

Wrażliwość na promieniowanie UVB u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby – badanie pilotażowe

UVB sensitivity in chronic viral hepatitis – pilot study

Anna Wojas-Pelc¹, Edyta Węgrzyn², Piotr Kulig¹, Tomasz Mach³, Mikołaj Głowacki³, Grzegorz Surówka⁴

¹Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

²Oddział Dermatologiczny WSZP w Krośnie, ordynator Oddziału: lek. med. Barbara Zgrych-Mrozek

³Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Mach

⁴Zakład Technologii Informatycznych WFAIS Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Zakładu: prof. dr hab. inż. Maciej Ogorzałek

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 5: 206–213

Streszczenie

Wprowadzenie: Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (PWZW) dotyczy ok. 3% Polaków. Niekiedy jedyną manifestacją zakażenia są objawy pozawątrobowe. Chorzy na PWZW mogą prezentować objawy dermatoz cechujących się nadwrażliwością na promieniowanie ultrafioletowe (UV).

Cel: Określenie wrażliwości na promieniowanie UVB chorych na PWZW w porównaniu z osobami z liszajem rumieniowatym (LR) oraz zdrową grupą kontrolną (ZK).

Materiał i metody: Badaniu poddano 90 osób (30 z PWZW, 30 z LR i 30 ZK). Oceniano minimalną dawkę rumieniową (ang. *minimal erythema dose* – MED) dla promieniowania szerokopasmowego (UVB BB) i wąskopasmowego (NB UVB) oraz długość utrzymywania się odczynów rumieniowych.

Wyniki: Wartość MED NB i BB UVB różniła się istotnie tylko między grupą LR i ZK ($p=0,01$), a średni czas utrzymywania się odczynów rumieniowych dla BB i NB UVB był istotnie różny między grupą PWZW a ZK ($p<10^{-6}$) oraz między grupą LR a ZK ($p<10^{-6}$), nie różnił się między grupą PWZW a LR. Nie wykazano istotnych różnic w wynikach testów świetlnych między chorymi na PWZW typu B a typu C, a także między osobami z nieprawidłowym poziomem parametrów oceniających czynność wątroby (AspAT, AlAT, GGTP, bilirubina) a pacjentami z wartościami w normie oraz między leczonymi a nieleczonymi.

Wnioski: Dotychczas nie była opisywana zwiększona wrażliwość skóry na UVB u chorych na PWZW. Czas utrzymywania się odczynów rumieniowych po prowokacji BB i NB UVB w grupie chorych na PWZW był zbliżony do stwierdzonego w grupie chorych z różnymi postaciami LR. Wstępne wyniki badań sugerują, że u chorych na PWZW celowe jest wykonywanie badań w kierunku nadwrażliwości skóry na UVB, gdyż nadwrażliwość na ten typ promieniowania może być jednym z pozawątrobowych objawów infekcji wirusowej.

Słowa kluczowe: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, pozawątrobowe objawy zakażenia, fotonadwrażliwość.

Abstract

Introduction: About 3% of the Polish population suffer from chronic viral hepatitis (CVH). CVH can be present without any symptoms. Some patients manifest only extrahepatic involvement during the course of hepatitis. CVH can present with symptoms of photosensitive diseases such as LE, DM, and PCT.

Aim: The aim of the study was to assess UVB sensitivity in CVH patients in comparison with lupus erythematosus (LE) patients and healthy volunteers (HV).

Material and methods: The study group consisted of 90 patients: 30 with CVH, 30 with LE and 30 HV. We performed phototesting in NB and BB UVB radiation and determined MED and the >1 MED erythema duration.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, ul. Kopernika 19, 31-501 Kraków, e-mail: wojaspelca@su.krakow.pl

Results: A significant difference ($p=0.01$) was found between mean MED BB and NB UVB in subjects with LE and HV. Mean persistence time of >1 MED erythema was significantly different between LE patients and HV ($p<10^{-6}$) and between CVH and HV ($p<10^{-6}$). There were no significant differences in phototesting values between patients with CVH type B and CVH type C, between patients with normal or higher aminotransferase activity and between patients treated or untreated.

Conclusions: Our study revealed increased photosensitivity in CVH patients, especially in persistence of >1 MED erythema. This value was similar as in LE patients. There were no correlations between virus type, liver enzymes activity, treatment and phototesting results. Photosensitivity could be one of the extrahepatic manifestations of CVH.

Key words: chronic viral hepatitis, extrahepatic manifestations, photosensitivity.

Wprowadzenie

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (PWZW) spowodowane zakażeniem wirusem typu B i/lub C (PWZW B/PWZW C) dotyczy ok. 3% Polaków i występuje częściej niż zapalenia spowodowane innymi przyczynami, np. lekami i alkoholem [1].

