

Marta Misiuk-Hojło, Magdalena Michałowska, Iwona Banach

OBJAWY OCZNE U CHORYCH ZAKAŻONYCH WIRUSEM C ZAPALENIA WĄTROBY (HCV)

Katedra i Klinika Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki: Marta Misiuk-Hojło

Przedstawiona praca ukazuje obecną wiedzę na temat wpływu wirusa zakażenia wątroby typu C na stan narządu wzroku. Dużo uwagi poświęcono powikłaniom ocznym występującym po interferonie, który jest obecnie standardowym lekiem stosowanym w leczeniu zapalenia wątroby typu C.

Słowa kluczowe: HCV, interferon, retinopatia niedokrwienna, zespół suchego oka
Key words: HCV, interferon, ischemic retinopathy, keratoconjunctivitis sicca

WSTĘP

Obecnie wirus (HCV) zapalenia wątroby jest obok wirusa HBV głównym patogenem zakażeń krwiopochodnych o dużym znaczeniu epidemiologicznym. Analiza sekwencji nukleotydowych pozwoliła wyróżnić 6 różnych genotypów HCV, z których najczęściej spotykany (80 % przypadków) jest genotyp 1. Genotyp ten dominuje również w populacji polskiej, co wiąże się z obserwowaną słabszą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) na dostępne leczenie przyczynowe. Uważa się , że z genotypem tym związana jest większa częstość występowania tzw. postaci pozawątrobowych zakażenia, w tym zmian ocznych (1). Przebieg zakażenia HCV jest zróżnicowany, jedynie u nielicznych chorych objawy choroby występują wcześniej, w decydującej większości, tj.ok.75% przypadków, infekcja rozwija się bezobjawowo przez kilkanaście lub kilkadziesiąt lat (20 – 30 lat) powodując przewlekłe zapalenie wątroby, a u 15% marskość i – podobnie jak po zakażeniu HBV u 5% – pierwotnego raka wątroby (2). W przeciwieństwie do zmniejszającej się liczby zakażonych wirusem HBV, w ostatnich latach sukcesywnie wzrasta zapadalność na przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Ocenia się, że w Polsce zaledwie 15 tys. zakażonych zostało zdiagnozowanych i jest świadomych choroby. Przyjmuje się, że do zakażenia najczęściej dochodzi na drodze zabiegów inwazyjnych oraz wśród narkomanów, natomiast rzadką przyczyną zakażenia są kontakty seksualne czy bezpośrednia transmisja wirusa z matki na dziecko. Dużą grupę zakażonych stanowią osoby w okresie schyłkowej niewydolności nerek (hemodializowani), u których przed erą erytropoetyny podawano preparaty krwiopochodne.

Standardowym testem diagnostycznym zakażenia jest obecnie oznaczanie RNA HCV. Pomocne w ocenie dynamiki replikacji jest ilościowe oznaczenie wirerii HCV. Zarówno badanie jakościowe, jak i ilościowe jest rutynowo przeprowadzane w kwalifikacji i monitorowaniu leczenia. Według obecnych standardów do leczenia kwalifikowane są osoby z wykazanim aktywnym zakażeniem HCV, stwierdzaną aktywnością ALAT $>1,5$ x oraz włóknieniem wątroby >1 pkt. wg skali Knodella. Leczeniem z wyboru jest stosowanie pegylowanego interferonu alfa z rybawiryną przez 24 do 48 tygodni. Terapia skuteczna jest u 60 – 90 % pacjentów (2).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wiąże się częściej niż zakażenie HBV z obecnością objawów pozawątrobowych, które nierzadko współlistnieją z patologią wątroby, a często ją poprzedzają. Jest to bezpośrednio związane z patomechanizmem zakażenia, w którym HCV indukuje powstawanie swoistych przeciwciał wchodzących w skład kompleksów immunologicznych, jak również zaburza sprawność procesów odpornościowych, które stymulują autoagresję.

