

Joanna Jabłońska, *Jakub Ząbek

NOWE WYKŁADNIKI AUTOAGRESJI WOBEC ŚLINIANEK I STAWÓW U OSÓB ZAKAŻONYCH HCV

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

Kierownik: Janusz Cianciara

*Zakład Mikrobiologii i Serologii Instytutu Reumatologii

Kierownik: Jakub Ząbek

U 35 chorych zakażonych HCV z bólami mięśni stawów oznaczano: autoprzeciwciała przeciw filagrynie, czynniki reumatoidalne, krążące kompleksy immunologiczne, przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała anty-SSA i przeciwko fodrynie. Wyniki badań przedstawiono w korelacji z obrazem klinicznym choroby.

Słowa kluczowe: HCV, anty-CCP, przeciwciała przeciwko fodrynie, artralgia

Key words: HCV, anti-CCP, anti-fodrin Ab, arthralgia

WSTĘP

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) jest nie tylko przyczyną uszkodzenia wątroby, lecz także licznych objawów pozawątrobowych. Patologie pozawątrobowe związane z zakażeniem HCV to między innymi: krioglobulinemia, błoniasto-rozplamowe i błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie naczyń, limfocytarne zapalenie ślinianek, zapalenie tarczycy, prawdopodobnie chłoniaki z limfocytów B i wiele innych (1). Większość tych zaburzeń ma u swego podłoża mechanizmy immunologiczne. U wielu pacjentów zakażonych HCV występują także niespecyficzne dolegliwości takie jak męczliwość, bóle mięśni i stawów o różnym nasileniu. Bóle mięśni i stawów są często związane z zaburzeniami immunologicznymi – występują w początkowych okresach zakażeń bakteryjnych i wirusowych, w stanach przebiegających z występowaniem kompleksemii i uwalnianiem mediatorów zapalenia. U osób zakażonych HCV objawy te mogą wynikać z samego zakażenia lub być spowodowane niezwiązaną z tym wirusem przyczyną. Ważnym zagadnieniem, wciąż nie do końca poznanym, jest odróżnienie tych dwóch grup chorych – między innymi z uwagi na kwalifikację do leczenia przeciwwirusowego. Podstawowym lekiem w terapii zakażenia HCV jest interferon alfa – limfokina, która wywiera różnorodny immunomodulujący wpływ na układ odpornościowy i może nasilać choroby przebiegające z autoimmunizacją. Terapia taka może zaostrzyć autoimmunologiczny komponent choroby lub przynieść dobre efekty u chorych, u których artropatia zależy od zakażenia HCV (2).

Chorobą układową przebiegającą z zajęciem stawów jest reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Kryteria rozpoznawania RZS obejmują 5 objawów klinicznych: sztywność poranną stawów, zapalenie co najmniej 3 stawów, zapalenie stawów ręki, symetryczne zapalenie stawów (które to objawy trwają co najmniej 6 tygodni) i obecność guzków reumatoidalnych. Pozostałe dwa kryteria to zmiany radiologiczne i obecność czynnika reumatoidalnego (RF). Rozpoznanie RZS można postawić, gdy spełnione są co najmniej 4 z wymienionych powyżej kryteriów (3). U osób zakażonych HCV, nawet w przypadkach z wyraźnym zajęciem stawów, najczęściej można stwierdzić najwyżej 2-3 kryteria diagnostyczne RZS (4).

Nadal prowadzone są badania nad znalezieniem markerów, które pozwoliłyby na rozpoznanie RZS, zwłaszcza we wczesnym stadium lub w postaciach nietypowych. Do dzisiaj największe znaczenie ma wykryty przez Walera i Rosego w 1949 roku czynnik reumatoidalny klasy IgM, tak zwany klasyczny czynnik reumatoidalny. Czynnik reumatoidalny to przeciwciało reagujące z fragmentem Fc zmienionej ludzkiej immunoglobuliny G. RZS został podzielony na postać seropozytywną i seronegatywną – w około 20-30% przypadków potwierdzonego klinicznie RZS nie wykrywa się RF-IgM (5). Jednak RF-IgM może występować także w chorobach zakaźnych, zwłaszcza w sytuacji długotrwałej stymulacji układu immunologicznego, jaka ma miejsce w przebiegu przewlekłych zakażeń. U pacjentów zakażonych HCV wykrywa się go w około 20% przypadków (6).

