

*Janusz Cianciara, Joanna Jabłońska, *Andrzej Horban,
**Bożena Walewska-Zielecka*

OGNISSKO OSTREGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C – PRZEBIEG KLINICZNY, OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY I SKUTECZNOŚĆ TERAPII

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Instytutu Chorób
Zakaźnych i Pasożytniczych AM w Warszawie

Kierownik: Janusz Cianciara

*Oddział I Wojew. Szpitala Zakaźnego w Warszawie

Ordynator: Andrzej Horban

**Zakład Immunopatologii Państwowego Zakładu Higieny

Kierownik: Kazimierz Madaliński

*Słowa kluczowe: ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C, leczenie, pegylowany IFN
alfa- 2b, skuteczność*

Key words: acute hepatitis C, treatment, pegylated interferon alfa -2b, effectiveness

*Opisano ognisko zakażenia HCV u pacjentów otrzymujących „tera-
pię chelatującą” w postaci wlewów dożylnych, w ośrodku medycyny nie-
konwencjonalnej.*

*Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C (wzw C) zostało dobrze
udokumentowane u 15 osób. Omówiono kryteria rozpoznania ostrej fazy
zakażenia HCV, wyniki biopsji wątroby wykonanej u 7 chorych i prze-
bieg kliniczny. U 8 chorych stosowano terapię pegylowanym IFN alfa-
2b i rybawiryną. Przedstawiono skuteczność i tolerancję tej formy tera-
pii oraz zejście ostrego wzw C.*

WSTĘP

Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C (wzw C), zwłaszcza o przebiegu bezobjawowym, jest rozpoznawane bardzo rzadko i zwykle przypadkowo. U wielu chorych nie można ustalić momentu i źródła zakażenia. Nierozpoznawanie większości zakażeń w fazie ostrej powoduje, że przewlekłe zapalenie wątroby nie jest kontrolowane i leczone, a choroba ujawnia się często dopiero w fazie marskości wątroby.

Po ostrym wzw C w większości przypadków dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby (pzw). W przypadkach bezobjawowych, a taka jest większość, po 20-30 latach od zakażenia często stwierdza się zaawansowane włóknienie, z marskością wątroby włącznie. W związku z tym już od wczesnych lat 90. podejmowane były próby leczenia

ostrego zapalenia wątroby typu C (1,2). W kolejnych latach zgromadzono dalsze dowody celowości takiego postępowania. Aktualnie stosuje się interferony klasyczne i pegylowane w monoterapii lub z rybawiryną (3-5).

W niniejszej pracy opisujemy ognisko zakażeń HCV w ośrodku medycyny niekonwencjonalnej, które dotyczyło osób leczonych „terapią chelatującą”, preparatami podawanymi dożylnie, w kroplówce. Mieliśmy wyjątkową możliwość prospektywnego obserwowania chorych z ostrym wzw C, u większości o przebiegu bezobjawowym, zakażonych tą samą drogą i w tym samym czasie. Poniżej przedstawiamy przebieg ostrej fazy zakażenia, obraz kliniczny i biochemiczny, wyniki badań histopatologicznych wątroby oraz skuteczność i bezpieczeństwo terapii pegylowanym IFN alfa 2b, w tych przypadkach.

PACJENCI I METODY BADANIA

We wrześniu 2003 roku w Klinice hospitalizowano chorego J.S. z ostrym wzw C. Choroba przebiegała z podwyższonym poziomem bilirubiny (400 $\mu\text{mol/l}$) i maksymalną aktywnością ALT 1324 IU/L. W lipcu-sierpniu 2003 r. pacjent otrzymywał „terapię chelatującą” w postaci wlewów dożylnych, w ośrodku medycyny niekonwencjonalnej. Przed terapią aktywność ALT była prawidłowa, nie stwierdzano przeciwciał anti-HCV.

Badaniami diagnostycznymi w kierunku zakażenia HCV objęto wszystkie osoby, które w okresie lipiec-sierpień 2003 r. były leczone w wymienionym ośrodku. W Klinice hospitalizowano 15 pacjentów z ostrym wzw C, z tego ogniska. W grupie tej są 3 kobiety i 12 mężczyzn, w wieku 48-72 lata, średnia wieku 61 lat. Aktualnie osoby te pozostają pod opieką Przychodni przy Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie.

