

Małgorzata Woźniak, Marek Woynarowski, Jerzy Socha

TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNE U PACJENTÓW Z AUTOIMMUNOLOGICZNYM ZAPALENIEM WĄTROBY I ZAKAŻENIEM HCV – OPIS PRZYPADKÓW

Klinika Gastroenterologii Hepatologii i Immunologii IP CZD, Warszawa
Kierownik Kliniki: Jerzy Socha

Przewlekłe zakażenie HCV może wywołać w organizmie rozwój reakcji autoimmunologicznej, między innymi ze strony wątroby. W pracy przedstawiono trudności diagnostyczno-terapeutyczne u trzech pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AZW), które rozwinęło się na podłożu zakażenia HCV.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczne zapalenie wątroby, HCV, leczenie

Key words: autoimmune hepatitis, HCV coinfection, treatment

WSTĘP

Indukcja procesu autoimmunologicznego przez HCV odbywa się prawdopodobnie poprzez zjawisko molekularnej mimikry (1). Dochodzi wówczas do stymulacji produkcji przeciwciał anty LKM1 na zasadzie reakcji krzyżowej pomiędzy P450 2D6 i poliproteina HCV. Różnice etiologiczne między HCV i AZW mają poważne implikacje terapeutyczne. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby z dodatnimi przeciwciałami anty-HCV, może być mylnie rozpoznane jako aktywne zapalenie wątroby powstałe na skutek przewlekłego zakażenia HCV (2). W związku z czym pacjent może być zakwalifikowany do leczenia przeciwwirusowego (INF + rybawiryna). Z kolei włączenie sterydoterapii u pacjentów z zakażeniem wirusem HCV może zaostriżyć replikację wirusa (3). Niekiedy trudno jest postawić jednoznaczną diagnozę, który czynnik jest przeważający. Jeśli u pacjenta z HCV dochodzi do ujawnienia procesu autoimmunologicznego (wzrost IgG, γ -globulin, wysokie miana p/ciał – przede wszystkim LKM1+) wydaje się słuszne rozpoczęcie leczenia choroby, która szybciej prowadzi do trwałego uszkodzenia wątroby i ma gorsze rokowanie. Tak więc leczenie należy rozpocząć od immunosupresji. W przypadkach pewnego zakażenia HCV, kiedy jedynym dowodem choroby autoimmunologicznej jest obecność autoprzeciwciał w niskich mianach, uzasadnione wydaje się zastosowanie leczenia przeciwwirusowego przy wnikliwym monitorowaniu miana przeciwciał przeciwtkanowych.

Opisujemy trzy przypadki pacjentów, które ilustrują problemy terapeutyczne pacjentów ze współistniejącymi cechami AZW i zakażenia HCV.

P r z y p a d e k 1. Dziewczynka (MO) obecnie 15-letnia, operowana w 4 dobie życia z powodu zarośnięcia odbytu. W 5 roku życia diagnozowana z powodu bólów brzucha i bólów stawowych. Wówczas po raz pierwszy stwierdzono podwyższoną aktywność ALAT, dodatnie p/ciała HCV, HCV-RNA+. Ponadto zwracała uwagę niedokrwiistość, niskie stężenie albumin, żelaza i wapnia. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyłeń od stanu prawidłowego.

Po roku obserwacji zdecydowano o wykonaniu biopsji wątroby, w której stwierdzono niewielki stan zapalny. Wobec tego pacjentki nie kwalifikowano do leczenia, ale ze względu na znaczną hypoalbuminemię pogłębiono diagnostykę. Ocena czynności wątroby nie wskazywała na niewydolność narządu, nie zaobserwowano białkomoczu. Wykonano biopsję jelita cienkiego, stwierdzając zanik kosmków IV stopnia, co dało podstawy do rozpoznania celiakii. Włączono dietę bezglutenową, uzyskując normalizację stężenia albumin, Hb, wyrównanie poziomu Fe i Ca.

Ze względu na utrzymywanie się podwyższonej aktywności ALAT, w 1999 r. pacjentkę zakwalifikowano do leczenia INF i rybawiryną, które prowadzono przez 26 tygodni, uzyskując normalizację aktywności ALAT, ale bez eliminacji HCV-RNA. W kolejnych latach obserwacji wykazywano zmienną aktywność ALAT (44-394U/l).