Ostatnio zaczęto wykorzystywać w diagnostyce RZS przeciwciała dla antygenów z grupy cytokeratyn, a ściślej – filagryn. Są to białka filamentów pośrednich cytoszkieletu. Są one znane również jako przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP). Występują one w 80-100% przypadków RZS, a ich miana mogą korelować ze stopniem nasilenia choroby (6,7).

U osób zakażonych HCV często opisywane są zmiany w śliniankach, zazwyczaj o charakterze zapalenia limfocytarnego, niekiedy prowadzące do wystąpienia objawów zespołu *Sjögrena*. U 15-50% pacjentów zakażonych HCV stwierdzano zespół suchości błon śluzowych jamy ustnej, zazwyczaj przebiegający bez kseroftalmii (8).

W diagnostyce zespołu *Sjögrena* wykorzystywane są dwa autoprzeciwciała markerowe: anty-SSA i anty-SSB. Występują one w 90% przypadków pierwotnego i 60% wtórnego zespołu *Sjögrena*. Nowym przeciwciałem markerowym w diagnostyce tego zespołu jest przeciwciało przeciwko alfa-fodrynie. Jest to podjednostka białka wchodzącego w skład cytoszkieletu komórek ślinianek. Ze wstępnych doniesień wynika, że przeciwciała te mają znaczenie prognostyczne i ich obecność może wyprzedzać pojawienie się objawów (9).

CELE I ZAŁOŻENIA PRACY

Celem niniejszej pracy była ocena częstości występowania markerów nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej, w tym nowych markerów autoimmunologicznego uszkodzenia stawów i ślinianek (przeciwciała anty-CCP i przeciwko fodrynie) w grupie pacjentów zakażonych HCV, z dolegliwościami ze strony układu ruchu.

GRUPA BADANA

Badano 35 pacjentów przebywających pod opieką Kliniki Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych AM w Warszawie, dobranych pod kątem występowania

przewlekłych bólów mięśni i stawów. Było wśród nich 30 kobiet i 5 mężczyzn. Średnia wieku wynosiła 45 lat (20-65 lat). U sześciu osób stwierdzano marskość wątroby. Sześć osób było w przeszłości, nieskutecznie leczonych interferonem.

METODYKA

Objawy pozawątrobowe oceniano na podstawie badania przedmiotowego i podmiotowego oraz ankiety wypełnianej przez pacjentów.

Badania immunologiczne i serologiczne były wykonywane w Zakładzie Mikrobiologii i Serologii Instytutu Reumatologii (kierownik: dr hab. *Jakub Ząbek*).

Krioglobuliny oznaczano w oparciu o ich zdolność do odwracalnej precypitacji w temp. 4°C. Po odwirowaniu w 37°C, surowicę przechowywano przez 4-6 dni w temp. +4°C. Jeśli stwierdzono pojawienie się zmętnienia, próbkę wstawiano do cieplarki na 1-2 godziny, po czym porównywano z drugą próbką, przechowywaną cały czas w +4°C. Jeżeli surowica w temp. 37°C stawała się klarowna lub następowało rozpuszczenie osadu, stwierdzano występowanie w badanej surowicy krioglobulin. Ilość białka w krioprecypitacie wyliczano na podstawie ekstynkcji próbki metodą Kalckara.

Czynniki reumatoidalne klasy IgG i IgA oznaczano przy użyciu komercyjnych testów enzymatycznych firmy Cogent Diagnostics. Obecność czynnika reumatoidalnego klasy IgM badano testem enzymatycznym firmy Wampole Laboratories.

Autoprzeciwciała przeciwjądrowe wykrywano metodą immunofluorescencyjną. Jako substrat tkankowy stosowano skrawki wątroby szczura i ludzkie komórki nabłonkowe Hep2.

Przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi mitochondrialnemu (AMA-M₂) – dehydrogenazie kwasu pirogronowego, badano metodą ELISA na płytkach Aesculisa AMA-M₂ firmy Pointe Scientific.

Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (epitopowi filagryny) badano metodą ELISA na płytkach Anti-CCP-ELISA (IgG) firmy „Euroimmun”.

Przeciwciała przeciwko antygenowi SSA i α -fodrynie wykonano metodą ELISA na płytkach firmy Pointe Scientific typu Aesculisa Anti-Fodrin-Check i Aesculisa SSA.

Krążące kompleksy immunologiczne wiążące komplement oznaczano testem ELISA CIC-C₁q Enzyme Immunoassay Kit firmy Quidel.

WYNIKI

W grupie 35 osób z dolegliwościami ze strony stawów, u 5 osób występowały okresowo obrzęki kilku stawów. U dwóch chorych obserwowano izolowane obrzęki i zapalenie stawu kolanowego. Szywność poranna występowała u 8 osób. Sześć osób miało plamicę na podudziach typową dla vasculitis związanego z krioglobulinemią. Trzy osoby miały polineuropatię obwodową. U dwóch była ona związana z krioglobulinemią. U jednej pacjentki występowało zapalenie naczyńówki oka. U 6 osób występował zespół nerczycowy, w tym u 5 błoniasto-rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych potwierdzono biopsją nerki. 13 osób skarżyło się na uczucie suchości w jamie ustnej, w tym jedna także na kseroftalmię.

- Obecność krioglobulin stwierdzono u 18 osób (51%).
- U 12 osób (34%) wykryto obecność czynników reumatoidalnych, w co najmniej jednej klasie. RF-IgA nie znaleziono w żadnej z badanych surowic, RF-IgG – w 7, RF-IgM – w 11.

Tabela I. Markery immunologiczne w badanej grupie pacjentów

Table I. Immunologic markers in estimated group of patients

	KRIO	a-CCP	RF IgG	RF IgM	ANA	CCI	a-SSA	a-fodryna
AK	+++				1:160			
SM	+++			+	+			
MK	++				+	+		
EK	++				+	++		
JD	++		+++	+++	+	+		
BZ	++		+	+		++		+
EK	++				1:160	+		
EŻ	+			+				
DW	+		+	++				
HK	+							
JŻ	+							
EJ	+				1:160			
JG	+			+				
BG	+							
EF	+		++	+++	+			
KP	+	+	+++	+++	+			
GO	+		+	++				
DM	+		+					
JJ						++		
BL					+		+	
AB							+	
LJ			++	+++				
JK				+				
MŁ					+			
*inni								

KRIO – obecność krioglobulin

a-CCP – przeciwciała przeciwko filagrynie

RF – czynnik reumatoidalny (w klasie IgG i IgM)

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe

CCI – krążące kompleksy immunologiczne (oznaczenie C₁q)

a-SSA – przeciwciała anty-SSA

a-fodryna – przeciwciała przeciwko fodrynie

* u pozostałych pacjentów nie znaleziono żadnego z badanych markerów

KRIO – cryoglobulins

a-CCP – anti-filagrin antibodies

RF – rheumatoid factor (In class IgG and IgM)

ANA – antinuclear antibodies

CCI – circulating immune complexes (C₁q)

a-SSA – anti-SSA antibodies

a-fodrin – anti-fodrin antibodies

* in other patients none markers were found

- U 6 pacjentów (17%) stwierdzono występowanie krążących kompleksów immunologicznych wiążących komplement. Obecność RF-IgM i kompleksów immunologicznych była związana z występowaniem krioglobulinemii.

- U 11 osób (31%) stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych w mianie co najmniej 1:100, w tym u 3 osób miano przeciwciał wynosiło 1:160.

