

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

ODLEGŁE NASTĘPSTWA ZAKAŻENIA HCV

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik Kliniki: Anna Boroń-Kaczmarska

Praca stanowi krótkie podsumowanie wiedzy na temat odległych następstw zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Schorzenia, wynikające ze skutków przewlekłego zakażenia HCV, są podstawową przyczyną schyłkowej niewydolności wątroby i zasadniczym wskazaniem do zabiegu przeszczepienia tego narządu. Patologia pozawątrobowa może prowadzić do schorzeń limfoproliferacyjnych. Marskością wątroby na tle zakażenia HCV zagrożony jest co piąty chory, u których u 3% do 10% rozwinię się w końcowej fazie choroby rak wątrobowokomórkowy.

Słowa kluczowe: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, markery nowotworowe

Key words: chronic hepatitis type C, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, serological markers for HCC

WSTĘP

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (wzw C) jest jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego ostatnich lat na świecie. Można powiedzieć, że odkrycie w 1989 r. czynnika sprawczego tej choroby przez Choo i wsp. (1) stało się przełomowym momentem w hepatologii, albowiem w krótkim czasie zgromadzono dowody, że zakażenie wirusem wzw typu C (HCV) jest wiodącą przyczyną przewlekłej patologii wątroby, w tym marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Schyłkowa faza zakażenia HCV jest ponadto głównym wskazaniem do przeszczepu wątroby (2).

Szacuje się, że około 3% populacji globu przebyło zakażenie HCV. Wprawdzie w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej obserwuje się na przestrzeni ostatnich lat systematyczny spadek zapadalności na wzw C, głównie z powodu radykalnego ograniczenia zakażeń potransfuzyjnych, jednak w krajach Europy Środkowej i Wschodniej zapadalność utrzymuje się ciągle na dość wysokim poziomie. Jest to związane z zakażeniami w środowisku osób uzależnionych od dożylnych środków odurzających oraz z nadal notowanymi zakażeniami szpitalnymi (3).

W Polsce w 2000 r. stwierdzono 2086 zachorowań (zapadalność 5,4/100 tys.), a w roku 2001–2003 zachorowania (zapadalność 5,5/100 tys.) (4). Ogółem wg szacunków ekspertów zakażenie HCV przebyło w naszym kraju ok. 730 tys. osób, ale dane te pochodzą głównie z badania dawców krwi, zatem tylko w przybliżeniu odzwierciedlają sytuację panującą w populacji ogólnej (5).

Przyczyną tej sytuacji epidemiologicznej jest duża skłonność zakażenia HCV do przechodzenia w postać przewlekłą. Wg piśmiennictwa, w 55 do 85% przypadków ostre wzv C nie kończy się eliminacją zakażenia i ozdrowieniem, ale przechodzi w przewlekły proces zapalny, a spośród osób przewlekłe zakażonych u 5% do 20% rozwija się w ciągu 0-25 lat marskość wątroby. U pacjentów z rozpoznąną marskością wątroby ryzyko schyłkowej niewydolności wątroby wynosi 30% w ciągu 10 lat, a HCC rozwija się u 3 do 10% chorych rocznie (6,7).

OSTRE WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C

Okres wylegania waha się od 2 do 26 tygodni, średnio 7-8 tygodni od ekspozycji. W 80% przypadków przebieg ostrego wzv C jest beżółtaczkowy i zarazem bezobjawowy lub skąpoobjawowy (8). W takich przypadkach wzrost aktywności enzymów wątrobowych, o ile zostanie uchwycony, może być jedynym dowodem na toczący się w wątrobie proces zapalny. W pozostałych przypadkach objawy kliniczne są łagodne; bardzo rzadko, o ile w ogóle, dochodzi do niewydolności funkcji wątroby. Pojawienie się w surowicy krwi przeciwciał anti-HCV, rutynowo wykrywanych testami ELISA III lub IV generacji, zazwyczaj dokonuje się po ok. 2 tygodniach, a materiał genetyczny wirusa (HCV-RNA) można wykryć technikami molekularnymi nawet w pierwszym tygodniu zakażenia (9). Wspomniano już, że u 55 do 85% osób ostre zakażenie HCV niepostrzeżenie przechodzi w postać przewlekłą. Trudno jednoznacznie określić, u kogo dojdzie do eliminacji HCV, ale częściej dotyczy to osób młodych i tych, u których ostre zakażenie HCV przebiega w sposób jawny klinicznie, czyli z żółtaczką i znacznym wzrostem aktywności enzymów wątrobowych. Z uwagi na niewielkie szanse na samoeliminację zakażenia, w ostatnich latach podejmuje się próby leczenia ostrego wzv C poprzez zastosowanie interferonu w pierwszych tygodniach choroby. Skuteczność terapii interferonem w tej fazie choroby, pod warunkiem właściwie postawionego rozpoznania, szacuje się na ponad 90% (10).

