginal, apesar de existirem também casos de linfoma difuso de grandes células B *de novo* (Kiel et al., 2012).

O linfoma da zona marginal pode ser dividido em três subtipos: linfoma *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT), linfoma marginal nodal e linfoma marginal esplénico (Tasleem & Sood, 2015). O linfoma MALT pode ser gástrico, muito associado à *Helicobacter pylori*, ou não gástrico. O VHC, apesar de estar associado com ambos os tipos, está mais associado ao MALT não-gástrico (de Vita et al., 1997) que surge frequentemente na pele (35%), glândulas salivares (25%) e órbitas (15%) (Arcaini et al., 2007), e que apresenta um curso indolente, semelhante aos doentes com este tipo de linfoma, mas sem infeção por VHC. O linfoma marginal nodal caracteriza-se pelo envolvimento inicial exclusivo de gânglios linfáticos (Tasleem & Sood, 2015). É um tipo

raro, mas com forte associação à infecção por VHC (Arcaini et al., 2004). O linfoma esplénico da zona marginal é um subtipo de linfoma indolente raro, representando cerca de 2% de todos os linfomas não-Hodgkin. A manifestação clínica inaugural mais comum é a esplenomegalia (Tasleem & Sood, 2015).

O linfoma linfoplasmocítico é um tipo raro de linfoma que envolve frequentemente a medula óssea e, por vezes, os gânglios linfáticos e o baço. Geralmente estes doentes são diagnosticados numa idade avançada, e muitas vezes estão completamente assintomáticos ao diagnóstico.

O linfoma difuso de grandes células B, é um tipo de linfoma agressivo que frequentemente se desenvolve a partir de linfomas de baixo grau, apresenta-se de forma bastante diferente nos doentes cronicamente infetados pelo VHC e nos doentes sem esta infecção. Os doentes com VHC têm maior probabilidade de ter afeção do fígado ou baço, envolvimento extra nodal e elevação dos valores de lactato desidrogenase (Pellicelli et al., 2011).

Por fim, é de notar que nestes doentes a morte ocorre, em média, 12,6 anos mais cedo (Cacoub et al., 2021).

1.4 Abordagem terapêutica

O tratamento da hepatite C deve ser considerado aquando da deteção de carga viral positiva em todos os doentes, quer já tenham ou não sido tratados para esta infecção. (EASL, 2020)

O objetivo principal do tratamento do VHC é curar a infecção ao atingir a RVS, ou seja, atingir níveis de RNA viral indetetáveis no soro 12 ou 24 semanas após o tratamento (RVS12 e RVS24, respetivamente), o que culmina então com a prevenção de complicações hepáticas e extrahepáticas da infecção, melhoria da qualidade de vida dos doentes e prevenção da perpetuação da transmissão do vírus.

Nas últimas duas décadas, o tratamento da Hepatite C tem sofrido enormes avanços, principalmente devido à descoberta e introdução dos novos AAD.

No início da década de 80, surgiu o primeiro medicamento para esta infecção, o IFN, que tinha uma taxa de RVS muito baixa, cerca de 6% (Cheng et al., 2014). Nos anos

90, foram feitas algumas alterações ao regime com IFN na tentativa de melhorar a resposta terapêutica. No entanto, a longa duração do tratamento e os seus efeitos adversos mantiveram-se pontos muito negativos desta terapêutica, que conduziram a altas taxas de descontinuação e de falência terapêutica.

Em 2011 surgiram os primeiros AAD que melhoraram a taxa de RVS, mas apresentavam algumas limitações, já que requeriam combinação com IFN e Ribavirina, eram aplicados apenas em doentes com genótipo 1, e apresentavam um esquema terapêutico de difícil adesão (Wang et al., 2016).

Finalmente em 2014 surgiram os novos AAD de administração única diária que levaram a uma resposta ao tratamento mais precoce, taxas de RVS muito superiores e consideravelmente menos efeitos adversos associados.

A terapêutica atualmente recomendada baseia-se na associação de AADs com alvos terapêuticos distintos e complementares: inibidores da protease NS3/4A (Spengler, 2018), inibidores da polimerase NS5B e inibidores do complexo de replicação NS5A (representados na Figura 6). Estes novos esquemas terapêuticos, eficazes contra todos os genótipos virais, estão associados a taxas de SVR superiores a 90%. (Wang et al., 2016).

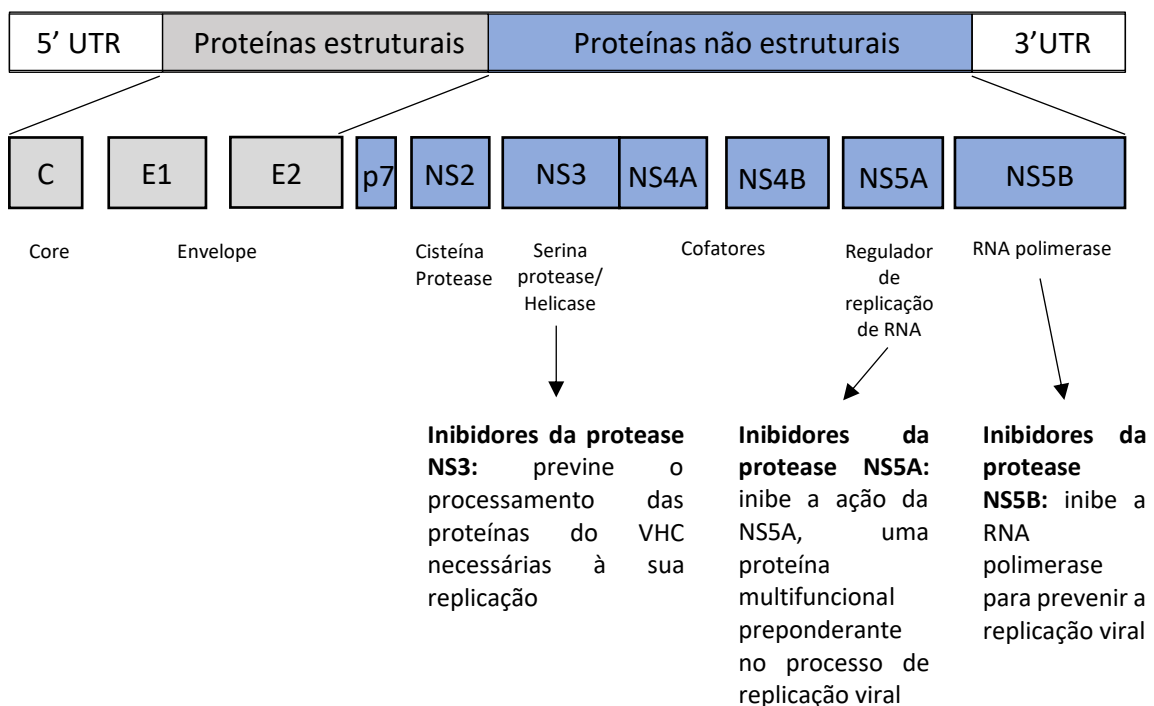


Figura 6 – Principais *targets* dos novos AADs

Na tabela 1 encontram-se esquematizadas as recomendações da EASL referentes à escolha dos regimes de terapêutica antiviral (EASL, 2020).

