

Neuropatie a hepatitida C

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Infekce virem hepatitidy C (HCV) bývá spojena s extrahepatálními projevy až u 36 % nemocných, hlavně s kryoglobulinemií, trombopenickou purpurou a membranoproliferativní glomerulonefritidou. Smíšená kryoglobulinemie je charakterizována typickou klinickou trias (purpura, slabost, artralgie) a postižením jednoho nebo více orgánů nebo systémů (játra, ledviny a periferní nervy). Periferní neuropatie může být také asociována s HCV infekcí a obvykle souvisí se smíšenou kryoglobulinemií, ale byly popsány i neuropatie bez přítomnosti sérových kryoglobulinů. HCV-asociovaná neuropatie je obvykle axonální, typu chronické symetrické senzitivní nebo senzitivně-motorické polyneuropatie nebo subakutní mononeuropatie multiplex v důsledku vaskulitidy. Léčba pegylovaným interferonem-alfa a ribavirinem je většinou spojena se zlepšením jaterních parametrů a vaskulitických příznaků. V některých případech bylo ale pozorováno zhoršení nebo i nová manifestace periferní neuropatie. Tito pacienti se mohou zlepšit po rituximabu, který představuje alternativní léčbu.

Klíčová slova: hepatitida C, extrahepatální projevy, kryoglobulinemie, polyneuropatie.

Peripheral neuropathy and hepatitis C

Infection with the hepatitis C virus (HCV) can be associated with extrahepatic manifestations in as much as 36% of HCV patients, mainly with cryoglobulinemia, thrombopenic purpura, and membranoproliferative glomerulonephritis. The mixed cryoglobulinemia is characterized by a typical clinical triad (purpura, weakness, arthralgias) and by involvement of one or more organs or systems (liver, kidney, and peripheral nerve). Peripheral neuropathy may also be associated with HCV infection and it is usually related to mixed cryoglobulinaemia but neuropathies in the absence of serum cryoglobulins have also been described. HCV-associated neuropathy is usually an axonal-type chronic symmetrical sensory or sensorimotor polyneuropathy or a subacute mononeuropathy multiplex due to vasculitis. Treatment with pegylated interferon-alfa and ribavirin mostly is associated with an improvement of hepatic parameters and vasculitic symptoms. In some cases, worsening or even new onset of peripheral neuropathy was observed. These patients can improve with rituximab that represent an alternative treatment.

Key words: hepatitis C, extrahepatic manifestations, cryoglobulinemia, peripheral neuropathy.

Neurol. praxi 2013; 14(3): 150–153

Seznam zkratk

HCV – virus hepatitidy C

HCV RNA – nukleová kyselina viru hepatitidy C

PCR – polymerázová řetězová reakce

PEG-IFN – pegylovaný interferon α -2a

Úvod

Hepatitida je zánětlivé onemocnění jater často virového původu. V současné době je obecně uznáváno pět druhů infekčních hepatitid: A, B, C, D, E (tabulka 1). Někdy se mluví i o hepatitidě G, která je však neškodná lidskému organismu a ačkoli je člověk viru hostitelem, nedochází k zánětu jaterní tkáně. Proti hepatitidě A i B lze očkovat. Skupina chronických hepatitid zahrnuje kromě typu B hlavně hepatitidu typu C. Hepatitida D se v České republice prakticky nevyskytuje a výskyt je vázán na přítomnost viru hepatitidy B (Husa, 2009; Galský, 2010).