U 10% osób dorosłych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. *Hepatitis B virus* – HBV) rozwija się przewlekłe zapalenie wątroby, natomiast w przypadku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *Hepatitis C virus* – HCV) problem ten dotyczy aż 80% zakażonych. Przewlekłe zapalenia wątroby są często klinicznie bezobjawowe lub skąpoobjawowe, także zmiany w badaniach laboratoryjnych mogą być niewielkie lub wręcz nieobecne. U 1/3 pacjentów w przebiegu PWZW wartości aminotransferaz w surowicy pozostają w normie [1]. U ok. 3%

zakażonych HCV nie odnotowuje się w surowicy przeciwciał anty-HCV, wówczas jedynym markerem infekcji jest stwierdzenie obecności materiału genetycznego wirusa (RNA HCV) w surowicy [2]. Przewlekłe bezobjawowe zakażenie rozpoznaje się najczęściej przypadkowo u krwiodawców lub u pacjentów wykonujących badania okresowe. Wiele lat po zakażeniu rozpoznaje się średnio zaawansowaną lub zaawansowaną chorobę wątroby, a nieleczone PWZW B i/lub C prowadzi do następstw w postaci marskości wątroby i pierwotnego raka wątroby (łac. *hepatocarcinoma* – HCC) [3].

Pozawątrobowe objawy zakażenia HBV, HCV mogą dotyczyć wg różnych opracowań 40–74% pacjentów, co więcej mogą być pierwszym i jedynym objawem zakażenia wirusem sugerującym wykonanie badań w kierunku bezobjawowej infekcji (tab. 1.) [4].

Tab. 1. Pozawątrobowe manifestacje przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby B/C [1, 2, 4–13]

Pozawątrobowe objawy i schorzenia związane z zakażeniem	
HBV	HCV
<ul style="list-style-type: none"> • krioglobulinemia • kłębuszkowe zapalenie nerek o typie błoniastym i błoniasto-rozplemowym • guzkowe zapalenie tętnic • zespół Guillaina-Barrégo • polineuropatia obwodowa • zapalenia i bóle stawów • polimialgia reumatyczna • zespół Gianotti-Crosti • autoimmunologiczne zapalenia tarczycy • zespół antyfosfolipidowy • toczeń rumieniowaty • stwardnienie rozsiane • autoimmunologiczne zapalenia wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie naczyńówki • cukrzyca typu 1 • krioglobulinemia typu mieszanego • chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B • kłębuszkowe zapalenia nerek • autoimmunologiczne zapalenia wątroby • zespół suchości (wtórny zespół Sjögrena) • zapalenia stawów • objaw Raynauda • zapalenie skórno-mięśniowe • guzkowe zapalenia tętnic • zapalenie tarczycy • cukrzyca • świąd skóry • porfiria skórna późna • liszaj płaski • rumień guzowaty • rumień wielopostaciowy • pokrzywka • zespół przewlekłego zmęczenia • gammapatia monoklonalna • miażdżyca, kardiomiopatia • zespół antyfosfolipidowy • toczeń rumieniowaty

Dotychczas nie jest znany patomechanizm pozawątrobowych manifestacji PWZW. Większość z nich ma etiologię immunologiczną. Wykazano obecność materiału genetycznego wirusów odpowiedzialnych za zapalenia wątroby nie tylko w komórkach wątrobowych, ale także w komórkach szpiku kostnego, komórkach jednojądrowych krwi obwodowej oraz w gruczołach ślinowych [2]. Te pozawątrobowe rezerwuary wirusa mogą odgrywać znaczącą rolę w przetrwaniu zakażenia i stwarzać możliwość reaktywacji infekcji. Jednocześnie replikacja wirusów poza wątrobą, powodując ekspresję wielu białek wirusowych, przyczynia się do stymulacji komórek układu immunologicznego. W czasie infekcji wirusowej dochodzi do wytwarzania wielu autoprzeciwciał i kompleksów immunologicznych obecnych zarówno w surowicy, jak i miejscowo w tkankach. Zjawiska te, wg niektórych autorów, mogą być odpowiedzialne za rozwój pozawątrobowych objawów PWZW [1, 2]. Dotychczas nie wiadomo, dlaczego objawy pozawątrobowe dotyczą tylko części zakażonych wirusami oraz jaki jest udział replikacji wirusów w komórkach poza wątrobą na kształtowanie się tego zjawiska. Nie wiadomo także, czy pozawątrobowe manifestacje zakażenia zależą od zaawansowania procesu chorobowego w wątrobie. Niejasna pozostaje również zależność zaburzeń immunologicznych od czasu trwania choroby. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na stosunkowo duży odsetek chorych na marskość wątroby i z obecnymi objawami pozawątrobowymi, co przemawiałoby za hipotezą rozwoju tych dolegliwości po długotrwałym zakażeniu HCV [14, 15]. Część chorych na PWZW B/C prezentuje objawy porfirii późnej skórnej, zapalenia skórno-mięśniowego, liszaja rumieniowatego – dermatoz, w których częstym objawem klinicznym jest nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe (UV) [4, 5, 9–12].

Na podstawie obserwacji własnych zauważono, że 23% osób chorujących na PWZW zgłasza w wywiadzie objawy nietolerancji światła słonecznego, a dodatkowo u 10% osób spośród tej grupy stwierdzono przetrwały rumień w miejscach eksponowanych na światło (badania niepublikowane). Autorzy pracy postulują, że fotonadwrażliwość może być jedną z pozawątrobowych manifestacji PWZW.

