

MODIFICĂRI IMUNOLOGICE ÎN HEPATITELE CRONICE CU VIRUS HEPATITIC C ȘI G (I)

Florica Stăniceanu*, Sabina Zurac*, A. Streinu-Cercel**

REZUMAT

Perfecționarea examenelor serologice de depistare a virusului hepatitic C a condus la evidențierea acestuia la pacienții cu afecțiuni imunologice considerate primitive. Astfel, pacienții cu crioglobulinemie mixtă de tip II și III (afecțiune limfoproliferativă de tip B caracterizată prin apariția in vitro de crioprecipitat) asociază infecție cu VHC în 30-100% din cazuri; virionii VHC sunt legați specific în structura complexelor imune circulante și crioprecipitatului, ducând la scăderea nivelului viremiei. Mecanismul patogenic are la baza stimularea antigenică cronică de către VHC a limfocitelor B CD5- WA Xid+; activitatea de tip factor reumatoid este achiziționată ulterior în populația limfocitară B care proliferază nebalansat de controlul limfocitelor T.

Glomerulonefrita membranoproliferativă apare la 1/3 din pacienții cu infecție VHC și crioglobulinemie, consecutiv depunerii la nivel glomerular de complexe imune care includ Ig monoclonale de tip factor reumatoid și, posibil virioni VHC; tratamentul cu interferon duce la scăderea proteinuriei.

Asocierea cu lichen plan a fost evidențiată de studii epidemiologice și de biologie moleculară (identificarea ARN-ului viral cu replicare virală activă în mucoasa bucală și identificarea infectării keratinocitare); mecanismele patogenice implicate sunt: răspuns imun celular împotriva celulelor epiteliale infectate cu VHC, inducerea de anticorpi anti GOR, stimularea apoptozei Fas și TNF-a mediate și activarea limfotoxicinei β .

Cuvinte cheie: hepatite cronice cu virus hepatitic C și G, modificări imunologice, crioglobulinemie, lichen plan, glomerulonefrita.

ABSTRACT

The immunological disorders in chronic hepatitis with hepatitis C and G virus

The improvement of the serologic tests for hepatitis C virus identification permitted the identification of the HCV infection in patients with „primary” immune diseases. Patients with type II and III mixed cryoglobulinemia (B type lymphoproliferative disease characterized by the in vitro formation of cryoprecipitate) associate HCV infection in 30-100% of the cases; the HCV virions are specifically linked in the circulating immune complexes and the viremia decreasing accordingly. The pathogenic mechanism is based on the chronic antigenic stimulation of B lymphocytes CD5- WA Xid+ by the HCV; the rheumatoid factor activity is gained latter in the B lymphocytes proliferation unbalanced by the T lymphocytes control.

The membranoproliferative glomerulonephritis occurs in one third of the patients with HCV infection and cryoglobulinemia, as a consequence of the deposition on the glomerular level of the immune complexes that include monoclonal RF-type activity immunoglobulines and, possible, HCV virions; a interferon treatment might decrease the levels of proteinuria.

The association with lichen planus was identified by epidemiological and molecular biology studies (the identification of the viral RNA with active viral replication in the oral mucosa and the identification of the infected keratinocytes); the pathogenic mechanism which are implicated are the cellular immune response against the HCV infected epithelial cells, the induction of anti GOR antibodies, the stimulation of Fas and TNF-a mediated apoptosis and the activation of β lymphotoxine.

Key words: chronic hepatitis with HCV and HGV; autoimmune disorders; cryoglobulinemia; lichen planus; glomerulonephritis.