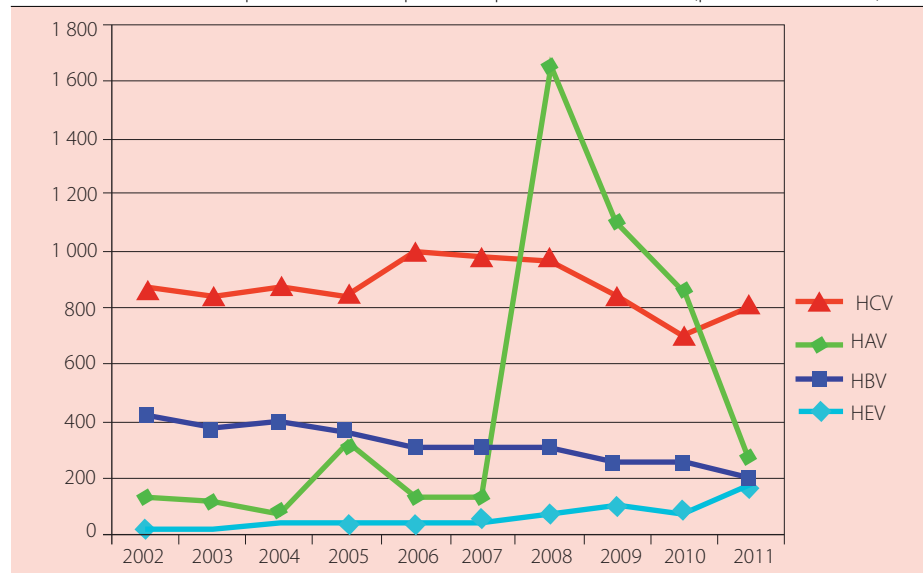
Hepatitida C

Z neurologického hlediska je nejvýznamnější hepatitida C (infekce HCV), která je přenosná především krví a měla v České republice až do roku 2006 vzestupnou incidenci (v roce 1995 pouze 3,1; 2005 již 10,8/100 000 obyva-

tel), kdy se její incidence ustálila kolem 800 případů za rok (obrázek 1). Vzhledem k tomu, že se infekce HCV u nás vyskytuje výrazně častěji v určitých rizikových skupinách (injekční aplikace drog) a že osoby z těchto rizikových skupin nejsou v dostatečném počtu sérologicky vyšetřeny, je pravděpodobné, že skutečná prevalence bude v naší populaci vyšší.

Hepatitida C má nenápadný začátek, častá je anikterická i asymptomatická forma a akutní stadium se často nediagnostikuje. Inkubace HCV je 2–26 týdnů (medián 6 týdnů) a akutní infekce bývá asymptomatická v 60–70 %. Ke spontánní úpravě dochází u 15–30 % pacientů, u ostatních se vyvine chronická infekce. Studie o přirozeném průběhu HCV infekce ukázaly, že 55–85 % pa-

Obrázek 1. Incidence hepatitid v České republice v posledních 10 letech (podle ÚZIS ČR 2012)



Tabulka 1. Základní charakteristiky virových hepatitid

Typ hepatitidy a viru	HAV RNA	HBV DNA	HCV RNA	HDV RNA	HEV RNA
Inkubační doba (dny)	15–45 (30)	30–180 (60–90)	15–160 (50)	30–180 (60–90)	14–60 (40)
Přenos:					
fekálně-orální	+++	-	-	-	+++
perkutánní	-	+++	+++	+++	-
perinatální	-	+++	+/-	+	-
sexuální	-	++	+/-	++	-
Fulminantní průběh – %	0,1	0,1–1,0	vzácně	5–20	1–2
Přechod do chronicity – %	0	1–10	70–80	běžný	vzácně u imunosuprimovaných

Tabulka 2. Extrahepatální manifestace u infekce HCV (podle Sterling et Bralow, 2006)

Výrazná a prokázaná asociace	Středně vyjádřená asociace
Směšená kryoglobulinemie	Systémová vaskulitida bez kryoglobulinemie
Purpura: kožní vaskulitida	Lymfom sleziny
Periferní neuropatie	Lymfom non-Hodgkinova typu z B buněk
Artralgie, nedeformující artritidy	Sicca syndrom
Chronické teploty	Porphyria cutanea tarda
Membranózně proliferativní glomerulonefritida typu 1	Malá asociace
Únava, subjektivní pocity slabosti	Trombocytopenie
	Diabetes mellitus typu 2
	Autoimunitní tyreoiditis
	Lichen planus

cientů, kteří se infikují virem hepatitidy C, není schopno přirozeným způsobem virus eliminovat a infekce přejde do chronického stadia. HCV infekce je nejčastější příčinou jaterních onemocnění ve vyspělých zemích světa (Husa, 2009; Vigani et al., 2005).