W 2004 r. doszło do zaostrzenia zapalenia wątroby i ujawnienia się cech autoimmunologicznego zapalenia wątroby (podwyższone wartości IgG – 2560 mg/dl, γ -globulin – 24,9 G/l, dodatnie p/ciała LKM1). Nadal wykazywano HCV-RNA+ (wiremia $1,39 \times 10^5$) – genotyp wirusa 1b. W biopsji wątroby rozpoznano zmiany zapalne o dużym nasileniu, nacieki limfoidalne i plazmatyczne wnikające w głąb zrazików. Ogniskowo stłuszczenie pojedynczych hepatocytów oraz przebudowę marską narządu (G3/S4). Zastosowano leczenie glikokortykosteroidami, uzyskując obniżenie aktywności ALAT i stężenia gammaglobulin oraz IgG.

P r z y p a d e k 2. Dziewczynka (AG) obecnie 15-letnia, z rozpoznaną w 3 m-cu życia sferocytozą wrodzoną. 3-krotnie wymagała transfuzji krwi (w wieku 1 roku i 4 lat). Od 1994 r. obserwowano podwyższoną aktywność ALAT i dodatnie p/ciała p/HCV.

W 1996 r. u pacjentki wykonano splenectomię. W 2 lata później u dziewczynki wystąpiła żółtaczka (bilirubina 4,45 mg%), znaczny wzrost aktywności ALAT (872 U/l) oraz stwierdzono obecne wykładniki autoimmunologicznego zapalenia wątroby (IgG – 1890 mg/dl, γ -globuliny – 26,9 G/l) z dodatnimi p/ciałami SMA (1:640) i dodatnim HCV-RNA. Po wykonaniu biopsji wątroby, w której stwierdzono zapalenie o średnim nasileniu z niewielkim włóknieniem (G2/S2), włączono leczenie glikokortykosteroidami. Rozważano możliwość leczenia p/wirusowego (INF) po obniżeniu dawek prednisonu. Jednak każdorazowa próba redukcji leku powodowała pogorszenie wyników badań, w związku z czym w terapii zastosowano dodatkowo azatioprynę. Uzyskano przejściową normalizację wyników biochemicznych czynności wątroby. Ze względu na znaczne objawy uboczne sterydoterapii (cechy Cushingoidalne) utrzymywano leczenie glikokortykosteroidami w dawkach maksymalnie 0,5-1 mg/kg/d, stosując jednocześnie maksymalne dawki azatiopryny.

Od listopada 1999 r. obserwowano stale utrzymującą się wysoką aktywność ALAT (324U/l), wysokie stężenia IgG (2070mg/dl) i γ -globulin (21,48 G/l). Kontrolna biopsja wątroby wykonana w 2000 r. wykazywała proces zapalny o dużej aktywności z nasilonym włóknieniem (G4/S3). Leczenie kontynuowano. Nadal obecne były p/ciała p/HCV i HCV-RNA. Od 2001 r. pojawiły się zaburzenia krzepnięcia (INR – 1,56), hypoalbuminemia

(albuminy – 29,54 G/l), narastanie cholestazy (GGTP – 226 U/l, bilirubina – 1,8 mg%), wzrost aktywności ALAT (597 U/l), wzrost stężenia IgG (3870 mg/dl) oraz γ -globulin (44,18 G/l). Włączono do leczenia UDCA.

Ze względu na brak efektu terapeutycznego dotychczasowego leczenia w 2003 r. zdecydowano o modyfikacji leczenia i zastosowano cyklosporynę. Kontrolne badania biochemiczne i ocena histopatologiczna po 6 m-cach leczenia, nie wykazały istotnej poprawy (G4/S3). W gastrokopii obserwowano tworzące się żylaki przełyku, Badanie USG jamy brzusznej wykazało małą, niejednorodną wątrobę ze zwolnionym przepływem wrotnym. Nie stwierdzono obecności HCV-RNA. Rozważano wskazania do ewentualnej transplantacji wątroby, ale w skali PELD pacjentka nie spełniała kryteriów do przeszczepu wątroby. Kontynuowane jest leczenie zachowawcze (cyklosporyna, azatiopryna, encorton).

P r z y p a d e k 3. Dziewczynka (DK) 16-letnia po transfuzji wymiennej z powodu konfliktu serologicznego w 2 dobie życia. W 2003 r. zgłosiła się do lekarza z powodu wtórnego braku miesiączki. W badaniu przedmiotowym stwierdzono splenomegalię, a w badaniach laboratoryjnych: niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenię, HCV-RNA+. Początkowo hospitalizowana w Klinice Hematologii i Onkologii z podejrzeniem aplazji szpiku w przebiegu zakażenia HCV. Dalsza diagnostyka wykazała znaczne zaburzenia krzepnięcia (INR – 1,59), wzrost aktywności ALAT (162 U/l), podwyższone stężenie IgG (3810 mg/dl) i γ -globulin (29,8 G/l) oraz dodanie przeciwciała p/LKM1 (1:640). Po poprawie parametrów w zakresie układu krzepnięcia wykonano biopsję wątroby, stwierdzając obraz odpowiadający autoimmunologicznemu zapaleniu wątroby (G2/S3). Włączono leczenie glikokortykosterydami, nie uzyskując pełnej normalizacji badań przez 12 miesięcy leczenia. W gastrokopii progresja – żylaki II stopnia, leczone opaskowaniem.