- U większości chorych w surowicy stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko nieokreślonym składnikom cytoplazmy komórek Hep-2, dającym drobnoplamisty lub włóknikowaty mieszany typ świecenia. W jednym przypadku potwierdzono obecność przeciwciał dla antygeny cytoplazmatycznego AMA-M₂.

- Przeciwciała przeciwko fodrynie stwierdzono u jednej osoby, zaś przeciwciała anty-SSA u dwóch innych osób. Wszystkie te osoby miały zespół suchości błon śluzowych jamy ustnej bez kseroftalmii oraz nasilone bóle stawów.

- U osób z najbardziej nasilonymi dolegliwościami ze strony stawów wykrywano kilka badanych markerów jednocześnie.

- U 10 osób nie stwierdzono obecności żadnego z badanych markerów. Wszystkie te osoby miały słabo nasilone bóle mięśni i/lub stawów bez obrzęków, sztywności porannej i innych dolegliwości.

Nie stwierdzono korelacji występowania badanych markerów immunologicznych z zaawansowaniem choroby wątroby.

Występowanie nieprawidłowych markerów immunologicznych w badanej grupie chorych przedstawia tabela I.

DYSKUSJA

Większość chorych w badanej grupie, dobranej pod kątem występowania bólów mięśni i stawów, stanowiły kobiety. Nie jest to przypadek – autoimmunizacja występuje częściej u kobiet. Zwraca uwagę, że u większości pacjentów występowało kilka objawów takich jak bóle stawów, suchość śluzówek, zmiany skórne i nefropatia jednocześnie. Większość tych objawów ma etiologię immunologiczną. Pośrednio może to przemawiać za tym, że nieprawidłowości immunologiczne w zakażeniu HCV zależą od predyspozycji genetycznych danego pacjenta, a nie cech wirusa (1).

U większości pacjentów ocenianych w niniejszej pracy, w badaniu przedmiotowym nie stwierdzano cech zapalenia stawów: obrzęku, zaczerwienienia, wysięku. Tylko u dwóch pacjentek występowały nawracające zmiany wysiękowe i zapalne w stawach kolanowych. U 8 osób występowała sztywność poranna stawów – u wszystkich występował RF-IgM, a u jednej przeciwciała przeciwko filagrynie. U 12 osób (34%) wykryto obecność czynników reumatoidalnych, w co najmniej jednej klasie. RF-IgA nie znaleziono w żadnej z badanych surowic, RF-IgG – w 7, RF-IgM – w 11. Wysokie miana RF korelowały w badanej grupie chorych z nasileniem dolegliwości ze strony mięśni i stawów.

Przeciwciała przeciwko filagrynie wykryto tylko u jednej osoby – 64-letniej kobiety z klinicznymi objawami marskości wątroby. U pacjentki tej stwierdzano także wysokie miana RF IgM i IgG, sztywność poranną stawów oraz symetryczne zapalenie drobnych stawów dłoni i stóp. Dolegliwości pojawiły się około rok przed wykonaniem badań. Prawdopodobnie u tej chorej, od wielu lat zakażonej HCV, rozwinęło się reumatoidalne zapalenie stawów. Badanie przeciwciał przeciwko filagrynie może być pomocne w różnicowaniu artropatii zależnej od HCV i RZS (7,10).

Obecność przeciwciał przeciwwjadrowych wykryto w 11 z 35 badanych surowic (37%). Jest to odsetek wyższy niż podawane w piśmiennictwie (1,11). Należy jednak zaznaczyć, że badani pacjenci byli dobrani pod kątem występowania dolegliwości, które mogą być związane z nieprawidłowymi reakcjami immunologicznymi. Miano przeciwciał u 8 osób wynosiło 1:100, czyli nie było klinicznie istotne. Typ świeceni był w 8 przypadkach plamisty.