Chorzy byli poddawani „terapii chelatującej „w związku z rozpoznaniem: stabilnej choroby wieńcowej, zarostowego zapalenia naczyń i nadciśnienia tętniczego. Otrzymali od kilku do kilkunastu zabiegów. Autorzy pracy nie mogli uzyskać informacji co wchodziło w skład kroplówek.

U wszystkich 15 chorych stwierdzono obecność RNA HCV w surowicy (amplicor HCV, Roche) i genotyp 1b (HCV-Genotyp Assay, Lipa Versant). W 12 przypadkach stwierdzono serokonwersję do anti-HCV. U 3 chorych przeciwciała anti-HCV (testem Ortho-Clinical Diagnostics) były wykrywane od początku obserwacji (we wszystkich tych przypadkach był to 6-8 tydzień ostrej fazy choroby). U 6 osób wartości aktywności ALT przed „terapią” były prawidłowe. W pozostałych przypadkach nie dysponowaliśmy takimi badaniami.

Badania w kierunku obecności HBsAg i anti-HAV IgM były u wszystkich negatywne. W żadnym przypadku nie stwierdzono występowania autoprzeciwciał (ANA, SMA, MIT, anti-LKM1) w mianie sugerującym chorobę autoimmunologiczną. W czasie ponad rocznej obserwacji wykonywano u wszystkich badania biochemiczne wykładników funkcji wątroby. Żaden z chorych nie nadużywał alkoholu. Ze względu na towarzyszące choroby większość pacjentów przyjmowała przewlekle takie leki jak: amlozek, enarenal, tertensiv, metoprolol, acard i inne. W żadnym przypadku nie stwierdziliśmy wyraźnego związku zapalenia wątroby z przyjmowanymi lekami.

W 5 przypadkach wykonano biopsję diagnostyczną wątroby w ostrym okresie choroby. U jednego chorego (AB, tabela I) badanie to wykonano po około roku od ustalenia rozpoznania ostrego wzw C. Rozpoznanie histopatologiczne oparto na podstawie badania seryjnych skrawków parafinowych barwionych w sposób rutynowy hematoksyliną i eozyną.

Włókna tkanki łącznej barwiono metodą chromotrop 2R-błękit aniliny, zaś włókna siateczki srebrzono według metody Gomori'ego.

Dziesięciu chorych leczono stosując PegIntron w dawce 1,5 mcg/kg mc i rybawirynę w dawce 1000-1200 mg/dobę, przez 12 tygodni. W każdym przypadku pacjenci wyrazili zgodę na leczenie, po uzyskaniu informacji o możliwych objawach ubocznych terapii. U chorych ze stabilną chorobą wieńcową uzyskano zgodę kardiologa na terapię. Terapię przeciwwirusową rozpoczynano: u 1 chorego po 6 tyg., u 3 – po 8 tyg., w 3 przypadkach po 12 tyg., w 1 po 20 tyg. i u 2 chorych po 24 tyg. (tabela I). U pięciu chorych terapii nie stosowano ze względu na przeciwwskazania kardiologiczne.

WYNIKI

U 9 chorych przebieg ostrego wzv C był bezobjawowy (bez żółtaczki). Nieznacznie podwyższone wartości poziomu bilirubiny od 18 do 33 $\mu\text{mol/l}$ nie pozwalały na stwierdzenie żółtaczki w badaniu przedmiotowym.

W 11 przypadkach aktywność ALT była wyraźnie podwyższona (maksymalne wartości 485-2233 IU/l). U 4 chorych najwyższa wartość ALT zawierała się w granicach (121-186 IU/l).

We wszystkich przypadkach stwierdzono miernie lub znacznie podwyższoną aktywność GGT. U 8 chorych przekraczała ona 400 IU/l.

Wyniki badań biochemicznych i histopatologicznych oraz ocenę skuteczności terapii przedstawiono w tabeli I.

