

# Hepatitis C vírus fertőzéshez társult betegségek

Irodalmi összefoglalás

## Hepatitis C- related diseases

Review article

PODÁNYI BEÁTA DR.

Dermacor Orvosi Szolgáltató és Tanácsadó Kft., Budapest

### ÖSSZEFOGLALÁS

A hepatitis C kórokozója a Flavivirus családba tartozó RNA vírus mely az akut és krónikus hepatitisben jelentős kóroki tényező. A fertőzés, miközben a legtöbb esetben tünetmentesen zajlik, mintegy 75%-ban krónikus hepatitist eredményez és az esetek 20-30%-ában súlyos szövődményekhez vezet.

A fertőzés a lappangva zajló májbetegség mellett az egész szervezetet érintő immunológiai jelenségeket vált ki, melyek létrejöttében aktivált T sejtek, cytokinek, valamint bizonyos B sejtek expansiója játszik szerepet. A kóros immunfolyamatok kryoglobulin képződésben extrahepatikus szervi elváltozásokban és bőrbetegségekből nyilvánulnak meg. A bőrtünetek közül elsősorban purpurák, immun-komplex vasculitisek, pruritus, prurigo, porphyria cutanea tarda és lichen oris kialakulása kísérheti a májban zajló gyulladást. Az irodalmi összefoglaló kitér a kezelés nehézségeire és az új terápiás lehetőségek várható hasznára.

#### Kulcsszavak:

**krónikus C hepatitis - immunpatológiai jelenségek - szervi érintettség - kryoglobulinaemia - bőrbetegségek - kezelés**

### SUMMARY

Hepatitis C virus is an RNA virus that is major cause of both acute and chronic hepatitis. The infection of hepatitis C virus is asymptomatic in most patients, but chronic hepatitis C develops in about 75% of those infected. It is a slowly progressive disease and results in severe morbidity in 20% to 30% of infected persons. The chronic disorder activates several immun mechanisms that afflicts several organs and physiological functions. The viral replication occurs in macrophages and this activates T cells, cytokines and also the expansion of certain B cells. The pathological immunologic processes trigger extrahepatic manifestations of different organs included various skin diseases. The most frequent of them are the followings: mixed cryoglobulinemia with leukocytoclastic vasculitis, pruritus, prurigo, porphyria cutanea tarda and lichen oris. The literature review dealt also with the therapeutical difficulties and with the possible benefit of the new therapies.

#### Key words:

**chronic hepatitis C - immunpathologic manifestations - extrahepatic manifestations cryoglobulinemia-skin diseases - therapy**

Choo és munkatársai 1989-es felfedezését követően kiderült, hogy a korábban poszttranszfúziós, vagy sporadikus non- A, non- B hepatitis kóroki tényezője egy C vírusnak elnevezett, Flavivirus családba tartozó RNS ágens (1, 2, 3). A kutatások során a hepatitis C vírusnak (HCV) 6 fő genotípusa és számos altípusa vált ismertté.

Az egyes genotípusok földrajzi megoszlása eltérő, a domináló genotípus Európában az 1b, melynek a kezelés szempontjából van jelentősége, mivel kevésbé reagál a hozzáférhető specifikus terápiára (4, 5, 6).

A vírusreplikáció során előforduló spontán mutációk

magas száma tette lehetővé, hogy a HCV világszerte elterjedjen. A HCV genom variabilitása, nagy mutációs rátája azt eredményezi, hogy az akut infekció során a folyamat kiszabadul az immunválasz alól és a betegség nagy százalékban krónikussá válik. A replikáció során kialakult mutációk következtében számos vírusvariáns jön létre, az úgynevezett quasi-speciesek. A major és minor szubpopulációk egyensúlya az úgynevezett quasispecies eloszlása, melynek a patogenitásában és a folyamat krónikussá válásában fő szerepe van, éppúgy, mint a HIV vírus esetében. Ez a magyarázata annak, hogy nem fejlődik ki védő-

hatású immunitás és a vakcináció megoldása is várat magára (2, 3, 7, 8).

A HCV fertőzés gyakran jár együtt idült vírushordozó állapottal, tartós vírusreplikációval, mely különböző súlyosságú májkárosodáshoz vezet, az enyhe tünetmentes hepatitisztől a cirrhosison át a hepatocellularis carcinomáig.

