

Pozawątrobowe objawy zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C

Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection

Joanna Jabłońska¹, Jakub Ząbek², Kazimierz Madaliński³, Paulina Godzik³

¹Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Kliniki dr hab. med. Alicja Wiercińska-Drapała

²Zakład Mikrobiologii i Serologii Instytutu Reumatologii, kierownik Zakładu dr hab. biol. Jakub Ząbek

³Pracownia Immunopatologii Zakażeń Hepatotropowych Zakładu Wirusologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – PZH, kierownik Zakładu dr hab. Bogumiła Litwińska

Słowa kluczowe: HCV, objawy pozawątrobowe, artropatia, krioglobulinemia, leczenie.

Key words: HCV, extrahepatic manifestations, arthropathy, cryoglobulinaemia, treatment.

Streszczenie

Wirus HCV powoduje występowanie bardzo różnorodnych objawów i zmian narządowych pozawątrobowych. Należą do nich m.in.: krioglobulinemia, choroby nerek, szczególnie błoniasto-rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych (MPGN), artropatia, zespół suchości błon śluzowych, występowanie autoprzeciwciał i objawy neurologiczne. Nie ma jednoznacznie ustalonych strategii leczenia pozawątrobowych zmian narządowych w przebiegu zakażenia HCV – postępowanie powinno być indywidualne. Pierwszoplanowo przeprowadza się leczenie przeciwwirusowe, jeżeli nie ma przeciwwskazań. Dostępne obecnie leczenie oparte jest na interferonie i ribawirynie, wykazujących działanie przeciwwirusowe. Należy pamiętać, że interferon pobudza i modyfikuje działanie układu immunologicznego oraz może zaostrzyć procesy autoimmunizacyjne.

Summary

Hepatitis C virus (HCV) infection causes the appearance of various extrahepatic manifestations. These include cryoglobulinaemia, kidney diseases, arthropathy, 'sicca syndrome', neurological signs and appearance of autoantibodies, as described in this article. There are no defined strategies of treatment for these manifestations – the therapy should be individualized. The first line consists of antiviral treatment, if it is not contraindicated. Antiviral therapy is based on the use of interferon and ribavirin. However, we should remember that interferon stimulates and modifies the functions of the immune system and may exacerbate the autoimmune phenomena.

Wstęp

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) poza chorobą wątroby może wywoływać zmiany patologiczne dotyczące innych układów i narządów. Krioglobulinemia, błoniasto-rozplemowe (MPGN) i błoniaste (MGN) zapalenie kłębuszków nerkowych oraz zapalenie naczyń to schorzenia,

których związek z zakażeniem HCV został potwierdzony [1]. Inne stany związane z zakażeniem HCV to: limfocytarne zapalenie ślinianek, limfoproliferacja i chłoniaki z limfocytów B, zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych, polineuropatia obwodowa, choroba Hashimoto i cukrzyca typu 2 [2]. W niniejszej pracy omówiono wybrane pozawątrobowe objawy i zmiany narządowe towarzyszące zakażeniu HCV.

Adres do korespondencji:

dr med. Joanna Jabłońska, Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa, tel. +48 22 335 53 40, faks +48 22 631 05 35, e-mail: joannaj108@hotmail.com

Krioglobulinemia

U chorych z objawową mieszaną krioglobulinemią w niemal 100% przypadków stwierdza się markery zakażenia HCV. U ok. 20–40% osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C [1, 2] odnotowuje się obecność krioglobulin we krwi, choć tylko u ok. 5% rozwijają się objawy kliniczne [3]. We własnych niepublikowanych badaniach obecność krioglobulin wykryto u 38% pacjentów zakażonych HCV. Objawy krioglobulinemii są wywołane przez proces zapalny dotyczący drobnych naczyń.

W najczęściej występującej formie choroby stwierdza się nacieki z mononuklearów wokół naczyń – drobnych żyłek i tętniczek, bez martwicy ich ściany. Przebieg choroby jest przewlekły. U pacjentów występuje tzw. triada Meltzera: bóle stawów, plamica i osłabienie, którym niekiedy towarzyszy polineuropatia obwodowa lub zapalenie kłębuszków nerkowych, często z zespołem nerczycowym [4]. Charakterystyczne zmiany skórne są wywołane przez leukocytoklastyczne zapalenie naczyń spowodowane odkładaniem się krioglobulin w skórze. Najczęściej występują na podudziach i mają postać nieco wygórowanych zmian plamiczych koloru wiśniowego. Zmiany te utrzymują się od kilku do kilkunastu dni, po okresach zaostrzeń pozostają brunatne plamiste przebarwienia [5].