U 6 chorych wykonano biopsję wątroby. W czterech przypadkach rozpoznano ostre zapalenie wątroby (o umiarkowanej aktywności – chorzy TO i EG i miernej aktywności – chorzy KM i AG). U 2 chorych charakter zmian martwiczo zapalnych nie był jednoznaczny (u chorego JSk – do różnicowania z niealkoholowym tłuszczeniowym zapaleniem wątroby, w drugim przypadku, pacjent AB – do rozważenia zaostrzenie przewlekłego zapalenia wątroby). U 6 chorych stwierdzono zwyrodnienie balonowate hepatocytów wokół żył środkowych, zwyrodnienie tłuszczowe hepatocytów o tej samej lokalizacji (z wyraźnym zwyrodnieniem piankowatym części komórek wątroby). W trzech przypadkach stwierdzono obecność ciałek Mallory'ego w cytoplazmie pojedynczych hepatocytów. Martwica hepatocytów wokół żył środkowych była o minimalnym nasileniu, odczyn zapalny z komórek jednojądrowych o miernym lub umiarkowanym nasileniu. Widoczne były także skupienia makrofagów wokół żył środkowych, nieliczne w strefie pośredniej zrazików oraz w niektórych przestrzeniach wrotnych. Ilość ciałek kwasochłonnych wahała się od pojedynczych do nielicznych. W przestrzeniach wrotnych z miernym lub umiarkowanym nasileniem zapalnym widoczne były nieliczne ogniska martwicy kęsowej.

W 6 przypadkach stwierdzono trwałą wirusologiczną odpowiedź na terapię (SVR). Towarzyszyła jej normalizacja aktywności ALT. U 4 chorych po 12 tygodniach leczenia nadal utrzymywała się wiremia HCV i podwyższona miernie aktywność ALT. Leczenia w tych przypadkach nie kontynuowano. Wśród 5 chorych, których nie leczono, zjawisko samoistnego zaniku RNA HCV i normalizację ALT stwierdzono w 2 przypadkach. W żadnym przypadku nie obserwowano w czasie leczenia objawów, które stanowiłyby wskazania do przerwania terapii. W tabeli II przedstawiono wyniki terapii w zależności od przebiegu ostrej fazy choroby: z żółtaczką i bez.

Tabela I. Wyniki badań biochemicznych, histopatologicznych oraz terapia i jej skuteczność (SVR)

Table I. Results of biochemical tests, histology and effectiveness of the therapy (SVR)

Inicjały	Płeć/ wiek	Bilirub* μmol/l	ALT* IU/l	GGT* IU/l	Terapia	Początek terapii**	SVR	Hist – pat.***
WR	M / 61	17	157	112	tak	24 tyg	+	
TO	K / 55	9	121	90	tak	12 tyg	-	mild AVH
LM	M / 55	13	485	571	tak	20 tyg	+	
WD	M / 65	18	1500	518	tak	24 tyg	-	
EG	K / 48	19	1508	507	tak	8 tyg	+	mild AVH
AB	M / 58	20	186	88	tak	8 tyg	-	AVH → CVH
ZK	K / 66	25	162	188	nie	-	-	
JSi	M / 61	31	1314	607	tak	8 tyg	+	
KM	M / 66	33	879	606	tak	12 tyg	+	moderate AVH
RM	M / 53	115	851	348	tak	12 tyg	-	
EK	K / 70	279	2233	427	nie	-	-	
RK	M / 72	296	255	100	nie	-	-	
JSa	M / 57	341	1538	274	tak	6 tyg	+	
AG	M / 65	380	1150	520	nie	-	+	moderate AVH
JSk	K / 69	400	2196	417	nie	-	+	NASH/AVH

* maksymalne wartości

** tygodnie od momentu rozpoznania ostrego wzw C

*** opis zamian w tekście

Tabela II. Skuteczność terapii w zależności od przebiegu choroby – bezobjawowy lub z żółtaczką

Table II. Effectiveness of the therapy in comparison with clinical course of disease (asymptomatic or with jaundice)

Przebieg kliniczny	Samoistne wyzdrowienie	SVR po terapii	Terapia bez efektu
z żółtaczką (n = 6) 2 leczone 4 nieleczone	- 2	1	1 2 osoby przetrwały zakażenie
bez żółtaczki (n = 9) 8 leczonych 1 nieleczona	-	5	3 1 osoba przetrwała zakażenie

DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW

Są różne propozycje dotyczące kryteriów rozpoznawania ostrego wzv C. Przekonujące jest stanowisko autorów niemieckich, którzy proponują, aby ostre wzv C rozpoznawać u osoby z obecnością RNA HCV w surowicy, spełniającej jedno z następujących kryteriów: znana ekspozycja na zakażenie HCV w czasie 4 miesięcy poprzedzających ostrą fazę choroby, udokumentowana serokonwersja do anty-HCV i wzrost aktywności ALT, co najmniej 10-krotny, przy prawidłowych wartościach tego enzymu przed chorobą (3). W przypadkach uzasadnionych wskazane jest badanie histopatologiczne biopsyjnego wycinka wątroby.