Problema relației între hepatitele cronice postvirale și autoimunitate a fost ridicată în contextul depistării asocierii între infecțiile virale și diferite modificări cum ar fi: hepatita autoimună (sau numai prezența serică de autoanticorpi fără manifestare clinică), crioglobulinemia (sau numai prezența serică de crioglobuline și factor reumatoid fără manifestare clinică), lichenul plan, tiroidita autoimună etc. (1, 2, 3)

Depistarea de anticorpi anti VHC în serul pacienților cu hepatita autoimună (HAI) a ridicat numeroase controverse, pe de o parte legate de etiopatogenia afecțiunii, de prognosticul pacienților și, în special de tratamentul de urmat în aceste cazuri. Perfecționarea examenelor serologice a condus la etichetarea unui procent semnificativ din aceste

cazuri drept „fals pozitive” (rezultatele fals pozitive pentru prezența de anticorpi anti VHC sunt consecința hipergamaglobulinemiei care de obicei se asociază hepatitelor autoimune). O parte din cazuri însă, au prezentat infecție cu VHC confirmată prin tehnici de reacție de polimerizare în lanț (polimerase chain reaction-PCR) cu revers transcriptaza (RT-PCR); această asociere a fost corelată și cu existența unui grup de pacienți cu „hepatită autoimună” care nu răspund la tratamentul cu cortizon, dar care răspund spectaculos la tratament cu interferon (4, 5, 6).

*Conf.dr. Florica Stăniceanu, dr. Sabina Zurac, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic „Colentina”, București

**Dr. Adrian Streinu-Cercel, medic primar șef de secție Institutul de Boli Infecțioase „Prof. Matei Balș”, șef de lucrări UMF „Carol Davila”, București

Virusul hepatitic C Crioglobulinemia în hepatita cronică cu VHC

Crioglobulinemia este o afecțiune limfoproliferativă de tip B caracterizată prin apariția in vitro de precipitate serice alcătuite de imunoglobuline; precipitatul (denumit crioprecipitat) apare la temperaturi sub 37°C și se redizolvă la încălzirea serului.

În funcție de tipul de Ig prezent în crioprecipitat, se descriu trei tipuri de crioglobulinemie (7):

- crioglobulinemia de tip I: crioprecipitatul este format dintr-un singur tip de Ig monoclonale; apare în mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom;
- crioglobulinemia de tip II (crioglobulinemia mixtă de tip II): crioprecipitatul este format din IgG policlonale și IgM monoclonale, acestea din urmă cu activitate de tip factor reumatoid (FR);
- crioglobulinemia de tip III (crioglobulinemia mixtă de tip III): crioprecipitatul este format din IgG policlonale și IgM policlonale, acestea din urma de asemenea cu activitate de tip factor reumatoid.

Deoarece hepatită cronică cu VHC se asociază cu prezența de crioglobulinemie mixtă, de tip II sau III, discuția va fi limitată la aceste două tipuri de crioglobulinemie.

Din punct de vedere clinic, cel mai frecvent, crioglobulinemia mixtă se caracterizează prin triada: purpura, astenie și artralgi, însă poate asocia afectarea unuia sau mai multor viscere; de asemenea sunt descrise sindroame crioglobulinemice incomplete – fie asimptomatice (prezența de crioglobuline și FR în ser fără manifestări clinice), fie simptomatice, cu FR prezent în ser, dar fără crioglobuline. Histopatologic, crioglobulinemia mixtă se caracterizează prin vasculita leucocitoclastică consecutivă depunerii de complexe imune circulante (CIC) formate din crioglobuline și complement la nivelul pereților vasculari, în special ai vaselor mici și mijlocii (7). Concomitent se pot identifica proliferări mono/oligo/policlonale ale limfocitelor B în diferite organe. Apariția la majoritatea pacienților manifest clinic de leziuni vasculitice tegumentare (purpura) este consecința microclimatului local care favorizează formarea in situ de complexe imune: temperatura mai scăzută față de temperatura centrală, staza sangvină, presiunea hidrostatică crescută – condiții oarecum similare formării de crioprecipitate în serul pacienților cu crioglobulinemie mixtă in vitro (8).