OMÓWIENIE

U wszystkich trzech opisywanych pacjentek stwierdzano współistnienie zakażenia HCV i AZW. Wywiad chorobowy wskazuje, że najprawdopodobniej pierwotną przyczyną uszkodzenia wątroby było zakażenie HCV, które u dzieci przebiega zwykle subklinicznie i nie jest przyczyną szybko postępującego uszkodzenia wątroby. Duże zaawansowanie zmian patomorfologicznych, cechy laboratoryjne i endoskopowe dekompensacji czynności wątroby sugerują, że w tych przypadkach uszkodzenie narządu było wywołane przez proces autoimmunologiczny. Taka interpretacja zmian była podstawą do włączenia u wszystkich dzieci leczenia immunosupresyjnego, w wyniku którego uzyskano częściową remisję choroby. Zgodne jest to z obserwacjami w literaturze (4).

Powstają więc pytania:

– Czy bardzo wczesne włączenie leczenia przeciwwirusowego, zapobiegłoby rozwojowi reakcji autoimmunologicznej?

– Czy na obecnym etapie istnieją wskazania do kolejnej modyfikacji leczenia, a jeżeli tak, to czy należy zwiększyć intensywność leczenia immunosupresyjnego, czy też odwrotnie – należy złagodzić immunosupresję i włączyć leczenie przeciwwirusowe?

W piśmiennictwie nie ma jednoznacznych odpowiedzi na te pytania. Leczenie przeciwwirusowe zakażeń HCV u dzieci nadal nie jest powszechnie uznawanym standardem i nie ma podstaw do twierdzenia, że może zapobiegać rozwojowi AZW.

Wiadomo, że zastosowanie interferonu może wywołać AZW, a odpowiedź na leczenie

przeciwwirusowe jest u pacjentów z koincydencją AZW i HCV mało efektywne. W tej sytuacji wydaje się, że podstawą terapii pacjentów z HCV i AZW powinno być leczenie immunosupresyjne, gdyż umożliwia spowolnienie postępu choroby i odsunięcie w czasie leczenia transplantologicznego. W opisywanych przypadkach leczenie immunosupresyjne nie doprowadziło do satysfakcjonującej remisji. Można przypuszczać, że zakażenie HCV mogło być czynnikiem obniżającym efektywność terapii. Jednakże nie jest to jedyna możliwa przyczyna niepowodzenia terapii, gdyż u części pacjentów z AZW bez zakażenia HCV obserwuje się szybki i nie reagujący na leczenie progres choroby.

Pacjenci z AZW i HCV stanowią jedną z najtrudniejszych grup chorych, zarówno pod względem diagnostycznym jak i terapeutycznym, dlatego podejmowanie decyzji o leczeniu i prowadzeniu takich pacjentów powinno być zindywidualizowane (5).

M Woźniak, M Woynarowski, J Socha

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DIFFICULTIES IN MANAGEMENT OF PATIENTS
WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS AND HCV COINFECTION – CASE REPORTS

PIŚMIENNICTWO

1. Leech S. Molecular mimicy in autoimmune diseases. Arch Dis Child 1998;79:448-51.
2. Vella FS, Simone B, Orlando P, i in. Chronic hepatitis C/autoimmune hepatitis overlap syndrome raport of two cases. Recenti Prog med 2004;95:472-5.
3. Cianciara J, Hryniewicz H, Jabłońska J, i in. Skuteczność i bezpieczeństwo drugiej kuracji interferonem alfa u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B – możliwość wystąpienia reakcji autoimmunologicznej w czasie leczenia. Hepatol Pol 1995;2:3-10.
4. Petersen-Benz C, Kasper HU, Dries V, i in. Differential efficacy of corticosteroids and interferon in a patient with chronic hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2004;2:440-3.
5. Schapiro GD, Friedman LS. Autoimmune hepatitis and/or hepatitis C: how to decide. Hepatology 1996;23:647-649.

Adres autora:

Małgorzata Woźniak
Klinika Gastrologii Hepatologii i Immunologii
Centrum Zdrowia Dziecka
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa