

HIV i choroby wątroby

HIV and liver diseases

Anna Boroń-Kaczmarska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, Szczecin, Polska

Summary: Liver disease has emerged as one of the major causes of morbidity and mortality among patients infected with HIV despite highly active antiretroviral therapy. This changes in epidemiology of HIV clinics are connected to the hepatotoxicity of drugs used in antiretroviral therapy regimen, frequent coinfection with HCV or HBV, and possible the direct interaction of HIV virus or soluble viral products with hepatocytes or other liver cells.

The paper present the most important problems in regard with HIV and liver disease.

Słowa kluczowe: HIV • hepatotoksyczność leków antyretrowirusowych • koinfekcja HCV • HBV • niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby

Key words: antiretrovirals hepatotoxicity • coinfection with HCV • HBV • nonalcoholic fatty liver disease

Adres do korespondencji: Anna Boroń-Kaczmarska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin, Polska, e-mail: annabk@inet.com.pl

Wstęp

Wprowadzenie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (ang. *Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART), powszechnie stosowanej w wielu krajach świata, istotnie wpłynęło na przebieg zakażenia wirusem nabytego niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*, HIV) zmniejszając postęp destrukcji układu immunologicznego, zachorowania na choroby związane z infekcją HIV i, co najważniejsze – ograniczając liczbę zgonów z powodu AIDS.

Obserwacje kliniczne ostatnich lat wskazują jednak na inne niepokojące zjawisko, tj. na coraz częściej występujące choroby nie związane z zakażeniem HIV, wśród których przewlekłe schorzenia głównie wątroby nie tylko wpływają niekorzystnie na możliwości leczenia antyretrowirusowego, ale też niejednokrotnie są przyczyną zejść śmiertelnych seropozytywnych chorych [1].

Kluczowymi zagadnieniami są tutaj:

- hepatotoksyczność leków stosowanych w regimencie HAART [2],
- współzakażenie wirusami pierwotnie hepatotropowymi jak HBV czy HCV,
- niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby bez współistniejącego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C,
- niekorzystne oddziaływanie wirusa HIV lub jego produktów na hepatocyty.

Wysoce prawdopodobnym wydaje się także wpływ zmienionej przepuszczalności jelit w trakcie procesu replikacji wirusa

na zwiększenie liczby toksyn i czynników wzrostu w dorzeczcu żyły wrotnej pogłębiających istniejące uszkodzenie hepatocytów [3].

Hepatotoksyczność leków antyretrowirusowych

Częstość występowania toksycznego, polekowego uszkodzenia wątroby u zakażonych HIV objętych terapią antyretrowirusową waha się od 3 do 18% [4].

Wprowadzona na początku ery HAART zasada „uderz mocno, uderz wcześniej”, stwarzała możliwość leczenia prawie wszystkich zakażonych HIV. Jednak szybko okazało się, że najstarsze leki antyretrowirusowe wykazywały szereg działań niepożądanych, szczególnie te zaliczone do tzw. „d-drugs”, jak didanozyna, analogi tymidyny (zydowudyna), inhibitory proteazy I generacji jak rytonawir w pełnej dawce i indynawir. Obecnie stosowane leki antyretrowirusowe nie tylko należą do leków o nowych mechanizmach działania (inhibitory integrazy, inhibitory receptora CCR5) ale też są bardziej bezpieczne.

Hepatotoksyczność w odniesieniu do leków antyretrowirusowych definiowana jest zgodnie z standardowym systemem punktowym opracowanym przez AIDS Clinical Trials Group [5].

Najważniejsza tutaj jest ocena aktywności aminotransferaz alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), których aktywność

przekraczająca 5–10 razy górną granicę normy (ULN) przemawia za hepatotoksycznością leków stopnia 3-go; aktywność ALT i AST 10 razy powyżej normy mówi o 4-ym stopniu uszkodzenia wątroby. Podwyższona aktywność obydwu enzymów jeszcze przed rozpoczęciem leczenia antyretrowirusowego może przemawiać za istniejącym współzakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub typu C (HCV).