Genótipo	Cirrose	Tratamento prévio?	Sofosbuvir/ Velpatasvir	Grazoprevir/ Elbasvir
Sem determinação de genótipo	Não	Não	12 semanas	8 semanas
		Sim		
	Compensada	Não		12 semanas
		Sim		

Tabela 1 – Recomendações terapêuticas para todos os adultos e adolescentes (12 – 17 anos) sem cirrose ou com cirrose compensada, sem genotipagem disponível (EASL, 2020)

No caso de doentes com características distintas das recomendações gerais, ou seja, cirrose descompensada, transplantados, coinfeções com o vírus da hepatite B ou vírus da imunodeficiência humana, insuficiência renal, menores de 18 anos ou mulheres grávidas, o tratamento deve ser mais personalizado, com esquemas terapêuticos de diferentes composições e durações, e com acompanhamento diferente e mais especializado. (EASL,2020)

1.4.1 Tratamento de doentes com doenças linfoproliferativas

Estudos revelam que há uma relação direta entre a terapêutica antiviral e o *outcome* dos linfomas não Hodgkin associados à infeção por VHC (Carrier et al., 2015; Zuckerman et al., 2001). A maioria dos estudos realizados foram com IFN e Ribavirina associados a um inibidor da protease em linfomas da zona marginal, que revelaram uma associação favorável entre a taxa de sobrevivência e a terapêutica antiviral. Assim, geralmente, a terapêutica dos linfomas indolentes, sem necessidade de tratamento convencional imediato, deve-se basear apenas na terapêutica antiviral. (Frigeni et al., 2020; Kelaidi et al., 2004; Tasleem & Sood, 2015).

A principal dúvida foca-se no tratamento dos linfomas agressivos como o linfoma difuso de grandes células B mas, na ausência de evidência sólida, conclui-se que estes linfomas, ao contrário dos indolentes, devem ser tratados com terapêutica antiviral associada a quimioterapia e/ou Rituximab (Persico et al., 2018). A quimioterapia instituída deve ser com antraciclina combinada com o rituximab, tal como nos doentes VHC negativos. De notar ainda que os regimes com IFN, nos casos de linfoma não-Hodgkin, podem ser mais eficazes devido à atividade anti proliferativa inerente a este medicamento, apesar de os novos antivirais de ação direta atingirem RVS mais precocemente e mais eficazmente. (Ramos-Casals et al., 2017)

No caso da crioglobulinémia, a plasmaferese pode ser utilizada, principalmente em doentes com vasculite severa. No entanto, não deve ser utilizada isoladamente, já que a plasmaferese não altera a doença de base e pode levar a um efeito *rebound* que aumenta a produção de crioglobulinas após a cessação do procedimento. Em doentes com vasculite crioglobulinémica refratária a utilização de Rituximab tem-se revelado uma mais-valia, com estudos a revelarem taxas muito superiores de remissão nos regimes que incluem este medicamento comparativamente com os regimes exclusivamente com antivirais. (Ramos-Casals et al., 2017)

Por fim, quanto à utilização de terapêuticas não antivirais, mantém-se a dúvida e a falta de evidência relativamente à combinação temporal das várias terapêuticas, ou seja, se iniciar os antivirais simultaneamente ou antes das outras terapêuticas. Tendo em conta a falta de consenso acerca deste tópico, deve-se considerar caso a caso, balanceando os prós e contras de ambas as opções (Ramos-Casals et al., 2017).

2. CASO CLÍNICO

BMB, sexo masculino, 58 anos, natural de França, reside com a mulher em Alcobaça, camionista de longo curso.

Seguido por linfoma não-Hodgkin na Hemato-oncologia do Hospital de Coimbra, desde 2008. Foi referenciado para a Virologia em Outubro de 2010 por ter sido detetada, acidentalmente, infeção pelo vírus da hepatite C (VHC), sem quaisquer sintomas sugestíveis da doença. Análises à data revelavam: AST/ALT-66/94 U/L, RNA-VHC-240259 UI/mL, Plaquetas-145000/mm³, Albumina-47 g/L.

Realçam-se como antecedentes pessoais os hábitos tabágicos (65 UMA), toxicofílicos, que iniciou aos 16 anos com canábis e progrediu para drogas endovenosas uns anos mais tarde (abstémio há cerca de 16 anos), e alcoólicos (abstémio há 20 anos). Refere ainda uma apendicectomia e uma herniorrafia cujas datas não especifica. Nega transfusões ou familiares com VHC. Irmão com mieloma múltiplo.

Em Janeiro de 2012, foi referenciado à consulta de Hepatologia do Hospital de Santa Maria a fim de fazer seguimento da infeção pelo vírus da hepatite C. Nesse sentido fez FibroScan que revelou fibrose marcada (10,1kPa; IQR/M 2,7%, CAP – 207 dB/m), genotipagem com apuramento de genótipo 4a, 4c e 4d e virémia de 289500 UI/mL. Em Fevereiro de 2012 iniciou terapêutica antiviral com Interferão peguilado (PEG-IFN) 100µg/semana + Ribavirina 1000mg/dia. Três meses após o início da terapêutica a carga viral encontrava-se nos 295400 UI/mL, pelo que se optou por suspender o tratamento.

Em Setembro de 2012, no seguimento do linfoma, fez esplenectomia tendo-se confirmado a presença de um linfoma esplénico da zona marginal (CD20+) de baixo índice proliferativo. Em Fevereiro de 2013 iniciou ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, vincristina, rituximab e prednisolona, que terminaram em Outubro de 2013 com remissão completa do linfoma.

