

Objawy reumatyczne w przebiegu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. Analiza przypadków

Rheumatic manifestations in hepatitis C virus infection. Case reports

Ewa Wielosz, Agnieszka Cabanek, Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Słowa kluczowe: objawy reumatyczne, HCV, krioglobulinemia, zapalenie naczyń, zespół Sjögrena.

Key words: rheumatic manifestations, hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, vasculitis, Sjögren's syndrome.

Streszczenie

W przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) poza objawami wątrobowymi stwierdza się często objawy chorób autoimmunizacyjnych, takich jak zapalenie naczyń z obecnością krioglobulin, zespół Sjögrena (ZS), toczeń układowy rumieniowaty (TRU) czy reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Celem pracy była analiza przebiegu choroby u 3 chorych z objawami chorób reumatycznych w przebiegu zakażenia HCV. Przypadek 1. 59-letnia chora z przewlekłym WZW C, u której początkowo rozpoznawano RZS, następnie zmieniono rozpoznanie na TRU, u chorej stwierdzano również objawy ZS oraz zapalenia naczyń z obecnością krioglobulin. Przypadek 2. 46-letnia chora z przewlekłym WZW C i ZS. Przypadek 3. 33-letnia chora z przewlekłym zakażeniem HCV i TRU.

Summary

Apart from hepatic symptoms, many manifestations of autoimmune disorders such as cryoglobulinemic vasculitis, Sjögren's syndrome (SS), systemic lupus erythematosus (SLE) or rheumatoid arthritis (RA) may be present in the course of hepatitis C virus (HCV) infection. The aim of the study was to analyze three cases with rheumatic manifestations in HCV infection. Case 1: a 59-year-old woman with chronic hepatitis C, first diagnosed with RA, later with SLE; also manifestations of SS syndrome and cryoglobulinemic vasculitis were observed. Case 2: a 46-year-old woman with chronic hepatitis C and SS. Case 3: a 33-year-old woman with chronic hepatitis C and SLE.

Wstęp

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) jest jedną z najczęstszych przewlekłych wirusowych chorób na świecie. Według danych z piśmiennictwa u 40–70% chorych zakażonych wirusem HCV stwierdza się co najmniej jeden objaw pozawątrobowy, a uszkodzenie wątroby jest często bezobjawowe [1–3]. Wirus HCV może przewlekłe stymulować układ immunologiczny, prowadząc do wystąpienia objawów choroby autoimmunizacyjnej lub rozwoju chłoniaków [4]. Wśród objawów związanych z immunizacją u chorych przewlekłe zakażonych HCV wymienia się: bóle stawów, bóle mięśni, zapalenie stawów, zapalenie naczyń, zespół suchości. W przebiegu mieszanej krioglobulinemii stwierdza się wiele wyżej wymienionych objawów [5, 6]. Inne choroby autoimmunizacyjne, które

mogą towarzyszyć WZW typu C, to pełnoobjawowy zespół Sjögrena (ZS), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), toczeń rumieniowaty układowy (TRU), guzkowe zapalenie tętnic (GZT) czy zespół antyfosfolipidowy (ZA) [7]. Celem pracy była analiza przebiegu choroby u trzech osób z objawami chorób układowych w przebiegu zakażenia HCV.

Opisy przypadków

Przypadek 1

Chora, 59 lat, z wywiadem zapalenia stawów od 1997 r. W 2002 r. podejrzewano u niej RZS na podstawie obrazu klinicznego (zapalenie drobnych stawów rąk, stawów kolanowych, śródstopia) i wyników badań dodatko-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Wielosz, Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 45 15, e-mail: ewa.wielosz@wp.pl

wych (dodatni odczyn Waalera-Rosego). Kobieta była leczona chlorochiną, następnie metotreksatem, który odstawił z powodu zwiększenia się aktywności aminotransferaz. W 2005 r. stwierdzono obecność przeciwciał przeciw HCV, które potwierdzono testem HCV-RNA. Od listopada 2006 r. nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego, gorączki do 38°C, ogólne osłabienie, utrata masy ciała ok. 14 kg w ciągu pół roku, wysypka plamisto-grudkowa na skórze kończyn dolnych, drętwienia kończyn dolnych, suchość w jamie ustnej i narządzie wzroku. W lutym 2007 r. chora przebywała w Klinice Reumatologii. W badaniu fizykalnym stwierdzono deformację w stawach rąk o charakterze zespołu Jaccouda. W badaniach dodatkowych stwierdzono obecność krioglobulin, przeciwciał a-CCP, hipokomplementem, ANA o typie świecenia homogenym 1 : 320, w panelu ENA przeciwciała anty-SSA, obecne przeciwciała aCL. Próba Schirmera była dodatnia. W badaniu RTG rąk i stóp nie wykazano destrukcji. W badaniu EMG stwierdzono zmiany o charakterze polineuropatii czuciowo-ruchowej z uszkodzeniem aksonalnym. Rozpoznano krioglobulinemię w przebiegu infekcji HCV. Nie wykluczano rozpoznania TRU z zapaleniem naczyń z obecnością krioglobulin lub zespołu suchości. Rozpoczęto leczenie glikokortykosteroidami (GKS): metyloprednizolon w dawce pulsacyjnej, a następnie kontynuowano leczenie prednizonem początkowo w dawce 30 mg/dobę, zmniejszając stopniowo dawkę do 10 mg/dobę. Uzyskano poprawę stanu ogólnego. Chorą skierowano do Kliniki Chorób Zakaźnych w celu rozważenia

leczenia przeciwwirusowego. Chora nie była zakwalifikowana do leczenia z uwagi na wartości wirerii poniżej detekcji. W 2009 r., wówczas bez objawów aktywnej choroby autoimmunizacyjnej, kontynuowano leczenie azatiopryną oraz niskimi dawkami prednizonu (tab. I).

Przypadek 2.

Kobieta, lat 46, z przewlekłym WZW C oraz ZS. W wywiadzie od 2001 r. chora podawała dolegliwości bólowe stawów. W 2003 r. stwierdzono zakażenie WZW C. W 2004 r. ze względu na artralgię, subiektywne uczucie suchości w oczach i w jamie ustnej pogłębiono diagnostykę w kierunku choroby układowej tkanki łącznej. Stwierdzono obecność ANA w mianie 1 : 640 o typie świecenia ziarnistym oraz przeciwciała anty-Ku W kolejno wykonywanych badaniach immunologicznych w 2007 r. obecne były ANA 1 : 5120, w 2009 r. przeciwciała anty-Ro (+++). W 2006 r. chora była leczona interferonem naturalnym oraz niskimi dawkami GKS *p.o.* Od 2010 r. nastąpiło stopniowe pogorszenie się stanu zdrowia chorej, ogólne zmęczenie, wystąpiły dolegliwości bólowe mięśni obręczy barkowej i biodrowej, objaw Raynauda. Wykonano badanie USG ślinianek, w którym stwierdzono obecność ognisk hipodensyjnych w śliniankach przyusznych, test Schirmera był dodatni. Rozpoznano ZS. W leczeniu rozpoczęto stosowanie azatiopryny oraz utrzymano niskie dawki GKS. Uzyskano poprawę stanu ogólnego chorej (tab. I).

Tabela I. Charakterystyka kliniczna poszczególnych chorych

Table I. Clinical characteristic of individual patients

Badane parametry	Przypadek 1.	Przypadek 2.	Przypadek 3.
Płeć/wiek	K/59	K/46	K/33
Okres: 1 objaw reumatyczny do potwierdzenia HCV (lata)	8	2	kilka
Objawy sugerujące chorobę reumatyczną	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie stawów • artropatia Jaccouda • objawy ogólne: gorączka, zmniejszenie masy ciała, osłabienie • zmiany skórne • zespół suchości • neuropatia obwodowa 	<ul style="list-style-type: none"> • bóle stawów • bóle mięśni – obręcz barkowa oraz biodrowa • zespół suchości • osłabienie • objaw Raynauda 	<ul style="list-style-type: none"> • rumień twarzy, zmiany rumieniowo-żółtaczające na tułowiu • wypadanie włosów • zapalenie stawów • stany podgorączkowe • zapalenie naczyń rąk i stóp
Ostateczne rozpoznanie reumatologiczne	TRU? ZS?	ZS	TRU
Leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • bez terapii przeciwwirusowej • GKS <i>p.o.</i>, <i>i.v.</i> CQ, MTX, AZA 	<ul style="list-style-type: none"> • INF • GKS <i>p.o.</i>, AZA 	<ul style="list-style-type: none"> • bez terapii przeciwwirusowej • GKS <i>p.o.</i>, <i>i.v.</i>, CQ, AZA

MTX – metotreksat, CQ – chlorochina, TRU – toczeń rumieniowaty układowy, ZS – zespół Sjögrena, GKS – glikokortykosteroidy, INF – interferon, AZA – azatiopryna

Przypadek 3.

Kobieta, 33 lata, z przewlekłym WZW C oraz TRU. W wywiadzie podała, że od czerwca 2005 r. miała leukopenię z limfopenią. W październiku 2005 r. stwierdzono u chorej obecność przeciwciał anti-HCV. Rozpoznanie WZW C potwierdzono dodatnim wynikiem HCV-RNA. Ponadto od wielu lat chora miała rumień twarzy, występowały: nadwrażliwość na światło słoneczne, wzmożone wypadanie włosów, zmiany rumieniowo-tuszczące na tułowiu, cechy zapalenia naczyń (bolesne guzki i wybroczyny) w obrębie skóry rąk i stóp, zapalenie drobnych stawów rąk, stany podgorączkowe. W badaniach dodatkowych stwierdzono utrzymującą się pancytopenię, hipokomplementemię, obecność ANA w mianie 1 : 10 240 o typie świecenia homogennym oraz przeciwciała aCL. W czerwcu 2006 r. rozpoznano TRU. W leczeniu zastosowano chlorochinę, metyloprednizolon *i.v.*, kontynuowano podawanie prednizonu *p.o.* 40 mg/dobę, stopniowo obniżając dawkę. W grudniu 2007 r. nasiliły się objawy choroby – niewielki białkomocz, zmniejszone stężenie składowych dopełniacza, dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-dsDNA. Podano azatioprynę oraz pulsy metyloprednizonu *i.v.*, uzyskując poprawę stanu chorej (tab. I).

Dyskusja

Jedną z chorób z autoimmunizacji, która jest ściśle związana z przewlekłym zakażeniem HCV, jest zapalenie naczyń z obecnością krioglobulin. Częstość występowania krioglobulinemii waha się od 1 do 56% [5, 8]. Objawową mieszaną krioglobulinemiją stwierdza się natomiast u 5% chorych zakażonych wirusem HCV [5]. Do głównych objawów tej choroby należą: plamica uniesiona, bóle lub zapalenie stawów, bóle mięśni, obwodowa neuropatia, kłębuszkowe zapalenie nerek, owrzodzenia na kończynach, zajęcie serca [4]. W przebiegu zakażenia HCV stwierdza się również objawy ZS [9]. Rola HCV w patogenezie ZS nie jest dokładnie poznana. Pawlotsky i wsp. sugerują, że zapalenie ślinianek jest wynikiem replikacji wirusa w obrębie komórek, co odpowiada za indukowanie lokalnego procesu immunologicznego [10]. Według Ramosa-Casals wirus HCV poza tropizmem hepatotropowym jest wirusem sialo- i limfotropowym [11]. Według danych z piśmiennictwa przeciwciała anti-HCV stwierdza się u 20–40% chorych z zespołem suchości, a ok. 30% chorych z przewlekłym WZW C spełnia kryteria ZS [5, 12].

W jednym z wieloośrodkowych badań porównywano grupę chorych HCV dodatnich z objawami ZS z grupą chorych z pierwotnym ZS. Objawy gruczotowe występowały z porównywalną częstotliwością w obu grupach, jednak zapalenie naczyń czy polineuropatię stwierdzono istotnie częściej w grupie chorych zakażonych HCV. Ponadto w grupie HCV dodatkowo częściej stwierdzano obecność krio-

globulin (ponad 50%) oraz hipokomplementemiją, rzadziej natomiast występowanie markerowych przeciwciał anti-SSA lub anti-SSB [13–16]. Obecność wirusa HCV u chorych z objawami zespołu suchości wyklucza rozpoznanie ZS. Sugeruje się wówczas rozpoznanie wtórnego ZS.

W drugim przypadku autorzy opisali chorą z klasycznym wtórnym ZS. Przewlekłe WZW C może indukować wiele objawów klinicznych i serologicznych, które sugerują rozpoznanie TRU. Do najczęstszych należą: zapalenie stawów, zapalenie nerek, cytopenie, obecność ANA czy przeciwciał anti-dsDNA [1]. Trudne jest ustalenie, czy objawy TRU są indukowane przez obecność wirusa, czy mamy do czynienia z dwiema chorobami – wirusową i autoimmunizacyjną. Według danych z piśmiennictwa przeciwciała anti-HCV stwierdza się u ok. 10% chorych na TRU. Rzadziej stwierdza się zmiany skórne i przeciwciała anti-dsDNA w grupie chorych na TRU z WZW C niż bez WZW C, natomiast w grupie HCV dodatkowo częściej obserwuje się hipokomplementemiją i krioglobulinemiją [5, 16]. Na podstawie danych z piśmiennictwa obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) stwierdza się u 20–27% chorych na WZW C, aczkolwiek nie wykazano związku z częstszym występowaniem incydentów zatorowo-zakrzepowych [14]. Bóle i zapalenie stawów są częstym objawem w przebiegu przewlekłego WZW C. W wielu przypadkach jest to symetryczne zapalenie wielostawowe obejmujące drobne stawy rąk, a w 50–80% przypadków stwierdza się obecność czynnika reumatoidalnego, który jest krioglobuliną [5, 16]. Ta grupa chorych spełnia kryteria RZS. Przebieg zapalenia stawów w grupie chorych z obecnością HCV jest jednak łagodniejszy, rzadziej prowadzi do deformacji stawów i obecności guzków reumatoidalnych, rzadziej również występują przeciwciała a-CCP [5, 15].

W przypadku pełnoobjawowego klinicznie i serologicznie RZS u chorego na WZW C diagnostyka różnicowa jest trudna. Przykładem jest pierwszy opisywany przypadek chorej, u której przez wiele lat rozpoznawano RZS. Chora spełniała kryteria kliniczne i immunologiczne tej choroby. Nie wykluczano u niej rozpoznania innej choroby autoimmunizacyjnej, takiej jak TRU z zapaleniem naczyń z obecnością krioglobulin (niedestrukcyjne zapalenie stawów, niedokrwistość, obecność ANA o typie świecenia homogennym, obecność przeciwciała CL) lub zespołu suchości (subiektywna suchość oczu, błony śluzowej jamy ustnej, obecność a-SS-A, polineuropatia). Nie można jednoznacznie powiedzieć, czy u analizowanych chorych doszło do rozwoju dwóch chorób – układowej i wirusowej, czy przewlekłe zakażenie HCV wyindukowało nieswoistą narządowo immunizację z rozwojem pełnoobjawowych chorób układowych. Na podstawie analizy piśmiennictwa wiele przemawia za wtórną immunizacją w przebiegu przewlekłego WZW C. Potwierdza to analiza pierwszego opisywanego przypadku chorej na ZS z cięż-

ką polineuropatią, krioglobulinemią i hipokomplementemią. Opisywane objawy częściej stwierdza się u chorych zakażonych HCV niż w pierwotnym ZS. Trudno również określić, czy TRU został indukowany przez obecność wirusa, czy rozwinął się niezależnie od przewlekłego zakażenia. Za pierwszą hipotezę przemawiałby związek czasowy pomiędzy zakażeniem HCV a wystąpieniem objawów tocznia, jednak u chorej stwierdzono obecność przeciwciała anty-dsDNA, które rzadziej występują u chorych z objawami chorób układowych w przebiegu WZW C.

Podsumowanie

Diagnostyka chorych z objawami reumatycznymi w przebiegu zakażenia HCV jest bardzo trudna. W wielu przypadkach trudno jest ocenić, czy choroba układowa to proces pierwotny czy wtórny do zakażenia wirusem. Leczenie pacjentów z chorobami z autoimmunizacji przewlekłe zakażonych WZW C z uwagi na interdyscyplinarny charakter schorzenia jest bardzo dużym wyzwaniem dla lekarza, wymaga ścisłej współpracy wielu specjalistów, zwłaszcza reumatologów i specjalistów chorób zakaźnych.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

Piśmiennictwo

1. Palazzi C, Buskila D, D'Angelo S, et al. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 659-663.
2. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 39-47.
3. Sansonno L, Tucci FA, Sansonno S, et al. B cells and HCV: an infection model of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 93-94.
4. Böckle BC, Baltaci M, Ratzinger G, et al. Hepatitis C and autoimmunity: a therapeutic challenge. *J Intern Med* 2012; 271: 104-106.
5. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, et al. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 633-638.
6. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 444-454.
7. Ramos-Casals M, Jara L, Medina F, et al. Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *J Intern Med* 2005; 257: 549-557.
8. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, et al. Long-term course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2004; 31: 2199-2206.
9. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic C sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339: 321-323.
10. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841-848.
11. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, et al. Is hepatitis C virus a sialotropic virus? *Am J Pathol* 2001; 159: 1593-1594.
12. Nagao Y, Hanada S, Shishido S, et al. Incidence of Sjögren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 258-266.
13. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, et al. SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine* 2005; 84: 81-89.
14. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, et al. Hispanoamerican Study Group of Autoimmune Manifestations of Chronic Viral Disease (HISPAMEC). Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection) description of 82 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1009-1016.
15. Bassyouni IH, Ezzat Y, Hamdy S, et al. Clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus genotype IV infection. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 842-847.
16. Majdan M. Krioglobulinemia w chorobach reumatycznych. *Reumatologia* 2007; 45: 391-396.