Obecnie stosowane są następujące klasy leków antyretrowirusowych:

- Inhibitory odwrotnej transkryptazy (nukleozydowe –NRTI i nie-nukleozydowe – NNRTI),
- Inhibitory proteazy,
- Inhibitory integrazy,
- Inhibitory wejścia.

Hepatotoksyczność inhibitorów odwrotnej transkryptazy i inhibitorów proteazy została potwierdzona w licznych obserwacjach klinicznych.

Inhibitory odwrotnej transkryptazy

Wśród chorych zakażonych HIV leczonych NRTI, jako działanie niepożądane, obserwuje się rozwój stłuszczenia wątroby lub kwasicy mleczanową. Spectrum obrazu klinicznego hyperlaktatemii waha się od łagodnych dolegliwości do ciężkiego przebiegu. Zgon z tego powodu jest stosunkowo rzadki. Bezobjawowy wzrost wartości mleczanów obserwowany jest relatywnie często wśród seropozytywnych chorych leczonych NRTI. Ciężki w przebiegu klinicznym zespół LAS (ang. Lactic Acidose Syndrome) charakteryzuje się poziomem mleczanów >5 mM, kwasicą metaboliczną i dysfunkcją wątroby wymagającą niekiedy nawet leczenia przeszczepowego. W preparatach patomorfologicznych wątroby, u takich chorych stwierdzano stłuszczenie drobno- i wielkokomórkowe. Częstość występowania LAS waha się od 1,3 do 3,9/1000 chorych/rok [6].

Patomechanizm rozwoju kwasicy mleczanowej nie został do końca wyjaśniony, ale niewątpliwie związany jest z toksycznością mitochondrialną. W badaniach *in vitro* wykazano, że aktywność mitochondrialnej gamma polimerazy, enzymu odpowiedzialnego za replikację mitochondrialnego DNA jest w różnym stopniu hamowana przez nukleozydowe leki antyretrowirusowe. Obserwacja ta, teoretycznie wyjaśnia większą liczbę działań niepożądanych takich leków jak stawudyna, zalcytabina czy dydnozyina pod postacią kwasicy mleczanowej. [7].

Spośród nie-nukleozydowych (NNRTI) leków antyretrowirusowych na szczególną uwagę zasługuje preparat o nazwie nevirapina (Virammune). Toksyczność nevirapiny może manifestować się pod kliniczną postacią wysypki z lub bez współistniejących objawów hepatotoksyczności w ciągu pierwszych tygodni leczenia u około 2,3% chorych [8]. Opisano także przypadki ciężkiej niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci u pacjentów nie leczonych przeszczepieniem wątroby [9]. Czynniki ryzyka rozwoju reakcji hepatotoksyczności u pacjentów leczonych nevirapiną to: zakażenie HIV skojarzone z infekcją HCV lub HBV i wyższa liczba komórek CD4. Obowiązujące rekomendacje nakazują unikanie terapii Virammune u kobiet z liczbą komórek $>250/\text{mm}^3$ i u mężczyzn z liczbą komórek $>400/\text{mm}^3$. Hepatotoksyczność nevirapiny nie jest związana z klasą leku.

Inhibitory proteazy

Wszystkie leki antyretrowirusowe należące do grupy inhibitorów proteazy są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 3A4. Ten mechanizm wyjaśnia często obserwowane zjawisko toksyczności w stosunku do wątroby u chorych zakażonych HIV i leczonych inhibitorami proteazy. Największą hepatotoksyczność opisano w odniesieniu do rytonawiru; ciężka reakcja ze strony wątroby u leczonych tym preparatem, w klasyfikacji ACTG, dotyczy około 3–9% pacjentów. Zmniejszenie dawki rytonawiru do <200 mg dwa razy dziennie używanej powszechnie w bustowaniu innych leków należących do inhibitorów proteazy nie powoduje nasilenia hepatotoksyczności.

Nowy inhibitor proteazy o nazwie Tipranavir może być odpowiedzialny o rozwój działań niepożądanych ze strony wątroby o ciężkim przebiegu klinicznym [10].