### **Epidemiológia**

A betegség világszerte elterjedt. Különböző számítások és adatok alapján 170-200 millió fertőzött személlyel számolhatunk, ami a világ népességének 3%-a. A fejlett országokban ez az arány <3%, az önkéntes véradók között <1%, míg vannak erősen fertőzött területek (pl. Egyiptom), ahol ez az érték 10-30%. Bizonyos helyi szokások, mint az akupunktúra, a bőr karcosítása, vagy bemetszése nem steril eszközökkel, egészen kiugró értékeket is eredményez (9, 10, 11). Egy friss tanulmányban a tetovált egyének között szignifikánsan gyakoribb a HCV fertőzés, mint a nem tetovált kontroll csoportban (12).

A különböző genotípusok nem egyforma gyakorisággal fordulnak elő. Európában az 1b genotípus a domináns (60-80%), míg az Egyesült Államokban az 1a (50-60%) és az 1b (15-20%) a leggyakoribb. Hazai fertőzésekben a HCV 1b genotípus mintegy 90%-ban van jelen, a 2b és 2c típusok az egész világon elterjedtek és szemben az 1 típusal a specifikus kezelésre általában jól reagálnak (10, 13, 14).

### **A fertőzés terjedése**

A fertőzés vér útján terjed. Fertőzött vérátömlesztés, vérkészítmények, nem steril tűszúrás közvetítésével. Illegális droghasználat, egészségügyi dolgozók véletlen tűszúrásos balesete, invazív orvosi beavatkozás során történik a vírus átvitele, míg a családi fertőzés ritka, megközelítőleg 1% (10, 15, 16). A szexuális átvitel függ a szexuális szokásoktól. A fertőzés kialakulásában jelentős szerepet tölt be a magas rizikójú szexuális magatartás.

A hepatitis C vírus fertőzés átvitelének útja a gyakoriság sorrendjében: vér, vérkészítmények, i.v. kábítószer használat, hemodialízis, peritoneális dialízis, szív-műtét, szervtranszplantáció, tűszúrásos balesetek, szexuális magatartás, anyai átvitel.

Az alapbetegség a krónikus hepatitis, cirrhosis és hepatocellularis carcinoma, azonban a fertőzés következtében számos szerv betegedhet meg, ami szignifikáns morbiditási és mortalitási tényező.

### **Extrahepatikus szövődmények**

Az érintett szervek elsősorban a *kis és középnagy erek, bőr, vese, nyálmirigy, szem, pajzsmirigy, immunrendszer*. A klinikai tüneteket a patogenetikai tényezők határozzák meg. A vírus közvetlen cytopatogén hatása jelen van, de a folyamat szempontjából nem alapvető.

A májkárosodás elsősorban a gazdaszervezet immunválaszáinak eredménye. A gyulladt májszövetben nagy mennyiségben találhatók aktivált T sejtek. A limfocyták közül elsősorban a CD8+ cytotoxikus T sejtek mutathatók

ki. A cellularis elemek mellett számos cytokin is fontos szerepet játszik a hepatitiszhez kapcsolatos gyulladásban és májkárosodásban. Az immunfolyamatokban a T sejtek mellett B sejtek szerepe is jelentős.

Anti-HCV-IgG és HCV lipoprotein komplexek mint B sejt szuperantigének hatnak és a kutatások szerint a CD19 - CD 5 B sejt expansió keringő autoantitestek és reumafaktor aktivitással rendelkező IgM típusú ellenanyagok megjelenésében nyilvánul meg (2, 7, 8, 9, 17, 18).

A szövettani képet az érintett szövetekben krónikus gyulladás, immunkomplex depozitumok és immunproliferatív folyamatok jellemzik.

A vírusreplikáció nemcsak a májsejtekben hanem a makrofagokban is zajlik. A fertőzés az egész szervezetet érinti, számos extrahepatikus megnyilvánulással, köztük bőrtünetek kialakulásával (2, 3, 6, 7, 10, 19).

### **Extrahepatikus manifestációk**

A vírus által kiváltott immunológiai hatások a limfocyták vírus-dependens proliferációjának eredményeként számos extrahepatikus kóros folyamatot indítanak el.

A betegség elsősorban különböző szervekben, illetve a szervek érhalózatában kicsapódó immunkomplex depozitumok következtében alakul ki, elsősorban a bőrben, vesében. A patomechanizmus másik útja specifikus T limfocyták szöveti infiltrációja. A vírus okozta krónikus antigen stimuláció a monoclonalis és polyclonalis autoantitestek felgyűlését eredményezi. A legtöbb esetben a betegség patogenezisének részletei bizonytalanok maradnak (15-19, 23).

