

Smíšená kryoglobulinemie jako extrahepatální manifestace infekce virem hepatitidy C – editorial

Editorial: Husa P et al. Léčba chronické infekce virem hepatitidy C pegylovaným interferonem a ribavirinem u pacienta se smíšenou kryoglobulinemií. Vnitř Lék 2005; 51(2): 238–243.

P. Urbánek

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta doc. MUDr. A. Žák, DrSc.

Když jsem nedávno obdržel výzvu redakční rady Vnitřního lékařství k sepsání editoria na téma smíšené kryoglobulinemie (mixed cryoglobulinemia – MC) u infekce virem hepatitidy C, ihned jsem pochopil, že nepůjde o lehký úkol. Smíšená kryoglobulinemie je považována za extrahepatální manifestaci HCV infekce, která má povahu vícesystémového onemocnění, z čehož plyne hned několik podstatných komplikací najednou.

Především se jedná o to, že v případě symptomatické kryoglobulinemie jde o relativně vzácnou komplikaci HCV infekce. V literatuře jsou proto popsány sestavy čítající většinou jen několik desítek osob. Z vlastní povahy smíšené kryoglobulinemie, jejíž klinické projevy vznikají především v důsledku vaskulitidy malých a středních cév, vyplývá, že postižené osoby mají onemocnění více orgánových systémů, takže klinická symptomatologie je velmi pestrá, překrývá se. Protože se překrývá symptomatologie, překrývají se i odborní lékaři o pacienty se smíšenou kryoglobulinemií pečující a o smíšené kryoglobulinemii publikující. Tím je dána zase značná nejednot-

nost v terminologii, diagnostických kritériích a postupech, ale také ve velmi různorodé terapii, která je v daných případech používána. Publikace o MC lze najít v literatuře hepatologické, hematologické, nefrologické, revmatologické, imunologické, ale i v očním lékařství či v časopisech neurologických.

Z klinicky velmi pestré symptomatologie onemocnění plyne ještě jedna podstatná skutečnost, kterou mohu potvrdit i z vlastní zkušenosti. Je velmi obtížné, ba někdy až nemožné, najít u nemocných více sjednocujících znaků, nežli je přítomnost aktivní HCV infekce. I z toho důvodu je velmi obtížné uspořádání dostatečně početné velkých a homogenních skupin pacientů vhodných k uskutečnění např. prospektivních studií efektu různých možností terapie MC. Jednoduše můžeme snad konstatovat, že skoro každý pacient se symptomatickou MC při HCV infekci je jiný a jinak zajímavý a poučný, takže by stálo za to publikovat zrovna jeho případ formou kazuistiky.

Vlastní výklad o smíšené kryoglobulinemii nelze začít jinak než stručným teoretickým úvodem. Pokusím

se opakovat co nejméně skutečností, které zmiňuje doc. Petr Husa ve své kazuistice publikované v tomto čísle Vnitřního lékařství na stranách 238 až 243.

Ještě před několika lety bylo používáno ve jménu nozologické jednotky adjektivum *esenciální* smíšená kryoglobulinemie. Esenciální, neboli idiosyncratická, neboli onemocnění z neznámé příčiny. Je zajímavé, že už zhruba před 30 lety existovaly důkazy, že monoklonální revmatoidní faktor (RF, který je charakteristickým znakem MC II. typu) od různých pacientů s MC reaguje s totožným epitopem IgG [1]. Zjevně tedy bylo nemožné, aby šlo o náhodnou monoklonální proliferaci. Skutečnost, že monoklonální RF vzniká v důsledku stimulace lymfocytů jediným (tj. virovým) antigenem, byla ověřena v roce 1995 [2]. Schopnost HCV vyvolat produkci takto konzervativního monoklonálního RF je jednou z mnoha unikátních vlastností HCV. Objasnění příčinného vztahu esenciální smíšené kryoglobulinemie a HCV infekce vedlo k tomu, že se slovo esenciální přestalo užívat a dnes hovoříme pouze o smíšené kryoglobulinemii.