Inne leki tej grupy jak indynawir czy atazanawir powodują bezobjawową hiperbilirubinemię spowodowaną zahamowaniem aktywności enzymu urydyno-dwufosforan (UDP)-glukuronosylotransferazy (UGT). Homozygoty w allelu UGT1A1*28 współistniejącym z zespołem Gilberta zakażone HIV są narażone na szybsze ujawnienie się hiperbilirubinemii po zastosowaniu indynawiru lub atazanawiru [11]. U homozygot z allelem UGT1A1*6 pochodzenia tajskiego leczenie indynawirem skutkuje stosunkowo szybkim narastaniem żółtaczki. Współzakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) nie zwiększa ryzyka wystąpienia hiperbilirubinemii w trakcie leczenia indynawirem.

Współzakażenie wirusami pierwotnie hepatotropowymi jak HBV czy HCV

Częstość koinfekcji HIV z zakażeniem wirusami hepatotropowymi zapalenia wątroby typu B (HBV) lub typu C (HCV) wynosi odpowiednio 10–15% i 30–50%. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że infekcja HIV/HBV czy HIV/HCV zwiększa ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności u chorych objętych leczeniem antyretrowirusowym [12].

U chorych zakażonych HIV i HCV obserwuje się szybszy postęp choroby wątroby. Wśród czynników patogenetycznych tego zjawiska wymienia się zwiększoną sekrecję interleukiny -10, wątrobowo-specyficzne zmiany środowiska cytokin związanych w proces fibrogenyzy czy wreszcie bezpośrednie oddziaływanie HIV na komórki wątrobowe. Wykazano także, że białko gp120 wirusa HIV indukuje sekrecję transformującego czynnika wzrostu – β podobnie jak HCV u chorych bez koinfekcji. Ta obserwacja dokumentuje możliwość wpływu wirusa HIV na środowisko cytokin w obrębie wątroby bez naruszenia jakości hepatocytów. [13,14].

Inne ważne spostrzeżenie, to nasilenie fibrogenyzy poprzez oddziaływanie HIV na komórki gwiazdziste i promowanie apoptozy [15].

U chorych z koinfekcją HIV/HCV obserwuje się także cechy stłuszczenia wątroby, częściej u pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV.

Interesujące spostrzeżenie dotyczy możliwości produktywnego zakażenia różnych komórek obecnych w wątrobie przez



wirusa HIV, podczas gdy pozawątrobowa replikacja HCV potwierdzona została w limfocytach [16,17].

Zakażenie HCV u seropozytywnego chorego może być, zgodnie z przyjętymi rekomendacjami, skutecznie leczone pegylovanym interferonem – alfa i rybawiryną.

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B u chorego z infekcją HIV wymaga ustalenia wskazań do leczenia zgodnie z przyjętymi rekomendacjami.

Niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby

Niealkoholowa choroba tłuszczeniowa wątroby (ang. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) jest obecnie najczęściej występującym schorzeniem hepatologicznym dotyczącym, np. w Stanach Zjednoczonych około 17–33% populacji.

NAFLD definiowane jest jako nagromadzenie triglicerydów w hepatocytach u chorego po wykluczeniu problemu alkoholowego i przewlekłego zakażenia wirusem hepatotropowym głównie typu C. U chorych z koinfekcją HIV/HCV, tłuszczenie komórek wątroby dotyczyło od 40 do 72% pacjentów. Ryzyko rozwoju NAFLD u tych chorych wiąże się z zastosowaniem preparatów nukleozydowych (stawudyna, dydanozyna) w leczeniu antyretrowirusowym, wiekiem, rasą kaukaską, innymi komponentami zespołu metabolicznego jak wiremiami HCV i zakażeniem genotypem 3 tego wirusa.

U chorych zakażonych HIV bez współistniejącego zakażenia HCV obserwuje się czynniki ryzyka odpowiadające obecnie przyjętej patogenie NAFLD. Należą tutaj insulinooporność z uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej z następową depozycją triglicerydów w hepatocytach oraz uszkodzenie komórek mediowane przez cytokiny stresu oksydacyjnego (proponowana patogenetyczna dwuosiowa teoria – „two hit „rozwoju choroby tłuszczeniowej wątroby).