A HCV fertőzés extrahepatikus megnyilvánulásai az alábbi szerveket érinthetik:

1. bőr
2. vese (membranoproliferatív és immunkomplex glomerulonephritis)
3. vérképző rendszer (autoimmun anemia, autoimmun thrombocytopenia, B sejt lymphoma)
4. váz- izomrendszer (arthritis, myalgia)
5. endokrin rendszer (autoimmun thyroiditis)
6. idegrendszer (periferias neuropathia)
7. szem (Mooren féle cornea fekély, uveitis)
8. tüdő (idiopathias pulmonaris fibrosis)
9. egyéb (pl. sialadenitis) (20, 22, 24-29).

Különböző szerzők eltérő gyakorisággal észlelik a krónikus C hepatitishez társult egyéb szerveket érintő klinikai tüneteket. Így *Cacoub és mtsai* (23) 1202 beteg vizsgálatát során legalább 1 társult tünetet 74% gyakorisággal észlelt, elsősorban arthritis, arthralgia, myalgia és pruritus formájában. A fertőzést mintegy 36-50%-ban kíséri a II-es típusú kevert kryoglobulinemia, mely a vírus okozta periferias B-sejt stimuláció és expansió által alakul ki. A polyclonalis IgG és monoclonalis IgM összetételű kevert kryoglobulinemia IgM komponense reumafaktor (RF) aktivitással rendelkezik, így jelentős patogenetikai tényező. A vírus etiológiai szerepére utal, hogy a kryoglobulin és a kryoprecipitatum mintegy 90%-ban tartalmazza a HCV-RNA-t. A HCV a CD81-n keresztül a sejtek aktivációját, autoantitest produkcióját serkenti, valamint a B-sejt apop-

tózis gátlása és a bcl-2 fokozott expressziója és más hatásai clonalis limfoproliferációt és RF aktivitású monoclonalis IgM termelést eredményezve játszik szerepet a betegség patomechanizmusában. A vírusfertőzéshez társult kevert kryoglobulinemia kialakulása a gazdaszervezet genetikájának is függvénye (23-25, 30).

*HCV indukálta vascularis bőrváltozások az alábbiak lehetnek:*

vasculitis purpurica (II-es típusú kryoglobulinemiával, vagy anélkül)  
livedo reticularis  
urticaria vasculitis  
erythema exudativum multiforme  
erythema nodosum  
Raynaud syndroma  
egyéb vasculitisek

*Egyéb bőrtünetekkel járó betegségek:*

porphyria cutanea tarda (PCT)  
lichen ruber planus (elsősorban erosiv lichen oris)  
pruritus  
prurigo (6,9,10,20- 26, 31).

*Bonkovsky és Mehta (10) patogenetikai mechanizmus szerint csoportosította az extrahepatikus manifesztációkat (I. táblázat).*

Az autoantitestek szerepét számos szerző említi. Ezek előfordulási gyakoriságát HCV fertőzésben a felmérések más és más arányban találják. Leggyakrabban reuma faktor (RF 40-48%), antinukleáris antitest (ANA 10-40%), anticardiolipin (27%) és simaizom antitest (ASMA) képződését észlelték ( 2, 7, 17, 20).

*Krónikus C hepatitis és vasculitisek*

A bőrtünetek közül első helyen említendő a vasculitisek, melyek gyakran kryoglobulinemia talaján kialakuló vascularis folyamatok, szövettanilag leukocytoklasztikus vasculitisek, klinikailag leggyakrabban *tapintható purpura* formájában jelentkeznek.

Nem viszkető, intermittálva jelentkező tünetek észlelhetők, melyek a téli hónapokban gyakrabban alakulnak ki. A tünetek elsősorban a lábszárakat érintik, súlyosabb esetben felfelé haladva a hasra és nagyon ritkán a törzsre ter-

Kóros B sejt immunglobulin termelés, depozitum	Autoimmun	Ismeretlen mechanizmus
Antiphospholipid sy. Autoantitestek B-lymphoma Cryoglobulinaemia Glomerulonephritis	Behcet syndroma Lichen planus Prurigo Sialadenitis Thyreoidea funkció zavar	Porphyria cutanea tarda
Leukocytoklasztikus vasculitis MALT syndroma Plasmocytoma	Thrombocytopenia Vitiligo Őszülés	