Cel

Celem pracy było określenie wrażliwości skóry na promieniowanie UVB u chorych na PWZW i porównanie wyników z uzyskanymi u osób z liszajem rumieniowatym (LR) oraz w zdrowej grupie kontrolnej (zdrowa kontrola – ZK).

Materiał i metody

Badaniami objęto 90 pacjentów, po 30 w każdej grupie, tj. grupa I – chorzy na PWZW, grupa II – osoby z LR, grupa III – ZK. Grupę I stanowili chorzy na PWZW, 80% badanych z infekcją HCV i 20% z infekcją HBV. Średnia wie-

ku w tej grupie wynosiła 42,5 roku (SD \pm 12,8). W badaniu wzięto udział 57% mężczyzn i 43% kobiet. U 30% badanych osób stwierdzono II fototyp skóry, a u 70% III fototyp skóry wg Fitzpatricka. U żadnego chorego na PWZW nie stwierdzono zmian skórnych podczas badania. Nikt z badanych pacjentów nie przyjmował leków o działaniu fototoksycznym i fotoalergicznym przez ostatnie 2 mies. U 73% osób odnotowano podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych i bilirubiny, a u 27% badanych mimo przewlekłego zapalenia nie wykazano zwiększonych wartości stężeń enzymów wątrobowych i bilirubiny w surowicy. Pegylowanym interferonem α -2a lub α -2b i rybawiryną leczono 33% badanych pacjentów.

Grupę II stanowiły osoby cierpiące na choroby z kręgu toczenia rumieniowatego, hospitalizowane na Oddziale Klinicznym Kliniki Dermatologii oraz pacjenci zgłaszający się do Gabinetu Chorób Tkanki Łącznej Kliniki Dermatologii. W badaniu wzięto udział 9 osób (30%) z rozpoznaniem toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systematic lupus erythematosus* – SLE), 5 pacjentów (17%) z rozpoznaniem podostrego toczenia skórno-mięśniowego (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus* – SCLE) oraz 16 chorych (53%) z rozpoznaniem toczenia rumieniowatego – postać skórna (ang. *disseminated lupus erythematosus* – DLE/DDLE). Wiek pacjentów mieścił się w przedziale 22–81 lat, a średnia wieku wynosiła 47,9 roku (SD \pm 13,8). Kobiety stanowiły 87% badanej grupy, natomiast mężczyźni 13%. U 33% stwierdzono II fototyp skóry, u 77% III fototyp skóry wg Fitzpatricka. Połowa pacjentów była leczona w czasie zakładania prób świetlnych i przyjmowała doustnie prednizolon w dawkach 10–40 mg i/lub hydroksychlorochinę/chlorochinę w dawce 200–250 mg. Chorzy nie otrzymywali leków o działaniu fototoksycznym czy fotoalergicznym przez 2 mies. poprzedzające badanie. Każdemu pacjentowi oznaczano aminotransferazę asparaginianową (AspAT), aminotransferazę alaninową (AlAT), γ -glutamylotransferazę (GGTP) i bilirubinę. W całej badanej grupie wyniki były w granicach normy. U wszystkich osób z grupy LR wykluczono infekcję HCV i HBV.

Grupę III stanowiły osoby zgłaszające się do Gabinetu Dermoskopowego Kliniki Dermatologii i zdrowi wolontariusze w wieku 17–63 lat, średnia wieku wynosiła 35 lat (SD \pm 13,4). W badaniu wzięto udział 7 mężczyzn (23%) i 23 kobiety (77%). U 63% badanych stwierdzono II fototyp skóry, u 27% chorych III fototyp, a 10% osób miała IV fototyp skóry wg Fitzpatricka. Żaden z badanych pacjentów nie przyjmował leków o działaniu fototoksycznym i fotoalergicznym przez ostatnie 2 mies. Do badania kwalifikowano tylko osoby z ujemnymi wynikami badań w kierunku infekcji HCV i HBV oraz z prawidłową aktywnością enzymów wątrobowych i prawidłowym stężeniem bilirubiny w surowicy.

Wrażliwość na promieniowanie UV ustalano, uwzględniając fototyp skóry i wyniki prób świetlnych. Fototyp skóry określano na podstawie klasyfikacji z 1988 r. zaproponowanej przez Fitzpatricka [16]. Ocena typu skóry w tej

skali opiera się na reakcji skóry na pierwszą w okresie letnim 30-minutową ekspozycję na słońce [16].

Próby świetlne wykonywano na skórze dolnej części pleców. Przeprowadzono je za pomocą zestawu do prób świetlnych firmy Cosmedico Medizintechnik, w skład którego wchodzi dwie wymiennie stosowane lampy emitujące odpowiedni zakres promieniowania UV. Parametry techniczne stosowanych do testowania świetlówek były następujące – Philips PL 9W/12 (ang. *broad band UVB* – BB UVB) ze spektrum promieniowania 280–380 nm, Philips PL 9W/01 (ang. *narrow band UVB* – NB UVB) ze spektrum 311 nm.