We wszystkich przypadkach omawianych w niniejszej pracy źródłem zakażenia były pobyty w ośrodku medycyny niekonwencjonalnej, związane z wykonywaniem dożylnych wlewów kroplowych, w czasie kilku tygodni (lipiec-sierpień 2003 r.). Rozpoznanie ostrego wzv C postawiono u wszystkich chorych 2-3 miesiące po wykazanej ekspozycji. Fakt ten spełnia kryterium epidemiologiczne zakażenia HCV. Nie ustalono ostatecznie, co było bezpośrednim źródłem zakażenia.

U 9 chorych przebieg ostrej fazy choroby był bezobjawowy. W 5 przypadkach poziom bilirubiny był prawidłowy. U 4 chorych, przy poziomie bilirubiny 20-33 $\mu\text{mol/l}$, nie stwierdzono w badaniu przedmiotowym żółtaczki. W żadnym przypadku z przebiegiem bezobjawowym nie występowały również objawy, które można było wiązać z chorobą wątroby. Spostrzeżenie to potwierdza częstsze występowanie bezobjawowej postaci ostrego wzv C, niż z żółtaczką. U wszystkich tych pacjentów rozpoznanie zakażenia było możliwe dzięki zlokalizowaniu ogniska infekcji HCV. W 6 przypadkach poziom bilirubiny przekraczał 115 $\mu\text{mol/l}$ (średnia 362 $\mu\text{mol/l}$).

U 10 chorych maksymalne wartości ALT dziesięciokrotnie przekraczały górną granicę normy. W 5 przypadkach aktywność ALT była miernie podwyższona – najwyższa aktywność tego enzymu nie przekroczyła 255 IU/l. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy aktywnością ALT a poziomem bilirubiny. Przebieg ostrego wzv C, z miernie podwyższoną wartością ALT, jest zjawiskiem dobrze znanym (6).

Na uwagę zasługują wysokie wartości GGT. U 10 chorych przekroczyły one wartość 270 IU/l. Podwyższoną aktywność tego enzymu opisywano w przebiegu ostrej fazy wzv C i w pzw-C, ale w omawianych przypadkach zjawisko to może mieć również inną przyczynę. Wszyscy chorzy otrzymywali „leczenie” w postaci wlewów dożylnych preparatami, których nazwy nie udało się ustalić. Najbardziej prawdopodobny jest jednak związek podwyższonych wartości GGT z zakażeniem HCV. U większości chorych, u których obserwowano SVR, po leczeniu lub samoistnie, wartości GGT obniżyły się znacznie lub uległy normalizacji.

Typowy obraz ostrego wzv opisywany jest jako: martwica hepatocytów z odczynem zapalnym – zarówno z komórek jednojądrowych, jak i granulocytów (w zależności od nasilenia zmian – od nielicznych ognisk tzw. *spotty necrosis*, martwicę strefową hepatocytów, martwicę przeszłą, po martwicę wielozrazikową). Widoczne są także skupienia makrofagów zwłaszcza w strefie 3. zrazików. Zmiany zwyrodnieniowe (zwyrodnienie balonowate i kwasochłonne hepatocytów z tworzeniem ciałek kwasochłonnych oraz w przypadku towarzyszącej cholestazy – zwyrodnienie pierzaste hepatocytów) dopełniają obrazu wzv. Przestrzenie wrotne zawierają naciek zapalny z komórek jednojądrowych, w niektórych przypadkach stwierdza się także ogniska martwicy kęsowej.

Odczyn martwiczo-zapalny tylko w dwóch przedstawianych przypadkach miał umiarkowane nasilenie, w pozostałych był mierny lub minimalny. W obrazie dominowały różne typy zwyrodnienia hepatocytów. Charakterystyczne dla ostrego zapalenia wątroby skupienia makrofagów stwierdzano w strefie 3. i 2. zrazików (w zależności od nasilenia zapalenia). Nacieki zapalne w przestrzeniach wrotnych były mierny lub umiarkowany, we wszystkich przypadkach stwierdzano nieliczne ogniska martwicy kęsowej. Opisywany odczyn z ogniskami martwicy kęsowej nie jest uznawany za patognomoniczny dla przewlekłego zapalenia wątroby (pzw), opisywano go także w ostrym wzw C u szympanów i ludzi (7).