Jeżeli zapalenie dotyczy tętniczek średniego kalibru, z martwicą ściany, naciekami z komórek jedno- oraz wielojądrowych – to obraz kliniczny jest podobny do guzkowego zapalenia tętnic (*polyarteritis nodosa* – PAN). Choroba ma nagły, ostry początek, chory najczęściej jest w ciężkim stanie. Może wystąpić ciężka wieloogniskowa, ruchowo-czuciowa mono- lub polineuropatia, ostra niewydolność nerek, ciężkie nadciśnienie tętnicze, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz objawy z przewodu pokarmowego [6].

W krioglobulinemii typu II stwierdza się mono- lub oligoklonalny rozrost klonów limfocytów B produkujących czynnik reumatoidalny o określonym idiotypie [7], jest to więc choroba z grupy limfoproliferacyjnych. U chorych z krioglobulinemią typu II najczęściej rozwijają się chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B [7, 8].

Choroby nerek w zakażeniu HCV

Typowa dla zakażenia HCV nefropatia to błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębuszków nerkowych (MPGN), w 70–90% związane z krioglobulinemią. We własnych niepublikowanych badaniach stwierdzono występowanie zapalenia kłębuszków nerkowych u 5% badanych osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Najczęściej występują objawy zespołu nerczycowego. W badaniach serologicznych stwierdza

się obniżony poziom dopełniacza, występowanie czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF) i krążących kompleksów immunologicznych. Choroba nerek częściej rozwija się u mężczyzn, co najmniej 10 lat po zakażeniu HCV [9].

W przebiegu zakażenia HCV może rozwinąć się także błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych (MGN), nefropatia IgA, stwardnienie kłębuszków nerkowych. Potwierdzenie przyczynowego związku choroby nerek z zakażeniem HCV nie zawsze jest łatwe, silnym argumentem jest wykrycie antygenów HCV w kompleksach immunologicznych w preparacie biopsji nerki. Od 10 do 15% pacjentów zakażonych HCV z chorobą nerek osiąga samostnie remisję. U ok. 15% chorych dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. W 1/3 przypadków postęp choroby nerek jest powolny. U 20% chorych choroba występuje w postaci rzutów ciężkiego zespołu nerczycowego [10, 11].

Artropatia

Bóle stawów to dolegliwość stosunkowo często występująca u osób zakażonych HCV [12]. We własnych niepublikowanych badaniach artralgię stwierdzono u 11% pacjentów zakażonych HCV. Najczęściej bólom stawów nie towarzyszą zmiany w obrazie RTG, nie stwierdza się obrzęku, zniekształceń i zmniejszenia zakresu ruchu w stawie. Niekiedy występuje zapalenie ścięgien i łagodne zapalenie błony maziowej stawów. Typowe dla zakażenia HCV jest zapalenie pojedynczych, średnich i dużych stawów, o przebiegu przerywanym [13, 14]. U takich chorych często występuje krioglobulinemia. Niekiedy może wystąpić choroba podobna do reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) – zapalenie wielostawowe.

Różnicowanie pomiędzy RZS a artropatią wywołaną zakażeniem HCV często jest trudne. Czynnik reumatoidalny to w takich przypadkach marker mało miarodajny. We własnych niepublikowanych badaniach RF IgM wykrywano u 30–60% pacjentów zakażonych HCV, w zależności od użytej metody. Immunoglobuliny M w krioglobulinach zwykle mają aktywność RF, a w grupie chorych zakażonych HCV RF występuje częściej niż w pozostałej populacji. Obecność guzków reumatoidalnych, nadżerki powierzchni stawowych oraz obecność przeciwciał przeciwko filagrynie – anty-CCP (*anti-cyclic citrullinate peptide*) w surowicy chorych przemawiają za rozpoznaniem RZS, któremu wtórnie może towarzyszyć zakażenie HCV. Obecność krioglobulinemii i *vasculitis* to argumenty, które sugerują, że zapalenie stawów jest przyczynowo związane z zakażeniem HCV [14].