Pierwsza „oś” – to często stwierdzane nieprawidłowości w zakresie gospodarki lipidowej i węglowodanowej będące bezpośrednim skutkiem zakażenia HIV i leczenia antyretrowirusowego. Tutaj – niezależnie od potencjalnych metabolicznych działań niepożądanych leków antyretrowirusowych stosowanych w regimencie terapeutycznym, analogi nukleozydowe oddziałują bezpośrednio hepatotoksycznie z rozwojem tłuszczeniwa wątroby poprzez zahamowanie aktywności mitochondrialnej DNA γ -polimerazy natomiast inhibitory proteazy prowadzą do rozwoju NAFLD poprzez nadekspresję białka regulującego sterole (SREBP-1).

Druga „oś” związana jest z przewlekłym stanem zapalnym indukowanym przez HIV potwierdzonym wzrostem stężenia martwiczego czynnika nowotworów – alfa (TNF- α). Wysoce prawdopodobnym jest także udział lipopolisacharydu uwalnianego w jelitach w uszkodzeniu wątroby.

W badaniu własnym, Grum-Cianflone wykazała częstość ujawniania się NAFLD u 31% zakażonych HIV, częściej u chorych rasy kaukaskiej, przy czym – u chorych dominowała łagodna postać choroby. Czynniki współistniejące z NAFLD to

otyłość brzuszna, podwyższone stężenie triglicerydów oraz obniżone wartości HDL cholesterolu. [18].

Szczególą formą kliniczną NAFLD jest niealkoholowe tłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *Nonalcoholic Steatohepatitis*, NASH) charakteryzujące się progresją zmian w wątrobie prowadząc przy zaniechaniu leczenia do postępu włóknienia, marskości wątroby i raka wątrobowo - komórkowego. Częstość występowania NASH u seropozytywnych chorych bez koinfekcji HCV lub HBV wynosi od 6 do 10%. Czynniki biorące udział w ewolucji naturalnego przebiegu tej choroby metabolicznej są stosunkowo słabo poznane zwłaszcza u zakażonych HIV [19].

Terminalna faza choroby wątroby

Liczne badania potwierdziły szybszy postęp choroby wątroby u chorych zakażonych HIV/HBV lub HIV/HCV. Zgon z powodu zejściowej fazy choroby wątroby u osób z mono-infekcją HIV stwierdzono u 1,2% natomiast w przypadku współzakażenia HIV/HBV – u 22%, zaś u pacjentów z infekcją HIV/HCV – u 31%. Natomiast zakażenie skojarzone HIV/HBV/HCV było przyczyną zejścia śmiertelnego u 44% chorych.[20].

Obraz kliniczny zaawansowanej marskości wątroby podobnie jak ujawniające się powikłania nie odbiegają od obserwowanych u chorych bez zakażenia HIV. Wystąpienie objawów niewydolności wątroby przemawia za średnim okresem przeżycia chorych wynoszącym około 1,5 roku. Stąd też wynika potrzeba kwalifikacji chorych zakażonych HIV z zejściową fazą choroby do przeszczepienia wątroby. System kwalifikacyjny opiera się na liczbowej skali MELD (ang. *Model for End-Stage Liver Disease*) uwzględniającej poziom bilirubiny, wartość INR i stężenie kreatyniny we krwi obwodowej. Leczenie przeszczepowe jest obecnie coraz częściej rozważane u chorych zakażonych HIV z zaawansowaną chorobą wątroby. Nawrót zakażenia HBV po przeszczepieniu wątroby u seropozytywnego chorego może być obecnie skutecznie kontrolowany poprzez leczenie analogami nukleoz(t)ydowymi hamującymi aktywność odwrotnej transkryptazy i immunoprofilaktykę immunoglobuliną HBV. Natomiast nawrót zakażenia HCV po leczeniu przeszczepowym stanowi nadal poważny problem kliniczny wymagający rozważenia ewentualnego leczenia hamującego replikację HCV.

