

Pierwotny zespół Sjögrena czy objawy wywołane przez zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C?

Primary Sjögren's syndrome or manifestations of hepatitis C virus infection?

Irena Zimmermann-Górska

Katedra Reumatologii Wyższej Szkoły Edukacji i Terapii w Poznaniu

Słowa kluczowe: zespół Sjögrena, zakażenie HCV.

Key words: Sjögren's syndrome, HCV infection.

Streszczenie

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) jest obecnie częste. Wielokrotnie donoszono, że wirus ten może mieć związek z etiopatogenezą chorób układowych tkanki łącznej, wśród nich – zespołu Sjögrena (ZS). Nie wiadomo jednak dotąd, czy wirus może być przyczyną choroby, czy do niej predysponuje albo czy jego obecność u chorych wynika z zagrożenia „statystycznego”. Objawy narządowe i zaburzenia serologiczne spowodowane zakażeniem HCV, a także związane z ZS są częściowo podobne, dlatego trudno odróżnić te sytuacje kliniczne. Równocześnie – zakażenie HCV w kryteriach klasyfikacyjnych z 2002 r. stanowi wykluczenie ZS, co budzi kontrowersje. Proponuje się więc określenia „prawdziwie pierwotny ZS” lub „ZS zależny od HCV”, a różnicę między nimi stanowi głównie obecność przeciwciał anti-Ro/SS-A i anti-La/SS-B, które znacznie częściej wykrywa się w postaci pierwotnej. Obecnie zaleca się sprawdzanie u wszystkich chorych z objawami chorób układowych tkanki łącznej, a w szczególności ZS, czy nie doszło do zakażenia HCV.

Wstęp

Zespół Sjögrena (ZS) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, w której dochodzi do powstawania nacieków z limfocytów w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego i upośledzenia czynności tych gruczołów (zespół suchości), a także do zmian zapalnych w wielu układach i narządach. Odróżnia się pierwotną postać zespołu i postać wtórną, gdy jego objawy towarzyszą innym chorobom autoimmunologicznym, najczęściej reumatoidalnemu zapaleniu stawów i toczeniowi rumieniowatemu układowemu [1].

Summary

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is now relatively common. Moreover, frequent associations with HCV infections and connective tissue diseases (CTD), including Sjögren's syndrome (SS), are observed. It is critical to know if HCV predisposes to or causes CTD or the reported association results from the chance alone. HCV infection and SS manifest with many common symptoms and serological abnormalities. HCV – associated SS is indistinguishable in most cases of the primary syndrome when using 2002 classification criteria. At the same time, HCV infection is one of the exclusions of SS in these criteria. It is controversial. New terms like “SS associated with HCV” or “SS secondary to HCV” are proposed when patients with HCV infection fulfill criteria for SS. The main differences between primary and HCV-related SS are anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies which are much more frequently detected in the primary form.

Limfocyty B, znajdujące się w naciekach, wykazują cechy aktywacji, pod wpływem zjawiska apoptozy „ujawniają się” autoantygeny – rybonukleoproteiny, przeciwko którym u części chorych wytwarzane są przeciwciała: anti-Ro/SS-A i anti-La/SS-B. Zagrożeniem dla chorych z ZS jest rozwój chłoniaków – najczęściej nieziarnicznych.

Przyczyna ZS jest nieznaną, od wielu lat sprawdza się możliwość predyspozycji genetycznej, a także udziału zakażeń wirusowych. Wykazano, że u osób chorych częściej niż w populacji ogólnej obecne są antygeny HLA-B8, DR2, DR3, a także DRB1/DQA1/DQB1 [2]. Wśród wirusów,

Adres do korespondencji:

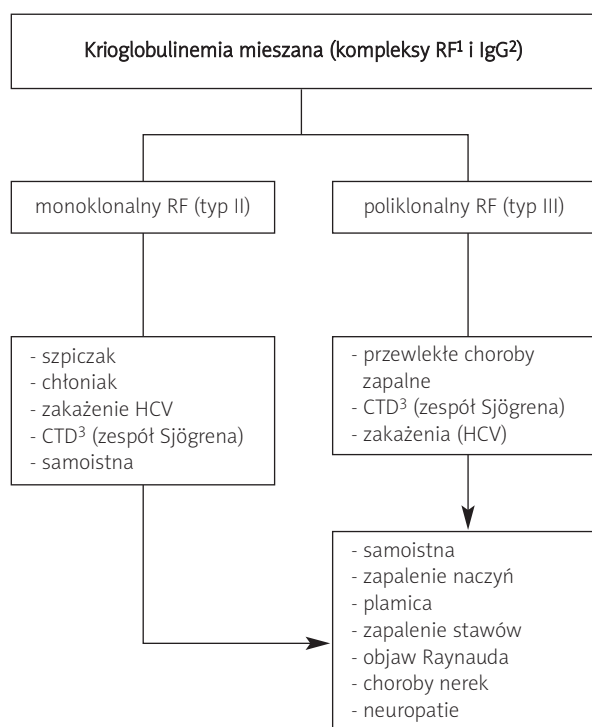
prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska, Wyższa Szkoła Edukacji i Terapii, ul. Grabowa 22, 61-473 Poznań