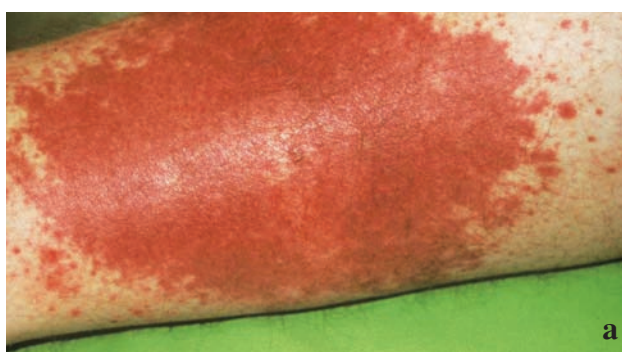
*I. táblázat:*

Extrahepatikus manifesztációk hepatitis C fertőzésben  
*Bonkovsky és Mehta szerint (10)*



*1. ábra*

Fiatal nő ismételten jelentkező tapintható purpurái. A háttérben hepatitis C vírus fertőzés, emelkedett májenzim értékek nélkül



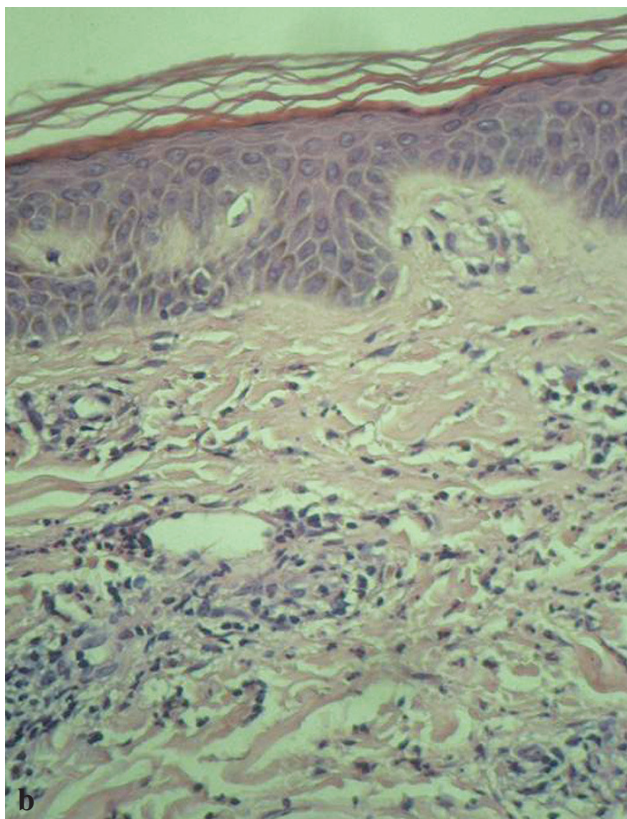
*2a. ábra*

40 éves férfi fizikai terhelésre rohamokban jelentkező masszív purpuras tünetei a lábszáron. Kivizsgálása során emelkedett májenzim értékek, anti- HCV, HCV-PCR pozitivitás igazolta krónikus hepatitis C fennállását

jednek, az arc sohasem érintett. A purpurák 3-10 nap után barna pigmentációt hagynak hátra. A folyamatot Raynaud tünetek és akrocianózis kísérheti (1-3. ábrák). A vasculitis klinikailag többnyire purpura formájában jelentkezik, de lehet a folyamat mélyebben infiltrált, vagy nekrotizáló. A vasculitis lehet szisztémás, ilyenkor a bőr mellett érintheti a vesét, ízületeket, idegrendszert.

A veseérintettség *membranoprolifratív glomerulonephritis* formájában zajlik és életet veszélyeztető állapot. A HCV-RNA gyakran mutatható ki az érintett szervekben, főleg a bőrben és a vesében és természetesen jelen van a májban (2, 8, 10, 17, 18). A betegség az immunrendszer krónikus stimulációjának az eredménye, melyet általában fertőzések okozhatnak, adott esetben a hepatitis C vírus. A monoclonalis RF, ami általában a II típusú kevert kryoglobulinemia komponense, a krónikus C hepatitisben, a vírus által kiváltott immunstimuláció hatására termelődő IgG komplexek válasz reakciójaként termelődik. A kryoglobulin rendszerint kis





