

## Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals

M.-C. Londoño, S. Lens, Z. Mariño, M. Bonacci, X. Ariza, T. Broquetas, A. Pla, C. Bartres, M. V. Adriani, S. Rodríguez-Tajes, J. Costa, J. A. Carrión, S. Pérez-del-Pulgar & X. Forn

**Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017;15:575-583**

Οι κρυσφαιρίνες είναι κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, που συνήθως αποτελούνται από πολυκλωνική IgG ανοσοσφαιρίνη και μονοκλωνική IgM ανοσοσφαιρίνη με δράση ρευματοειδούς παράγοντα. Ανιχνεύονται στο 40-60% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C χωρίς να προκαλούν συμπτώματα (Asymptomatic Circulating Cryoglobulins, ACC), ενώ προκαλούν αγγειίτιδα στο 10% περίπου αυτών των ασθενών (Cryoglobulinemic Vasculitis, CV). Η αντιμετώπισή τους γίνεται κατά κύριο λόγο με αντιική θεραπεία έναντι του ιού της ηπατίτιδας C, ενώ ενίοτε απαιτείται συμπληρωματική ανοσοκατασταλτική αγωγή. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της αγωγής με αμέσως δρώντα αντιικά φάρμακα (Direct Acting Antivirals, DAAs) σε κλινικές και ανοσολογικές παραμέτρους ασθενών με ACC ή/και CV.

Συμπεριλήφθηκαν προοπτικά 64 ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με διάφορα σχήματα DAAs, στη Hospital Clínic της Βαρκελώνης μεταξύ του Ιανουαρίου του 2014 και του Απριλίου του 2016. Οι 29 είχαν ACC και οι 35 CV. Πλήρης ανοσολογική απάντηση ορίσθηκε ως η απουσία κυκλοφορούντων κρυσφαιρινών και η ομαλοποίηση των επιπέδων του συμπληρώματος C4 ή/και του ρευματοειδούς παράγοντα 12 εβδομάδες μετά το τέλος της αντιικής αγωγής. Πλήρης κλινική ύφεση ορίσθηκε ως η υποχώρηση στο 0 ενός ειδικού σκορ εκτίμησης της δραστηριότητας της αγγειίτιδας (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS), ή η βελτίωση των ευρημάτων σε όλα τα εμπλεκόμενα όργανα στο ίδιο χρονικό σημείο.

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις στους εξετασθέντες ασθενείς ήταν αδυναμία (70%), πορφύρα (65%), περιφερική νευροπάθεια (50%), αρθραλγίες (31%), μυαλγίες (20%) και νεφρική συμμετοχή (20%). Κατά την έναρξη της αντιικής θεραπείας, 13 ασθενείς (37%) λάμβαναν στεροειδή για την αντιμετώπιση της CV. Η διάμεση τιμή του κρυσφαιρίτη ήταν 2,7%, ενώ το 70% των ασθενών είχαν ελαττωμένα επίπεδα του συμπληρώματος και οι περισσότεροι ασθενείς με CV είχαν αυξημένα επίπεδα ρευματοειδούς παράγοντα. 60/64 ασθενείς (94%) πέτυχαν κάθαρση του ιού (SVR 12).

Κλινική ύφεση σημειώθηκε σε 30/35 ασθενείς (86%) με CV, από τους οποίους οι 25 (71%) είχαν πλήρη κλινική ύφεση. Δεν διαπιστώθηκαν προγνωστικοί παράγοντες πρόβλεψής αυτής. Ελάττωση της δόσης των στεροειδών πραγματοποιήθηκε σε 4/13 ασθενείς (30%) που λάμβαναν στεροειδή, ενώ σε 6 (46%) η ανοσοκατασταλτική αγωγή διακόπηκε. Όλες οι ανοσολογικές παράμετροι βελτιώθηκαν και στις δύο ομάδες των ασθενών, ενώ πλήρη ανοσολογική απάντηση είχαν συνολικά 30 ασθενείς (48%). Η ανοσολογική ανταπόκριση ήταν συχνότερη όταν η τιμή του κρυοκρίτη πριν τη θεραπεία ήταν μικρότερη από 2,7% (πολυπαραγοντική ανάλυση,  $p=0,03$ ).

Η μελέτη είναι σημαντική, γιατί προσφέρει χρήσιμα για την κλινική πράξη στοιχεία για την αντιμετώπιση μιας σχετικά συχνής εξωηπατικής εκδήλωσης του ιού της ηπατίτιδας C. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη προοπτικά και παρακολουθήθηκαν με ομοιογενή τρόπο. Τα ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν και με τα DAAs την παλιότερη γνώση ότι η κάθαρση του ιού συμβάλει στην κλινική βελτίωση των ασθενών με CV. Όπως έγινε φανερό, η πλήρης ομαλοποίηση του ανοσολογικού προφίλ των ασθενών πιθανώς απαιτεί περισσότερο χρόνο, εντούτοις όμως τα ευρήματα της μελέτης βοηθούν στην ορθολογική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών στην κλινική πράξη.

**Μανόλης Σινάκος**