Základním vyšetřením je průkaz protilátek anti-HCV metodou ELISA, které jsou markerem kontaktu dané osoby s virem hepatitidy C. V pozitivním případě je nutné doplnit vyšetření ještě přítomností virové nukleové kyseliny (HCV RNA) v séru (nebo tkáních) metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) a za standardní detekční limit je považována citlivost techniky 50 IU/ml a méně.

Chronická HCV infekce může být asociována s různými extrahepatálními projevy (tabulka 2). Asociace HCV se smíšenou kryoglobulinemií, membranoproliferativní glomerulonefritidou, autoimunitní tyreoiditidou a lymfoproliferativními poruchami se vyskytuje u 40–75 % nemocných.

Z neurologických extrahepatálních komplikací infekce HCV jsou nejčastější periferní neuropatie (kryoglobulinemie s vaskulitidou nebo bez ní), méně často se vyskytují centrální komplikace (iktus nebo jiné projevy v důsledku vaskulitidy) (Sène et al., 2004; Cacoub et al., 2005; Sterling et Bralow, 2006; Carvalho-Filho et al., 2012). Smíšená kryoglobulinemie může

být provázena vaskulitidou, která se podobá polyarteritis nodosa, ale ta se někdy vyskytuje i bez kryoglobulinemie (Lidove et al., 2001; Rafai et al., 2006; Jacobi et al., 2008). Revmatoidní faktor bývá zvýšen až u 70 % pacientů s HCV infekcí a může sloužit i jako screeningový test při podezření na smíšenou kryoglobulinemii.

U ostatních typů hepatitid jsou neuropatie velmi vzácné. U akutní infekce HAV byly ojediněle popsány akutní polyneuropatie s obrazem syndromu Guillainova-Barrého, ale kauzální souvislost nebyla prokázána, mohlo jít jen o spouštěcí mechanismus jako u jiných infekcí (Stübgen, 2011; Tse et al., 2012). Ojediněle byly popsány i mononeuropatie event. mononeuropatia multiplex.

Kryoglobuliny jsou imunoglobuliny, patologické protilátky, které precipitují za nižších teplot, v laboratorních podmínkách v séru, které je ochlazené pod 37 °C a při zahřátí se opět rozpouštějí. Dělí se do tří základních kategorií. Typ I obsahuje jen monoklonální imunoglobulin, většinou IgG nebo IgM. Typ II obsahuje směs monoklonálního a polyklonálního imunoglobulinu. IgM komponenta v těchto kryoglobulinech má většinou povahu revmatoidního faktoru. Nejčastěji bývají u artritidy, ale objevují se i u vaskulitid nebo glomerulonefritid. Typ III obsahuje směs polyklonálních imunoglobulinů. Klinický význam kryoglobulinemie je dán intra-

vaskulární precipitací imunoglobulinů, což může způsobit mechanickou obstrukci malých cév. Výsledkem je pak Raynaudův syndrom a imunokomplexová vaskulitida s kožními projevy, polyneuropatií a poškozením ledvin. Typ I bývá asociován s lymfoproliferativními onemocněními, jako je mnohočetný myelom a často Waldenströмова makroglobulinemie. Smíšená kryoglobulinemie (typ II a III) obsahují řadu protilátek, často revmatoidní faktory a jsou spojovány s onemocněními stimulujícími imunitní systém (onemocnění autoimunitní, infekce a chronické záněty), jako jsou chronické hepatopatie, revmatoidní artritida a systémový lupus erythematosus. Hlavními symptomy bývá purpura, artralgie a Raynaudův syndrom. Smíšená kryoglobulinemie bývá také prokazována jako extrahepatální manifestace infekce virem hepatitidy C.