Urządzenie ma nasadkę zintegrowaną z metalową folią, zawierającą 6 pól testowych, każde o wymiarze 1 × 1 cm. Pierwsze pole jest otwarte, natomiast pozostałe przesłonięte są metalową siatką o zmniejszającej się stopniowo wielkości otworów, odpowiednio ekspozując skórę na 100, 83, 65, 49, 34 i 17% zadanego natężenia promieniowania. Przed wykonaniem próby świetlnej dokonywano pomiaru natężenia światła emitowanego przez lampę za pomocą miernika UVM-7 firmy Cosmedico Medizintechnik.

Dla osób z I i II fototypem skóry (zgodnie z zaleceniami producenta) stosowano mniejsze dawki ekspozycyjne, odpowiednio BB UVB od 0,15 J/cm² w pierwszym polu do 0,025 J/cm² w szóstym polu, a NB UVB od 0,7 J/cm² w pierwszym polu do 0,12 J/cm² w ostatnim polu testowym. Dla III i IV fototypu skóry użyto odpowiednio dawki – BB UVB 0,25–0,043 J/cm², a NB UVB 1,2–0,2 J/cm².

Ocenę prób świetlnych dokonywano po 24, 72 godz. i 7 dniach, a w przypadku dłuższego utrzymywania się odczynów rumieniowych raz w tygodniu, aż do ustąpienia zmian rumieniowych.

Przy określaniu wrażliwości na promieniowanie UVB szerokopasmowe (BB UVB) i UVB wąskopasmowe (NB UVB) brano pod uwagę dwa parametry, tj. minimalną dawkę rumieniową (ang. *minimal erythema dose*

– MED) oraz długość utrzymywania się odczynów rumieniowych. Minimalna dawka rumieniowa to dawka promieniowania UV (wyrażona w J/cm²), powodująca miernie nasilony, dobrze odgraniczony rumień w całym naświetlanym polu po 24 godz.

Celem analizy statystycznej było porównanie wyników parametrów MED BB UVB, MED NB UVB oraz czasu utrzymywania się odczynów rumieniowych >1 MED między chorymi na LR, PWZW i ZK.

W celu weryfikacji postawionych hipotez zastosowano parametryczny test analizy wariancji ANOVA. Do wykazania istotnych statystycznie różnic stosowano testy *post hoc*, z których wybrano test Dunkana, test Fishera (NIR) i test Scheffego. Miarodajnym przy sprawdzaniu hipotez był przyjęty poziom istotności wynoszący p=0,05.

Wyniki

Analiza statystyczna wyników prób świetlnych w grupie chorych na PWZW zarówno dla spektrum BB UVB, jak i NB UVB nie wykazała istotnych różnic między chorymi na PWZW B a PWZW C. W grupie tej nie stwierdzono również istotnych różnic w ocenianych parametrach między osobami z podwyższoną aktywnością enzymów (AspAT, ALAT, GGTP) i bilirubiny a pacjentami z wartościami w normie oraz między osobami leczonymi a nieleczonymi. Przedstawione wyniki badań statystycznych pozwoliły potraktować w dalszych obserwacjach grupę PWZW jako jednorodną (tab. 2.).

Analiza statystyczna parametrów prób świetlnych w grupie osób chorujących na LR nie wykazała istotnych różnic między pacjentami leczonymi a nieleczonymi. Przedstawione wyniki badań statystycznych pozwoliły potraktować w dalszych obserwacjach grupę LR jako jednorodną (tab. 3.).

Tab. 2. Porównanie wyników prób świetlnych w grupie osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby (PWZW)

Rozpoznanie	Średnie wartości				Istotność statystyczna
	MED BB UVB [J/cm ²]	czas utrzymywania się rumienia >1 MED BB UVB [dni]	MED NB UVB [J/cm ²]	czas utrzymywania się rumienia >1 MED NB UVB [dni]	
PWZW typu B	0,150 (SD ±0,05)	14,6 (SD ±9,37)	1,13 (SD ±0,2)	5,83 (SD ±5,2)	NS
PWZW typu C	0,138 (SD ±0,06)	15,25 (SD ±10,2)	0,875 (SD ±0,03)	8,66 (SD ±8,35)	
podwyższone próby wątrobowe	0,144 (SD ±0,07)	14,5 (SD ±10,29)	0,977 (SD ±0,35)	8,1 (SD ±7,72)	NS
parametry w normie	0,129 (SD ±0,04)	16,9 (SD ±9,38)	0,787 (SD ±0,19)	9,12 (SD ±7,47)	
PWZW nieleczeni	0,133 (SD ±0,06)	16,1 (SD ±8,33)	0,890 (SD ±0,29)	8,85 (SD ±6,89)	NS
PWZW leczeni	0,154 (SD ±0,07)	13,1 (SD ±10,8)	0,996 (SD ±0,38)	6,6 (SD ±9,67)	

NS – nieistotne statystycznie

Tab. 3. Porównanie wyników prób świetlnych między pacjentami leczonymi a nieleczonymi w grupie liszaja rumieniowatego (LR)