Nabízí se otázka, proč je klinický obraz MC tak pestrý. Základní rozdílnost je dána typem kryoglobulinemie. Ve všech případech nejde o MC II. typu, tj. ne každému pacientovi koluje v krvi onen pozoruhodný monoklonální revmatoidní faktor. Například postižení ledvin, charakteru membranoproliferativní glomerulonefritidy (MPGN), je popisováno pouze v souvislosti s tímto typem MC. Typickou vlastností renálního postižení je skutečnost, že se nikdy nikomu nepodařilo prokázat aktivní replikaci HCV na úrovni glomerulů, mezangia či subendoteliálně [3]. Postižení je dáno depozity – imunokomplexy tvořenými imunoglobuliny, složkami komplementu a virovými, snad strukturálními, proteiny. Proč přesně je k rozvoji renálního postižení nezbytně nutný monoklonální faktor (a proč tedy nebývá renální postižení u MC III. typu), není jasné. Naopak v patogenezi kožního postižení, která má histologicky charakter leukocytoklastické vaskulitidy, se zřejmě dominantně uplatňují kryoglobuliny nejen monoklonální, ale i polyklonální, které při ochlazení v povrchných vrstvách kůže destruuji kapiláry, a tak může docházet k průniku RF (monoklonálního i polyklonálního) a HCV do extravazálního prostoru. Zde jsou poté formovány příslušné komplexy a dochází k zánětlivé exsudaci a drobnému krvácení, čímž vznikají typické kožní projevy – viz snímky pořízené doc. Husou.

Symptomatická kryoglobulinemie vzniká po delším, spíše velmi dlouhém, trvání HCV infekce. Tím se vysvětluje fakt, že MC se typicky vyskytuje u osob středního a vyššího věku, které mohou mít již řadu dalších onemocnění, která mohou průběh MC velmi modifikovat – především projevy aterosklerózy – ICHS, ICHDK, mozkovou aterosklerózu, dále diabetes mellitus (včetně nefrotického syndromu!), CHOPN apod. Rozhodnout, který z možných příznaků

je vyvolán přidruženým onemocněním a který je podmíněn kryoglobulinemií, je často nemožné.

Z hepatologického pohledu je zajímavá otázka, zda se například liší jaterní postižení u pacientů s MC a bez MC. Jaké údaje můžeme tedy vysledovat v literatuře? Někteří autoři našli u pacientů s MC jaterní cirhózu častěji nežli u pacientů bez MC [4]. Existují ale i studie prokazující menší prevalenci jaterní cirhózy u pacientů s MC II. typu. Takovéto výsledky umožňují vznik teorie o jakémsi „protektivním vlivu“ kryoglobulinů na jaterní tkáň. Další, například Donada [5], se zabývá srovnáním jaterního postižení u MC II. a III. typu. Podle této práce jsou pacienti s kryoglobulinemií II. typu ve významně větším riziku jaterní cirhózy a pacienti s MC III. typu mají zase větší riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu.

Samostatnou kapitolou v pestrém klinickém obraze MC je periferní polyneuropatie a postižení CNS. Jde o postižení, které může v řadě případů dominovat a jeho význam spočívá především ve skutečnosti, že jde o postižení většinou ireverzibilní, které se nedaří ovlivnit terapeuticky. Do obrazu MC patří také vaskulitida mozkových cév, která velmi často vede ke vzniku cévních mozkových příhod, spíše ischemických nežli krvácivých. Toto postižení se může stát život limitujícím.

V klinickém obraze nelze opomenout ani možnost vzniku hyperviskózního syndromu, který může být dokonce primomaniestací celého onemocnění. Sami jsme takový případ pozorovali. Hyperviskozita je dána extrémními hodnotami kryokritu, tedy vysokou hladinou kryoglobulinů v krvi. Hodnoty celkové bílkoviny u námi pozorovaného případu byly 120 g/l.

Terapeutické možnosti

Protože se jedná o onemocnění velmi těsně patogeneticky spjaté s repli-

kací HCV, je základní léčebnou možností terapie protivirová. V průběhu let byly v této indikci postupně zkoušeny všechny terapeutické varianty jako u „nekryoglobulinemické“ HCV infekce: interferon-alfa konvenční jak v monoterapii, tak v kombinaci s ribavirinem, poslední dobou se množí zprávy o užití interferonů pegylovaných. Z výsledků většiny dostupných terapeutických studií lze vyvodit několik základních poznatků:

- Dříve užívaná terapie imunosupresivní je neúčinná, někdy bývá dokonce považována za kontraindikovanou vzhledem k jaternímu postižení. V urgentních situacích, jako je výše zmíněný hyperviskózní syndrom, je indikována plazmaferéza jako život zachraňující výkon.
- Protivirová terapie ve standardním dávkování jako u nekryoglobulinemické HCV infekce je jedinou ověřenou a uznávanou terapeutickou alternativou u MC při HCV infekci. Závěry konsenzuální konference EASL z roku 1999 [6] dokonce zmiňují kryoglobulinemii jako jedinou extrahepatální manifestaci HCV nepochybně indikovanou k protivirové terapii. Chybí však zatím doporučení ideálního terapeutického schématu.
- Podmínkou trvalého vyléčení kryoglobulinemie je dosažení setrvalé virologické odpovědi, tj. trvalé eliminace HCV [7,8]. Důležitým faktem ale přitom je, že zlepšení klinické symptomatologie (kožní projevy, zlepšení renálních funkcí, apod) je podmíněno alespoň významným potlačením replikace, které vede k poklesu či vymizení kryoglobulinů z krve (tj. dojde k poklesu kryokritu). Jinak řečeno: pokud nedosáhneme eliminace viru, můžeme použít terapeutickou variantu, která by měla být dobře tolerována, protože u řady pacientů bude muset být dlouhodobá či dokonce doživotní, a kterou bude přitom dosaženo alespoň významného potlačení replikace HCV. Změ-

níme tedy cíl léčby. Slevíme ze snahy o dosažení setrvalé virologické odpovědi a spokojíme se s dosažením odpovědi virologické.