2b. ábra

A recidiválóan jelentkező purpurák szövettana leukocytoklasztikus vasculitis



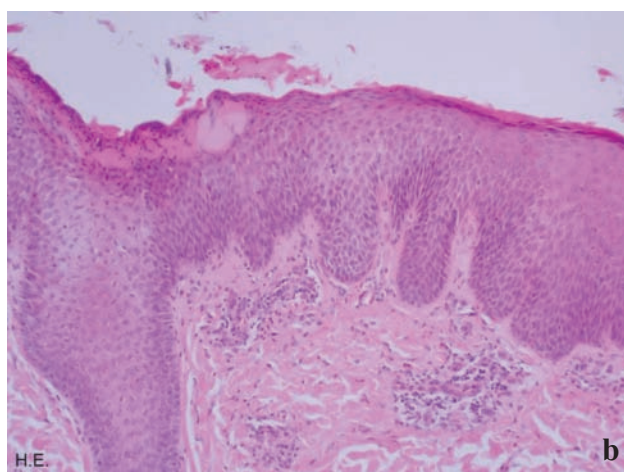
3. ábra

70 éves nő, mindkét lábszáron ismételten jelentkező kryoglobulinemias purpurákkal, melyek háttérében hepatitis C vírus fertőzés, előrehaladott májfibrózis állt

mennyiségben van jelen és a vasculitises folyamatok kialakulásának nem obligát feltétele (31, 32).

#### *Krónikus hepatitis C és a pruritus, prurigo kapcsolata*

A májbetegség és a pruritus kapcsolata régen ismert, a biliaris cirrhosisban fellépő csillapíthatatlan viszketés az epe-savak és epesók felszaporodásának következménye. HCV fertőzés okozta krónikus hepatitis cholestasis nélkül, kompenzált májműködés mellett is pruritogen hatású, a viszketés kiváltásában a vírus közvetlen hatása mellett az általa beindított immunfolyamatok szerepét feltételezik (3, 7, 19, 33, 34). A krónikus prurigo heves viszketéssel járó nehezen befolyásolható polietiológiájú kórkép. A prurigo és HCV kapcsolatát elsőként Kanazawa és mtsai írták le 1995-ben. Prurigos betegek 39%-ában találtak anti-HCV core pozitivitást és interferonnal végzett sikeres kezelésről is beszámoltak (35). A vírus pontos patológiai szerepe tisztázatlan, az eddigi tanulmányok eredményei eltérő patomechanizmussal magyarázza a tünetek kialakulását. Kanazawa immunkomplexek szerepét, mások az autoantitestek hatását, illetve a ví-



4. ábra

Prurigo klinikai tünetei (a) és szövettana (b) hepatitis C vírus 1 és 4-es genotípus okozta krónikus HCV fertőzésben. A specifikus kezelés sikertelen volt, a bőrtünetek májtranszplantációt követően átmenetileg visszafejlődtek



5. ábra

Prurigo simplex subacuta és vitiligo antiviralis  
terápiára nem reagáló 1b-genotípusú hepatitis  
C vírus fertőzésben

rus közvetlen szöveti jelenlétét tartják elsődlegesnek. Ez utóbbi mellett szól a HCV-RNA jelenléte a bőrelváltozásban (35-39) (4a., 4b., 5. ábra).

#### *Porphyria cutanea tarda*

A porphyria cutanea tarda (PCT), amely a leggyakoribb porfirin anyagcserezavarral járó betegség, középkorú férfiakban bizonyos rizikó faktorok mellett alakul ki. Jellemzős tünetei a kézhátakon, homlokon, arcon megjelenő vezikulák, hólyagok, pörkkel fedett eróziók, majd ezek hámosodása után milium képződés, pigmentzavar, felületes hegek, sclerodermiform jelenségek (6. ábra). A járomcsont felett nem ritka a hipertrihózis. A betegség alapja enzim defektus, az uroporfirin dekarboxiláz aktivitás csökkenése. Rendszerint a tünetek megjelenéséhez egyéb tényezők is szükségesek, így kémiai anyagok toxikus hatása, örökletes vas anyagcserezavar, amely hemokromatózishoz vezet, a máj citokrom P-450 rendszerét terhelő gyógyszerhatás, krónikus alkoholos májbetegség. Ezek mellett jelentős szerepe van a krónikus C hepatitisnek. Dél-Európában a PCT betegek 70-90%-a HCV fertőzött,



6. ábra

HCV fertőzött beteg, kézhátán porphyria cutanea tarda  
bőrtünetei láthatók: pigmentáció,  
felületes hegek, pörkök

elsősorban az 1b genotípusnak van kiemelkedő szerepe (40). A PCT bőrtünetei előre jelzik az antivirális kezelés várható csekély eredményét, negatív prediktív faktorként tekinthetők (41). Hazai anyagban a PCT betegek 60%-a anti-HCV pozitívnak mutatkozott (42, 43). Észak-Európában ez az arány 20%, az Egyesült Államokban 56% (10).