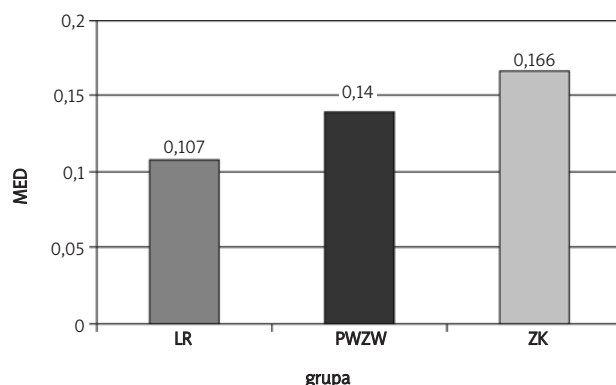
Rozpoznanie	Średnie wartości				Istotność statystyczna
	MED BB UVB [J/cm ²]	czas utrzymywania się rumienia >1 MED BB UVB [dni]	MED NB UVB [J/cm ²]	czas utrzymywania się rumienia >1 MED NB UVB [dni]	
LR nieleczeni	0,108 (SD ±0,02)	17,6 (SD ±8,69)	0,679 (SD ±0,32)	11,06 (SD ±8,34)	NS
LR leczeni	0,106 (SD ±0,03)	17,1 (SD ±5,76)	0,759 (SD ±0,35)	11,53 (SD ±7,52)	

NS – nieistotne statystycznie

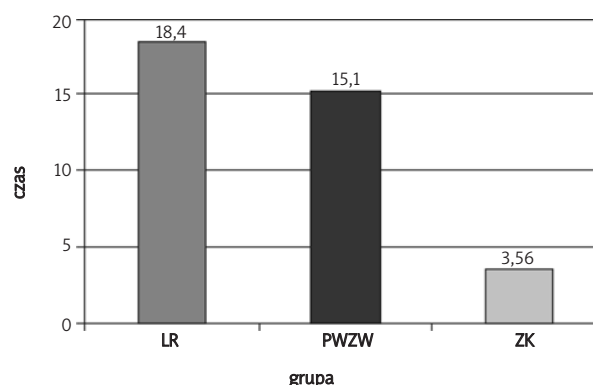
Tab. 4. Porównanie wyników prób świetlnych między badanymi grupami PWZW/LR/ZK

Rozpoznanie	Średnie wartości			
	MED BB UVB [J/cm ²]	czas utrzymywania się rumienia >1 MED BB UVB [dni]	MED NB UVB [J/cm ²]	czas utrzymywania się rumienia >1 MED NB UVB [dni]
PWZW	0,140 (SD ±0,06)	15,1* (SD ±9,96)	0,926 (SD ±0,32)	8,1* (SD ±7,836)
LR	0,107* (SD ±0,03)	18,4* (SD ±7,29)	0,719* (SD ±0,34)	11,3* (SD ±7,81)
ZK	0,166 (SD ±0,07)	3,56 (SD ±2,3)	0,959 (SD ±0,39)	2,2 (SD ±1,77)

*różnica znamionna statystycznie w stosunku do grupy kontrolnej p<0,05



Ryc. 1. Średnia wartość MED dla BB UVB w grupach LR, PWZW i ZK

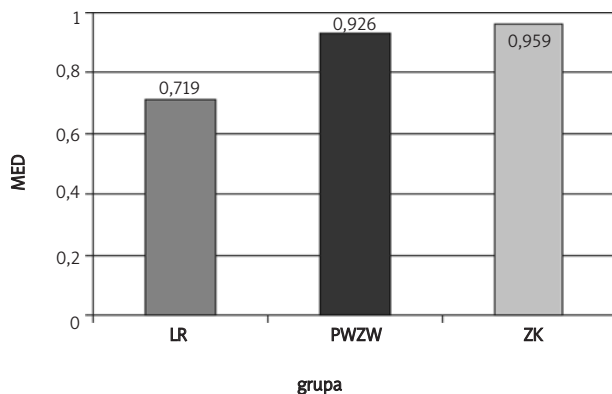


Ryc. 2. Średni czas utrzymywania się odczynów rumieniowych dla BB UVB w grupach LR, PWZW i ZK

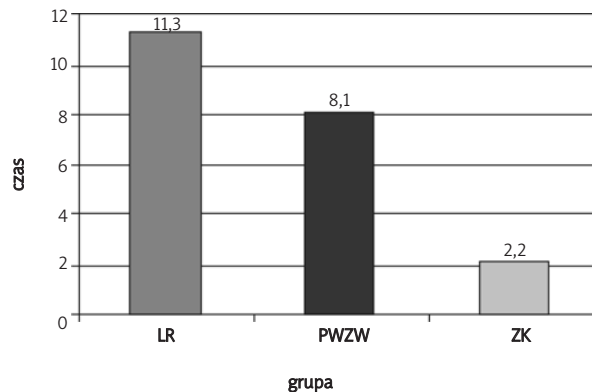
Wyniki badań wrażliwości na promieniowanie BB UVB

Wyniki badań wrażliwości na promieniowanie BB UVB w badanych grupach zaprezentowano w tab. 4. Średnia wartość MED UVB w grupie PWZW wynosiła 0,140 J/cm² (SD ±0,063) i nie różniła się istotnie w stosunku do stwierdzonej u ZK [MED 0,166 J/cm² (SD ±0,07)] czy u osób z LR [MED 0,107 J/cm² (SD ±0,027)]. Różnice istotne statystycznie dotyczące średnich wartości MED BB UVB odnotowano tylko między osobami z grupy LR i ZK (p=0,01) (ryc. 1).