Em Maio de 2014, no seguimento da infeção por VHC repetiu Fibroscan que revelou um agravamento da fibrose hepática (12,7kPa; CAP-250 dB/m) e realizou ecografia que não mostrou alterações. Foi então feito o pedido de Sofosbuvir e Simeprevir, para poder iniciar terapêutica anti-viral.

Em Março de 2015, o pedido da terapêutica antiviral ainda não tinha sido autorizado e surgiu uma nevralgia torácica direita peri-escapular, pelo que foi pedida uma TC torácica por suspeita de lesão tumoral pulmonar irradiante (Tumor de Pancoast). Esta confirmou uma lesão neoplásica sólida de novo com 6x5 cm, que invadia a pleura e condicionava destruição da vertente posterior do 2º arco costal direito, descobrindo-se ainda gânglios hilares direitos com cerca de 7x10 mm de maiores eixos (figura 7A). No seguimento deste achado foi pedida uma PET-CT e uma biópsia, pelo que se adiou o início da terapêutica da Hepatite C até ao seu resultado. A PET-CT revelou massa apical direita com 58mm, com SUV máximo de 5.46 e área central hipocaptante com provável relação com necrose, que invadia a pleura costal, não podendo excluir invasão óssea a nível da vertente posterior da segunda costela (Figura 7B). O exame citológico confirmou a suspeita de Tumor de Pancoast, revelando um adenocarcinoma do pulmão. No seguimento desta neoplasia, foi submetido a terapêutica neoadjuvante com radio (60GY) e quimioterapia com últimas sessões a 12/8 e 19/9, respetivamente. Em Outubro de 2015, foi realizada uma cirurgia de ressecção em bloco do lobo superior direito e vertente posterior dos primeiros quatro arcos costais. O exame anatomopatológico revelou um tumor de estadio pT3N0M0. O pós-operatório imediato complicou-se com uma hemorragia (1200 mL) com repercussão hemodinâmica, para a qual fez reposição de volémia e duas unidades de concentrado eritrocitário, por redução da hemoglobina. Ao 8º dia teve episódio de síncope, verificando-se perda hemática súbita em grande quantidade (1500mL) com repercussão hemodinâmica e choque hipovolémico. Fez reposição volémica e quatro unidades de concentrado eritrocitário, sendo posteriormente submetido a nova cirurgia para drenagem de hemotórax e revisão de hemóstase, confirmando-se intraoperatoriamente uma hemorragia ativa de um vaso de pequeno calibre emergente da artéria subclávia.



Figuras 7A e 7B- TC tórax (esquerda) e PET-CT (direita) realizadas em 2015 para despiste e caracterização, de lesão tumoral pulmonar

Em Fevereiro de 2016 realizou um PET scan e uma TC abdominal que se revelaram sem alterações, pelo que iniciou a terapêutica anti-viral com Sofosbuvir + Simeprevir e Ribavirina durante 12 semanas. Terminou em Maio de 2016 o tratamento anti-viral com carga viral indetetável mantida no *follow-up* de 3 meses, considerando-se, então, com critérios de cura da hepatite C. Os resultados analíticos pré-terapêutica, às 2, 4, 12 semanas de tratamento e às 12 semanas de *follow-up* (24 semanas após início de terapêutica) encontram-se discriminados na tabela 3.

	Pré-tx	Semana 2	Semana 4	Semana 12	Semana 24
Peso (kg)	63				
Fibroscan (kPa)	12,7				
Genótipo	4a				
RNA VHC	338038000	-	-	-	-
Hemoglobina (g/dL)	15,0	14,8	13,1	13,6	14
Leucócitos (/mm³)	11170	12280	11660	11720	10760
Neutrófilos (/mm³)	4950	6910	6530		6910
Plaquetas (/mm³)	395000	401	492	512	286
INR	1,02	0,98	0,98	1,06	1,12
AST (U/L)	64	20	16	23	14
ALT (U/L)	72	16	13	17	12
Bil. Total (mg/dL)	0,24	0,42	0,40	0,49	0,64
FA (U/L)	144	128	123	106	69
GGT (U/L)	458	169	72	31	27
Albumina (g/L)	44	45	46	44	42
α-fetoproteína (ng/mL)	8,8	4,7	3,4	3,3	2,2
TSH (UI/mL)	2,2	0,76	1,2	1,62	

Tabela 2 – Valores analíticos pré-terapêutica (pré-tx), às 2, 4, 12 semanas de tratamento e às 12 semanas de *follow-up* (24 semanas). INR – *International normalized ratio*, AST – Aspartato-aminotransferase, ALT – Alanina-aminotransferase, Bil. Total – Bilirrubina total, FA – Fosfatase alcalina, GGT – Gama-glutamil transferase; TSH – Hormona tiroestimulante

Em Abril de 2016 referiu na consulta alterações de memória, desorientação temporoespacial, diminuição da força muscular e ptose ocular à direita com parésia. Realizou TC e RM (Figura 8) cranioencefálicas que mostraram lesão ocupante de espaço expansiva frontal direita com captação de contraste em anel com cerca de 41,4x39,2x40,8mm, com marcado efeito de massa, herniação subfalcial e marcado edema perilesional. Foi então submetido a cirurgia eletiva no dia 06/05/2016 com craniotomia frontal direita e remoção macroscópica total do tumor, que se concluiu ser uma metástase de adenocarcinoma, suspeitando-se do pulmão como sua origem. À data da alta apresentava melhoria da hemiparésia esquerda.

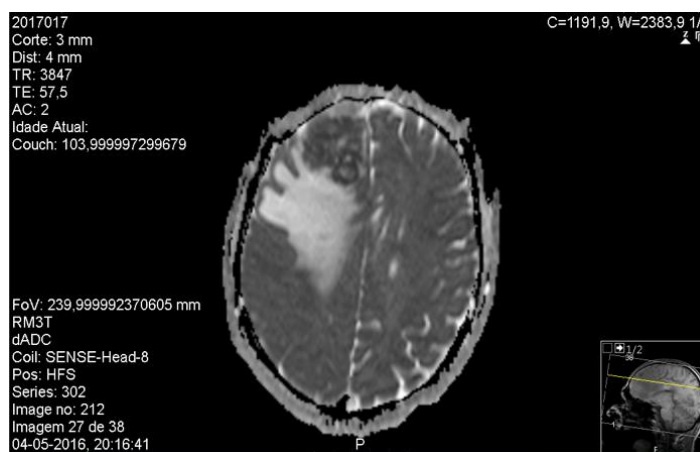


Figura 8 – RM crânio encefálica de Abril de 2016

Até 2019 foi seguido na consulta de Hepatologia semestralmente, tendo falecido em Abril desse mesmo ano.