Najczęściej dochodzi do zajęcia stawów, skóry, śluzówek jamy ustnej naczyń i nerek, chociaż często uszkodzany jest układ krwiotwórczy, nerwowy i przewód pokarmowy (3). Duża liczba potencjalnych schorzeń i ich bogata symptomatologia skłaniają chorych do konsultacji u różnych specjalistów i stosowania empirycznego – często mało skutecznego leczenia, podczas gdy większość chorób ustępuje lub podlega remisji po terapii przyczynowej HCV.

ZMIANY OCNNE U ZAKAŻONYCH HCV

Z wzv typu C wiąże się różnorodne patologie oczne wymieniane w tabeli I.

Tabela I Rodzaje zmian ocznych związanych z zakażeniem wirusami hepatotropowymi.

Table I Ocular changes during hepatitis

ZMIANY OCNNE WIĄZANE Z ZAKAŻENIEM WIRUSAMI HEPATOTROPOWYMI
Retinopatia z obecnością „kłębków waty” i krwotokami
Zespół suchego oka / zespół Sjogrena
Neuropatia niedokrwienna n. II
Obrzęk płamki
Zapalenie pośredniej części błony naczyniowej – wtórnie krwotok do ciała szklistego, zaćma, jaskra, odwarstwienie siatkówki
Zakrzep żyły środkowej siatkówki
Krwotok podspojówkowy
Choroba Behceta, wrzód Moorena

Pierwsze doniesienie o retinopatii na tle wzv C opublikowano w 1993 r. Opisano wówczas obecność krwotoków i zmian typu „kłębków waty” występujących zarówno w tylnym biegunie siatkówki, jak i na obwodzie (1). Przedstawiono też pojedynczy przypadek retinopatii podobnej do retinopatii Putschera (rozlany obrzęk otaczający tarczę n.II z licznymi białymi wysiękami i krwotokami) u chorego z przewlekłą infekcją HCV, u którego rozpoznano również krioglobulinemię typu II. Pacjent skarżył się na nagłe jednostronne zaniewidzenie i ostry ból w jamie brzusznej. Biopsja nerek wykazała wewnątrznaczyniowe depozyty IgG i IgM i komplement zgodny z krioglobulinemią (1).

Zakażenie wirusem HCV może być przyczyną zapalenia pośredniej części błony naczyniowej z wszystkimi jego powikłaniami, jak krwotok do szklistki, odwarstwienie siatkówki, zaćma czy jaskra (13).

Przypuszcza się, że w etiopatogenezie retinopatii w przebiegu zakażenia HCV podstawowe znaczenie mają mikrozatory utworzone przez kompleksy immunologiczne i układ dopełniacza – a zwłaszcza osoczowy czynnik krzepnięcia C5a (5) doprowadzający do agregacji granulocytów w naczyniach, co powoduje uwolnienie mediatorów reakcji zapalnej i niedokrwienie. (4). Jednak w ostatnim czasie coraz częściej retinopatię powstającą u osób zakażonych HCV wiąże się z terapią interferonem (IFN). Chociaż dokładny patomechanizm zmian nie został jak dotąd poznany, uważa się, że przyczyną niedokrwienia są zarówno zaburzenia układu odpornościowego, prowadzące do odkładania się kompleksów immunologicznych w naczyniach, jak i wzrost adhezji leukocytów do ścian naczyń. Indukowana interferonem trombocytopenia wtórnie zwiększa przepuszczalność ścian naczyń, a hipalbuminemia obniża ciśnienie osmotyczne krwi (6). Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest wzrost poziomu trójglicerydów podczas leczenia i towarzysząca cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. U tych pacjentów szybciej dochodzi do upośledzenia przepływu w naczyniach siatkówki, obrzęku, przecieków naczyniowych i zamknięcia naczyń powodujących poważne uszkodzenia siatkówki i spadek ostrości wzroku (10). Istniejąca hipalbuminemia zwiększa ryzyko obrzęku płamki, poprzez hamowanie przepływu płynu z przestrzeni międzykomórkowej do kapilar (12).