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C

Osoby, które nie wyeliminowały HCV z organizmu w ciągu pierwszych sześciu miesięcy od początku choroby, rozwijają zakażenie przewlekłe, które nieleczone trwa przez całe życie chorego. Samoistna eliminacja HCV w tej fazie zakażenia zdarza się niezwykle rzadko i jedynie pomyślnie zakończona terapia przeciwwirusowa jest realną szansą na wyzdrowienie. Spektrum kliniczne przewlekłego zakażenia HCV obejmuje: przewlekłe wzv C (pzw C) z prawidłową aktywnością aminotransferaz, pzw C z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych, marskość wątroby bez cech i z cechami niewydolności wątroby, raka pierwotnego wątroby (HCC) oraz schorzenia pozawątrobowe, najczęściej w postaci

mieszanej krioglobulinemii, która może z czasem ewoluować w nieziarniczą chorobę limfoproliferacyjną.

Podobnie jak ostre wzv C, zakażenie przewlekłe przebiega na ogół bezobjawowo i dlatego może trwać wiele lat, zanim zostanie rozpoznane na skutek powikłań, które wywoła, albo całkowicie przypadkowo, zwykle przy okazji innych badań. Objawy kliniczne pzw C bywają na tyle niecharakterystyczne, że właściwe rozpoznanie też jest zwykle dziełem przypadku. Do tych objawów zaliczamy uczucie przewlekłego zmęczenia, bóle stawowe, świąd skóry, bóle mięśni, zaburzenia gastryczne, niekiedy dyskretne zażółcenie białówek. Pzw C z trwale prawidłową aktywnością aminotransferaz stanowi od 10 do 40% wszystkich przypadków przewlekłego zakażenia HCV (11). Przeważają kobiety u których, w badaniu morfologicznym wątroby dominują zmiany minimalne lub łagodne, a przebieg progresywny należy do rzadkości (marskość wątroby wykrywa się w tej grupie tylko w 1-2% przypadków po średnio 20 latach obserwacji) (12). U ok. 70-75% chorych, przewlekłe zakażonych HCV, stale lub okresowo stwierdza się podwyższone aktywności enzymów wątrobowych. Wśród tych chorych notuje się duże spektrum zmian histologicznych w wątrobie od minimalnych po ciężkie zapalenia z dużą aktywnością zapalną i postępującym włóknieniem. Do marskości wątroby prowadzi ok. 20% pzw C z towarzyszącymi zaburzeniami biochemicznymi (11, 13).

Tak więc obraz histologiczny pzw C, a zwłaszcza nasilenie włóknienia, stwierdzone podczas pierwszej biopsji wątroby, jest najlepszym prognostykiem przebiegu choroby. Włóknienie, wykraczające poza przestrzenie bramne i wnikające przegrodami łącznotkankowymi w głąb zrazika wątrobowego, wskazuje na duże ryzyko postępującego charakteru zakażenia. Jest to też najbardziej obiektywne kryterium włączenia leczenia przeciwwirusowego.