Średni czas utrzymywania się rumienia spowodowanego dawką >1 MED BB UVB w grupie chorych na PWZW wynosił 15,1 dnia (SD ±9,97) i różnił się istotnie statystycznie (p<10⁻⁶) od stwierdzonego w grupie ZK, gdzie wynosił średnio 3,56 dnia (SD ±2,3). W testach statystycznych wykazano również istotną statystycznie różnicę (p<10⁻⁶) między długością utrzymywania się odczynów rumieniowych dla BB UVB w grupie ZK i LR – średni czas w tej grupie wynosił 18,4 dnia (SD ±7,29) (ryc. 2.).



Ryc. 3. Średnia wartość MED dla UVB 311 nm w grupach LR, PWZW i ZK



Ryc. 4. Średni czas utrzymywania się odczynów rumieniowych dla UVB 311 nm w grupach LR, PWZW i ZK

Wyniki badań wrażliwości na promieniowanie NB UVB (311 nm)

Średnia wartość MED UVB 311 nm w grupie PWZW wynosiła 0,926 J/cm² (SD ±0,324) i nie różniła się istotnie w stosunku do stwierdzonej w grupie ZK [0,959 J/cm² (SD ±0,395)] czy u pacjentów z LR [0,719 J/cm² (SD ±0,34)]. Różnice istotne statystycznie odnotowano w wartościach tego parametru tylko między osobami z grupy LR i ZK (p=0,01) (ryc. 3.).

Średni czas utrzymywania się rumienia spowodowanego dawką >1 MED dla UVB 311 nm u osób z PWZW C/B wynosił 8,1 dnia (SD ±7,836) i różnił się istotnie statystycznie (p<10⁻⁶) od stwierdzonego u osób zdrowych (ZK), gdzie wartość tego parametru wynosiła średnio 2,2 dnia (SD ±1,77). Podobne istotne statystycznie różnice (p<10⁻⁶) odnotowano w wartościach tego parametru między osobami z grupy ZK i LR – średni czas utrzymywania się rumienia w tej grupie wynosił 11,3 dnia (SD ±0,34). Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie tego parametru między osobami z zapaleniami wątroby (PWZW) a osobami z liszajem rumieniowatym (LR) (ryc. 4.).

Omówienie wyników

Pozawątrobowe objawy zakażenia wirusem HBV i HCV mogą być u wielu chorych pierwszym i jedynym sygnałem toczącej się infekcji. Ze względu na fakt, że nieleczona PWZW prowadzi często po wielu latach do poważnych następstw, takich jak marskość wątroby i niekiedy pierwotny rak wątroby, pojawienie się objawów pozawątrobowych powinno sugerować konieczność wykonania badań w kierunku infekcji wirusowej. U chorych na PWZW opisywano objawy porfirii skórnej późnej, zapalenia skórno-mięśniowego i liszaja rumieniowatego, a więc dermatoz, w których jednym z ważnych objawów klinicznych jest nadwrażliwość na promieniowanie UV [17–20].

Dotychczas nie opisywano zwiększonej fotowrażliwości na promieniowanie UVB u chorych na PWZW. Przy ocenie wrażliwości na promieniowanie UVB określa się stan-

dardowo MED, czas utrzymywania się odczynów rumieniowych oraz obecność zjawiska fotoprowokacji zmian skórnych w miejscu założenia prób świetlnych.

Średnia wartość MED dla zdrowej populacji polskiej wg badań przeprowadzonych w grupie 295 wolontariuszy przez zespół Narbutt i wsp. wynosiła 0,158 J/cm² [21], była więc bardzo zbliżona do stwierdzonej w badanej przez autorów niniejszej pracy zdrowej grupie kontrolnej. Określenie fotowrażliwości na podstawie oceny wartości MED ma jedynie wartość względną. Wyniki badań dotyczące wartości granicznej MED UVB różnią się znacznie nawet w obrębie tych samych populacji. Co więcej, w wielu dermatozach mimo zwiększonej fotowrażliwości parametr ten pozostaje w granicach normy [17]. Według Wolskiej u osób z porfirią skórą późną wartość MED pozostaje w normie, natomiast u chorujących na liszaj rumieniowaty stwierdza się zmniejszone wartości MED u ok. 50% pacjentów [17]. Podobnie w badaniach Dourmishev i wsp. obniżone wartości MED w stosunku do grupy kontrolnej rozpoznano u chorych z liszajem rumieniowatym i zapaleniem skórno-mięśniowym [18]. Wielu autorów podkreśla jednak brak istotnych różnic między wartościami MED stwierdzonymi u pacjentów z liszajem rumieniowatym a zdrową kontrolą, a także brak wpływu leczenia na wartości parametrów prób świetlnych w tej grupie [22–24].