Crioglobulinemia mixtă de tip II și III poate apare ca urmare a diferitelor afecțiuni sistemice, infecțioase sau neoplazice. În 1996, Meltzer descrie crioglobulinemia mixtă esențială (idiopatică) – la care testele clinice și de laborator nu au identificat o anumită cauză (9). Frecvența cea mai mare a crioglobulinemiei mixte este întâlnită în Europa de SE decât în Europa de N sau SUA, însă studiile epidemiologice clare nu au fost încă efectuate. Circa 60% din pacienții cu crioglobulinemie mixtă esențială au afecțiuni hepatice cronice (10).

Studiile recente au arătat că majoritatea pacienților cu crioglobulinemie mixtă esențială au concomitent infecție cu VHC, procentul celor cu crioglobulinemie mixtă esențială care prezintă în ser Ac anti VHC variind între 30 și 100%, în funcție de studiu (probabil că diferențele sunt geografice, în funcție de tipurile populaționale studiate, dar sunt legate și de modalitatea de selecționare a lotului de studiu) (11,12). În rândul pacienților cu hepatită cronică cu VHC procentul celor

care prezintă în ser FR și crioglobuline variază între 40 și 80% (10). Asocierea infecție cronică cu VHC, crioglobulinemie mixtă și HLA DR3, HLA B8 a fost verificată statistic de unii autori (13). Un număr mult mai redus de pacienți (circa 5%) cu crioglobulinemie mixtă asociază infecție cronică cu VHB (7).

Mecanismul prin care VHC determină producerea de IgM cu activitate de tip FR este necunoscut. La aproximativ 25% din pacienții cu hepatită cronică cu VHC este prezentă crioglobulinemia mixtă de tip II cu FR monoclonal. IgM cu activitate de tip FR monoclonale de la majoritatea pacienților cu crioglobulinemie mixtă de tip II sunt identice ca idiotip (în zona ligand a antigenului prezintă același epitop) – FR monoclonal tip WA (după numele pacientului după serul căruia au fost tipizați) și sunt produse de limfocite B cu aceleași restricții genetice. Circa 87% din pacienții cu hepatită cronică cu VHC și crioglobulinemie mixtă de tip II au FR monoclonal tip WA (8).

Complexele imune circulante și crioprecipitatul conțin virioni VHC legați specific de IgM cu idiotip WA. Acest lucru sugerează ca mecanismul prin care sunt produse IgM monoclonale cu activitate de tip FR și idiotip WA are la bază stimularea antigenică cu același antigen și nu o proliferare malignă așa cum s-a speculat inițial (7, 10).

VHC stimulează limfocitele B cel mai probabil în urma legării proteinei E2 la receptorul CD81 (14). Stimularea antigenică cronică de către VHC a limfocitelor B CD5- WA Xid+ determină producția de IgM monoclonale care inițial nu au activitate de tip FR; aceasta este achiziționată ulterior, probabil datorită mutațiilor care apar în proliferarea limfocitelor B nebalansată de controlul limfocitelor T (15). Unii autori au sugerat că producția de IgM cu activitate de tip FR este probabil inițiată ca răspuns față de complexarea VHC cu lipoproteine (legarea de lipoproteine asigură VHC evitarea Ac neutralizanți și intrarea în celule via LDL receptor; FR leagă complexe VHC-lipoproteine și limitează răspândirea infecției); în acest caz însă, apariția crioglobulinemiei în cadrul hepatitei cronice cu VHC ar trebui să se asocieze cu o severitate redusă a bolii (8).

În tesutul hepatic al majorității pacienților cu infecție VHC au fost identificate proliferări de limfocite B poli sau oligoclonale sau, în urma expansiunii preferențiale a unei anumite clone, monoclonale (16). Proliferări intrahepatice de limfocite B oligo și monoclonale au fost identificate numai la pacienții cu infecție VHC și crioglobulinemie mixtă, fără legătură cu severitatea infecției sau genotipul VHC. La pacienții cu infecție VHC fără crioglobulinemie mixtă, în unele cazuri au fost identificate proliferări de limfocite B oligoclonale legate de prezența în ser de titruri crescute de FR; producția de FR s-a menținut și în culturile celulare ale limfocitelor B (stimulare antigenică îndelungată) (17).