W przedstawianych przypadkach dominowały zmiany o charakterze zwyrodnieniowym – zwyrodnienie balonowate, pierzaste i stłuszczenie w strefie 3. zrazika i w przypadkach o większym nasileniu – także w strefie 2. zrazików. Według dotychczasowych opinii obecność istotnego stłuszczenia nie była cechą charakterystyczną dla ostrego wirusowego zapalenia wątroby. Oczywiście opinia ta dotyczyła tylko przypadków „czystego” ostrego wzw, bez nakładania się skutków działania innych czynników mogących wywoływać stłuszczenie wątroby. Tymczasem w badanych wycinkach wątroby z ostrym wzw C stłuszczenie występowało we wszystkich przypadkach i dotyczyło głównie hepatocytów strefy 3. zrazika (gdzie zmiany w przebiegu ostrego wzw są najbardziej nasilone). W trzech przypadkach stwierdzono obecność nielicznych ciałek Mallory’ego, jak w stłuszczeniowym zapaleniu wątroby, jako wykładnika uszkodzenia struktury cytoplazmy hepatocytów. Lokalizacja stłuszczenia i zmian zwyrodnieniowych (w tym ciałek Mallory’ego) wydaje się przemawiać za bezpośrednim efektem cytotatycznym zakażenia HCV na hepatocyty w ostrym okresie choroby. W przewlekłych zapaleniach wątroby typu C stłuszczenie nie występuje często (na podstawie oceny materiału własnego – stłuszczenie wątroby w pzw C stwierdzano w około 20% przypadków). Opisywane niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (*nonalcoholic steatohepatitis, NASH*) w przypadkach ostrego wzw i pzw C można przypisywać zarówno działaniu wirusa, jak i nakładaniu się uszkodzenia wątroby z innych przyczyn. Istotne znaczenie w diagnostyce różnicowej ma charakter i lokalizacja włóknienia (zagęszczeń okołokomórkowych włókien siateczki oraz tworzenie włókien kolagenowych) (8). Chorzy u których wykonano biopsję wątroby to osoby starsze, z przewlekłymi schorzeniami, często zaawansowanym procesem miażdżycowym (dyslipidemia), przyjmujący przewlekle leki potencjalnie hepatotoksyczne. Jest bardzo prawdopodobne, że czynniki te mogą mieć pewne znaczenie w powstawaniu opisanych powyżej zmian morfologicznych.

Badania cech morfologicznych w ostrych wzw są nieliczne. *Kobayashi* i wsp. porównali cechy morfologiczne ostrego wzw C z ostrym wzw typu A, B i nie A-nie C (9). Wyniki ich badań różnią się nieco od przedstawianych w tej pracy. Drobnokropliste stłuszczenie autorzy obserwowali we wszystkich typach ostrego wzw i nie uznali tej cechy za charakterystyczną dla wzw C. Najbardziej typowe dla ostrego wzw C wg autorów były: obecność grudek chłonnych oraz zmiany w przewodnikach żółciowych (typu Poulsen-Christoffersena). Podobnie jak w przedstawianej pracy, nacieki zapalne obserwowany był głównie w zatokach i nie tworzył istotnych ognisk martwiczo-zapalnych. Ostre wzw B opisywane przez autorów było o dużym nasileniu, z obecnością strefowej martwicy hepatocytów, co różniło je od ostrego wzw C.

Chu i wsp. przedstawili całkowicie różne wyniki oceny histopatologicznej ostrego wzw B i C (10). Według tych autorów częstość występowania grudek chłonnych oraz uszkodze-

nia przewodników żółciowych w wzv B i C była podobna i nie stanowiła statystycznie znamiennej różnicy. Jediną różnicą według tych autorów była mniejsza aktywność zapalna śródzrakikowa oraz mniejsze zmiany zapalne wokół przestrzeni wrotnych (nie definiowane jako martwica kęsowa, lecz jako zapalenie okołowrotne – być może odnoszące się do znacznie poszerzonych przestrzeni wrotnych) w wzv C, w porównaniu z wzv B.

Wyniki oceny morfologicznej ostrych wzv nie są zgodne, co wymaga dalszych badań, na większej liczbie przypadków. Uzyskanie materiału tkankowego od osób z ostrym wzv nie jest częste ze względu na ustalone wskazania do biopsji wątroby.