Kezelésében a provokáló faktorok kerülése, vérlebo-csajtás, alacsony dózisú chloroquin ajánlott (41).

#### *Lichen ruber planus*

Lichen ruber planus (LP) jellegzetes klinikai tünetekkel kísért papulózus bőrbetegség, melyet kellemetlen viszketés kísér. Típusos esetben a bőrtünetek elsősorban a végtagok hajlító felszínén alakulnak ki, azonban előfordul disszeminált forma és társulhat körömtünetekkel is.

Gyakran kíséri jellegzetes enantema a buccalis nyálkahártyán, nyelven, szápadon, genitálián.

Előfordulása az általános népességben 0,5%.

Kapcsolata a HCV fertőzéssel számos szerző által vitatott, bár a közlemények az elsők között foglalkoztak a kérdéssel. Az előfordulás gyakorisága földrajzilag igen eltérő: Észak-Európában 1%, Egyiptomban 15% felett, átlag 4,8%. Több vizsgáló közvetlen patológiai összefüggést lát az erózív szájnálkahártya lichen, a lichen ruber planus disszeminált formája és a HCV fertőzés között (3, 44-46).

A HCV patogenetikai szerepe az LP kialakulásában nem tisztázott. Egyes szerzők szerint a HCV direkt szöveti replikációval és immunológiai hatások útján egyaránt közvetlen patológiai szerepet játszhat a lichen kialakulásában (3). LP szájnálkahártya elváltozásban elsőként *Nagao és mtsai* (47) igazolták RT-PCR technika alkalmazásával, hogy a HCV jelen van, perzisztál és replikálódik a nyálkahártya LP léziójában.

A bőrön kialakult lichenes papulában *Erkek és mtsai* (48) detektálták először a HCV jelenlétét és megállapították, hogy a kimutathatóság függ a szérum vírusterheléstől. A legtöbb szerző véleménye szerint a HCV fertőzött sejt, mint target, fokozza, vagy módosítja a gazdaszervezet reakcióit és autoimmun folyamat kiváltásán keresztül eredményezi az LP kialakulását, vagy fellebbonását (3, 47, 48) (7., 8. ábra).

Saját betegeinkkel kapcsolatos megfigyelésünk alapján azt gondoljuk, hogy a két betegség között összefüggés van, azonban ennek mechanizmusa nem tisztázott, feltehetőleg függ a gazdaszervezet adottságaitól is (49). Kezelésében az esetek egy részében az antivirális terápiától a bőrtünetek javulása várható, míg más esetekben kifejezett rosszabbodást okoz az interferon terápia. Ezen túlmenően előfordul lichen oris kialakulása az IFN kezelés mellékhatásaként (9. ábra). Kezelésére helyi, vagy intralézionális kortikoszteroid és antihisztamin javasolt. Hatástalanság esetén antibiotikumok, gombagátlószer, antimaláriás szer, retinoidok, fényterápia, orális LP-ben helyi kortikoszteroid, anaestetikumok, helyi cyclosporin vagy tretinoin ajánlott az irodalomban (41).

#### *Necrolyticus acralis erythema*

Első leírói egyiptomi szerzők. A folyamat csaknem kizárólag HCV fertőzéshez kapcsolódik. Jellemzői a visz-





7. ábra

Lichen oris erosiva a buccan, háttérben lappangva zajló krónikus HCV fertőzés



9. ábra

Krónikus C hepatitis pegylalt interferon-ribavirin kezelése alatt kialakult erosiv lichen oris

kető, szimmetrikus, éles határú, hiperkeratotikus, eritémas, livid, lichenifikált plakkok, elsősorban a lábháton, a hallux dorzális felszínére terjedően. A HCV által előidézt cink anyagcserezavar tűnik kóroki tényezőnek. Morfológiája nem specifikus psoriasisiform szövettani képet mutat a szuperficialis dermiszben nekrotikus keratinocitákkal. A szuperficialis, perivaszkularis gyulladásos infiltrátumban lymphocita dominancia mutatkozik (18). Kezelése: antivirális terápia és oralis cink adása eredményes (50, 51).



8. ábra

Szív-műtéten átesett beteg, lábháti lichenes papulákkal. A hepatitis C vírus fertőzést az elvégzett HCV szerológia és vírus kimutatás igazolta

### ***Egyéb, nem bőr-manifestációk***

#### ***Sialadenitis***

Az irodalomba szerepel, mint sicca szindróma, vagy pseudo-Sjögren.