În general apariția crioglobulinelor și FR la pacienții cu hepatită cronică cu VHC este observată la pacienți cu vârsta medie de 50 de ani cu evoluție îndelungată a bolii. Unele studii arată ca crioglobulinele și FR se asociază cu grade avansate de fibroză (18) și activitate necroinflamatorie mai mare decât la pacienții cu hepatită cronică cu VHC fără crioglobulinemie (19), însă rezultatele sunt controversate deoarece criteriile de selecție variază de la studiu la studiu (20) – dacă între criteriile de selecționare a pacienților cu crioglobulinemie este prezentă purpura palpabilă, prevalența cirozei scade iar activitatea necroinflamatorie este mai mică (21).

Nivelul viremiei la pacienții cu crioglobulinemie mixtă și

infecție VHC este scăzut; acest lucru poate fi consecința faptului că analiza serului sau plasmei se face la temperaturi scăzute (în cel mai bun caz la temperatura camerei), pentru prelevarea cât mai eficientă a ARN-ului viral; formarea crioprecipitatului în care virusul este inclus de o manieră specifică (via Ac anti VHC) duce la scăderea aparentă a viremiei (10). Consecințele acestui fapt sunt legate atât de determinarea corectă a viremiei în sânge cât și de aparenta corelare a aspectului histopatologic cu nivelul viremiei la pacienții fără crioglobulinemie; în ciuda faptului că majoritatea studiilor au eșuat în depistarea unei corelări a aspectului histopatologic cu nivelul viremiei, unii autori, pe loturi restrânse de pacienți, au raportat rezultate pozitive, dar nu au luat în considerare prezența sau nu a crioglobulinelor.

Tratamentul cu interferon A se asociază cu niveluri scăzute de crioglobuline și, în cazurile prezentând manifestări clinice, cu o diminuare semnificativă a vasculitei (21, 22). Aceasta ar putea fi folosită ca argument pentru rolul direct al VHC în stimularea antigenică a limfocitelor B, dar IFN, pe lângă acțiunea antivirală are și acțiune imunomodulatoare care ar putea fi responsabilă de diminuarea nivelului crioglobulinelor (8).

Glomerulonefrita și hepatita cronică cu VHC

La pacienții cu crioglobulinemie și infecție VHC, în urma depunerii de crioglobuline la nivel glomerular, apare glomerulonefrita membranoproliferativă caracterizată prin prezența de infiltrate inflamatorii monocitare intraglomerulare, trombi intraluminari în capilarele glomerulare datorită precipitării de imunoglobuline și leziuni vasculitice renale. Unele studii (SUA, Japonia) asociază cu infecția VHC și leziuni de glomerulonefrită membranoproliferativă noncrioglobulinemică (7).

Glomerulonefrita membranoproliferativă apare la circa o treime din pacienții cu infecție VHC și crioglobulinemie, în special în crioglobulinemia de tip II (raport de frecvență II:III = 3:1) (23, 24). Mecanismul care stă la baza apariției leziunii este depunerea de complexe imune la nivel glomerular (8). În structura complexelor imune au fost identificate Ig monoclonale cu activitate de tip FR; încercările de a depista prezența VHC în complexe imune au dus la rezultate controversate:

- prin hibridizare în situ nu s-a evidențiat prezența VHC, însă în general acest tip de tehnică a dus la obținerea de rezultate slabe în țesuturile extrahepatice (8);
- prin metode imunohistochimice indirecte (folosind Ac monoclonali anti c22-3, E2/NS1, c33, c100-3, NS5) s-au obținut rezultate pozitive în 66,7% din cazurile de glomerulonefrită membranoproliferativă asociate cu infecție VHC și crioglobulinemie de tip II; depozitele au fost fie liniare (de-a lungul peretelui capilarelor glomerulare în spațiul subendotelial), fie granulare (în celulele mezangiale), în ambele cazuri distribuția lor fiind similară celei a IgG, IgM, C3 (25). Unele aspecte tehnice ale determinării prezenței de VHC (netratarea în prealabil a Ac pentru F(ab)2) ridică suspiciunea posibilității obținerii de rezultate fals pozitive datorită legării nespecifice a Ac de FR via Fc (26).

Asocierea dintre glomerulonefrita membranoproliferativă – crioglobulinemie conduce la o severitate mai mare a leziunii decât în cazurile de glomerulonefrită membranoproliferativă fără crioglobulinemie la pacienții cu VHC (27).

Implicarea în etiologia glomerulonefritei membranoproliferative a infecției VHC are importante repercursiuni terapeutice. Astfel, la pacienții cu glomerulonefrită membranoproliferativă și infecție VHC tratamentul cu IFN-a (eventual în megadoze) duce la scăderea semnificativă a proteinuriei (28, 29). Plasmafereza cu sau fără cortizon asociat are de asemenea rezultate favorabile (12, 30). Alte studii asupra tratamentului cu steroizi și agenți imunosupresori nu găsesc diferențe în ceea ce privește eficiența terapeutică în funcție de prezența infecției VHC, însă prognosticul pare a fi mai prost la pacienții cu infecție VHC (30). Au fost raportate cazuri în care splenectomia a avut rezultate favorabile (31).

Lichenul plan și hepatita cronică cu VHC

Lichenul plan este o afecțiune a tegumentelor și mucoaselor, de etiologie neprecizată, cel mai probabil de natură imună. Se consideră că, drept urmare a modificărilor antigenelor din celulele epiteliale pavimentoase apare un răspuns imun de tip celular. Histopatologic, leziunea constă în apariția la nivel epidermic de vacuolizări și corpi acidofili Civatte, iar subepidermic, un bogat infiltrat inflamator.

Asocierea între lichenul plan și hepatita cronică cu VHC a fost intens studiată (32):

- studii epidemiologice (în special din Europa de S și Japonia) au arătat că frecvența Ac anti VHC la pacienții cu lichen plan este mai mare decât în populația generală; în plus, evoluția afecțiunii este mai severă la pacienții cu lichen plan la care se asociază infecție VHC (33, 34, 35).
- studii de biologie moleculară au identificat ARN-ul viral în mucoasa bucală a pacienților cu lichen plan bucal și Ac anti VHC prezenți:
 - tehnici de PCR-RT au permis identificarea ambelor lanțuri de ARN VHC (atât cel pozitiv cât și cel negativ) – replicare virală activă; din păcate metodele utilizate au permis doar confirmarea prezenței virusului, dar nu și precizarea tipului de celulă pe care îl infectează (există posibilitatea ca sursa de VHC să fie limfocitele – cele sangvine sau cele din infiltratul inflamator local – sau celulele Langerhans) (35)
 - identificarea ARN-ului viral prin hibridizare în situ a permis identificarea celulelor epiteliale ca fiind sediul infecției; VHC se multiplică în celulele epiteliale din stratul bazal, însă procentul de celule pozitive nu se corelează statistic cu nivelul viremiei, globulinemiei sau cu intensitatea infiltratului inflamator (37)

În ceea ce privește mecanismul prin care VHC este implicat în patogenia lichenului plan, au fost sugerate mai multe ipoteze:

- infectarea și replicarea activă a VHC în celulele epiteliale ar putea duce la amorsarea unui răspuns

imun de tip celular împotriva celulelor epiteliale afectate; au fost aduse mai multe contraargumente pentru această ipoteză:

- § procentul celulelor infectate este mult mai scăzut față de procentul hepatocitelor infectate (proporție de 1:5-15), deși receptorul pentru VHC-CD 81-este prezent în ambele tipuri celulare (14, 23, 38)
- § densitatea infiltratului inflamator nu se corelează statistic cu proporția de celule infectate (37); această lipsă de corelare este însă identificată și la nivel hepatic – activitatea necroinflamatorie nu este proporțională cu procentul hepatocitelor infectate
- § celulele epiteliale infectate nu prezintă modificări morfologice și nici nu sunt înconjurate de limfocite (37)
- § în mucoasa bucală a pacienților fără lichen plan au fost identificate celule infectate cu aceeași distribuție în grosimea mucoasei și aceeași localizare în interiorul celulelor (37)
- inducerea de Ac anti GOR (proteina GOR – proteina de fuziune obținută din cADN provenit de la un cimpanzeu infectat cu VHC – și proteina corespunzătoare genei core a VHC au un epitop comun); Ac anti GOR au fost identificați la pacienții cu lichen plan; faptul că procentul de Ac anti GOR este similar la pacienții cu hepatita cronică cu VHC cu sau fără lichen plan, sugerează implicarea acestui mecanism mai degrabă în augmentarea severității leziunii decât în producerea ei (39, 40, 41)
- exprimarea proteinei corespunzătoare genei core a VHC stimulează apoptoza Fas și TNF- α mediată și activează limfotoxina β prin legare directă la domeniul citoplasmatic al acesteia (42, 43, 44)

BIBLIOGRAFIE

1. Bertolino P., Klimpel G., Lemon S.M. „Hepatic inflammation and immunity: a summary of a conference on the function of the immune system within the liver”, *Hepatology*, 2000, 31: 1374-8
2. Czaja A.J., Manns M.P., McFarlane I.G., Hoofnagle J.H. „Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges”, *Hepatology*, 2000; 31: 1194-200
3. Obermayer-Straub P., Manns M.P. „Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations”, *J.Autoimmun.*, 2000; 16: 275-85
4. McSween R.N.M., Anthony P.P., Scheuer P.J., Burt A.D., Portman B.C. „Pathology of the liver”, Churchill Livingstone, 1994
5. Orland J.R., Wright T.L., Cooper S. „Acute hepatitis C”, *Hepatology*, 2001; 33:321-7
6. Chang K.M., Thimme R., Melpolder J.J., Oldach D., Pemberton J., Moorhead-Loudis J., McHutchison J.G., Alter H.J., Chisari F.V. „Differential CD4 (+) and CD8 (+) T- cell responsiveness in hepatitis C virus infection”, *Hepatology*, 2001; 33: 267-76
7. Ferri C., Zignego A.L. „Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia”, *Curr Opin Rheumatol.*, 2000, 12: 53-60
8. Agnello V. „Hepatitis C virus infection and type II cryoglobulinemia: an immunological perspective”, *Hepatology*, 1997; 26: 1375-9
9. Meltzer M., Franklin E.C., Elias K., McCluskey R.T., Cooper N. „Cryoglobulinemia – a clinical and laboratory study II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity”, *Am J. Med.*, 1996; 40: 837-56
10. Schmidt W.N., Stapleton J.T., LaBrecque D.R., Mitros F.A., Kirby P.A., Phillips M.J., Brashear D.L. „Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlations with liver histology”, *Hepatology*, 2000; 31: 737-44
11. Ferri C., La Civita L., Longombardo G., Greco F., Bombardieri S. „Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia”, *Eur J Clin Invest*, 1993; 23: 399-405
12. Ferri C., La Civita L., Longombardo G., Zignego A.L., Pasero G. „Mixed cryoglobulinemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders”, *Lupus*, 1998; 7: 275-9
13. Lenzi M., Frisoni M., Mantovani V., Ricci P., Muratory L., Francesconi R., Cuccia M., Ferri S., Bianchi F.B. „Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related cryoglobulinemia”, *Blood*, 1998; 91: 2062-6
14. Pileri P., Uematsu Y., Campagnoli S., Galli G., Falugi F., Petracca R., Weiner A.J., Houghton M., Rosa D., Grandi G., Abrignani S. „Binding of hepatitis C virus to CD81”, *Science*, 1998; 282:938-41
15. Sansonno D., Iacobelli A.R., Cornacchiulo V., Iodice G., Dammacco F. „Detection of HCV proteins by immunofluorescence and HCV RNA genomic sequences by non-isotopic in situ hybridization in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells of chronically HCV-infected patients”, *Clin Exp Immunol.*, 1996; 103: 414-21
16. Dammacco F., Sansonno D., Piccoli C., Racanelli V., D'Amore F.P., Lauletta G. „The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia and Overt B-cell malignancy”, *Semin Liver Dis*, 2000; 20: 143-57
17. Sansonno D., De Vita S., Iacobelli A.R., Cornacchiulo V., Boiocchi M., Dammacco F. „Clonal analysis of intrahepatic B cells from HCV-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia”, *J Immunol*, 1998; 160: 3594-601
18. Hartmann H., Schott P., Polzien F., Mihm S., Uy A., Kaboth U., Pardowitz I., Ramadori G. „Cryoglobulinemia in chronic HCV infection: prevalence, clinical manifestations, response to interferon treatment and analysis of cryoprecipitates”, *Gastroenterology*, 1995; 33: 643-50
19. Monti G., Galli M., Invernizzi F., Pioltelli P., Saccardo F., Monteverde A., Pietrogrande M., Renoldi P., Bombardieri S., Bordin G. et al. „Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease”, *GISC (Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias)*, *QJM*, 1995; 88: 115-26
20. Lunel F., Musset L., Cacoub P., Frangeul L., Cresta P., Perrin M., Gripon P., Hoang C., Valla D., Piette J.C. et al. „Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of HCV and liver damage”, *Gastroenterology*, 1994; 106: 1291-300
21. Misiani R., Bellavita P., Fenili D., Vicari O.,