U części pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C można wykryć obecność w surowicy przeciwciał przeciwtkankowych oraz towarzyszące choroby z autoagresji. W badanej grupie u większości chorych znaleziono w surowicy przeciwciała przeciwko nieznanemu składnikowi cytoplazmy. Ilość epitopów w cytoplazmie komórek jest ogromna. Znanych jest około 150 autoantygenów cytoplazmatycznych. Mogą być to elementy mitochondriów, licznych enzymów, cytoszkieletu, rybosomalne białko P lub histydynotRNA transferazy. Tylko w jednej z badanych surowic stwierdzono, że aktywność ta skierowana jest przeciwko mitochondriom. Autoimmunizacja może być związana z występowaniem krzyżowej reaktywności antygenowej pomiędzy HCV a antygenami enzymów z grupy cytochromów. Niektóre szczepy wirusa mają wspólny epitop z cytochromem P-450 z rodziny II D6. Jest to białko, przeciwko któremu skierowane są przeciwciała antyLKM1 (5). Spostrzeżenie to wymaga dalszych badań.

Krioglobulinemia w badanej grupie chorych była stwierdzana częściej niż w ogólnej populacji osób zakażonych HCV – u 51% vs 35% (1,12). W badanym materiale wykazano silną zależność pomiędzy występowaniem krioglobulinemii i obecnością RF IgM. Nie stwierdzono takiego związku z występowaniem RF w klasie IgG. Podkreślić należy, że u 4 pacjentów z krioglobulinemią nie znaleziono w surowicy aktywności czynnika reumatoidalnego.

Często występowały także, inne niż bóle stawów objawy kliniczne krioglobulinemii – najczęściej w postaci zmian skórnych i zespołu nerczycowego. W badanej grupie u 11 osób (31%) występowały zmiany skórne związane z zapaleniem naczyń w postaci plamicy i wybroczyn na podudziach. U 3 osób (w tym u jednej bez krioglobulinemii) stwierdzono czuciowo-ruchową polineuropatię obwodową.

W surowicy 6 pacjentów (17%) stwierdzono obecność kompleksów immunologicznych wiążących dopełniacz. Nie wykazano korelacji pomiędzy ich występowaniem a nasileniem objawów klinicznych. Kompleksy takie mogą działać jako superantygeny, powodując syntezę IgM, nie reagujących z wirusem, lecz mających aktywność czynnika reumatoidalnego. Powstające w wyniku ich działania kompleksy immunologiczne mogą aktywować układ dopełniacza i brać udział w fizjologicznej odpowiedzi immunologicznej na zakażenia. Kompleksy immunologiczne usuwane są przez system fagocytyzujących mononuklearów układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby i śledziony, zwłaszcza komórki Kupffera.

U sześciu chorych z nasilonymi bólami stawów było prowadzone leczenie przeciwwirusowe preparatami interferonu. U części pacjentów, u których występowała przejściowa eliminacja HCV-RNA, podczas tego leczenia zmniejszały się dolegliwości ze strony stawów. Dobre efekty stosowania interferonu alfa w leczeniu pacjentów z zaburzeniami immunologicznymi w przebiegu zakażenia HCV dodatkowo potwierdzają rolę wirusa w ich powstawaniu (1). Sam interferon teoretycznie mógłby stymulować patologiczne zjawiska immunologiczne, więc fakt, że wywiera pozytywny wpływ na objawy krioglobulinemii sugeruje, że gra tu rolę jego działanie przeciwwirusowe.

Pomimo częstego występowania zespołu suchości śluzówek jamy ustnej (u 13 osób, co stanowi 37%), tylko u 3 osób znaleziono markery autoagresji wobec ślinianek. SSA występowały u dwóch osób, przeciwciała przeciwko fodrynie u innej. Sugeruje to inną niż w zespole *Sjögrena* etiologię uszkodzenia ślinianek u osób zakażonych HCV (8).

U dziesięciu chorych nie znaleziono żadnego z badanych markerów immunologicznych. Były to osoby z najslabiej wyrażonymi dolegliwościami, co potwierdza związek badanych markerów z występowaniem objawów klinicznych (12).

Przedstawione wyniki mają charakter wstępnego doniesienia. Ocena serologicznych wykładników uszkodzenia stawów i ślinianek oraz innych zaburzeń immunologicznych będzie prowadzona w badaniach na większej grupie chorych.