W badaniu autorów w grupie LR wartość MED była obniżona w stosunku do grupy ZK, natomiast u chorych na PWZW nie stwierdzono istotnych różnic średnich wartości MED w stosunku do grupy ZK.

Zjawisko przedłużonego utrzymywania się rumienia jest przez niektórych autorów oceniane jako parametr dokładniej opisujący fotonadwrażliwość, charakterystyczny zwłaszcza dla chorych na liszaj rumieniowaty [17, 25]. U osób zdrowych rumień wywołany dawką 1 MED utrzymuje się do 48–72 godz., a dawką 2 MED do 4–5 dni i powinien ustąpić do 10 dni od założenia próby świetlnej [17].

W przedstawionym przez autorów badaniu w grupie ZK rumień utrzymywał się średnio 3,56 dnia, natomiast w gru-

pach LR i PWZW zaobserwowano znamienne statystycznie przedłużenie utrzymywania się odczynów rumieniowych.

Wyniki badań statystycznych dotyczące parametrów wrażliwości na NB UVB kształtowały się w grupie chorych na PWZW podobnie jak dla BB UVB. Pozwala to wnioskować, że osoby z PWZW są również nadwrażliwe na ten zakres promieniowania UV. Nie wykazano różnic w ocenianych parametrach fotowrażliwości dla NB UVB i BB UVB między chorymi na PWZW B a PWZW C. Wynika z tego, że typ wirusa powodujący przewlekłe zapalenie nie wpływa na fotowrażliwość. W badaniach nie stwierdzono, aby stan wątroby mierzony parametrami, takimi jak enzymy wątrobowe i bilirubina [26], czy leczenie chorych miały wpływ na oceniane parametry testów świetlnych. Obserwacja ta zgodna jest z niektórymi danymi z piśmiennictwa, w których autorzy podkreślają brak wpływu stanu biochemicznego wątroby na obecność objawów pozawątrobowych [1].

Z drugiej strony, wyniki badań innych autorów wskazują, odmiennie od obserwacji autorów niniejszej pracy, że rybawiryna – lek stosowany w leczeniu chorych na PWZW – zwiększa wrażliwość na promieniowanie słoneczne. Preparat ten może prowokować nadwrażliwą reakcję na ultrafiolet B, a prowadzenie terapii skojarzonej rybawiryną i interferonem zwiększa częstość wystąpienia reakcji skórnych z 10 do 30% w porównaniu z monoterapią samym interferonem [6, 27].

Patomechanizm postulowanej fotonadwrażliwości u chorych na PWZW pozostaje niejasny. W przebiegu zakażenia HBV i HCV dochodzi do wytwarzania, najczęściej w niskich mianach, wielu grup przeciwciał, m.in. przeciwdrobnoustrojowych, czynnika reumatoidalnego, antykardiolipinowych, przeciwtarczycowych, przeciwmikrosomalnych [4, 8, 9, 14, 15, 28]. Wiele występujących w przebiegu PWZW manifestacji pozawątrobowych może przypominać objawy chorób tkanki łącznej, w szczególności liszaja rumieniowatego [8, 9, 15, 28–30]. Przewlekła infekcja HCV może również być związana z pojawieniem się w surowicy przeciwciał anty-Ro i anty-La. Przeciwciała te, w przebiegu liszaja rumieniowatego, zwłaszcza postaci podostrej skórnej, wg wielu autorów korelują z fotonadwrażliwością [19, 20]. Według niektórych autorów częstość występowania przeciwciał anty-Ro u osób z HCV mieści się w granicach 1,2–29%, a anty-La 4–22% [15]. Nie stwierdzono jednak znaczących różnic dotyczących rodzaju objawów pozawątrobowych u chorych z obecnością lub nie tych przeciwciał w przebiegu PWZW. Autorzy podkreślają, że mimo częstej obecności anty-Ro/anty-La u chorych na PWZW nie odnotowuje się w tej grupie częstych objawów zespołu suchości. Uważają oni, że obecność przeciwciał anty-Ro nie wiąże się z obecnością objawów reumatycznych w przebiegu PWZW [15]. Najprawdopodobniej stres oksydacyjny spowodowany przewlekłym stanem zapalnym indukuje ekspresję proteiny Ro na błonie komórkowej, a przewlekła stymulacja układu immunologicznego prowadzi do produkcji przeciwciał [31]. Obec-

ność przeciwciał Ro i La wykazano również w innych infekcjach wirusowych. Stwierdzono je łącznie z występowaniem przeciwciał antyenterowirusowych, również w zdrowej populacji, a także u osób z SLE po szczepieniu przeciwko grypie [15]. Obecność przeciwciał anty-Ro/anty-La oraz ich stężenie w surowicy nie korelowały u chorych na PWZW ze zmianami parametrów laboratoryjnych oceniających funkcję wątroby [1, 15].

Wyniki badań fotowrażliwości u chorych na PWZW wymagają potwierdzenia z udziałem większej liczby badanych, z uwzględnieniem wielu parametrów, takich jak profil immunologiczny. Badania są kontynuowane.