Tabela I. Przeciwciała przeciw HCV i HCV-RNA u chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena
Table I. Anti-HCV antibodies and HCV-RNA In patients with primary Sjögren's syndrome

| Kraj | Liczba badanych chorych | Przeciwciała przeciw HCV w surowicy (%) | | HCV-RNA w surowicy (%) |
|-----------|-------------------------|---|--------|------------------------|
| | | pierwotny ZS | zdrowi | |
| Szwecja | 53 | 2 | 0,082 | 2 |
| Węgry | 213 | 6,1 | 0,73 | nb. |
| Japonia | 98 | 12,2 | 4,8 | 11,2 |
| Francja | 82 | 17 | 0,63 | nb. |
| Polska | 104 | 19,2 | 0,86 | 4,8 |
| Hiszpania | 185 | 26 | 2,5 | nb. |

nb. – nie badano

które mogą odgrywać rolę w etiopatogenezie ZS, bierze się pod uwagę wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) [1, 3–7]. Należy on do flawiwirusów mających zdolność indukowania autoimmunizacji; HCV ma charakter hepatocyto- i neurotropowy [6].



¹czynnik reumatoidalny, ²immunoglobuliny klasy G, ³choroby układowe tkanki łącznej

Ryc. 1. Objawy kliniczne związane z krioglobulinemią mieszaną

Fig. 1. Clinical symptoms connected with mixed cryoglobulinemia

W 1992 r. Haddad i wsp. [8] wykazali, że w gruczołach śluzowych chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, w 58% przypadków obecne są nacieki z limfocytów. Od tego czasu rozpoczęła się seria badań mających na celu stwierdzenie ewentualnej zależności ZS i zakażenia HCV. Arrieta i wsp. [9] u chorych z przewlekłym zapaleniem ślinianek o nieznannej przyczynie i u chorych z ZS przeprowadzili badania mające na celu stwierdzenie ewentualnej obecności HCV-RNA w komórkach nabłonka gruczołów ślinowych. Zastosowali oni metodę hybrydyzacji *in situ* i badania immunohistochemiczne. Autorzy ci wykazali dowody zakażenia HCV i replikację wirusa u chorych należących do obu badanych grup w przypadkach, w których w surowicy obecne były przeciwciała anty-HCV. Z kolei badania Toussirot i wsp. [10] dowiodły, że HCV może namnażać się w gruczołach ślinowych, nie wywołując w nich zmian zapalnych.

Częstość występowania zakażenia HCV a objawy zespołu Sjögrena

Dotychczas nie udało się wykazać, czy zakażenie HCV może być bezpośrednią przyczyną ZS, czy wywołuje ono podobny zespół objawów i zaburzeń serologicznych, czy też tylko towarzyszy pierwotnemu ZS. Przeprowadzono wiele badań serologicznych, a także mających na celu wykrycie HCV-RNA u chorych z ZS. Uzyskane wyniki różniły się znacznie w zależności od populacji. Przeciwciała przeciw HCV w surowicy wykryto w Szwecji u 2% chorych, na Węgrzech u 6,1%, w Japonii odsetek ten wyniósł 12,2%, we Francji 17%, w Polsce 19,2%, a w Hiszpanii 26% (tab. I) [11]. Obecność HCV-RNA badano w Szwecji, gdzie częstość jego występowania wśród chorych z ZS wyniosła 2% [11], w Japonii 11,2%, a w Polsce 4,8%. Badania te muszą jednak zostać uzupełnione porównaniem wyników z uzyskanymi w ściśle dobranych grupach kontrolnych.

Tabela II. Kryteria klasyfikacyjne zespołu Sjögrena
Table II. Classification criteria for Sjögren's syndrome

| |
|---|
| <p>I. Objawy suchego oka Chory musi odpowiedzieć twierdząco na przynajmniej jedno z 3 pytań: – czy odczuwał codziennie stale utrzymującą się „suchość” w oczach dłużej niż przez 3 miesiące? – czy miał powtarzające się odczucie obecności piasku pod powiekami? – czy stosuje sztuczne łzy częściej niż 3 razy dziennie?</p> |
| <p>II. Objawy ze strony jamy ustnej Chory musi odpowiedzieć twierdząco na przynajmniej jedno z 3 pytań: – czy odczuwał codziennie suchość w jamie ustnej dłużej niż przez 3 miesiące? – czy w wieku dorosłym miał nawracający lub stały obrzęk gruczołów ślinowych? – czy często popija suche pokarmy, aby umożliwić ich połknięcie?</p> |
| <p>III. Zmiany w narządzie wzroku Stwierdzenie dodatniego wyniku przynajmniej jednego z 2 testów: – test Schirmera wykonany bez znieczulenia (< 5 mm w ciągu 5 min) – barwienie powierzchni rogówki różem Bengalskim lub innym barwnikiem (4. stopień w skali Bijstervelda)</p> |
| <p>IV. Badanie histologiczne Kryterium jest spełnione, jeżeli w obrębie mniejszego gruczołu ślinowego pobranego z niezmienionej błony śluzowej ogniska zapalne z naciekiem limfocytarnym są ocenione przez eksperta jako stopień 1. Skala określa liczbę ognisk sąsiadujących z prawidłowymi gronkami gruczołów, zawierających > 50 limfocytów na 4 mm² tkanki</p> |
| <p>V. Czynność gruczołów ślinowych Kryterium jest spełnione, jeżeli stwierdzi się dodatni wynik przynajmniej jednego z 3 badań: – niestymulowane wydzielanie śliny wynosi < 1,5 ml/min – sialografia ślinianek przyusznych wykazuje rozlane zmiany (punktowe, jamiste lub destrukcyjne) bez zwężenia głównych przewodów ślinowych – scyntygrafia ślinianek wykazuje opóźniony wychwyt znacznika, jego zmniejszone stężenie lub opóźnione wydzielanie</p> |
| <p>VI. Autoprzeciwiata obecność przeciwiata anty-Ro/SS-A lub anty-La/SS-B</p> |
| <p>Rozpoznanie pewnego zespołu Sjögrena spełnione ≥ 4 kryteria; jednym z nich musi być dodatni wynik biopsji albo obecność autoprzeciwiata</p> |
| <p>Stany wykluczające: – wcześniejsze napromieniowanie głowy lub szyi – zakażenie HCV – zakażenie HIV lub objawy AIDS – wcześniej rozpoznany chłoniak – sarkoidoza – reakcja przeszczep przeciw gospodarzowi – stosowanie leków antycholinergicznym</p> |

Objawy kliniczne i zaburzenia serologiczne „wspólne” dla zespołu Sjögrena i zakażenia HCV

Wśród objawów klinicznych obu omawianych chorób należy wymienić głównie objawy suchości związane z upośledzeniem czynności gruczołów wydzielania zewnętrznego, a także wiele objawów spowodowanych mieszaną krioglobulinemią i tworzeniem auto-przeciwiata. Pozagruczołowe objawy obu chorób to najczęściej zapalenie stawów, zapalenie naczyń, zapa-

lenie wątroby, neuropatie, kłębuszkowe zapalenie nerek oraz skłonność do powstawania chłoniaków (ryc. 1) [12–17].

Krioglobulinemia towarzyszy ZS z równoczesnym zakażeniem HCV u ok. 50% chorych, przeciwiata przeciwjądrowe w surowicy występują w ponad 60% przypadków, czynnik reumatoidalny w ponad 75%, u ok. 50% chorych stwierdza się obniżoną aktywność dopełniacza. W „prawdziwie pierwotnym” ZS przeciwiata „markerowe” anty-Ro/SS-A wykrywa się u ok. 55% chorych, anty-La/SS-B u ok. 40%. Zakażenie HCV u osób bez obja-

wów ZS wiąże się z występowaniem tych przeciwciał w ok. 10% przypadków [17].

Kryteria klasyfikacyjne zespołu Sjögrena a zakażenie HCV

Amerykańsko-europejskie kryteria klasyfikacyjne ZS opracowane w 2002 r. (tab. II) wykluczają zaliczenie do grupy chorych z ZS przypadków, w których stwierdza się objawy zespołu i równoczesne zakażenie HCV [18]. Badania wielu autorów – m.in. Ramos-Casals i wsp. [5] – dowiodły jednak, że 85% tych chorych spełnia powyższe kryteria. Do czasu wyjaśnienia zależności ZS i zakażenia HCV autorzy ci proponują używanie w takich przypadkach określenia „ZS towarzyszący zakażeniom HCV” lub „wtórny ZS związany z zakażeniem HCV” – w odróżnieniu od „prawdziwie pierwotnego ZS”. Oczywiście nadal musiałoby obowiązywać określenie „wtórny ZS”, odnoszące się do sytuacji, gdy ZS nakłada się na objawy innych chorób autoimmunologicznych.

Odróżnienie „prawdziwie pierwotnego ZS” od „zależnego od HCV” powinno się opierać na różnicach w występowaniu markerów immunologicznych. W tym pierwszym zespole znacznie częściej pojawiają się przeciwciała anty-Ro/SS-A i anty-La/SS-B, krioglobuliny i czynnik reumatoidalny, częściej także następuje spadek aktywności dopełniacza w porównaniu z zespołem „zależnym od HCV”.

Komentarz

Zespół Sjögrena nie jest jedyną chorobą reumatyczną, w etiopatogenezie której rozważa się udział HCV. Do takich chorób zalicza się także reumatoidalne zapalenie stawów i inne choroby autoimmunologiczne [18]. Równocześnie coraz częstsze zakażenie HCV obserwowane w ostatnich latach powinno się traktować jako przeszkodę w stosowaniu leków potencjalnie hepatotoksycznych i kolidujących z leczeniem przeciwwirusowym. Z tego punktu widzenia należy powtórzyć za Lovym i wsp. [19], że „reumatolodzy powinni obecnie dodać badania w kierunku wykrycia zakażenia HCV do rutynowej diagnostyki różnicowej przewlekłego zapalenia stawów”. W celu potwierdzenia lub wykluczenia zakażenia HCV wykonuje się badania na obecność przeciwciał anty-HCV; „złotym standardem” jest wykrywanie HCV-RNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy [11].

Piśmiennictwo

- Carsons C. Sjögren's syndrome. Kelley's Textbook of Rheumatology G.S. Firestein et al. (eds.), 8 edition, Saunders Elsevier 2009; 1149-1168.
- Smyth CM, McKiernan SM, Hagan R, et al. Chronic hepatitis C infection and sicca syndrome: a clear association with HLA DQB1*02. Eur J Gastroenterol-Hepatol 2007; 19: 493-498.
- Madaliński K, Dzierżanowska-Fangrat K, Józwiak P i wsp. Rola zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C w patogenezie zespołu Sjögrena. Pol Arch Med Wewn 2002; 107: 167-171.
- Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren's syndrome: a clinical and immunologic description of 35 cases. Medicine 2001; 80: 1-8.
- Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De-Vita S, et al. Sjögren's syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. Medicine (Baltimore) 2005; 84: 81-89.
- Wener MH, Johnson RJ, Sasso EH, Gretch DR. Hepatitis C virus and rheumatic disease. J Rheumatol 1995; 23: 953-959.
- Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, et al. Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. Clin Rheumatol 1995; 14: 570-571.
- Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992; 339: 321-323.
- Arrieta JJ, Rodríguez-Inigo E, Ortiz-Movilla NO, et al. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. Am J Pathol 2001; 158: 259-264.
- Toussiroit E, Le Huédé G, Mouglin C, et al. Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. J Rheumatol 2002; 29: 2382-2385.
- Madaliński K, Godzik P, Zimmermann-Górska I i wsp. Anty-HCV oraz HCV-RNA u chorych z pierwotnym zespołem Sjögrena. Przegląd Epidemiol 2009; 63: 299-304.
- Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N Engl J Med 1992; 327: 1490-1495.
- Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Nardi N, et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjögren's syndrome: prevalence and signal significance in 237 patients. Medicine (Baltimore) 2005; 84: 90-97.
- Garcia-Carrasco M, Escarcea RO. Extrahepatic autoimmune manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Ann Hepatol 2006; 5: 161-163.
- Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C. A multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. Ann Intern Med 1995; 123: 615-620.
- Madaliński K, Zajączek-Grabowska A, Chwalińska-Sadowska H i wsp. Zjawiska immunologiczne związane z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C i ich występowanie w zespole Sjögrena. Reumatologia 1998; 36: 222-225.
- Ramos-Casals M, De-vito S, Tzioufas AG. Hepatitis C virus, Sjögren's syndrome and B-cell lymphoma: linking infection, autoimmunity and cancer. Autoimmune Rev 2005; 4: 8-15.
- Vitali C, Bombardieri S, Jansson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554-558.
- Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: A mimic of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1996; 23: 979-983.