– Setrvalé virologické odpovědi je dosahováno u pacientů s MC poněkud vzácněji nežli u nekryoglobulinemické HCV infekce. Příčinou mohou být ale zmíněná přidružená onemocnění, věk pacientů, ev. pokročilost jaterního postižení. Naopak zlepšení klinické symptomatologie MC je dosahováno ve velké většině případů. Příznakem, který je ovlivnitelný nejhůře nebo dokonce vůbec ne, je periferní polyneuropatie. Například Casato dosáhl klinického zlepšení v 77 % případů, setrvalé virologické odpovědi jen v 10 % případů [9,10]. V indikaci MC při HCV infekci jsou největší zkušenosti s konvenčními interferony, které je možno podávat po dosažení klinického zlepšení (a tedy po dosažení omezení replikace HCV) i v poněkud menších dávkách (např. 2krát týdně nebo v menší jednotlivé dávce nežli standardní 3 miliony jednotek). S nástupem pegylovaných interferonů lze očekávat příznivé zkušenosti i s touto moderní terapeutickou variantou [11,12].

Podobně jako u nekryoglobulinemické HCV infekce existuje množství prací, které se zabývaly pokusy o identifikaci pozitivních či negativních predikčních faktorů výsledného efektu terapie. Situace u HCV infekce s MC není ani zdaleka tak přehledná jako u nekomplikované HCV infekce. Příčinu je třeba hledat opět v širší klinického obrazu a ve velmi rozdílném systémovém postižení u pacientů s MC. Snad lze konstatovat, že byly identifikovány spíše negativní nežli pozitivní predikční faktory. Jde o následující parametry [13]:

- věk vyšší než 50 let
- kožní purpura
- splenomegalie
- kryokrit více než 10 %

- hladina C3 méně než 54mg/dl
- kreatininemie vyšší než 132 μ mol/l.

Problémy s volbou optimálního terapeutického postupu nastávají u osob, které jsou na terapii zcela rezistentní nebo žádnou z možných variant netolerují. V poslední době se v literatuře množí zprávy o příznivém efektu monoklonálních anti-CD20 protilátek [14]. Zdá se tedy, že i pro tyto případy svítá určitá naděje. Největším problémem bude zřejmě otázka finanční. Efekt jedné kúry anti-CD20 protilátky je dočasný, kúry je třeba opakovat a jejich cena se pohybuje v řádu několika stovek tisíc Kč. Navíc zatím takovýto postup zcela jistě nelze označit za standardní či doporučený.

Nyní se pokusíme rozebrat kazuistiku brněnských autorů z pohledu stručného literárního přehledu tak, jak byl uveden výše.

Doc. Husa popisuje případ muže infikovaného asi 24 let před vznikem prvních příznaků MC. Zkušenosti z našeho pracoviště jsou obdobné. Průměrná doba od přenosu HCV infekce do klinické manifestace MC v našem souboru je asi 25 let. Publikovaná kazuistika ukazuje ještě další velmi typickou a závažnou skutečnost. U většiny postižených osob trvá velmi dlouho, nežli je stanovena správná diagnóza, a to i po vzniku příznaků tak typických pro MC, jako je kožní vaskulitida. V případě brněnského pacienta šlo o 5 let, kdy se pacient pohyboval s nepochybně velmi nepříjemnou symptomatologií po vyšetřeních u nejrůznějších specialistů (dermatolog, imunolog, alergolog), aniž by byla stanovena správná diagnóza a pacientovi bylo pomoheno. Bohužel, zvýšení „jaterních testů“ nemusí být nijak pozoruhodné, takže velmi snadno uniká pozornosti. Často je aktivita ALT zcela normální. Pokud však je biochemická aktivita objevena, nebývá již stanovení diagnózy větším problémem. Pacient má totiž důvod být odeslán (konečně) k hepatologovi či infektologovi, kteří

většinou již povědomí o smíšené kryoglobulinemii mají.