Zespół suchości błon śluzowych

Limfocytarne zapalenie ślinianek z towarzyszącym zespołem suchości błon śluzowych jamy ustnej to zjawisko częściej występujące w grupie osób zakażonych HCV niż w pozostałej populacji [15]. Zespół suchości błon śluzowych jamy ustnej występuje u 15–50% pacjentów zakażonych HCV [16]. W pierwotnym zespole Sjögrena przeciwciała anty-HCV stwierdzano u 2–26% chorych [17]. We własnych badaniach zespół suchości błon śluzowych jamy ustnej stwierdzono u 5% chorych zakażonych HCV. W przeciwieństwie do zespołu Sjögrena, w tej grupie chorych nie występują autoprzeciwciała ANA (*antinuclear antibodies*), SSA/Ro ani przeciwciała przeciwko fodrynie. Zazwyczaj u chorych zakażonych HCV nie występuje wysychanie spojówek.

Autoimmunizacja

W zakażeniu HCV obserwowano częste występowanie autoprzeciwciał, zwłaszcza u kobiet i w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Przeciwciała nieswoiste narządowo, przeciwjądrowe (ANA) i przeciwko mięśniom gładkim (SMA – *anti smooth muscles antibodies*) występują u ok. 30% pacjentów, zwykle w niskim mianie i ich obecność nie ma znaczenia klinicznego. Przeciwciała przeciwko mikrosomom wątroby i nerki (anty-LKM) występują w ok. 5% przypadków. Często występują czynniki reumatoidalne (30–70%). Szczególnie często podczas leczenia interferonem stwierdza się występowanie autoprzeciwciał przeciwtrazycycowych [18]. We własnych niepublikowanych badaniach wykryto ANA w istotnym mianie ($> 1 : 160$) u ok. 2% pacjentów, SMA u 3% pacjentów, a anty-LKM u niespełna 1% pacjentów.

Objawy neurologiczne

Neurologiczne objawy zakażenia HCV mogą być związane z krioglobulinemią i zapaleniem naczyń. Wyróżnia się tu: porażenia nerwów czaszkowych, polineuropatię obwodową i udary. U chorych zakażonych HCV stwierdza się także związane z infekcją zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie zaburzenia nastroju i zaburzenia funkcji poznawczych [19]. Udowodniono replikację HCV w OUN [20]. We własnych badaniach polineuropatię obwodową czuciowo-ruchową wykryto u 2,4% badanych osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Leczenie

Krioglobulinemia i stany z nią związane

Leczenie pozawątrobowych zmian narządowych w przebiegu zakażenia HCV to przede wszystkim leczenie

nie przeciwwirusowe, czyli stosowanie pegylowanego interferonu i rybawiryny. Rybawiryna jest jednak przeciwwskazana w niewydolności nerek, przy klirensie kreatyniny poniżej 50 ml. Celowe może być monitorowanie stężenia leku we krwi. Zalecany poziom terapeutyczny rybawiryny wynosi 15 $\mu\text{mol/l}$, co można osiągnąć, stosując dawki 200–800 mg/dobę [21].

Inne możliwości leczenia to hamowanie produkcji patologicznych immunoglobulin. Można stosować glikokortykosteroidy, jednak raczej przejściowo i w małych dawkach (z wyjątkiem ciężkiej polineuropatii i nefropatii) [22]. W zagrażających życiu ostrych stanach bywają stosowane cyklofosfamid i azatiopryna. Plazmafereza także może ułatwić leczenie chorych [23]. Nowym obiecującym lekiem pomocnym w terapii krioglobulinemii jest rituksymab, monoklonalne chimeryczne przeciwciało przeciwko CD20 – receptorowi swoistemu dla limfocytów B. Rekomendowana jest dawka 375 mg/m² p.c. podawana co tydzień przez 4 tyg., ale niektórzy badacze sugerują dawkowanie 100 mg/m² p.c. – w podobnym schemacie [24].

Inna propozycja leczenia, propagowana zwłaszcza przez włoskich badaczy, to stosowanie diety niskoantygenuowej [25]. Jej teoretyczne uzasadnienie to ograniczenie podaży makrocząsteczek stymulujących powstawanie kompleksów immunologicznych. Dieta powinna być stosowana rygorystycznie, początkowo przez miesiąc, a następnie przez 10–15 dni każdego miesiąca. Z diety wykluczone są wszystkie produkty inne niż:

- ryż i zbożowe produkty bezglutenowe,
- cukier,
- oliwa,
- mięso indyka, królika i jagnięcia,
- zielone warzywa i ziemniaki,
- jabłka i gruszki.