WNIOSKI

1. Bóle stawów i artropatie w zakażeniu HCV, pomimo częstego występowania RF IgM i obrazu klinicznego zbliżonego do RZS, wynikają z odmiennych mechanizmów. Mogą być one związane z występowaniem krioglobulinemi i/lub krążących kompleksów immunologicznych.

2. Przeciwciała przeciwko filagrynie, które są bardziej specyficzne dla RZS, w zakażeniu HCV występują rzadko – w różnicowaniu artropatii powinno się wykonać ich oznaczenie.

3. W grupie chorych zakażonych HCV z zespołem suchości śluzówek rzadko wykrywa się autoprzeciwciała przeciwko fodrynie i SSA. Przyczyna występowania tych objawów w zakażeniu HCV wydaje się być odmienna niż w klasycznym zespole *Sjögrena*.

J Jabłońska, J Ząbek

NEW MARKERS OF AUTOIMMUNITY AGAINST JOINTS AND SALIVARY GLANDS IN HCV INFECTED PATIENTS

SUMMARY

Objective: In 35 HCV infected patients with arthralgia and myalgia prevalence of anti-fodrin antibodies and anti-filagrin antibodies was estimated – in comparison with other immunologic markers (ANA, krioglobulinemia, CCI, RF, anti-SSA) and clinical symptoms.

Results: Anti-filagrin antibodies were found in one case. Anti-fodrin Ab – in two cases. Cryoglobulins, CCI, RF were frequent in estimated group. Many patients had different symptoms simultaneously. In 10 persons without serological markers clinical symptoms were the weakest.

Conclusions: In HCV infected patients arthralgias have different mechanism than in rheumatoid arthritis – although RF IgM is frequently found. Patients have often cryoglobulinemia and complexemia. Anti-SSA and anti-fodrin antibodies are rare in HCV-infected patients. Sicca syndrome in HCV infection is frequent, but etiology is probably different than in classic Sjögren's syndrome.

PIŚMIENNICTWO

1. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, i in. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MUL-TIVIRC Group. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
2. Wilson LE, Widman D, Dikman SH, i in. Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32:163-73.
3. Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w najczęstszych chorobach reumatycznych. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2000;38 Supl 1:7-15.
4. Rivera J, Garcia-Monforte A, Pineda A, i in. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 1996;23:979-83.
5. Ząbek J. Wartość diagnostyczna oraz ważniejsze metody oznaczania autoprzeciwciał w diagnostyce różnicowej układowych chorób tkanki łącznej. *Polskie Archiwum Med Wewn* 2004, 112:347-50. Materiały XXXV Zjazdu Towarzystwa Internistów Polskich.
6. Kessel A, Rosner I, Zuckerman E, i in. Use of antikeratin antibodies to distinguish between rheumatoid arthritis and polyarthritis associated with hepatitis C infection. *J Rheumatol* 2000; 27:610-2.
7. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Applied Immunol Rev* 2004;4:239-62.
8. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Zeron MPB, i in. Viral etiopathogenesis of Sjögren's syndrome: role of hepatitis C virus. *Autoimmunity Rev* 2002;1:238-43.
9. Ulbricht KU, Schmidt RE, Witte T. Antibodies against alpha-fodrin in Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Rev* 2003;2:109-13.
10. Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, i in. The case for hepatitis C arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33(6):375-87.
11. Jabłońska J, Ząbek J, Loch T, i in. Krioglobulinemia u chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C. Część I – wybrane aspekty immunologiczne. *Hepatologia Polska* 2000;6:165-170.
12. Jabłońska J, Ząbek J, Kozłowska J, i in. Krioglobulinemia u chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C. Część II – wybrane aspekty kliniczne. *Hepatologia Polska* 2000;6:165-170.

Adres autora:

Joanna Jabłońska

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych AM w Warszawie

ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

tel. (22) 33 55 340, fax (22) 631 05 35

e-mail: liver@zigzag.pl