Diferenciálně diagnosticky je třeba v okamžiku stanovení diagnózy provést i hematologické vyšetření k vyloučení existující maligní lymfoproliferace. Asi u 10 % pacientů je popisován přechod MC do non-Hodgkinského lymfomu s nízkým stupněm malignity, u několika málo procent může být MC diagnostikována již ve stadiu lymfomu. Podobně je třeba na tuto možnost myslet u každého pacienta rezistentního na protivirovou terapii. U popisovaného pacienta žádné známky maligní lymfoproliferace shledány nebyly.

Podíváme-li se na symptomatologii pacienta a stručný výčet možných příznaků tak, jak jsem ho uvedl v předchozích partiích, je patrné, že kromě kožních příznaků neměl nemocný žádné zjevné příznaky postižení jiných systémů. Z vlastní zkušenosti mohu konstatovat, že takto nekomplikovaní nemocní s MC při HCV jsou vzácností. V našem vlastním souboru převažují pacienti s postižením ledvin a se symptomatologií revmatologickou, což je však dáno profilací našeho interního pracoviště a těsnou spoluprací s Revmatologickým ústavem.

K terapii byla užita kombinace pegylovaného interferonu a ribavirinu, čili nejmodernější varianta, která je dnes považována za standardní postup první volby. Stran efektu protivirové terapie popisovaný pacient představuje ideální efekt, protože již během 4 týdnů u něj došlo k eliminaci sérové HCV RNA. Bylo tedy dosaženo tzv. rychlé virologické odpovědi, která je velmi silným pozitivním předpovědním faktorem pro dosažení setrvalé virologické odpovědi. Jak již bylo zmíněno, trvalá eliminace viru je základní podmínkou vyléčení kryoglobulinemie.

Závěr

Kazuistika doc. Petra Husy upozorňuje na velmi závažnou extrahepa-

tální manifestaci infekce virem hepatitidy C. Podle mého názoru by se měla stát zdrojem ponaučení pro lékaře všech interních podoborů, ale i lékařů – specialistů oborů, kteří se s podobně postiženými osobami mohou ve své běžné praxi setkat. Jen tak bude možno zkrátit velmi dlouhé období, které u většiny pacientů uplyne, nežli se podaří stanovit správnou diagnózu. Tento moment je o to důležitější, že pouze správné odhalení HCV infekce jako příčiny smíšené kryoglobulinemie umožňuje zahájení jediné účinné terapie, a to terapie protivirové. Pro řadu pacientů (např. s projevy nefrotického syndromu při MPGN) může protivirová terapie představovat jedinou život prodlužující léčbu.

Podat jednoduché ponaučení by mělo být účelem každé publikované kazuistiky. Myslím, že článek brněnských autorů má všechny předpoklady pro naplnění tohoto cíle, který je navíc umocněn širokou skupinou lékařů, kterých se problematika smíšené kryoglobulinemie může dotknout.

Literatura

1. Kunkel HG, Agnello V, Joslin FG et al. Cross-idiotypic specificity among monoclonal IgM proteins with Anti-gamma globulin activity. *J Exp Med* 1973; 137: 331–342.
2. Agnello V, Zhang QX, Abel G et al. The association of hepatitis C virus infection with monoclonal rheumatoid factors bearing the WA crossidiotypic: implications for the etiopathogenesis and therapy of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheum* 1995; 13: 5101–5104.
3. Agnello V, Abel G, Knight GB et al. The role of hepatitis C virus in the pathogenesis of type II cryoglobulinemia. *Hepatitis C and Beyond. Keystone Symposia, Burlington, VT 1995*; 8, abstract 007.
4. Akriviadis EA, Xanthakis I, Navrozidou C et al. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alfa. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 612–618.
5. Donada C, Crucitti A, Donadon V et al. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinemia. *J Viral Hepat* 1998; 3: 179–185.
6. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956–961.
7. Ferri C, Marzo M, Longombardo G et al. Interferon alfa in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial. *Blood* 1993; 81: 1132–1136.
8. Misiiani R, Bellavita P, Fenilli D et al. Interferon-alfa 2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330: 751–756.
9. Casato M, Lagana B, Antonelli B et al. Long-term results of therapy with interferon-alfa for type II essential mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1991; 78: 3142–3147.
10. Casato M, Agnello V, Pucillo P et al. Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997; 90: 3865–3875.
11. Della Rossa A, Taveni A, Baldini C et al. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 231–237.
12. Mazzaro C, Zorat F, Comar C et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol* 2003; 30: 1775–1781.
13. Tarantino A et al. Long term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Intern* 1995; 47: 618–623.
14. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827–3834.

MUDr. Petr Urbánek, CSc.
www.vfn.cz
e-mail: urbanek@cesnet.cz

Doručeno do redakce: 18. 4. 2004

www.kardiologickeforum.cz