Zespół suchości błon śluzowych

Leczenie jest trudne. Leczenie immunosupresyjne zazwyczaj nie przynosi skutku. Można stosować pilokarpinę (w dawce 3 × 5 mg) i 2-procentowy roztwór pilokarpiny do płukania jamy ustnej. Obiecującym lekiem jest Cevimeline – analog acetylocholino, agonista receptora muskarynowego. Brak jest danych na temat skuteczności leczenia przeciwwirusowego. Warto podkreślić, że podczas leczenia rybawiryną mogą pogłębić się zmiany na błonach śluzowych.

Zapalenie stawów

Brak jest standardów leczenia w przypadkach zapalenia stawów związanych z zakażeniem HCV. Warto podjąć próbę leczenia przeciwwirusowego, mając świadomość, że zastosowanie interferonu może zaostrzyć

dolegliwości, ale zdarza się także poprawa, nawet u osób bez trwałego efektu leczenia (*sustained viral response* – SVR) [24]. Można także stosować NLPZ (nie-steroidowe leki przeciwzapalne), glikokortykosteroidy, chlorochinę, sulfasalazynę. Lepszą odpowiedź na takie leczenie można uzyskać u osób z *oligoarthritis* [26]. Metotreksat nie jest zalecany u pacjentów z chorobą wątroby, a takich jest większość wśród zakażonych HCV. Jeżeli w biopsji wątroby nie stwierdza się występowania włóknienia, można rozważyć leczenie metotreksatem.

Choroby neurologiczne

Leczenie interferonem zwykle nie przynosi poprawy w objawach polineuropatii obwodowej, zwłaszcza związanej z krioglobulinemią. Może także dojść do zaostrzenia jej objawów podczas terapii przeciwwirusowej. Brak jest danych na temat wpływu leczenia na zmiany poznawcze i obniżenie nastroju w zakażeniach HCV.

Piśmiennictwo

- Misiani R, Bellevita P, Fenili D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 573-577.
- Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, et al. For the Italian Association of the Study of Liver (AISF) 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.
- Dore MP, Fattovich G, Sepulveda AR, et al. Cryoglobulinemia Related to Hepatitis C Virus Infection. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 897-907.
- Tedeschi A, Baraté C, Minola E, et al. Cryoglobulinemia. *Blood Rev* 2007; 21: 183-200.
- Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004; 40: 341-352.
- Cacoub P, Maisonobe T, Thibault V, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol* 2001; 28: 109-118.
- Landau D-A, Saadoun D, Calabrese LH, et al. The pathophysiology of HCV induced B-cell clonal disorders. *Autoimmunity Rev* 2007; 6: 581-587.
- Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; 127: 423-428.
- Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999; 106: 347-354.
- Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008; 49: 613-624.
- Coccoli P, Esposito P, Cianciaruso B, et al. Hepatitis C and kidney disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (Suppl.1): 83-85.
- Barkhuizen A, Rosen HR, Wolf S, et al. Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: A report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1355-1360.
- Buskila D. Hepatitis C-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 295-299.
- Mariette X. Hepatitis C virus, artheritides, and arthromyalgia (Editorial). *Joint Bone Spine* 2003; 70: 246-247.
- Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Zerón MP, et al. Viral etiopathogenesis of Sjögren's syndrome: role of the hepatitis C virus. *Autoimmunity Reviews* 2002; 1: 238-243.
- Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, et al. Is hepatitis C virus a sialotropic virus? *Am J Pathol* 2001; 159: 1593-1594.
- Madaliński K, Godzik P, Zimmermann-Górska I, et al. Anty-HCV oraz HCV-RNA u chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena. *Przegl Epidemiol* 2009; 63: 299-304.
- Huang MJ, Wu SS, Liaw YF. Thyroid abnormalities in patients with chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1994; 20: 1651-1652.
- Forton DM, Allsop JM, Main J, et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358: 38-39.
- Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, et al. Search of hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: Evidence of replication. *J Virol*, 2002; 76: 600-608.
- Joshi S, Kuczynski M, Heathcote EJ. Symptomatic and virological response to antiviral therapy in hepatitis C associated with extrahepatic complications of cryoglobulinemia. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2410-2417.
- Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, et al. Impact of treatment on extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis. *J Hepatol* 2002; 36: 812-818.
- Guillevin L, Pagnoux C. Indication for plasma exchange for systemic necrotizing vasculidities. *Transfus Apher Sci* 2007; 36: 179-185.
- Visentini M, Granata M, Veneziano ML, et al. Efficacy of low-dose rituximab for mixed cryoglobulinemia. *Clinical Immunology* 2007; 125: 30-33.
- Ferri G, Clodoveo I, Pietrogrande P, et al. Low-antigen-content diet in the treatment of patients with mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 1989; 87: 519-524.