Doniesienia dotyczące leczenia ostrego wzv C dotyczą zwykle nielicznych grup chorych, przede wszystkim dlatego, że większość zakażeń HCV w ostrym okresie nie jest rozpoznawana. Dotyczą one przede wszystkim pacjentów z jawną klinicznie (z żółtaczką) postacią wzv C.

Pierwsze próby leczenia ostrego wzv C (lata 1992-1994) polegały na stosowaniu interferonu klasycznego w dawce 3 MU, trzy razy w tygodniu, przez 12 tygodni (1, 2). Skuteczność tej terapii oceniano opierając się na trwałej normalizacji aminotransferaz po leczeniu. Poprawa biochemiczna była stwierdzana u 56-73% osób leczonych, w porównaniu z 37-38% chorych, u których terapii nie podjęto (2). Pomimo leczenia, u ponad 55% chorych z omawianych prac, doszło do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby.

Stosowanie odmiennego schematu leczenia, większych dawek i dłuższej terapii przyniosło lepsze, od opisywanych powyżej, efekty. IFN alfa podawano w dawce 5 MU, przez 4 tygodnie codziennie, a przez następne 20 tygodni trzy razy w tygodniu. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) uzyskano u 98% leczonych (3). Opisana w pracy skuteczność terapii była bardzo dobra. Należy jednak nadmienić, że w pracy tej nie było grupy kontrolnej, a wśród osób leczonych przeważali pacjenci z objawami klinicznymi choroby, u których samoistne wyleczenie obserwuje się częściej.

W 2002 roku na konferencji poświęconej leczeniu zakażenia HCV – Consensus Conference of the Management of Hepatitis C, NIH (11) – wstępnie ustalono, że w celu osiągnięcia najlepszych wyników w terapii ostrego wzv C należy stosować IFN alfa, w dawce co najmniej 3 MU, 3 razy w tyg., przez okres co najmniej 12 tygodni. Aktualnie, podawanie IFN alfa codziennie przez 4 tygodnie, a następnie przez 8 tygodni co drugi dzień jest powszechnie akceptowaną i zalecaną formą terapii ostrego wzv C (12).

W ostatnich latach podejmowane są próby leczenia ostrego wzv C terapią kombinowaną, IFN klasycznym lub pegylovanym IFN alfa z rybawiryną lub monoterapią pegylovanym IFN alfa (11, 12, 13, 14). W jednej z prac (4) obserwowano trwałą poprawę wirusologiczną u 85% chorych leczonych terapią kombinowaną i u 80% osób, u których stosowano monoterapię pegylovanym IFN alfa. W grupie kontrolnej samoistne wyleczenie obserwowano jedynie u 36% chorych. Przed i w czasie prowadzenia terapii autorzy oceniali swoistą odpowiedź limfocytów T CD4 i wybranych cytokin. Uzyskane wyniki sugerują, że podawanie pegylowanego IFN alfa w ostrym wzv C zapobiega rozwojowi przewlekłego zapalenia wątroby, prawdopodobnie na drodze pobudzenia – stymulacji swoistej odpowiedzi komórkowej typu Th 1. W innej pracy również potwierdzono znaczenie sprawnej produkcji cytokin wytwarzanych przez komórki CD4, Th1 (14) w procesie zdrowienia, w przebiegu ostrego wzv C.

W Polsce jedną z pierwszych prób terapii ostrego wzv C terapią kombinowaną (IFN alfa z rybawiryną) w roku 2003 podjęli Kryczka i Zarebska-Michaluk (15). Uzyskane wy-

niki były zachęcające, ale obserwacja dotyczyła małej grupy chorych. W niniejszym opracowaniu przedstawiamy wyniki leczenia 10 osób z ostrym wzw C. Trwałą odpowiedź wirusologiczną, połączoną z normalizacją ALT, stwierdziliśmy u 6 chorych, jednego z żółtaczką i 5 z bezobjawowym przebiegiem choroby.

Kiedy rozpoczynać leczenie chorych z ostrym wzw C? Ważne dla podjęcia tej decyzji są spostrzeżenia *Gerlacha* i wsp. (16), którzy obserwując chorych z jawnym klinicznie ostrym wzw C wykazali dużą częstość samoistnego zaniku RNA HCV w czasie pierwszych 3 miesięcy choroby. Podobne badania są trudne do przeprowadzenia u pacjentów z bezobjawowym ostrym wzw C. Autorzy sugerują że leczenie IFN alfa powinno być podejmowane przede wszystkim u chorych z bezobjawowym przebiegiem ostrej fazy choroby. Natomiast terapia u pacjentów z jawną klinicznie chorobą (z żółtaczką) jest uzasadniona jedynie w przypadkach, w których RNA HCV jest wykrywane po 3 miesiącach od początku choroby.