Retinopatia zwykle przebiega asymptotycznie, a zmiany – krwotoki siatkówkowe i „kłębki waty” umiejscawiają się zasadniczo w tylnym biegunie wokół tarczy nerwu wzrokowego (4, 10). Spadek ostrości wzroku może być spowodowany zakrzepem żyły środkowej siatkówki, niedokrwinną neuropatią n.II, i rzadko obrzękiem płamki (6). Masahiko i wsp. (6) opisali 2 pacjentów z obrzękiem płamki obserwowanym w OCT (*optical coherence tomography*) związanym z terapią interferonem u zakażonych HCV. W obu przypadkach stan pogarszał się wraz z nasileniem trombocytopenii i hipalbuminemii i ustępował po normalizacji tych parametrów. W innym przypadku opisano pojedynczy przypadek neuropatii niedokrwiennej z koncentrycznym zawężeniem pola widzenia bez obecności zmian w siatkówce (4). Retinopatia pojawia się najczęściej między 2 a 8 tygodniem od włączenia leczenia (5) i u wielu pacjentów mija po odstawieniu leku. Nie istnieje korelacja pomiędzy czasem trwania terapii a stopniem rozwoju retinopatii – badania wykazują, że dłuższa kuracja (powyżej 48 tyg.) nie powoduje nasilenia retinopatii (11).

Z leczeniem interferonem wiąże się również szereg innych objawów ocznych, jak krwotoki podspojówkowe, zespół suchego oka i zespół Sjogrena (6).

Objawy zespołu suchego oka pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych 6 miesięcy od włączenia terapii i występują częściej u pacjentów leczonych interferonem i rybawiryną, niż u tych, u których stosowano monoterapię IFN(7). Chociaż jak dotąd jedynym powikłaniem ocznym stosowania rybawiryny było zapalenie spojówek, to działając synergistycznie z interferonem rybawiryna może przyspieszyć i nasilić rozwój retinopatii (10).

Terapia skojarzona z rybawiryną częściej wywołuje stany autoagresji, takie jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów czy zespół Sjogrena. Przyczyną jest najprawdopodobniej zachwianie równowagi między typem I i II limfocytów T pomocniczych (7). Jednakże stosowanie rybawiryny zasadniczo podnosi skuteczność terapii i odpowiedź układu immunologicznego na zastosowane leczenie (11).

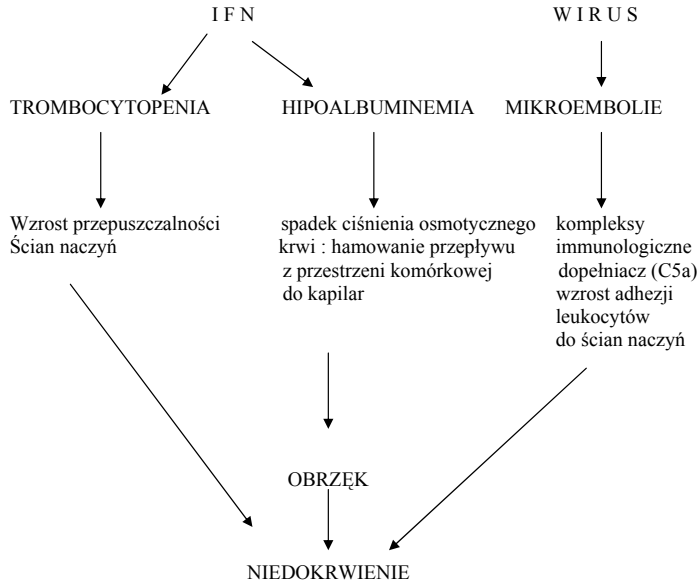


Tabela II Patogeneza retinopatii w leczeniu zakażenia wirusem HCV
 Table II Pathogenesis of retinopathy during hepatitis treatment

U ok. 10% pacjentów z wzv typu C stwierdzono suche zapalenie spojówek, a ok.20% osób cierpiących na zespół suchego oka i reumatoidalne zapalenie stawów jest również zakażonych HCV. Znana jest korelacja między zakażeniem HCV a zespołem Sjogrena, polegającym na suchości śluzówek jamy ustnej i oka z ogniskowymi naciekami limfocytarnymi w gruczołach łzowych i śliniankach (10,11).