Előfordulása krónikus HCV-ben 4-57%. A HCV extrahepatikus orális tünete, tekintettel a vírus sialotrop természetére. Annak ellenére, hogy a vírus detektálható a nyálban (38,7%) és a nyálmirigyben (6,5%), az irodalmi adatok alapján nem direkt vírushatásnak, inkább a vírus által indukált immunmechanizmus hatásának értékelik. Morfológiájára jellemző a krónikus limfocitás intersticiális gyulladásos infiltrátum. Vezető klinikai tünete a szájszárazság (35,4%), csökkent nyáltermelés (20%) (18, 30, 52).

#### ***Inzulin rezisztencia, 2-es típusú diabetes mellitus***

HCV fertőzés krónikus formában inzulin rezisztencia, metabolikus szindróma és 2-es típusú diabetes kialakulásához vezethet. Előfordulása 14-50%. A vírus által kiváltott inzulin rezisztencia a HCV cor protein közvetlen hatása a hepatocytákban az inzulin szignál transzdukciós úton keresztül és a vírus replikáció által indukált, az endoplazmás retikulumra kifejtett stressz útján (18, 53-55).

#### ***Neuropathia***

A betegek jelentős számában előfordul. Elsősorban a perifériás idegeket érinti, azonban kognitív funkcióromlással is járhat. A patomechanizmusban szerepet játszhatnak az

autoantitestek, immunkomplexek, kryoglobulinok, de félételezik a vírus replikációt a neurális szövetben és a felszabaduló gyulladásos citokinek szerepét (56).

#### *Lymphoma*

HCV szerepe a B-sejtes Non-Hodgkin lymphomákban 13%. Kialakulásában a HCV-E2 envelop glycoprotein és a gazdaszervezet CD 81 receptorának van szerepe. Limfadenopatia és anemia hívja fel rá a figyelmet. A betegség több típusát hozzák összefüggésbe a HCV-vel, leggyakrabban az alacsony malignitású B-lymphoma kialakulása, mely az antivirális kezelésre rendszerint jól reagál (18, 57-59).

#### *Thyreoidea diszfunkció*

Autoimmun thyroiditis és következményes hipotireózis előfordulása krónikus HCV-ben 3,5-13%. A folyamat IFN kezelés mellett rosszabbodhat, ezért a terápia megkezdése előtt tanácsos a hormonszintek ellenőrzése és szükség esetén szubsztituálás (18, 30, 60).

### **Kezelés**

A betegség kezeléséről korábban számos külföldi és hazai tanulmány jelent meg, melyek egységesen megállapítják, hogy mind a májbetegség, mind a szövődmények kezelésének sarokköve az 1-es típusú interferon (IFN- alfa 2a és IFN- alfa 2b) önállóan, vagy a nukleozid analóg ribavirinnel kombinálva (11, 36, 37). Ez a kezelés mérsékelt hatásának bizonyult a HCV-vel összefüggő autoimmun kórképek, kevert kryoglobulinemia, illetve glomerulonephritis és csak az esetek egy részében eredményes a HCV fertőzés által okozott neuropátiák kezelésében is. Míg az interferon monoterápia csak mintegy 10%-ban volt hatásos, a tartós virológiai válasz a ribavirin hozzáadásával mintegy 25%-ra növekedett. Jelentős előrelépést hozott a polietilén-glikolhoz (PEG) kötött, pegilált interferon – ribavirin kombináció, amely mellett 45% körüli eredmény érhető el az 1b genotípus okozta fertőzésben (61, 62). A kellemetlen mellékhatások és szövődmények miatt sok beteg nem fogadja el, vagy abbahagyja a kezelést. Becslések szerint csak mintegy 10-20% fejezi be a teljes terápiás kurzust (62, 63). A kutatások és a klinikai vizsgálatok jelentős előrelépést hoztak. 2011-ben a HCV specifikus proteáz-inhibitor, a boceprevir bekapcsolásával a hármas kombináció közel 70% tartós virológiai választ eredményezett a terápia rezisztens 1b genotípusú HCV fertőzésekben. A cél a kezelésből az új terápiás lehetőségekkel a sok szubjektív és objektív mellékhatást okozó IFN kiszorítása (64). Legeredményesebb a kezelés fiatal nőkben, a fertőzés korai szakában, ép immunrendszer mellett. Ezzel szemben lényegesen rontja a várható eredményt a túlsúly, a férfi nem, az idősebb kor, a társult betegségek száma, HIV fertőzés, előrehaladott májfibrózis, a vírus genotípusa és a gazdaszervezet IL28/B gén polimorfizmusa (65).