Smíšená kryoglobulinemie se vyskytuje podle různých prací u 20–90 % HCV pacientů (Caporale et al., 2006). Většina smíšených kryoglobulinemií, označovaných jako esenciální, jsou ve vztahu k HCV a HCV infekce je nejčastější příčinou kryoglobulinemie. Asi 50–80 % nemocných se smíšenou kryoglobulinemií má známky současné HCV. Naopak asi u 50 % nemocných s protilátkami proti HCV lze prokázat smíšené kryoglobuliny. Chronická imunitní stimulace virem vede k produkci IgG imunitních komplexů. Monoklonální IgG revmatoidní faktor je následně produkován proti těmto imunitním komplexům, které se akumulují ve stěně kapilár, vzniká vaskulitida malých cév, která vede k hlavním projevům smíšené kryoglobulinemie – glomerulonefritidě, artralgiím, vaskulitickým kožním lézím a neuropatií.

Smíšená kryoglobulinemie je charakterizována triádou projevů – purpura, slabost a artralgie a postižení jednoho nebo více orgánů nebo systémů – játra, ledviny, periferní nervy. Pouze 13–30 % pacientů s kryoglobulinemií je ale symptomatických. Projevují se různé formy vaskulitidy od mírných projevů – Raynaudův syndrom 20–50 %, artralgie 20 %, celková slabost 65 %, purpura 10 % – až po těžké formy vaskulitidy s periferními neuropatiemi v 15–25 %, membranoproliferativní glomerulonefritidou v 30–50 % a systémovou vaskulitidou v 8 % (Sène et al., 2004; Vigani et al., 2005; Cacoub et al., 2005).

Prevalence **periferní neuropatie** u smíšené kryoglobulinemie je podle velkých sérií 50–86 % (Ammendola et al., 2005), vyskytuje se přibližně u 1/3 pacientů s HCV infekcí a kryoglobulinemií. Mnohem vzácněji jsou popisovány neuropatie bez současné kryoglobulinemie, odhaduje se, že je jich méně nežli 10 % (Nemmi et al., 2003; Boukhris et al., 2006).

- U periferních neuropatií dochází k vlastní lézi: poruchou mikrocirkulace ve vasa nervorum v důsledku intravaskulárních depozit kryoglobulinů s následnou ischemií,
- nekrotizující vaskulitidou, která je indukovaná děletrvajícím precipitací kryoglobulinů, fixací komplementu a aktivitou revmatoidního faktoru. Sama vaskulitida nebo vaskulární okluze vedou k fascikulární ischemii a axonální degeneraci.

U méně častých demyelinizačních neuropatií dochází k lézi depozity imunitních komplexů v myelinové pochvě nebo zkříženou imunitní reakcí protilátek proti bazickému proteinu.

Ischemická fokální a multifokální neuropatie je důsledkem destrukce arteriální stěny a okluze lumina malých epineurálních arterií. Hlavním nálezem při nervové biopsii je axonální degenerace, někdy perivaskulární a perineurální zánětlivá mononukleární infiltrace a depozita kryoglobulinů v malých cévách. Porucha cévní stěny je projevem nekrotizující vaskulitidy.

Periferní neuropatie může být asociována přímo s infekcí HCV, ale častěji jde o souvislost se smíšenou kryoglobulinemií (Sterling et al., 2006; Yoon et al., 2011). Postižení periferních nervů u smíšené kryoglobulinemie podle literatury kolísá mezi 29–86 % (Santoro et al., 2006; Monaco et al., 2012). Naopak u asociace s kryoglobulinemií typu I jsou neuropatie velmi vzácné. Neuropatie může mít obraz symetrické senzitivní nebo senzitivně-motorické axonální polyneuropatie a u senzitivních forem může převažovat postižení tenkých vláken. Parestezie, dysestezie, ale i bolesti bývají zejména distálně na dolních končetinách. Jindy má charakter převážně senzitivní nebo senzitivně-motorické axonální multifokální polyneuropatie (mononeuropatie multiplex), což bývá již důsledkem vaskulitidy (Gemignani et al., 2005; Ambler a Hejda, 2011). Manifestovat se může např. izolovanou lézí n. medianus nebo ulnaris a na DK n. peroneus. Vzácněji se může vyskytnout i obraz chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie (CIDP) i její varianty s výrazně asymetrickým nálezem (multifokální získaná demyelinizační senzitivní a motorická neuropatie [MADSAM], Lewis Sumnerův syndrom) a byla popsána i těžká forma s respirační insuficiencí (Caporale et al., 2006; Couto et al., 2006; Chin et al., 2010).