3.DISCUSSÃO

A hepatite C é uma infecção muito prevalente, com elevadas taxas de cronicidade e muito associada a manifestações extra-hepáticas (MHE) que afetam em grande escala a morbidade e a mortalidade dos doentes infetados. Assim, o seu tratamento é fundamental, quer seja para curar a infecção propriamente dita, quer seja para prevenir, melhorar ou curar as suas manifestações tanto hepáticas como extra-hepáticas.

Como referido anteriormente, segundo as recomendações atuais, o tratamento de todos os doentes com infecção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) deve ser iniciado o mais precocemente possível. Na verdade, em doentes que apresentam MEH desta infecção, a relevância do tratamento ainda se torna mais preponderante já que, cada vez mais, há evidência de melhoria ou mesmo remissão destas manifestações com o atingimento da resposta viral sustentada (RVS). Assim, estes doentes devem ser priorizados no acesso a terapêutica antiviral (EASL, 2020).

Nos últimos 20 anos, a terapêutica antiviral do VHC sofreu avanços extremamente relevantes, pelo que as recomendações relativamente a esta terapêutica e ao tratamento da infecção por VHC têm também evoluído constantemente de acordo com a descoberta de novas alternativas e com a evidência que emerge ao longo dos anos.

O caso clínico descrito teve início em 2010, em que os novos antivirais de ação direta (AAD) ainda não existiam, e mesmo após o seu aparecimento, a evidência relativamente a estes ainda era bastante reduzida.

A grande questão que se colocou em 2010 foi a ordem cronológica pela qual se deveria realizar o tratamento antiviral e a quimioterapia. Por um lado, a terapêutica antiviral disponível estava associada a longas durações de tratamento, pelo que adiar a quimioterapia muito tempo, poder-se-ia tornar muito prejudicial para a progressão neoplásica, e a frequentes efeitos adversos nomeadamente ao nível do sistema imunitário com agravamento, progressão ou reativação do linfoma. Por outro lado, a quimioterapia também poderá apresentar uma elevada hepatotoxicidade, podendo agravar o prognóstico do doente ao levar à progressão da doença hepática associada a esta infecção. Na verdade, na época dos regimes apenas com interferão (IFN), as MEH eram muitas vezes vistas como contraindicações para o tratamento já que este as podia agravar ou interagir com tratamentos em curso para estas MEH (Negro et al., 2015).

Assim, com base na evidência existente de melhoria das MEH na cura da infeção por VHC, foi decidido iniciar, em 2012, a terapêutica antiviral existente, com interferão peguilado (PEG-IFN) e Ribavirina, na tentativa não só de eventualmente melhorar o linfoma, como também de curar a infeção de forma a reduzir a toxicidade hepática da quimioterapia. No entanto, após 3 meses de tratamento, a sua carga viral mantinha-se inalterada, pelo que se cessou a terapêutica. Nesse sentido, e por ser considerado um não respondedor à terapêutica existente, constatou-se a necessidade de iniciar a terapêutica para a neoplasia deste doente, pelo que iniciou quimioterapia em Fevereiro de 2013 com ciclofosfamida, vincristina, rituximab e prednisolona, que levou a uma remissão completa do linfoma em Outubro de 2013. Posteriormente, com o aparecimento dos novos AADs, em 2016 o doente iniciou a terapêutica antiviral conforme as recomendações internacionais com Sofosbuvir + Simeprevir e Ribavirina durante 12 semanas, o que levou a uma RVS e, portanto, cura da infeção.

Atualmente, a abordagem seria bastante distinta. Sabe-se com evidência sustentada que, nestes doentes, o atingimento da cura da infeção pode levar não só a regressão das neoplasias como também prevenir a sua recorrência (Ferri et al., 2018). Tendo os AADs uma taxa de cura superior a 90%, estes são o tratamento preferencial em todos os doentes com infeção crónica por VHC sem e com MEH. A terapêutica com PEG-IFN está associada a uma taxa de SVR bastante inferior aos novos AADs, além de uma tolerabilidade substancialmente pior, durações de tratamento superiores, um risco elevado de agravamento de manifestações autoimunes da infeção por VHC, e uma marcada redução da qualidade de vida, pelo que cada vez mais está a cair em desuso. No entanto, alguns estudos demonstram que a atividade anti proliferativa do IFN pode ser benéfica no tratamento de linfomas de alto grau (Ramos-Casals et al., 2017), embora as recomendações sugerirem, maioritariamente, regimes exclusivamente com AADs (EASL, 2020).

Apesar de ser claro que em linfomas de baixo grau o tratamento de primeira linha atualmente recomendado é a terapêutica antiviral com AADs, por frequentemente levar a remissão do linfoma e redução da probabilidade de recidiva, em linfomas de alto grau mantém-se a dúvida da ordem temporal em que se deve realizar a terapêutica antiviral e a quimioterapia (EASL, 2020). No entanto, a administração prévia à quimioterapia da terapêutica antiviral parece regularizar os níveis das aminotransferases, e, assim, reduzir

a toxicidade hepática da quimioterapia, se bem que a administração concomitante, também parece promissora (Ferri et al., 2018).

Apesar dos grandes avanços da terapêutica antiviral desde o início do seguimento deste doente até a atualidade, muitas dúvidas na abordagem a estes doentes mantêm-se, pelo que esta decisão deve ser realizada pessoalmente em equipa interdisciplinar, com um acompanhamento próximo e especializado.

Adicionalmente ao linfoma não-Hodgkin, este doente desenvolveu também um adenocarcinoma pulmonar com metastização cerebral. Segundo Allison et al., (2015), a incidência de algumas neoplasias sólidas extrahepáticas está aumentada nos doentes cronicamente infetados pelo VHC, em particular no rim, pulmão, pâncreas e reto. No entanto, todas estas neoplasias estão relacionadas com o tabagismo, uma variável que não foi possível controlar, constituindo uma limitação neste estudo. A taxa de fumadores na população com VHC é superior à da população em geral (33,7% e 20,2% respetivamente). Não obstante, a severidade destas neoplasias parece ser superior na população de doentes cronicamente infetados pelo VHC, com uma idade média de diagnóstico cerca de 8,5 anos mais cedo do que na população em geral, com taxas de mortalidade superiores e idade média de morte mais precoce. No caso em questão, o doente apresentava também hábitos tabágicos pelo que a relação entre o seu adenocarcinoma pulmonar e a infeção por VHC não pode ser extrapolada. No entanto, é de realçar uma relação entre estas entidades, pelo que os médicos que acompanhem doentes com infeção pelo VHC devem encorajar abstinência alcoólica e cessação tabágica, além de tratar precocemente a infeção com os esquemas terapêuticos recomendados (Allison et al., 2015).

4. CONCLUSÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é um problema de saúde pública bastante prevalente no mundo. A infecção crónica por este vírus está associada a complicações maioritariamente hepáticas, no entanto, também se associa a manifestações extra-hepáticas (MEH) que reduzem consideravelmente a sobrevivência e a qualidade de vida destes doentes.

O aparecimento dos novos antivirais de ação direta (AAD) foi preponderante no tratamento destas manifestações já que permitem não só atingir, em mais de 90% dos casos, a resposta viral sustentada (RVS) com uma menor duração de tratamento, e com muito menos efeitos adversos associados, mas também uma regressão das MEH, nomeadamente do linfoma, com diminuição da taxa de recidiva desta doença.

Segundo as recomendações atuais (EASL, 2020), o tratamento do linfoma não-Hodgkin associado à hepatite C baseia-se essencialmente nos novos AAD, sendo que linfomas de alto grau devem também ser tratados com terapêutica antiviral associada a quimioterapia. Todos os doentes devem ter um acompanhamento próximo e individualizado por uma equipa interdisciplinar.

5. AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, a Prof^a. Doutora Maria de Fátima Serejo, por toda a ajuda e dedicação demonstrada ao longo do trabalho.

À Clínica Universitária de Gastroenterologia, por toda a disponibilidade e apoio ao longo de todo o processo.

Quero muito agradecer aos meus pais, aos exemplos da minha vida. À minha mãe, obrigada por toda a dedicação, empenho e apoio incondicional durante todos estes anos, e por ter sido o meu pilar em todos os momentos. Ao meu pai, cujo trabalho, brio e ambição me serviram, servem e servirão sempre de exemplo e modelo. Obrigada aos dois pelo amor incondicional que me deram ao longo de toda a minha vida.

Ao António, que surgiu inesperadamente, e se tornou uma fonte de estabilidade, um parceiro inquestionável cheio de paciência e com o dom de dizer as palavras certas nos momentos certos.

À minha família, que me apoiou e acreditou sempre em mim e que, da forma mais pura e incondicional, ambiciona o meu sucesso e a minha felicidade.

Aos meus amigos, incansáveis em tantos momentos e que, por cima de tudo isto, embelezaram este caminho com alegrias, gargalhadas e loucuras.

A todos, um enorme obrigada.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aby, E. S., Dong, T. S., Kawamoto, J., Pisegna, J. R., & Benhammou, J. N. (2017). Impact of sustained virologic response on chronic kidney disease progression in hepatitis C. *World Journal of Hepatology*, *9*(36), 1352–1360. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i36.1352>
- Ahmad, A., & Alvarez, F. (2004). Role of NK and NKT cells in the immunopathogenesis of HCV-induced hepatitis. *Journal of Leukocyte Biology*, *76*(4), 743–759. <https://doi.org/10.1189/jlb.0304197>
- Allison, R. D., Tong, X., Moorman, A. C., Ly, K. N., Rupp, L., Xu, F., Gordon, S. C., & Holmberg, S. D. (2015). Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006-2010. *Journal of Hepatology*, *63*(4), 822–828. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.021>
- Arcaini, L., Burcheri, S., Rossi, A., Paulli, M., Bruno, R., Passamonti, F., Brusamolino, E., Molteni, A., Pulsoni, A., Cox, M. C., Orsucci, L., Fabbri, A., Frezzato, M., Voso, M. T., Zaja, F., Montanari, F., Merli, M., Pascutto, C., Morra, E., ... Lazzarino, M. (2007). Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Annals of Oncology*, *18*(2), 346–350. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl388>
- Arcaini, L., Paulli, M., Boveri, E., Vallisa, D., Bernuzzi, P., Orlandi, E., Incardona, P., Brusamolino, E., Passamonti, F., Burcheri, S., Schena, C., Pascutto, C., Cavanna, L., Magrini, U., & Lazzarino, M. (2004). Splenic and Nodal Marginal Zone Lymphomas Are Indolent Disorders at High Hepatitis C Virus Seroprevalence with Distinct Presenting Features but Similar Morphologic and Phenotypic Profiles. In *Cancer*, *100*,1, 107–115. <https://doi.org/10.1002/cncr.11893>
- Augello, C., Gianelli, U., Savi, F., Moro, A., Bonoldi, E., Gambacorta, M., Vaira, V., Baldini, L., & Bosari, S. (2014). MicroRNA as potential biomarker in HCV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Pathology*, *67*(8), 697–701. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202352>
- Bowen, D. G., & Walker, C. M. (2005). Mutational escape from CD8+ T cell immunity: HCV evolution, from chimpanzees to man. In *Journal of Experimental Medicine* *201*,11, 1709–1714. <https://doi.org/10.1084/jem.20050808>

- Butt, A. A., Yan, P., Shuaib, A., Abou-Samra, A. B., Shaikh, O. S., & Freiberg, M. S. (2019). Direct-Acting Antiviral Therapy for HCV Infection Is Associated with a Reduced Risk of Cardiovascular Disease Events. *Gastroenterology*, 156(4), 987-996. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.022>
- Cacoub, P. (2019). Hepatitis C virus infection, a new modifiable cardiovascular risk factor. *Gastroenterology*, 156(4), 862-864. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.009>
- Cacoub, P., Comarmond, C., Domont, F., Savey, L., Desbois, A. C., & Saadoun, D. (2016). Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 3(1), 3–14. <https://doi.org/10.1177/2049936115585942>
- Cacoub, P., Comarmond, C., Vieira, M., Régnier, P., & Saadoun, D. (2021). HCV-related lymphoproliferative disorders in the direct-acting antivirals era: from mixed cryoglobulinemia to B-cell lymphoma. *Journal of Hepatology*, 76(1), 174-185. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.023>
- Carrier, P., Jaccard, A., Jacques, J., Tabouret, T., Debette-Gratien, M., Abraham, J., Mesturoux, L., Marquet, P., Alain, S., Sautereau, D., Essig, M., & Loustaud-Ratti, V. (2015). HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas and new direct antiviral agents. *Liver International*, 35(10), 2222–2227. <https://doi.org/10.1111/liv.12897>
- Cheng, R., Tu, T., Shackel, N., & Mccaughan, G. W. (2014). Advances in and the future of treatments for hepatitis C. In *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 8(6) 633–647. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.909725>
- Chigbu, D., Loonawat, R., Sehgal, M., Patel, D., & Jain, P. (2019). Hepatitis C Virus Infection: Host–Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells*, 8(4), 376. <https://doi.org/10.3390/cells8040376>
- Couronné, L., Bachy, E., Roulland, S., Nadel, B., Davi, F., Armand, M., Canioni, D., Michot, J. M., Visco, C., Arcaini, L., Besson, C., & Hermine, O. (2018). From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. In *Annals of Oncology* 29(1), 92–100. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx635>
- Dal Maso, L., & Franceschi, S. (2006). Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*

- Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 15(11), 2078–2085.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0308>
- Dalrymple, L. S., Koepsell, T., Sampson, J., Louie, T., Dominitz, J. A., Young, B., & Kestenbaum, B. (2007). Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2(4), 715–721.
<https://doi.org/10.2215/CJN.00470107>
- de Sanjose, S., Benavente, Y., Vajdic, C. M., Engels, E. A., Morton, L. M., Bracci, P. M., Spinelli, J. J., Zheng, T., Zhang, Y., Franceschi, S., Talamini, R., Holly, E. A., Grulich, A. E., Cerhan, J. R., Hartge, P., Cozen, W., Boffetta, P., Brennan, P., Maynadié, M., ... Nieters, A. (2008). Hepatitis C and Non-Hodgkin Lymphoma Among 4784 Cases and 6269 Controls From the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6(4), 451–458.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.011>
- de Vita, S., Sacco, C., Sansonno, D., Gloghini, A., Dammacco, F., Crovatto, M., Santini, G., Dolcetti, R., Boiocchi, M., Carbone, A., & Zagonel, V. (1997). Characterization of Overt B-Cell Lymphomas in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Blood* 90(2), 776-782.
- Desbois, A. C., Cacoub, P., & Saadoun, D. (2019). Cryoglobulinemia: An update in 2019. In *Joint Bone Spine*, 86 (6), 707–713. Elsevier Masson SAS.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.016>
- Emerit, I., Serejo, F., & Carneiro de Moura, M. (2007). Clastogenic factors in the plasma of patients with hepatitis C: their possible role at the origin of hepatocarcinoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 179(1), 31–35.
<https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2007.07.012>
- European Association for the Study of the Liver. (1999). Molecular virology of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*, 47–53.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guidelines Panel: Chair:, EASL Governing Board representative:, & Panel members: (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series*. *Journal of hepatology*, 73(5), 1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>

- Ferri, C., Feld, J., Bondin, M., & Cacoub, P. (2018). Expert opinion on managing chronic HCV in patients with non-Hodgkin lymphoma and other extrahepatic malignancies. *Antiviral Therapy, International Medical Press*, 23(Suppl 2), 23-33. <https://doi.org/10.3851/IMP3250>
- Flores-Chávez, A., Carrion, J. A., Forns, X., & Ramos-Casals, M. (2017). Extrahepatic manifestations associated with chronic Hepatitis C Virus infection. *Revista española de sanidad penitenciaria*, 19(3), 87-97. <https://doi.org/10.4321/S1575-06202017000300004>
- Frigeni, M., Besson, C., Visco, C., Fontaine, H., Goldaniga, M., Visentini, M., Pulsoni, A., Torres, H. A., Peveling-Oberhag, J., Rossotti, R., Zaja, F., Rigacci, L., Merli, M., Dorival, C., Alric, C., Piazza, F., Gentile, M., Ferrari, A., Pirisi, M., Arcaini, L. (2020). Interferon-free compared to interferon-based antiviral regimens as first-line therapy for B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Leukemia*, 34(5), 1462–1466. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0687-2>
- Galossi, A., Guarisco, R., Bellis, L., & Puoti, C. (2007). Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. In *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 16 (1), 65–73. <https://doi.org/10.1056/nejmra2033539>
- Gisbert, J. P., García-Buey, L., Pajares, J. M., & Moreno-Otero, R. (2003). Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 39(4), 620–627. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(03\)00346-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00346-5)
- Honda, M., Beard, M. R., Ping, L.-H., & Lemon, S. M. (1999). A phylogenetically conserved stem-loop structure at the 5' border of the internal ribosome entry site of hepatitis C virus is required for cap-independent viral translation. In *Journal of virology*, 73(2), 1165-1174. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.2.1165-1174.1999>
- Hsu, Y. C., Lin, J. T., Ho, H. J., Kao, Y. H., Huang, Y. T., Hsiao, N. W., Wu, M. S., Liu, Y. Y., & Wu, C. Y. (2014). Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*, 59(4), 1293–1302. <https://doi.org/10.1002/hep.26892>

- Hu, W., Zhang, C., Shi, J. J., Zhang, J. Y., & Wang, F. S. (2020). Hepatitis C: milestones from discovery to clinical cure. In *Military Medical Research* 7(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00288-y>
- Kasama, Y., Mizukami, T., Kusunoki, H., Peveling-Oberhag, J., Nishito, Y., Ozawa, M., Kohara, M., Mizuochi, T., & Tsukiyama-Kohara, K. (2014). B-cell-intrinsic hepatitis C virus expression leads to B-cell- lymphomagenesis and induction of NF-κB signalling. *PLoS ONE*, 9(3), e91373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091373>
- Kato, N., Ootsuyama, Y., Sekiya, H., Ohkoshi, S., Nakazawa, T., Hijikata, M., Shimotohno, I. (1994). Genetic Drift in Hypervariable Region 1 of the Viral Genome in Persistent Hepatitis C Virus Infection. *Journal of virology*, 68 (8), 4776-4784. <https://doi.org/10.1128/JVI.68.8.4776-4784.1994>
- Kawaguchi, T., Ide, T., Taniguchi, E., Hirano, E., Itou, M., Sumie, S., Nagao, Y., Yanagimoto, C., Hanada, S., Koga, H., & Sata, M. (2007). Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *American Journal of Gastroenterology*, 102(3), 570–576. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01038.x>
- Kelaidi, C., Rollet, F., Park, S., Tulliez, M., Christoforov, B., Calmus, Y., Podevin, P., Bouscary, D., Sogni, P., Blanche, P., & Dreyfus, F. (2004). Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia*, 18(10), 1711–1716. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403443>
- Kiel, M. J., Velusamy, T., Betz, B. L., Zhao, L., Weigelin, H. G., Chiang, M. Y., Huebner-Chan, D. R., Bailey, N. G., Yang, D. T., Bhagat, G., Miranda, R. N., Bahler, D. W., Jeffrey Medeiros, L., Lim, M. S., & Elenitoba-Johnson, K. S. J. (2012). Whole-genome sequencing identifies recurrent somatic NOTCH2 mutations in splenic marginal zone lymphoma. *Journal of Experimental Medicine*, 209(9), 1553–1565. <https://doi.org/10.1084/jem.20120910>
- Kraus, M. R., Schäfer, A., Teuber, G., Porst, H., Sprinzl, K., Wollschläger, S., Keicher, C., & Scheurlen, M. (2013). Improvement of neurocognitive function in responders to an antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 58(2), 497–504. <https://doi.org/10.1002/hep.26229>