W niniejszej pracy terapię przeciwwirusową rozpoczynaliśmy w jednym przypadku po 6 tygodniach, u 6 osób po 8-12 tygodniach i w 3 przypadkach po 5-6 miesiącach trwania choroby. U wszystkich pacjentów przed leczeniem wykazano obecność RNA HCV w surowicy. Zarówno u osób leczonych wcześniej, jak i pół roku od rozpoznania choroby, stwierdziliśmy SVR, odpowiednio u 4 i 2 chorych. Mała liczba leczonych nie pozwala na wyciąganie wniosków. U 2 chorych, na pięciu nieleczonych, obserwowano samoistnie wyzdrowienie.

Terapia PegIntronem z rybawiryną była stosowna w 7 przypadkach u starszych osób (wiek powyżej 65 lat), u 4 ze stabilną chorobą wieńcową. U żadnego z tych chorych nie stwierdziliśmy nasilonych objawów ogólnych i (lub) obniżenia poziomu hemoglobiny (terapia rybawiryną), który mógłby stanowić zagrożenie dla ich zdrowia.

Interesujące są wyniki prospektywnych badań klinicznych, wirusologicznych i immunologicznych u 31 osób po ostrym, skutecznie leczonym, wzw C (17). Średni okres obserwacji wynosił około 3 lat. W żadnym z przypadków nie stwierdzono RNA HCV w surowicy. Wykonane u 15 osób badania na obecność materiału genetycznego HCV w mononuklearach krwi obwodowej (PBMC) wypadły negatywnie. Można sądzić, że na obecnym etapie wiedzy takie wyniki badań pozwalają na użycie określenia ozdrowieńców po wzw C. Z pewnością nie są to jednak wystarczające dowody na stwierdzenie eradykacji HCV.

Wskazane są dalsze badania dotyczące częstości przechodzenia ostrej fazy wzw C w przewlekle zapalenie wątroby. Zjawisko to występuje prawdopodobnie rzadziej niż się powszechnie sądzi. Wartościowe dla tego problemu są obserwacje *Syczewskiej* (6), która wykazała trwałą eliminację RNA HCV i normalizację biochemiczną u około 30% chorych z ostrym wzw C w Polsce.

Interesujące, choć dyskusyjne, są spostrzeżenia dotyczące stosowania pegylowanego IFN u chorych po przeszczepieniu wątroby z reaktywacją zakażenia HCV. W literaturze pojawiają się pierwsze, zakończone pełnym powodzeniem, próby leczenia pegylowanym IFN z rybawiryną reaktywacji zakażenia HCV w przeszczepionej wątrobie (18). W opisanych przez autorów przypadkach terapia kombinowana była dobrze tolerowana i skuteczna. Normalizację ALT stwierdzono u 75% pacjentów, a u 55% trwały zanik RNA HCV w surowicy. Wyniki tych badań potwierdzają celowość i skuteczność opisanej terapii kombinowanej również u chorych otrzymujących terapię immunosupresyjną, po przeszczepieniu wątroby.

Mała liczba chorych omawianych w pracy nie pozwala na wyciągnięcie wniosków. Poniżej przedstawiamy podsumowanie naszych spostrzeżeń.

1. Większość stwierdzonych przez nas zakażeń w ognisku HCV miała przebieg bezobjawowy, co potwierdza spostrzeżenia o częstszym takim przebiegu choroby

2. Stosowanie pegylowanego interferonu alfa 2b z rybawiryną jest skuteczną i bezpieczną formą terapii chorych z ostrym wzv C, również o przebiegu bezobjawowym.

3. Terapia była skuteczna zarówno u osób leczonych w okresie 6-12 tyg., jak i po 20-24 tyg., od pojawienia się żółtaczki lub biochemicznych wykładników ostrej fazy choroby.

4. Terapia była dobrze tolerowana przez osoby starsze, w tym ze stabilną chorobą wieńcową

5. W obrazach histopatologicznych biopsyjnych wycinków wątroby u chorych z ostrym wzv C obserwowano niewielką aktywność martwiczo-zapalną i nasilone zmiany zwyrodnieniowe (balonowate, kwasochłonne i pierzaste) oraz stłuszczenie.