Dosavadním **terapeutickým standardem** pro pacienty s chronickou HCV infekcí je kombinace pegylovaného interferonu α -2a (PEG-IFN) a antivirotika ribavirinu. Pegylace je speciální technologie, která zlepšuje farmakokinetické

i biologické vlastnosti interferonů a při léčbě dochází k pozvolnější absorpci, pomalejší eliminaci a snížení distribučního prostoru. Tato terapie je kauzální a patří i mezi první volbu u nemocných s HCV infekcí a neuropatií.

Podle studií kombinace PEG-IFN a ribavirinu u symptomatických pacientů s HCV a kryoglobulinemií vedla ke zlepšení viremie, vymizení kryoglobulinů a klinickému zlepšení manifestace kožních projevů u 60–100 %, postižení ledvin u 35–62 % a periferní neuropatie u 25–80 % (Sène et al., 2004).

Někdy však po této léčbě nedochází ke zlepšení neuropatie, která může nadále progredovat nebo se i zcela nově manifestovat (Boonyapisit et al., 2002; Téllez-Zenteno et al., 2002; Jacobi et al., 2008; Lahbabi et al., 2012). U některých nemocných měly příznivý terapeutický efekt kortikoidy, plazmaferéza nebo cyklofosfamid (Souayah et al., 2006; Couto et al., 2006; Caporale et al., 2009).

Pokud při standardní léčbě interferony a ribavirinem nedojde ke zlepšení, další terapeutickou možností je **rituximab** (chimérická monoklonální protilátka proti transmembránovému antigenu CD 20, který se nachází na B-lymfocytech) (Kilidireas et al., 2006; Tedechi et al., 2007; Ambler a Hejda, 2011). Při dysesteziích nebo bolestech je nezbytným doplňkem i symptomatická terapie podle standardu léčby neuropatické bolesti (ostatně jako u kterékoli neuropatie).

Na možnost infekce HCV bychom měli myslet u každé polyneuropatie, především axonální, kde není jasná její příčina a vyšetřit protilátky anti HCV. Podezření podpoří přítomnost kožních změn (purpura) a zvýšený revmatoidní faktor. V léčbě je pak nezbytné úzce spolupracovat s hepatologem.

Literatura

1. Ambler Z, Hejda V. Progredující axonální senzitivně-motorická multifokální polyneuropatie u pacientky s chronickou hepatitidou C. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74(107): 209–210.
2. Ammendola A, Sampaolo S, Ambrosone L, Ammendola E, Ciccone G, Migliaresi S, Di Iorio G. Peripheral neuropathy in hepatitis-related mixed cryoglobulinemia: electrophysiologic follow-up study. *Muscle Nerve* 2005; 31: 382–385.
3. Boonyapisit K, Katirji B. Severe exacerbation of hepatitis C – associated vasculitic neuropathy following treatment with interferon alpha: A case report and literature review. *Muscle Nerve* 2002; 25: 909–913.
4. Boukhris S, Magy L, Senga-mokono U, Loustaud-ratti V, Vallat J-M. Polyneuropathy with demyelinating features in mixed cryoglobulinemia with hepatitis C virus infection. *Europ J Neurol* 2006; 13: 937–941.
5. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Léger JM, Maisonneuve T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS* 2005; 19(Suppl 3): 128–134.