Marchesi D., Sironi P.L., Zilio P., Vernocchi A., Massazza M., Vendramin G. et al. „Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with HCV”, *N Engl J Med*, 1994; 330: 751-6

22. **Ferri C., Marzo E., Longombardo G., Lombardini F., La Civita L., Vanacore R., Liberati A.M., Gerli R., Greco F., Moretti A. et al.** „Interferon alfa in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial”, *Blood*, 1993; 81: 1132-6

23. **Agnello V., Abel G., Knight G.B., Muchmore E.** „Detection of widespread hepatocyte infection in chronic hepatitis C”, *Hepatology*, 1998; 28: 573-84

24. **Muramatsu T., Hora K., Ako S., Tachibana N., Tanaka E.** „The role of HCV infection in glomerulopathy”, *Hepato Res*, 2000; 18: 190-202

25. **Sansonno D., Gesualdo L., Manno C., Schena F.P., Dammacco F.** „HCV-related proteins in kidney tissue from HCV-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis”, *Hepatology*, 1997; 25: 1237-44

26. **Agnello V.** „Immune complexes in hepatitis C”, *Hepatology*, 1997; 30: 1687-1688

27. **Sinico R.A., Fornasieri A., D'Amico G.** „Renal

manifestations associated with HCV”, *Ann Med Interne (Paris)*, 2000; 151: 41-5

28. **Jefferson J.A., Johnson R.J.** „Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease”, *Semin Nephrol.*, 2000; 20: 286-92

29. **Laganovic M., Jelakovic B., Kuzmanic D., Scukanec-Spoljar M., Roncevic T., Cuzic S., Ostojic R.** „Complete remission of cryoglobulinemic glomerulonephritis (HCV-positive) after high dose interferon therapy”, *Wien Klin Wochenschr*, 2000; 112: 596-600