Wnioski

Dotychczas nie opisywano zwiększonej wrażliwości skóry na promieniowanie UVB chorych na PWZW. U osób tych stwierdzono przedłużony czas utrzymywania się zmian rumieniowych po prowokacji skóry widmem promieniowania BB UVB i NB UVB w stosunku do zdrowej grupy kontrolnej. Dodatkowo czas utrzymywania się odczynów rumieniowych po prowokacji BB UVB i NB UVB w grupie chorych na PWZW był zbliżony do stwierdzonego w grupie chorych z liszajem rumieniowatym – dermatozą zaliczaną do kręgu fotodermatoz. Wstępne wyniki badań sugerują, że u chorych na PWZW celowe jest wykonywanie badań w kierunku nadwrażliwości skóry na promieniowanie UVB, gdyż nadwrażliwość na ten typ promieniowania może być jednym z pozawątrobowych objawów infekcji wirusowej. Wyniki badań mogą mieć znaczenie w planowaniu leczenia świądu, niekiedy występującego w przewlekłej infekcji HBV i HCV [5]. Fototerapia promieniowaniem UVB zarówno szerokopasmowym, jak i wąskopasmowym stosowana w wielu przypadkach jako objawowe leczenie świądu [32] nie powinna być standardowo zalecana wszystkim chorym na PWZW.

Piśmiennictwo

1. Dudek A, Tłustowicz M, Dudziak M. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby jako przyczyna zapaleń stawów. *Reumatologia* 2006; 44: 7-12.
2. Cianciara J, Jabłońska J. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C – diagnostyka, obraz kliniczny i leczenie. *Med Dopl* 2006; 15/2: 28-34.
3. Cieśla A, Mach T. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby – aktualne wyzwania epidemiologiczne, kliniczne i terapeutyczne. *Przegl Gastroenterol* 2007; 2: 69-73.
4. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestation of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 65-73.
5. Soyul S, Gül U, Kiliç A. Cutaneous manifestations in patients positive for anti-hepatitis C virus antibodies. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 49-53.
6. Chung CM, Nunle JR. Overview of Hepatitis C and skin. *Dermatol Nurs* 2006; 18: 425-30.
7. Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 39-42.

8. Maya R, Gershwin E, Shoenfeld E. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 85-102.
9. Lormeau CH, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infections. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 633-8.
10. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, et al.; for the Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV infection. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 2-17.
11. Craxi A, Laffi G, Zignego AL. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systematic disease. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 85-95.
12. Hadziyannis SJ. Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (12 Suppl): 63S-74S.
13. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2005; 25 (Suppl): 74-80.
14. Jabłońska J, Ząbek J. Zaburzenia immunologiczne w grupie chorych zakażonych HCV z artralgią. *Reumatologia* 2007; 45: 315-20.
15. Wu CS, Hu CY, Hsu PN. Anti-SS B/La antibody is negatively associated with HLA-DR2 in chronic hepatitis C infection. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 365-8.
16. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869-71.
17. Wolska H. Diagnostyka nadwrażliwości na światło słoneczne. *Medipress Dermatologia* 1999; 4: 12-8.
18. Dourmishev L, Meffert H, Piazena H. Dermatomyositis: comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 230-4.
19. Werth VP, Bashir M, Zhang W. Photosensitivity in rheumatic diseases. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 57-63.
20. Scheinfeld N, Deleo VA. Photosensitivity in lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 272-9.
21. Narbutt J, Sysa-Jędrzejowska A, Śmigiełski J i wsp. Określenie minimalnej dawki rumieniowej (MED) dla szerokiego pasma UVB w populacji polskiej. *Dermatol Klin* 2007; 9: 11-4.
22. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, et al. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol* 2003; 149: 131-7.
23. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, et al. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 86-95.
24. Lokitz M, Billet S, Patel P, et al. Failure of physiologic doses of pure UVA or UVB to induce lesions in photosensitive cutaneous lupus erythematosus: implications for phototesting. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 290-6.
25. Woźniacka A, Lesiak A, Sysa-Jędrzejowska A. Ocena wrażliwości na promieniowanie ultrafioletowe i działania fotoprotekcyjnego preparatów przeciwmalarycznych u chorych na toczeń rumieniowaty. *Przegl Dermatol* 2004; 91: 385-91.
26. Wojaś-Pelc A, Bergier L, Bogdaszewska-Czabanowska J. Stężenie kwasu cholowego w surowicy krwi jako parametr oceniający stan wątroby w przebiegu twardziny uogólnionej. *Przegl Dermatol* 1991; 1: 1-4.
27. Hashimoto Y, Kanto H, Itoh M. Adverse skin reactions due to pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin combination therapy in patient with chronic hepatitis C virus. *J Dermatol* 2007; 34: 577-82.
28. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2801-6.
29. Ramos-Casals M. Viruses and lupus: the viral hypothesis. *Lupus* 2008; 17: 163-5.
30. Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE, et al. Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2006; 252-6.
31. Saegusa J, Kawano S, Koshiba M, et al. Oxidative stress mediates cell surface expression of SS-A/Ro antigen on keratinocytes. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 1006-16.
32. Wolska H. Fototerapia (UV) w dermatologii. Czelej, Lublin 2006.