- Kuna, L., Jakab, J., Smolic, R., Wu, G. Y., & Smolic, M. (2019). HCV extrahepatic manifestations. In *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 7(2), 172 -182. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00049>
- Li, J., Gordon, S. C., Rupp, L. B., Zhang, T., Trudeau, S., Holmberg, S. D., Moorman, A. C., Spradling, P. R., Teshale, E. H., Boscarino, J. A., Schmidt, M. A., Daida, Y. G., Lu, M., Xing, J., Zhong, Y., Nerenz, D. R., Lamerato, L., Akkerman, N., Zhou, Y., Donald, J. L. (2019). Sustained virological response to hepatitis C treatment decreases the incidence of complications associated with type 2 diabetes. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 49(5), 599–608. <https://doi.org/10.1111/apt.15102>
- Li, Y., Zhang, Q., Liu, Y., Luo, Z., Kang, L., Qu, J., Liu, W., Xia, X., Liu, Y., Wu, K., & Wu, J. (2012). Hepatitis C Virus Activates Bcl-2 and MMP-2 Expression through Multiple Cellular Signaling Pathways. *Journal of Virology*, 86(23), 12531–12543. <https://doi.org/10.1128/jvi.01136-12>
- Linda Zignego, A., Ferri, C., Giannelli, F., Giannini, C., Caini, P., Monti, M., Eugenia Marrocchi, M., di Pietro, E., la Villa, G., Laffi, G., & Gentilini, P. (2002). Prevalence of bcl-2 Rearrangement in Patients with Hepatitis C Virus-Related Mixed Cryoglobulinemia with or without B-Cell Lymphomas. *Annals of internal medicine*, 137(7), 571-580. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00008>
- Lunemann, S., Schlaphoff, V., Cornberg, M., & Wedemeyer, H. (2012). NK cells in hepatitis C: Role in disease susceptibility and therapy. *Digestive Diseases*, 30(SUPPL. 1), 48–54. <https://doi.org/10.1159/000341680>
- Machida, K., Cheng, K. T.-H., Pavio, N., Sung, V. M.-H., & Lai, M. M. C. (2005). Hepatitis C Virus E2-CD81 Interaction Induces Hypermutation of the Immunoglobulin Gene in B Cells. *Journal of Virology*, 79(13), 8079–8089. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.13.8079-8089.2005>
- Machida, K., Cheng, K. T.-H., Sung, V. M.-H., Lee, K. J., Levine, A. M., & Lai, M. M. C. (2004). Hepatitis C Virus Infection Activates the Immunologic (Type II) Isoform of Nitric Oxide Synthase and Thereby Enhances DNA Damage and Mutations of Cellular Genes. *Journal of Virology*, 78(16), 8835–8843. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.16.8835-8843.2004>

- Mahale, P., Engels, E. A., Li, R., Torres, H. A., Hwang, L. Y., Brown, E. L., & Kramer, J. R. (2018). The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection, *Gut*, 67(3), 553–561. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313983>
- Mangia, A., Andriulli, A., Zenarola, P., Lomuto, M., Cascavilla, I., Quadri, R., & Negro, F. (1999). Lack of Hepatitis C Virus Replication Intermediate RNA in Diseased Skin Tissue of Chronic Hepatitis C Patients. *Journal of medical virology* 59(3), 277-280. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9071\(199911\)59:3<277::aid-jmv3>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9071(199911)59:3<277::aid-jmv3>3.0.co;2-e)
- Manns, M. P., Buti, M., Gane, E., Pawlotsky, J. M., Razavi, H., Terrault, N., & Younossi, Z. (2017). Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17006. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6>
- Martins, T., Luz Narciso-schiavon, J., Lucca Schiavon, L. de, Martins Avenida José Acácio Moreira, T., & Dehon, B. (2010). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Revista da Associação Médica Brasileira* 57(1), 107-112.
- Marzouk, D., Sass, J., Bakr, I., el Hosseiny, M., Abdel-Hamid, M., Rekacewicz, C., Chaturvedi, N., Mohamed, M. K., & Fontanet, A. (2007). Metabolic and cardiovascular risk profiles and hepatitis C virus infection in rural Egypt. *Gut*, 56(8), 1105–1110. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.091983>
- Mayberry, J., & Lee, W. M. (2019). The Revolution in Treatment of Hepatitis C. In *Medical Clinics of North America*, 103 (1), 43-5. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.007>
- Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., & Wiersma, S. T. (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 57(4), 1333–1342. <https://doi.org/10.1002/hep.26141>
- Monti, G., Pioltelli, P., Saccardo, F., Campanini, M., Candela, M., Cavallero, G., De Vita, S., Ferri, C., Mazzaro, C., Migliaresi, S., Ossi, E., Pietrogrande, M., Gabrielli, A., Galli, M., & Invernizzi, F. (2005). Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Archives of internal medicine*, 165(1), 101–105. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.1.101>