6. Caporale CM, Capasso M, Ragno M, Di Muzio A, Uncini A. Lewis-Sumner syndrome in hepatitis C virus infection: a possible pathogenetic association with therapeutic problems. *Muscle Nerve* 2006; 34: 116–121.
7. Carvalho-Filho RJ, Narciso-Schiavon JL, Tolentino LHL, Schiavon LL, Ferraz MLG, Silva AEB. Central nervous system vasculitis and polyneuropathy as first manifestations of hepatitis C. *J Gastroenterol* 2012; 18: 188–191.
8. Couto M, Conceição I. Steroid-responsive demyelinating motor neuropathy with conduction block associated with hepatitis C infection and treatment with interferon alpha. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11: 353–354.
9. Galský J. Akutní virové hepatitidy. *Postgraduální medicína* 2010; 12: 249–255.
10. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, Giuberti T, Allegri I, Ferrari C, Marbini A. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1410–1414.
11. Hirotsu M, Nakano H, Ura S, Yoshida K, Niino M, Yabe I, Sasaki H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. *Intern Med* 2009; 48: 373–375.
12. Husa P. Virová hepatitida C. *Klin Farmakol Farm* 2009; 23: 30–34.
13. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, De Sousa E, Latov N. Demyelinating neuropathy in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010; 11: 209–212.
14. Infekční nemoci. *ÚZIS ČR* 2012.
15. Jacobi C, Müller HD, Korporal M, Back T, Wildemann B. Mononeuropathy multiplex as a result of treatment with interferon- α and ribavirin in a patient with hepatitis C. *Europ J Neurol* 2008; 15: 55–56.
16. Kilidireas C, Anagnostopoulos A, Karandreas N, Mouselimi L, Dimopoulos MA. Rituximab therapy in monoclonal IgM-related neuropathies. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 859–864.
17. Lahbabi M, Ghissassi M, Belachen F, Ibrahim SA, Aqodad N. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with pegylated interferon alfa-2a in a patient with chronic hepatitis C virus infection: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6: 2–4.
18. Lidove O, Maisonneuve T, Servan J, Thibault V, Léger JM, Piette JC, Cacoub P. Peripheral neuropathy and hepatitis C virus infection: more than cryoglobulinemia. *Rev Med Interne* 2001; 22: 939–947.
19. Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, Zanusso G, Mariotto S. HCV-related nervous system disorders. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 1–9.
20. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Pizzolato G. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: existing treatments and a positive symptomatic response to oxcarbazepine. *Funct Neurol* 2006; 21: 137–140.
21. Nemni R, Sanvito L, Quattrini A, Santuccio G, Camerlingo M, Canal N. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1267–1271.
22. Rafai MA, Gam I, Fadel H, Hakim K, El Moutawakkil B, Bendahmane A, Kissani N, Alaoui R, Cherkaoui A, Slassi I. The presentation of viral hepatitis C infection without cryoglobulinemia with a peripheral neuropathy. Five case reports. *Rev Neurol* 2006; 162: 623–627.
23. Santoro L, Manganello F, Briani C, Giannini F, Benedetti L, Vitelli E, Mazzeo A, Beghi E and HCV Peripheral Nerve Study Group. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 626–629.
24. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: A review. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 357–381.
25. Souayah N, Sander HW, Menkes DL, Khella SL. Hepatitis C virus acute quadriparetic vasculitic neuropathy responsive to cyclophosphamide. *Neurol Neurophysiol Neurosci* 2006; 5: 1–7.

- 26.** Sterling RK, Bralow S. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C virus. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 53–55.
- 27.** Stübgen JP. Neuromuscular complications of hepatitis A virus infection and vaccines. *J Neurol Sci* 2011; 300: 2–8.
- 28.** Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Reviews* 2007; 21: 183–200.
- 29.** Téllez-Zenteno JF, Negrete-Pulido O, Nuñez M, Estañol-Vidal B, García-Ramos G. Peripheral neuropathy during a second cycle of treatment with high doses of interferon-alpha in a patient with hepatitis C, and a review of the literature. *Rev Neurol* 2002; 35: 644–646.

- 30.** Tse ACT, Cheung RTF, Ho SL, Chan KH. Guillain-Barré syndrome associated with acute hepatitis E infection. *J Clin Neurol* 2012; 19: 607–608.
- 31.** Vigani AG, Macedo-de-Oliveira A, Pavan MHP, Pedro MN, Gonçalves FL. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and peripheral neuropathy: a case report. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 1729–1734.
- 32.** Yoon M-S, Obermann M, Dockweiler C, Assert R, Canbay A, Haag S, Gerken G, Diener H-C, Katsarava Z. Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. *J Neurol* 2011; 258: 80–88.

Článek doručen redakci: 27. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 8. 2. 2013

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
ambler@fnplzen.cz