J Cianciara, J Jabłońska, A Horban, B Walewska-Zielecka

EPIDEMIC OUTBREAK OF ACUTE HEPATITIS C – CLINICAL COURSE, HISTOLOGY AND EFFECTIVENESS OF THERAPY

SUMMARY

An epidemic outbreak of HCV infection was observed in the center of nonconventional therapy, when patients with stable coronary heart disease and arteriosclerosis obliterans were treated. They received drop infusions with chelate therapy with unknown medicine. We diagnosed acute hepatitis C in 15 patients (mean age 61). All were positive for HCV RNA, had known exposure to HCV within the preceding 3 months and elevated serum ALT value 2-10 ULN. 12 out of 15 patients had documented seroconversion to anti-HCV.

In 6 patients liver biopsy was performed. Acute viral hepatitis was diagnosed in 4 cases (of mild activity in 2 cases and of moderate activity in the other two cases). In two remaining cases histology required differentiated diagnosis (one with non alcoholic steato-hepatitis and one with exacerbation of chronic hepatitis). Different forms of hepatocyte degeneration and steatosis were observed in all cases.

Considering the possibility to chronicity we decided to treat 10 patients, while remaining 5 had contraindications to interferon therapy. There was no control group.

Patients were treated with pegylated alfa 2b interferon 1.5 mcg/kg/week and ribavirin 1000-1200 mg/d, for 12 weeks. Side effects appear minimal. In no case therapy was interrupted. Sustained viral response (SVR) and normalization of ALT were observed in 6 out of 10 treated patients (1 with jaundice and 5 asymptomatic). Two untreated subjects had spontaneous recovery.

We found that administration of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin 1-6 months after the appearance of jaundice or significant elevation of ALT activity could prevent progression to chronic infection. This therapy appears to be effective and safe in asymptomatic infection and among others in adult patients with stable coronary heart disease. Our results confirmed the previous observations mentioned by others that treatment of acute hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin may lead to cure.

PIŚMIENNICTWO

1. Viladomiu L, Genesca J, Esteban JI, i in. Interferon – alfa in acute posttransfusion hepatitis C: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 1992;15:767-769.

2. Lampertico P, Rumi M, Romeo R, i in. A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon alfa-2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 1994;19:19-22.
3. Jaeckel R, Cornberg M, Wedemeyer H, i in. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. 2001;345:1452-1457.
4. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, i in. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39 (6):1721-31.
5. Thomas A, Capozza MD, Oscar S, i in. Treatment of acute hepatitis C with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2002;97 (suppl. 9):S188, abstract 573.
6. Wawrzynowicz-Syczewska M. Natural history of acute symptomatic hepatitis type C. *Infection* 2004;32(3):138-143.
7. Walker CM. Comparative features of hepatitis C virus infection in humans and chimpanzees. *Springer Semin Immunopathol*, 1997;19:85-98.
8. Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis: definition and pathology. *Sem Liver Dis* 2001;21:3-16.
9. Kobayashi K, Hashimoto E, Ludwig J, i in. Liver biopsy features of acute hepatitis C compared with hepatitis A, B, and non-A, non-B, non-C. *Liver* 1993;13:69-72.
10. Chu C-W, Hwang S-J, Luo J-C, i in. Hepatitis C: comparison with acute hepatitis B. Comparison of clinical, virologic and pathologic features in patients with acute hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:209-214.
11. Alberti A, Boccato S, Vario A, Benvegna L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002;36: S195-200
12. Licata A, Di Bona D, Schepis F, i in. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003; 39(6):1056-62.
13. Mukherjee S. Pegylated interferon alfa 2b and ribavirin for acute hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003;98 (suppl):S 186, abstract.
14. Rahman F, Heller T, Sobao Y, i in. Effects of antiviral therapy on cellular immune response in acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40 (1):87-97.
15. Kryczka W, Zarębska-Michaluk D. Treatment of acute hepatitis C. *Med Sci Mon* 2003;9 (Suppl 3):22-24.
16. Gerlach JT, Diepolder HM, Zahoral R, i in. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment – induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.
17. Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, i in. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40 (1):98-107.
18. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa – 2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004;40(4):669-74.

Adres autora:

Janusz Cianciara
Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
AM w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
tel. (22) 335 52 22
e-mail: liver@zigzag.pl