W podsumowaniu należy podkreślić znaczny wzrost zainteresowania chorobami wątroby ujawniającymi się u osób zakażonych HIV. Szereg kluczowych zagadnień dotyczących patomechanizmu uszkodzenia narządu, wczesnego rozpoznawania choroby wątroby jak i możliwości leczenia pozostają w sferze badań. Należy tutaj wymienić bezpośredni i/lub pośredni wpływ wirusa HIV na komórki wątrobowe i ich funkcje, translokację endotoksyny z przewodu pokarmowego drogą żyły wrotnej do wątroby i jej miejscowe oddziaływanie. Koinfekcja HIV/HBV wymaga dalszej kontroli w zakresie generowania lekooporności i opracowywania nowych strategii terapeutycznych. Podobnie – dalsze badania dotyczące skutecznego leczenia koinfekcji HIV/HCV. Obserwacje seropozytywnych chorych po przeszczepieniu wątroby sugerują potrzebę rozwijania tej formy leczenia pacjentów z zejściową fazą choroby wątroby.

1. Peters: End-stage liver disease In HIV disease. Topics in HIV Medicine, 2009; 17: 124–28
2. Nunez M: Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. J Hepatol, 2006; 1: S132–39
3. Chang CY, Schiano TD: Review article: drug hepatotoxicity. Alim Pharmacol Ther. 2007; 25: 1135–51
4. Wit FW, Weverling GJ, Weel J i wsp.: Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combined therapy. J Inf Dis, 2002; 1: 186
5. AIDS Clinical Trials Group: Table of trading severity of adult adverse experiences. Rockville, MD: Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Disease, Bethesda, 1996
6. Ogedegbe AE, Thomas DL, Diehl AM: Hyperlactatemia syndromes associated with HIV-therapy. Lancet Infect Dis, 2003; 3: 329–37
7. Kakuda TN: Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor – induced mitochondrial toxicity. Clin Ther, 2000; 22: 685–708
8. Baylor MS, Johann-Liang R: Hepatotoxicity associated with nevirapine use. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004; 15: 35
9. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K i wsp.: Comparison of first – line antiretroviral therapy with regimen including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN study. Lancet, 2004; 17: 363
10. Dong BJ, Cocohoba JM: Tipranavir: a protease inhibitor for HIV salvage therapy. Ann. Pharmacother. 2006; 40: 1311–21
11. Zucker SD, Qin X, Rouster SD i wsp.: Mechanism of indinavir –induced hiperbilirubinemia. Proc Natl Acad Sci USA, 2001; 23: 98
12. Kramer JR, Giordano TP, Soucheck J, El-Serag HB: Hepatitis C coinfection increases the risk of fulminant hepatic failure In patients with HIV In HAART era. J Hpatol, 2005; 42: 309–14
13. Graham CS, Curry M, He Q i wsp.: Comparison of HCV-specific intrahepatic CD4+T cells In HIV/HCV versus HCV. Hepatology, 2004; 40: 125–32
14. Lin W, Weinberg EM, Tai AW i wsp.: HIV increases HCV replication in a TGF-beta-1-dependent manner. Gastroenterology, 2008; 134: 803–811
15. Tuyama A, Hong F, Schechter A i wsp.: HIV entry and replication in stellate cells promotes cellular activation and fibrogenesis: implications for hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected. AASLD, 2007, plakat nr LB3
16. Blackard J, Hiasa Y, Smeaton L i wsp.: Compartmentalization of hepatitis C virus (HCV) during HCV/HIV coinfection. J Infect Dis, 2007; 195: 1765–73
17. Blackard J, Kemmer N, Sherman KE: Extrahepatic replication of HCV: insight into clinical manifestation and biological consequences. Hepatology, 2006; 44: 15–22
18. Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G i wsp.: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) among HIV-infected persons. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009; 50: 464–73
19. Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S: Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected persons: Epidemiology and the role of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010; 53: 278
20. Sherman KE, Soriano V, Chung RT: Human immunodeficiency virus and liver disease: Conference Proceedings. Hepatology, 2010; 51: 1046–53

