

Krioglobulinemia występująca w przewlekłych wirusowych zapaleniach wątroby

Cryoglobulinemia in viral chronic hepatitis

Tadeusz Wojciech Łapiński, Robert Flisiak

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K Dłuskiego w Białymstoku

Summary: Mixed cryoglobulinemia can be found in over 50% of HCV infected patients. In the most serious cases it causes vasculitis and injury of renal glomerule. Cryoglobulinemia decreases efficiency of antiviral therapy. On the other hand even if disappears during antiviral therapy, it turns back in 40% of patients after treatment completion. Breakthrough in cryoglobulinemia therapy are new, selective, drugs activating apoptosis in lymphocytes B, responsible for cryoglobulines synthesis.

Słowa kluczowe: krioglobulinemia • zakażenia HBV i HCV • leczenie

Key words: cryoglobulinemia • HBV and HCV infection • treatment

Adres do korespondencji: Robert Flisiak, Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K Dłuskiego w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, Polska, e-mail: flisiakr@poczta.onet.pl

Wstęp

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby (PWZW) to jedne z najczęstszych chorób zagrażających współczesnemu społeczeństwu. Śmiertelność związana z tymi chorobami, a głównie ich powikłaniami jest duża. PWZW często towarzyszą manifestacje pozawątrobowe związane z zaburzeniami immunologicznymi, zapaleniem naczyń, dermatozami, porfirią czy uszkodzeniem nerek. Nierzadko, pierwotna diagnostyka zaburzeń nerek czy przemian metabolicznych, jak też zmian skórnych, wskazuje, że pierwotną ich przyczyną jest zakażenie HCV lub HBV [1,2]. Jedną z częstszych postaci zaburzeń immunologicznych związanych z zakażeniem HBV i HCV jest krioglobulinemia.

Krioglobulinemia charakteryzuje się obecnością w surowicy specyficznych immunoglobulin. Proces jest bezobjawowy lub cechuje się obecnością zmian zapalnych w małych naczyniach, skórze, stawach, polineuropatii obwodowych i uszkodzeń nerek. W temperaturze 37°C krioglobuliny są rozpuszczone w osoczu. Rozpuszczalność tych białek w surowicy zależy od zawartych w nich ciężkich i lekkich łańcuchów immunoglobulin [3]. Spadek temperatury o około 5°C wpływa na zmiany w ich budowy, zmniejszenie rozpuszczalności i wystąpienie procesów krioprecypitacji. Krioglobuliny wchodzi w skład kompleksów immunologicznych odkładających się w małych naczyniach i powodujących zmiany zapalne. W przypadku lokalizacji w kłębuszkach nerkowych dochodzi do rozwoju błoniastego, rzadziej mezangialnego ich zapalenia, z narastającą niewydolnością nerek. Krioprecypitacja

szybko przebiegająca w niskich temperaturach, powoduje odkładanie się kompleksów immunologicznych w małych tętniczkach i kapilarach skóry prowadząc do ich zakrzepicy, niedokrwienia i martwicy obszarów dotkniętych tym zjawiskiem. Ponadto, krioglobuliny, niezależnie od tworzenia kompleksów immunologicznych, wpływają na wzmożoną lepkość krwi utrudniając prawidłowy jej przepływ w naczyniach włosowatych.

Krioglobulinemia może występować jako choroba zasadnicza – idiopatyczna lub wtórna – stymulowana różnymi procesami chorobowymi. W zależności od rodzaju immunoglobulin wchodzących w skład krioglobulin wyróżniamy krioglobulinemie typu I, cechującą się obecnością monoklonalnych immunoglobulin typu M i G, rzadziej A. Makroglobulinemia Waldenströma najczęściej towarzyszy szpiczakowi mnogiemu, chłoniakom typu Nie-Hodkina oraz monoklonalnym gammopatiom. Najczęściej choroba przebiega bezobjawowo, ale u niektórych chorych, pod wpływem zimna lub nadmiernych stanów emocjonalnych występuje objaw Raynauda związany z napadowym skurczem tętniczek. Objaw ten obserwowany jest głównie na dłoniach i przedramionach jako zblednięcie skóry. W krioglobulinemii typu I może dochodzić do owrzodzenia skóry i martwicy tkanki podskórnej.