- Negro, F., Forton, D., Craxì, A., Sulkowski, M. S., Feld, J. J., & Manns, M. P. (2015). Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. In *Gastroenterology*, 149(6), 1345–1360. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.035>
- Niepmann, M. (2013). Hepatitis C Virus RNA Translation. *Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy*, 143–166. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_6
- Palladino, C., Ezeonwumelu, I. J., Marcelino, R., Briz, V., Moranguinho, I., Serejo, F., Velosa, J. F., Marinho, R. T., Borrego, P., & Taveira, N. (2018). Epidemic history of hepatitis C virus genotypes and subtypes in Portugal. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30528-0>
- Patel, R., Mikuls, T. R., Richards, J. S., Kerr, G., Cannon, G. W., & Baker, J. F. (2015). Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. *Arthritis Care and Research*, 67(4), 467–474. <https://doi.org/10.1002/acr.22463>
- Pellicelli, A. M., Marignani, M., Zoli, V., Romano, M., Morrone, A., Nosotti, L., Barbaro, G., Picardi, A., Gentilucci, U. V., Remotti, D., D'Ambrosio, C., Furlan, C., Mecenate, F., Mazzoni, E., Majolino, I., Villani, R., Andreoli, A., & Barbarini, G. (2011). Hepatitis C virus-related B cell subtypes in non Hodgkin's lymphoma. *World Journal of Hepatology*, 3(11), 278–284. <https://doi.org/10.4254/wjh.v3.i11.278>
- Persico, M., Aglitti, A., Caruso, R., de Renzo, A., Selleri, C., Califano, C., Abenavoli, L., Federico, A., & Masarone, M. (2018). Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus–infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hepatology*, 67(1), 48–55. <https://doi.org/10.1002/hep.29364>
- PetruzzIELLO, A., Marigliano, S., Loquercio, G., & Cacciapuoti, C. (2016). Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: An epidemiological up-date in Europe. In *Infectious Agents and Cancer* 1, 53. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0099-0>
- Piluso, A., Gagnani, L., Fognani, E., Grandini, E., Monti, M., Stasi, C., Loggi, E., Margotti, M., Conti, F., Andreone, P., & Zignego, A. L. (2015). Deregulation of microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with HCV-related malignancies. *Hepatology International*, 9(4), 586–593. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9658-5>

- Poynard, T., Poynard, T., Cacoub, P., Ratziu, V., Myers, R. P., Dezaillies, M. H., Mercadier, A., ... & multivirc group*. (2002). Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*, 9(4), 295-303.
- Pozzato, G., Mazzaro, C., Dal Maso, L., Mauro, E., Zorat, F., Moratelli, G., Bulian, P., Serraino, D., & Gattei, V. (2016). Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: Meta-analysis of epidemiology data and therapy options. In *World Journal of Hepatology*, 8(2), 107–116. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i2.107>
- Ramos-Casals, M., Zignego, A. L., Ferri, C., Brito-Zerón, P., Retamozo, S., Casato, M., Lamprecht, P., Mangia, A., Saadoun, D., Tzioufas, A. G., Younossi, Z. M., & Cacoub, P. (2017). Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. In *Journal of Hepatology*, 66(6), 1282–1299. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.010>
- Rosa, D., Saletti, G., de Gregorio, E., Zorat, F., Comar, C., D'oro, U., Nuti, S., Houghton, M., Barnaba, V., Pozzato, G., & Abrignani, S. (2005). Activation of naïve B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(51), 18544–18549. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509402102>
- Ryan Caballes, F., Sendi, H., & Bonkovsky, H. L. (2012). Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: An update. In *Liver International*, 32(6), 880–893. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02794>.
- Sarobe, P., Lasarte, J. J., Casares, N., López-Díaz de Cerio, A., Baixeras, E., Labarga, P., García, N., Borrás-Cuesta, F., & Prieto, J. (2002). Abnormal Priming of CD4 + T Cells by Dendritic Cells Expressing Hepatitis C Virus Core and E1 Proteins. *Journal of Virology*, 76(10), 5062–5070. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.10.5062-5070.2002>
- Serejo, F., Emerit Phd, I., Filipe, P. M., Fernandes, A. C., Adília Costa, M., Freitas, J. P., & Carneiro De Moura, M. (2003). Oxidative stress in chronic hepatitis C: The effect of interferon therapy and correlation with pathological features. *Canadian Journal of gastroenterology* 17(11), 644-650.
- Spengler, U. (2018). Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 183, pp. 118–126). <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.009>

- Tasleem, S., & Sood, G. K. (2015). Hepatitis c associated b-cell non-hodgkin lymphoma: Clinical features and the role of antiviral therapy. In *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 3(2), 134–139. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00011>
- Tucci, F. A., Broering, R., Johansson, P., Schlaak, J. F., & Kuppers, R. (2013). B Cells in Chronically Hepatitis C Virus-Infected Individuals Lack a Virus-Induced Mutation Signature in the TP53, CTNNB1, and BCL6 Genes. *Journal of Virology*, 87(5), 2956–2962. <https://doi.org/10.1128/jvi.03081-12>
- Vanni, E., Abate, M. L., Gentilcore, E., Hickman, I., Gambino, R., Cassader, M., Smedile, A., Ferrannini, E., Rizzetto, M., Marchesini, G., Gastaldelli, A., & Bugianesi, E. (2009). Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 50(3), 697–706. <https://doi.org/10.1002/hep.23031>
- Wang, L. S., D'Souza, L. S., & Jacobson, I. M. (2016). Hepatitis C—A clinical review. In *Journal of Medical Virology*, 88(11), 1844–1855. <https://doi.org/10.1002/jmv.24554>
- Weissenborn, K., Krause, J., Bokemeyer, M., Hecker, H., Schüler, A., Ennen, J. C., Ahl, B., Manns, M. P., & Böker, K. W. (2004). Hepatitis C virus infection affects the brain - Evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Hepatology*, 41(5), 845–851. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.07.022>
- Wilkins, T., Akhtar, M., Gititu, E., Jalluri, C., & Ramirez, J. (2015). Diagnosis and Management of Hepatitis C. *American family physician* 91(12), 835-842.
- World Health Organization. (2017). Global Hepatitis Report, 2017. *Global Hepatitis Programme*.
- World Health Organization. (2021). *Hepatitis C*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Zajac, A. J., Blattman, J. N., Murali-Krishna, K., Sourdive, D. J. D., Suresh, M., Altman, J. D., & Ahmed, R. (1998). Viral Immune Evasion Due to Persistence of Activated T Cells Without Effector Function. *The Journal Experimental Medicine*, 188(12), 2205-2213. <https://doi.org/10.1084/jem.188.12.2205>
- Zuckerman, E., Zuckerman, T., Sahar, D., Streichman, S., Attias, D., Sabo, E., Yeshurun, D., & Rowe, J. M. (2001). The effect of antiviral therapy on t(14;18) translocation

and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood*, 97(6), 1555–1559. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.6.1555>