Badania wykazują, że u około 60 % pacjentów, u których stwierdzono zakażenie HCV, występują zmiany histologiczne w śliniankach imitujące zespół Sjogrena. Uważa się, że u tych pacjentów zespół Sjogrena występował pierwotnie z niepełnym obrazem klinicznym lub też pojawił się wtórnie jako postać związana z HCV (SS- HCV). SS – HCV z reguły występuje u osób starszych i charakteryzuje się częstszym przerostem ślinianki przyusznej, niż w postaci pierwotnej tego schorzenia oraz obecnością autoprzeciwciał (głównie antymitochondrialnych).. Najprawdopodobniej dysfunkcja gruczołów ślinowych i łzowych w przebiegu HCV – SS wynikałaby z bezpośredniego zakażenia gruczołów przez HCV, choć nie można wykluczyć też reakcji immunologicznej z infiltracją limfocytów (3). Innymi stanami patologicznymi związanymi z terapią interferonem alfa w WZW C są: krwotoki do szklistki, zapalenie wnętrza gałki ocznej, jaskra neowaskularna, porażenie n.III (10).

Rzadko opisywaną chorobą, której pojawienie się może mieć związek z zakażeniem HCV jest choroba *Behceta* (8), w przebiegu której zasadniczo stwierdza się patologie układowe o typie zapalenia wielostawowego, zmian skórnych, owrzodzeń narządów płciowych i jamy ustnej, jak również zmiany oczne: zapalenie błony naczyniowej i siatkówki. Za wirusowym tłem choroby przemawia brak skuteczności standardowego leczenia cyklosporyną i sterydami i równoczesna pozytywna odpowiedź na IFN alfa (9).

Jedno z doniesień wskazuje również na wrzód *Moorena* jako rzadkie powikłanie po zakażeniu HCV (1). Jest to forma obwodowego zapalenia rogówki o przewlekłym przebiegu

będąca przyczyną silnych dolegliwości bólowych, powodująca ścieńczenie, waskularyzację i zmętnienie obwodowych partii rogówki, a nawet jej perforację na tle niedokrwiennej martwicy w przebiegu zapalenia naczyń okoornobkowych. U chorych stwierdza się niedobór limfocytów T supresorowych, wzrost miana IgA oraz zwiększenie stężenia komórek plazmatycznych i limfocytów w spojówce przylegającej do obszarów owrzodzenia. U chorych osób tradycyjne leczenie sterydami, cytotoksyczne oraz chirurgiczne nie przyniosło oczekiwanych efektów, dopiero zastosowanie interferonu alfa zaskutkowało remisją choroby. Istnieje wiele kontrowersji na temat możliwości transmisji wirusa HCV poprzez przeszczep rogówki, gdyż posługując się metodą PCR, u 30% badanych zakażonych wirusem HCV odnaleziono materiał genetyczny wirusa w rogówce (9).

Jednak obecnie nie ma żadnego doniesienia potwierdzającego taką drogę szerzenia się zakażenia. Posługując się metodą PCR potwierdzono również obecność wirusa HCV we łzach i cieczy wodnistej przedniej komory (3), co stwarza możliwość przeniesienia wirusa z pacjenta na pacjenta, np. za pośrednictwem tonometru kontaktowego.