Krioglobulinemie typu II i III uznaje się za mieszane. Krioglobulinemia typu II charakteryzuje się jednoczesnym występowaniem immunoglobulin monoklonalnych typu M i poliklonalnych typu G, rzadziej monoklonalnych immunoglobulin typu A i poliklonalnych typu G. W krioglobuline-



mii typu III obecne są tylko poliklonalne immunoglobuliny typu M. Krioglobulinemie mieszane występują jako wtórne, w przebiegu zakażeń HBV, HCV, kiły, boreliozy, toksoplazmozy, w przebiegu choroby reumatycznej, toczenia trzewnego, sarkoidozy. W postaciach objawowych u chorych obserwowane są zmiany zapalne stawów, owrzodzenia i martwica skóry, zapalenia naczyń, polineuropatie obwodowe i zapalenia kłębuszków nerkowych.

Immunoglobuliny wchodzące w skład krioglobulin syntetyzowane są w limfocytach B. Są one pobudzane do syntezy nieprawidłowych przeciwciał, w tym autoprzeciwciał w trakcie przewlekłych chorób takich jak zespół Sjögren'a, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń trzewny. Przewlekłe infekcje związane z zakażeniami wirusami limfotropowymi stanowią znaczny odsetek przyczyn pobudzenia limfocytów B do transformacji i syntezy w nich nieprawidłowych immunoglobulin. Do wirusów tych zaliczane są: HCV, wirus Epstein Barr, Herpes 6 i 8. Pobudzenie transformacji limfocytów B jest niekontrolowane, potencjalnie onkogenne. Działanie takie jest typową aktywnością anty-apoptyczną wobec limfocytów B [4]. Coraz częściej zwraca się uwagę na możliwość stymulacji przez niektóre wirusy, w tym przez HCV, limfocytów B do przekształceń w chłoniaki typu Nie-Hodgkina: chłoniaki zbudowane z małych limfocytów, przewlekłej białaczki limfocytarnej, chłoniaki limfoplazmatyczne, chłoniak zbudowany z dużych komórek B [5].

Zakażenie HBV

Wśród przewlekłe zakażonych HBV częstość występowania mieszanej krioglobulinemii wynosi około 13% [6]. Wirus HBV stymuluje limfocyty B do proliferacji, a następnie syntezy krioglobulin, jednak działanie takie jest znacznie słabsze w porównaniu do stymulacji tych limfocytów przez HCV. Stymulacja limfocytów B do syntezy krioglobulin przez HBV jest proporcjonalna do wirēmii. Terapia przeciwwirusowa lamivudyną hamuje replikację HBV i jednocześnie zmniejsza stężenie krioglobulin oraz powodowane przez nie zmiany zapalne w naczyniach [7]. Wydaje się, że stymulacja syntezy krioglobulin jest bardzo swoista. Dowodem na to jest ustąpienie pod wpływem leczenia adefowirem krioglobulinemii związanej z zakażeniem HBV z mutacją YMDD [8]. Ustąpienie krioglobulinemii i jej klinicznych objawów skórnych było ściśle związane z zahamowaniem replikacji mutanta YMDD.

Zakażenie HCV

U ponad 50% chorych zakażonych HCV stwierdza się w surowicy krwi krioglobuliny [9]. HCV ma powinowactwo do limfocytów B powodując ich proliferację i transformację. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C dochodzi do wzrostu w surowicy krwi czynnika stymulującego limfocyty B (B-lymphocyte activating factor, BAFF/BLyS) nasilającego produkcję immunoglobulin i aktywację procesów autoimmunologicznych [10]. W pobudzonych przez HCV limfocytach B dochodzi do syntezy krioglobulin, monoklonalnego białka określanego jako czynnik reumatoidalny, autoprzeciwciał przeciw jądrowych [2,11,12]. Ponadto białka HCV wiążą cząsteczki głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC), utrudniając rozpoznanie zakażonej komórki. Jest to jedna z przyczyn zmniejszenia zdolności aktywacji limfocytów T, a w konsekwencji przekazania informacji limfocytom cytotoksycznym o konieczności zniszczenia zainfekowanych przez HCV ko-

mórek. Stan taki stymuluje procesy autoimmunologiczne. Badania Carmack i wsp. wskazały na mniejszą liczbę limfocytów T w tkance wątrobowej zakażonych HCV z krioglobulinemią w porównaniu do chorych bez krioglobulinemii [13]. Potwierdza to istotną rolę limfocytów T w rozwoju zaburzeń immunologicznych.