30. **Nishi S., Ueno M., Shimada H., Oosawa Y., Iino N., Iguchi S., Karasawa R., In H., Kawashima S., Saito N., Imai N., Saito K., Suzuki S., Arakawa M., Gejyo F.** „Treatment of membranoproliferative glomerulonephritis associated with HCV infection”, *Niigata Research Group of Glomerulonephritis and Nephrotic Syndrome, Intern Med*, 2000; 39: 788-93

31. **Ubara Y., Hara S., Katori H., Tagami T., Kitamura A., Yokota M., Matsushita Y., Takemoto F., Yamada A., Nagahama K., Hara M., Chayama K.** „Splenectomy may improve the glomerulopathy of type II mixed cryoglobulinemia”, *Am J Kidney Dis*, 2000; 35: 1186-92

Nașterea prematură

Nicolae Crișan, Adrian Neacșu, Editura Infomedica, 2001, 160 p.

Pe fondul deteriorării generale a stării de sănătate, cu o scădere a populației de aproape un milion în ultimul deceniu și cu o rată a mortalității și a mortalității infantile care plasează România pe ultimul loc între cele 12 țări candidate la UE, orice contribuție, cât de mică, de ordin profilactic și terapeutic, la ameliorarea acestei dramatice situații trebuie salutăată cu toată considerația. Monografia, rod al unei bogate experiențe și al unei fundamentări științifice îmbogățite cu cele mai noi date disponibile din literatura mondială, vine să umple un gol resimțit cu acuitate de o perioadă îndelungată (L.Turcanu, Lucia Mitrofan, Neonatologie, Editura Medicală, 1989). De aceea, probabil, autorii nici nu au mai considerat necesară elaborarea unei Prefețe care să prezinte însemnătatea problemei, ci au trecut, direct, la un explicit capitol introductiv – Definiție. Considerațiuni generale (referitoare la incidența nașterii premature și la complexitatea semnificației prematurității). Sunt apoi expuse, într-o secvență logică, datele esențiale privind patogenia nașterii premature (factori de risc), ecosistemul vaginal-infecțiile vaginale, mecanismul fiziopatologic al declanșării premature a travaliului, implicarea infecțiilor în patogenia nașterilor premature și a ruperii spontane premature a membranelor, modificările colului uterin premergătoare nașterii, amenințarea de naștere prematură (travaliul prematur), ruperea spontană prematură a membranelor, corioamniotita și nașterea prematură. Această secțiune – cea mai extinsă – reprezintă versantul dintre conduita terapeutică profilactică (măsurile generale, medicația tocolitică, antibioticoterapia, cerclajul colului uterin, utilizarea de Fenobarbital și vitamina K drept agenți de posibilă reducere a incidenței hemoragiilor intraventriculare și a icterului prenatal) și aceea cu viză efectiv curativă, caracterizând capitolele finale ale lucrării: Conduita în cursul nașterii premature, Nou-născutul prematur. Chiar dacă registrul disponibilităților terapeutice este destul de limitat, accentul deosebit pus pe crearea unor condiții cât mai propice eficienței lor de către un personal de înaltă calificare, este aici nota caracteristică: nașterea „atraumatică”, acompaniată nuanțat de chimio-antibioticoterapie și îngrijirile speciale acordate prematurului, în concordanță cu necesitățile sale speciale datorate particularităților lui fiziologice – imaturitatea respiratorie, homeostazica termică și metabolică, circulatorie și digestivă – este salutar. Dacă „incidența prematurității nu a fost influențată semnificativ pe parcursul ultimilor 40 de ani”, măsurile prezentate de autori „au făcut ca limita inferioară a viabilității, proporția supraviețuirilor în raport cu vârstele gestaționale și prognosticul pe termen lung al acestor copii să evolueze spectaculos” – un obiectiv posibil de atins și în țara noastră.

Dr. Valeriu MIHAILĂ