MARSKOŚĆ WĄTROBY

Przewlekłe zakażenie HCV może z czasem prowadzić do marskości wątroby i raka pierwotnego tego narządu. Istotą marskości jest całkowite zatarcie struktury anatomicznej narządu wskutek postępującego włóknienia macierzy pozakomórkowej i w konsekwencji do utraty kontaktu pomiędzy hepatocytom a najbliższym naczyniem krwionośnym lub kanalikiem żółciowym. Tempo włóknienia wątrobowego jest zróżnicowane w różnych grupach chorych; przemiana marska dokonuje się w ciągu kilku (nastu) lat albo kilku dekad trwania zakażenia. Przyczyny szybszego ewoluowania zakażenia HCV do marskości wątroby u niektórych pacjentów nie są do końca jasne. Jest to przedmiot bardzo intensywnych badań, które mają ostatecznie na celu wyselekcjonowanie kandydatów do terapii przeciwwirusowej. Do tej pory udało się ustalić, że w grupie chorych, zagrożonych szybkim tempem włóknienia wątrobowego, znajdują się osoby zakażone w starszym wieku (zwłaszcza mężczyźni), pijące powyżej 50g czystego alkoholu dziennie, otyłe albo obciążone istotnym stłuszczeniem wątroby oraz współzakażone HIV. Inne czynniki ryzyka progresji do marskości wątroby, między innymi podłoże genetyczne, są mniej oczywiste i wymagają dalszego potwierdzenia.

Marskość wątroby może trwać latami całkowicie bezobjawowo albo ujawniać się jedynie w postaci pewnych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych. Pierwszym, i przez długi czas jedynym, sygnałem zaawansowania choroby jest małopłytkowość. Rozpoznanie możliwe jest wtedy wyłącznie na podstawie wyniku badania histopatologicznego. Laboratoryjnymi

związanymi marskości są również: narastająca hipergammaglobulinemia, wydłużający się czas protrombinowy, obniżony poziom albumin, przewaga aktywności aminotransferazy asparaginianowej nad alaninową oraz nieznaczny wzrost poziomu bilirubiny. Po pewnym czasie pogłębiająca się marskość zaczyna dawać niecharakterystyczne dolegliwości, zwykle bagatelizowane lub niewłaściwie interpretowane, takie jak: zmęczenie i ogólnie gorsza tolerancja wysiłku, utrata apetytu, chudnięcie, wzdęcia i uczucie ciężaru w nadbrzuszu po posiłkach, odbijania, bezsenność, świąd skóry. Ewidentne kliniczne objawy marskości, nie następujące w tej fazie trudności diagnostycznych, pojawiają się po przekroczeniu pewnego progu wydolności narządu. Są to zaburzenia wynikające albo z upośledzonej syntezy wątrobowej i jej funkcji odtruwającej (żółtaczka, skaza krwotoczna, obrzęki z niedoboru albumin, zaburzenia neuropsychiatryczne w postaci encefalopatii wątrobowej, brak miesiączki i niepłodność u kobiet, zanik lub obniżenie libido i ginekomastia u mężczyzn, liczne zmiany skórne, w tym pajączki wątrobowe), albo z nadciśnienia w dorzeczu żyły wrotnej (krwotoki z żyłaków przełyku lub żyłaków okołodbytnicznych, wodobrzusze, splenomegalia). Co trzeci chory z marskością wątroby na tle zakażenia HCV zagrożony jest dekompensacją funkcji wątroby w ciągu 10 lat od momentu rozpoznania. Pojawienie się objawów niewydolności, które są nieodwracalne, nieuchronnie prowadzi do śmierci w ciągu kilku miesięcy do trzech lat. Postęp w transplantologii spowodował zdecydowaną poprawę rokowania. Leczenie przeciwwirusowe interferonem i rybawiryną w dokonanej marskości wątroby jest obciążone gorszą tolerancją leków i bardziej nasilonymi objawami ubocznymi przy dużo niższej skuteczności, dlatego do terapii należy podchodzić indywidualnie. Celem leczenia byłoby więc opóźnienie dekompensacji marskości i przeciwdziałanie powstawaniu HCC, ale co do efektywności takiego postępowania napływają sprzeczne doniesienia (14, 15).

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Na bazie marskości może rozwinąć się rak pierwotny wątroby, piąty co do częstości nowotwór złośliwy człowieka. Obliczono, że HCV-RNA występuje u 20–28% ludzi z tym nowotworem (16). Obecnie obserwuje się znaczny wzrost zachorowań na HCC na świecie w związku z narastającą liczbą nowo wykrywanych przypadków pzw typu C. Ta tendencja utrzyma się najprawdopodobniej do 2030 r., a potem zachorowalność na HCC zacznie maleć (17).

Nie jest jasne, w jaki sposób dochodzi do nowotworzenia w zakażeniu HCV. Na pewno jest to proces wieloetapowy, ale ciągle nie ma dowodu na bezpośredni karcynogenywny efekt wirusa w tkance wątrobowej (18). W przeciwieństwie do wirusa wzw typu B, materiał genetyczny HCV nie integruje z materiałem genetycznym gospodarza. Nowotwór prawie zawsze powstaje w wątrobie marskiej i ma naturę wieloogniskową. Można zatem twierdzić, że marskość jako taka jest patogenetycznie związana z transformacją nowotworową z uwagi na dysplastyczną naturę guzków regeneracyjnych. W miarę powiększania się guzków z hepatocytów nieprawidłowo regenerujących, o wysokim stopniu atypii, może powstać nowotwór *in situ*. Im większe guzki regeneracyjne, tym wyższe jest ryzyko ich przemiany nowotworowej. Jednakże rzadkie przypadki wykrywania HCC w wątrobie bez cech marskości, a także badania eksperymentalne nad onkogeną naturą niektórych białek

HCV, przede wszystkim białek rdzenia, pozostawiają sprawę molekularnej bazy dla HCC wciąż otwartą (19).

Pierwszym sygnałem powstania nowotworu u osoby cierpiącej na marskość wątroby typu C może być niedająca się wytłumaczyć gorączka, dużo rzadziej ból w prawym podżebrzu czy utrata wagi ciała. HCC nie należy do nowotworów łatwo wykrywalnych. W czasie zabiegu przeszczepienia aż w 10% eksplantowanych wątrób wykrywa się wcześniej nierozpoznane zmiany nowotworowe. Guzkowa natura marskości wątroby powoduje, że ognisko nowotworowe może wtopić się w zmiany ogniskowe przyjmowane w badaniach obrazowych za guzki regeneracyjne, zwłaszcza jeżeli HCC należy do postaci niewydzielających alfa-fetoproteiny (AFP), która przy wartościach powyżej 300 ng/ml powszechnie uchodzi za czuły i swoisty marker raka pierwotnego wątroby. Przy zmianie ogniskowej o morfologii typowej dla HCC w badaniach obrazowych, ale prawidłowych wartościach AFP, rozpoznanie zawsze nasuwa wątpliwości. Znana jest powszechna niechęć hepatologów i chirurgów do wykonywania gruboigłowych biopsji zmian ogniskowych w wątrobie, podejrzanych o HCC, z uwagi na hiperwaskularną naturę nowotworu i ryzyko krwawienia śródbrzusznego, a także ryzyko rozsiewu nowotworowego, a biopsja cienkoigłowa przy ujemnym wyniku badania nie może uchodzić za rozstrzygającą. Dlatego trwają poszukiwania czulszych i bardziej swoistych markerów HCC, które zastąpiłyby AFP w wątpliwych przypadkach. Takim markerem miała być frakcja L3 AFP, reagująca z aglutyniną otrzymywaną z *Lens culinaris*, obecna w HCC również przy prawidłowych poziomach konwencjonalnej AFP. Technika okazała się bardzo czasochłonna i niedostępna w postaci zestawów komercyjnych, dlatego nie znalazła zastosowania praktycznego. Innymi serologicznymi markerami HCC, proponowanymi przez różne zespoły badawcze są: białko indukowane niedoborem witaminy K (PIVKA), alfa-L-fukozydaza (AFU) i przeciwciała anty-p53, żaden jednak nie znalazł tak szerokiego zastosowania jak AFP (20). Wydaje się, że AFU, syntetyzowana przez inne komórki niż AFP, mogłaby być dogodnym testem uzupełniającym u osób z podejrzаныmi zmianami ogniskowymi w wątrobie.

Trudności diagnostyczne sprawiają, że HCC jest często wykrywany w stadium znacznego zaawansowania, uniemożliwiającego skuteczne leczenie operacyjne. Przy małych i nielicznych zmianach postępowaniem z wyboru jest przeszczep wątroby, co jest jednocześnie skutecznym leczeniem marskości wątroby. Pojedyncza zmiana o średnicy do 5-6 cm może być poddana zabiegowi termoablacji, rzadziej resekcji z uwagi na współistniejącą marskość i niewielką ilość czynnego miększu wątroby, stwarzającą duże ryzyko niewydolności w okresie bezpośrednio po operacji. Zmiany duże i wieloogniskowe zwykle rokują niekorzystnie. Radioterapia i konwencjonalna chemioterapia są nieskuteczne. Pewną nadzieję budzą pojawiające się na rynku farmaceutycznym inhibitory wielokinazowe, a jeden z nich o nazwie sorafenib wykazał pewną skuteczność w hamowaniu progresji nowotworu i znacząco przedłużał życie chorym w porównaniu z grupą placebo (21).

Jedynym skutecznym sposobem zapobiegania powstawaniu HCC w pzw C jest eradykacja zakażenia w czasie leczenia przeciwwirusowego w niezaawansowanej fazie choroby. HCV to jedyny przykład przewlekłej infekcji wirusowej, w której doprowadzenie do eradykacji jest możliwe.

PODSUMOWANIE

Wiadomo obecnie, że większość ludzi przewlekle zakażonych HCV rozwinie przewlekłe zapalenie wątroby o tak powolnym postępie włóknienia, że w większości przypadków nie będzie miało to wpływu na spodziewaną długość życia. Jednakże w pewnym odsetku przypadków pojawiają się w trakcie trwania zakażenia poważne powikłania w postaci zdekompenzowanej marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Lepsze zrozumienie naturalnego przebiegu zakażenia HCV, a zwłaszcza poznanie czynników przyspieszających przebieg choroby oraz doskonalenie leczenia wirusowego pozwolą w przyszłości na uniknięcie odległych skutków zakażenia HCV.

M Wawrzynowicz-Syczewska

LATE SEQUELAE OF HCV INFECTION

SUMMARY

A short overview on long-term sequelae of hepatitis C virus (HCV) infection has been provided. Disorders related to chronic HCV infection are the main cause of liver insufficiency and the main indication for liver transplantation worldwide. Extrahepatic manifestation can result in lymphoproliferative diseases. Every fifth patient with chronic C hepatitis is in danger of progression to liver cirrhosis and 3 to 10% of cirrhotic patients will eventually develop hepatocellular carcinoma.

PIŚMIENNICTWO

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ i in. Isolation of cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–62.
2. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 17–35.
3. Naumov NV. Hepatitis C virus infection in Eastern Europe. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl.1), 84–87.
4. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny - Departament Przeciwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2001 roku. Warszawa 2002.
5. Bielawski K, Wlasiuk M, Truskoławska M, Falkiewicz B. HCV infection in Poland. *Arch Med Res* 2000; 31: 532–5.
6. Strader D, Wright T, Thomas DI, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147–71.
7. Yao F.Y., Terrault N.: Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2, 473–83.
8. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl 1): 9–16.
9. Hino K, Sainokami S, Shimode K i in. Clinical course of acute hepatitis C and changes in HCV markers. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 19–27.
10. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H i in. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452–7.
11. Alberti A, Chemello L, Benvegno L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl 1): 17–24.

12. Kenny-Welsh E and the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228–33.
13. Sefraty L, Nousbaum JB, Elqhouzzi MH i in. Prevalence, severity and risk factors of liver disease in blood donors positive in a second generation anti-hepatitis C virus screening test. *Hepatology* 1995; 21: 725–9.
14. International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alfa on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1998; 351: 1535–9.
15. Valla D, Chevallier M, Marcellin P i in. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis. A randomized controlled trial of interferon alpha-2b versus non treatment. *Hepatology* 1999; 29: 1870–5.
16. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75: 347–54.
17. Wawrzynowicz-Syczewska M, Leonciuk A, Jurczyk K i in. Increased incidence of hepatocellular carcinoma. *Pol Merk Lek* 2002; 13: 100–2.
18. Di Bisceglie AM i in. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl): 34S.
19. Ray RB, Laqqinq LM, Meyer K, Ray R. Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. *J Virol* 1996; 70: 4438–43.
20. Madaliński K, Jończyk M, Rybczyńska J i in. Serological markers for hepatocellular carcinoma – modern trends. *Central European J Immunol* 2005; 30: 32–5.
21. Simpson D, Keating GM. Sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Drugs* 2008, 68: 251–8.

Otrzymano: 18.08.2008 r.

Adres do korespondencji:

Marta Wawrzynowicz-Syczewska
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM w Szczecinie
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
tel. 091 4316242, fax 091 4316596, e-mail: martaws@wp.pl