W zakażeniu HCV, krioglobuliny są syntetyzowane głównie przez limfocyty B, klon VH1-69. Działający na te limfocyty czynnik BAFF nie tylko stymuluje syntezę immunoglobulin, ale również hamuje apoptozę tych komórek. Na hamowanie procesów programowanej śmierci komórek w limfocytach B zakażonych HCV wpływa wzrost w nich syntezy czynnika Bcl-2, który jest supresorem apoptozy [14]. Z drugiej strony, na limfocytach B występuje receptor CD20. Jest to błonowy receptor aktywacji procesów programowanej śmierci komórki. Aktywatorem tego receptora mogą być chimerowe, monoklonalne przeciwciała wykorzystywane obecnie w leczeniu krioglobulinemii [15].

Wśród zakażonych HCV czynnikami zwiększającymi ryzyko krioglobulinemii jest płeć żeńska, długi okres zakażenia HCV oraz nadużywanie alkoholu [16]. Krioglobulinemia występuje częściej wśród zakażonych HCV z zaawansowanym stłuszczeniem lub włóknieniem w wątrobie [17]. Potwierdzeniem tych obserwacji jest częste występowanie krioglobulinemii u chorych z pozapalną marskością wątroby. Wprawdzie terapia przeciwwirusowa zmniejsza procesy pro prowadzące do krioglobulinemii, jednak sama krioglobulinemia zmniejsza skuteczność leczenia zakażonych HCV [13,18].

Kliniczne objawy krioglobulinemii występują u 30% zakażonych HCV z współistniejącą krioglobulinemią. U tych chorych, najczęściej występuje zespół Raynauda oraz uszkodzenie kłębuszków nerkowych [19]. Coraz częściej prezentowany jest obecnie pogląd, że pozawątrobowe uszkodzenia narządowe występujące w zakażeniu HCV, takie jak zapalenie stawów, włóknienie płuc, dysfunkcja tarczycy, cukrzyca i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych w dużym stopniu są związane z współistniejącą krioglobulinemią [20].

Diagnostyka

Najczęstszym badaniem umożliwiającym wykrycie krioglobulin są testy potwierdzające zjawisko krioprecypitacji w surowicy w niskich temperaturach [21]. Testy te są jednak zawodne. Badania Okuse i wsp. [22] wykazały, że użycie do wykrycia krioglobulin dokładniejszych metod, takich jak dyfuzja w żelu agarozowym, wpływa na dwukrotnie częstsze wykrycie krioglobulin w badanej surowicy. Ponadto, badanie takie pozwala na dokładne określenie rodzaju immunoglobulin wchodzących w skład krioglobulin.

Leczenie

Interferonoterapia zakażonych HCV powoduje u 70% chorych zahamowanie syntezy krioglobulin i cofanie się objawów krioglobulinemii takich jak vasculitis, zapalenie kłębuszków nerkowych czy polineuropatie obwodowe [15,23]. Jednak u 40% leczonych, pomimo skutecznej terapii przeciwwirusowej obserwuje się nawrót krioglobulinemii po zakończeniu interferonoterapii [15]. U niektórych chorych, interferonoterapia nasila krioglobulinemię. W takich przypadkach, przerwanie leczenia przeciwwirusowego i podanie glikokortykosteroidów skutecznie zmniejsza krioglobulinemię. Pojedyncze opisy tak

leczonych chorych wskazują, że glikokortykosteroidy nie mają istotnego wpływu na wielkość wirerii HCV [24].

Brak zmniejszenia syntezy krioglobulin u chorych zakażonych HCV i leczonych interferonem może być związane ze złośliwym, nieodwracalnym pobudzeniem przez HCV limfocytów B do syntezy nieprawidłowych immunoglobulin. Rzadko w terapii krioglobulinemii stosowana jest plazmafereza. Zabiegi obarczone są możliwością licznych powikłań i dlatego stosowane są wyjątkowo u chorych z poważnymi powikłaniami naczyniowymi lub polineuropatią obwodową spowodowaną krioglobulinemią [25].

Postępem w leczeniu krioglobulinemii jest terapia preparatem rituximab. Zbudowany on jest z chimerowych przeciw-

ciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenowi CD 20 znajdującemu się na limfocytach B [15]. W badaniach Saadoun i wsp. [26] zastosowanie rituximabu u 21 chorych zakażonych HCV z współistniejącą krioglobulinemią spowodowało całkowite jej ustąpienie u 14 (67%) chorych. Jednoczesne zastosowanie rituximabu przez 4 tygodni z jednoczesnym zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa 2b i rybawiryny spowodowało ustąpienie krioglobulinemii u 94% (15 z 16) chorych zakażonych HCV [26].

Przedstawione dane wskazują na znaczenie problemu krioglobulinemii w zakażeniach wirusami hepatotropowymi. Nowe możliwości diagnostyczne oraz terapeutyczne pozwalają na wczesne rozpoznanie ryzyka rozwoju krioglobulinemii i ewentualne wczesne wdrożenie terapii.