PODSUMOWANIE

Celem pracy było przedstawienie zakażenia wirusem HCV jako potencjalnej przyczyny dolegliwości ocznych. HCV może stanowić źródło tak powszechnie występującej choroby jak zespół suchego oka, jak i neuropatii ischemicznej, czy obrzęku plamki. Dodatkowo znacząco zwiększa częstość patologii ocznych zastosowanie interferonu i rybawiryny, a powikłania te nierzadko zmuszają lekarzy do zaprzestania leczenia. Poprzez wpływ interferonu na komórki endotelium naczyń dochodzi do zaburzeń ich migracji i proliferacji, doprowadzając do uszkodzenia naczyń siatkówki, dlatego powinno być szczegółowo monitorowane przez lekarza okulistę. Rutynowe kontrole przeprowadza się w pierwszym miesiącu włączenia terapii, a następnie w odstępach 2 – 3 miesięcznych. Jednakże w przypadku współistnienia cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego sugeruje się częstsze badania.

Zakażenie HCV jest rzadką przyczyną zmian ocznych, ale z uwagi na jego częste występowanie w populacji ogólnej i zwykle bezobjawowy przebieg, ważne jest zwrócenie uwagi na różnego rodzaju objawy sugerujące stan zakażenia. Niestety, mimo olbrzymiego postępu w dziedzinie poznawczej wirusa HCV, wciąż nie dysponujemy swoistymi metodami zapobiegania zakażeniu.

M Misiuk-Hojło, M Michałowska, I Banach

OCULAR MANIFESTATIONS DURING HEPATITIS C INFECTION

SUMMARY

Hepatitis C virus is one of the major blood-born pathogens of huge epidemic value. Due to its easy transmission, lack of routinely pursued tests and long non-symptomatic period makes it crucial to be alert for all co-morbidities suggesting HCV infection. Consequently to reduce its further transmission large knowledge of HCV should be spread as there is still no effective means of prophylaxis and its

therapy is much costly. This article describes ophthalmic symptoms of hepatitis C virus infection such as mere keratoconjunctivitis sicca to ischemic retinopathy, macular edema and ischemic neuropathy.

PIŚMIENNICTWO

1. Zegans ME, Anninger W, Chapman Ch, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection; *Current opinion of ophthalmology* 2002; 12: 423 – 427.
2. Smoliński P, Serafińska S, Gładysz A, Efektywność leczenia skojarzonego interferonem z rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, *Zakażenia* 2004; 3: 54-60.
3. Sulka A, Kimon K, Jeleń M, Piszko P, Stan czynnościowy i obraz morfologiczny drobnych gruczołów ślinowych u chorych przewlekle zakażonych HCV *DentMedProb* 2005; 42(I): 49 – 53.
4. Masahiko S, Saito T, Clinical course of macular edema in two cases of interferon – associated retinopathy observed by optical coherence tomography, *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49: 231-234.
5. Sugano S, Suzuki T, Retinal complications and plasma C5a levels during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C; *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (12): 2441-4.
6. Joel A, Schulman MD. Posterior segment complications in patients with hepatitis C treated with interferon and ribavirin, *Ophthalmology* 2003; 110 (2): 437-442.
7. Fu – Chin H, Tear function changes during interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C, *Cornea* 2005 ; 24 (5):561-566.
8. Baratz K, Fulcher S, Hepatitis C – associated keratitis. *Ophthalmology* 1998; 116:124-129.
9. Munke H, Stockman F, Possible association between Behcets syndrome and chronic hepatitis C virus infection, *New Engl Med* 1995; 332:165-172.
10. Juan E, Rubio JR. Interferon associated combined branch retinal artery and central retinal vein obstruction, *Retina* 2003; 23 (4): 546-547.
11. Jain, Lam WC. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin, *Br J Ophthalmol* 2001; 1171 – 1173.
12. Tokai, Reimi MD, Interferon associated retinopathy and cystoid macular edema *Arch Ophthalmol* 2001;119 (7): 1077 – 1079.
13. Perez- Alvarez AF. Retinal vasculitis and vitreitis in a patient with chronic hepatitis C virus, *Arch Intern Med* 2001;161(8): 2262.

Otrzymano: 25.01.2007 r.

Adres autora:

Lek.med. Magdalena Michalowska
Ul. Chałubińskiego 2a
50-068 Wrocław
tel:606 42 59 55
e-mail: mag-mich@o2.pl