Piśmiennictwo:

- Cianciara J, Jabłońska J: Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C – diagnostyka, obraz kliniczny i leczenie. *Medycyna po Dyplomie*, 2006; 15(3): 28–34
- Sène D, Limal N, Ghillani-Dalbin P i wsp: Hepatitis C virus-associated B-cell proliferation – the role of serum B lymphocyte stimulator (BlyS/BAFF). *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46(1): 65–69
- Yagi H, Takahashi N, Yamaguchi Y i wsp: Temperature-dependent isologous Fab-Fab interaction that mediates cryocrystallization of a monoclonal immunoglobulin G. *Mol Immunol*, 2004; 41(12): 1211–15
- Ferraccioli G, Tolusso B: Infections, B cell receptor activation and autoimmunity: different check-point impairments lead to autoimmunity, clonal B cell expansion and fibrosis in different immunological settings. *Autoimmun Rev*, 2007; 7(2): 109–13
- Viswanatha DS, Dogan A: Hepatitis C virus and lymphoma. *J Clin Pathol*, 2007; 60(12): 1378–83
- Christodoulou DK, Dalekos GN, Merkouropoulos MH i wsp: Cryoglobulinemia due to chronic viral hepatitis infections is not a major problem in clinical practice. *Eur J Intern Med*, 2001; 12(5): 435–41
- Sawabe T, Uenotsuchi T, Imafuku S i wsp: Remission of hepatitis B virus-related vasculitis with lamivudine. *Ann Intern Med*, 2004; 140(8): 672–73
- Cakir N, Pamuk ON, Umit H i wsp: Successful treatment with adefovir of one patient whose cryoglobulinemic vasculitis relapsed under lamivudine therapy and who was diagnosed to have HBV virologic breakthrough with YMDD mutations. *Intern Med*, 2006; 45(21): 1213–15
- Cacoub P, Fabiani FL, Musset L i wsp: Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med*, 1994; 96(2): 124–32
- Toubi E, Gordon S, Kessel A i wsp: Elevated serum B-Lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: association with autoimmunity. *J Autoimmun*, 2006; 27(2): 134–39
- Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y i wsp: Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)*, 2005; 44(8): 1016–20
- Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH i wsp: Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46(8): 1234–42
- Carmack S, Taddei T, Robert ME i wsp: Increased T-cell sinusoidal lymphocytosis in liver biopsies in patients with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol*, 2008; 103(3): 705–11
- Schott P, Hartmann H, Ramadori G: Hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Clinical manifestations, histopathological changes, mechanisms of cryoprecipitation and options of treatment. *Histol Histopathol*, 2001; 16(4): 1275–85
- Pischke S, Cornberg M, Manns MP: Hepatitis associated cryoglobulinemia. *Internist (Berl)*, 2008; 49(3): 297–304
- Cacoub P, Sène D, Saadoun D: Cryoglobulinemia. *Rev Med Interne*, 2008; 29(3): 200–8
- Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M i wsp: Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2006; 43(6): 1337–45
- Scotto G, Campanozzi F, D'Adduzio A i wsp: Efficacy of alpha interferon treatment in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinemia. *Infez Med*, 2000; 8(4): 216–21
- Ignatova TM, Serov VV, Mukhin NA i wsp: HCV infection and mixed cryoglobulinemia. *Klin Med (Mosk)*, 2005; 83(6): 37–43
- Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ i wsp: Chronic hepatitis C virus infection: Prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(48): 6518–28
- Owlia MB, Sami R, Akhondi M i wsp: Cryoglobulinemia in hepatitis C-positive patients in Iran. *Singapore Med J*, 2007; 48(12): 1136–39
- Okuse C, Yotsuyanagi H, Okazaki T i wsp: Detection, using a novel method, of a high prevalence of cryoglobulinemia in persistent hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2003; 37(1): 18–22
- Landau DA, Saadoun D, Halfon P i wsp: Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthritis Rheum*, 2008; 58(2): 604–11
- Sanai T, Watanabe I, Hirano T i wsp: Successful steroid treatment in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus. *Int Urol Nephrol*, 2008; in press
- Guillevin L, Pagnoux C: Indications of plasma exchanges for systemic vasculitides. *Ther Apher Dial*, 2003; 7(2): 155–60
- Saadoun D, Rosenzweig M, Landau D i wsp: Restoration of peripheral immune homeostasis after Rituximab in mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood*, 2008; w druku