Az extrahepatikus szövődmények azonban autoimmun jellegükénél fogva a jelenlegi antivirális kezelésre sokszor

nem reagálnak, vagy romlanak, így a kezelés elsősorban a domináló tünetek megszüntetésére szorítkozik, vagy kombinált terápiás megoldásokra kényszerül. Egyes szerzők ilyen esetekben ajánlják az anti CD20 kimerikus monoklonális antitest, rituximab adását (30).

Reménykeltőnek látszik az IFN mentes direkt antivirális hatású szerek kombinációjával folyó vizsgálat sorozat (66, 67).

A fertőzöttek mintegy 50-75%-a nem tud betegségéről, életkorukkal a társult betegségek száma növekszik. Mindezen körülmények a szűrés mellett szólnak. A még lappangó májbetegségre sokszor az extrahepatikus tünetek hívják fel a figyelmet, ezért ismeretük kiemelt jelentőségű.

### **IRODALOM**

1. Choo Q. L., Kou G., Weiner A. J. és mtsai. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A, non B viral hepatitis genome. *Science* (1989) 244, 359-362.
2. Pár A. Krónikus C hepatitis: virológiai, immunológiai sajátosságok és a terápia kérdései. *Orv Hetil* (1997), 138, 1465-1476.
3. Pawlotsk, J. M., Dhumeaux, D., Bagot, M.: Hepatitis C virus in dermatology (a review) *Arch Dermatol* (1995) 131, 1185-1193.
4. Garcia F., Roland C., Hernandez-Quero J. és mtsai. Relationship between viral genotype and viral load in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1996) 15, 884-886.
5. Jebelean C., Luger C., Hackl F., és mtsai.: Severity of liver disease, genotype, viraemia, sex and age of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Microbiol Infect Dis* (1997) 3, 242.
6. Kanazawa, K., Yaoita, H., Tsuda, F. és mtsai.: Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1996) 35, 195-198.
7. Pawlotsky, J. M., Ben-Yahia, M., Andre, Ch. és mtsai.: Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* (1994) 19, 841-848.
8. Schaff Zs., Lotz G., Jármay K.: A vírus hepatitisek patológiája és patogenezise. *Orv Hetil* (1997) 138, 1459-1462.
9. Alter M. J.: Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* (1997), 26, 625-655.
10. Bonkovsky H. L., Mehta S.: Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, 159-179.
11. Fehér J., Lengyel G.: A krónikus C vírushepatitis kezelése *Orv Hetil*: (2004) 145 (20), 1065-1067
12. Carney K., Dhallas S., Aytaman A. et al.: Association of tattooing and hepatitis C virus infection: A multicenter case-control study. *Hepatology*, (2013), doi: 10.1002/hep.26245
13. Gervain J., Czibula Á., Simon J., Kalmár T.: Krónikus C hepatitises betegekben izolált hepatitis C-vírus 1b protein kináz kötő régiójának szerkezeti analízise és ennek összefüggése az interferon kezelés eredményességével. *Orv Hetil* (2003) 144, 1179-1184.
14. Gervain J., Simon Jr. G., Simon J.: Genotype distribution of hepatitis C virus in the Hungarian population with chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (2003) 15, 449-450.
15. Bronowicki J. P., Venard V., Pharm D., et al.: Patient-to patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* (1997) 337, 237-240.
16. Kenny-Walsh E., és mtsai.: Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med.* (1999) 340, 1228-33.
17. Kammer, AR., Grabscheid, B., Cucchiari, M. és mtsai.: Cellular immune response in hepatitis C: a new link to autoimmunity? *J Clin Microbiol Infect Dis* (1997) 3, 244.
18. Ko H. M., Hernandez-Prera J. C., Zhu H. és mtsai.: Morphologic Features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. Review article. *Clin Dev Immunol* (2012) 2012, 740138.
19. Basaras, M., de las Heras, B., Bengoechea, M. G. és mtsai.: Detection of hepatitis C RNA in serum and peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis.* (1996) 15, 887-890.



20. Gumber, S. C. Chopra, S.: Hepatitis C: multifaceted disease (Review of extrahepatic manifestations). *Ann Intern Med* (1995) 123, 615-620.
21. Dupin, N. Chosidow, O. Lunel, F. és mtsai.: Essential mixed cryoglobulinemia (Comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus). *Arch Dermatol* (1995) 131, 1124-1127.
22. Doutre M-S.: Hepatitis C virus-related skin diseases. *Arch Dermatol* (1999) 135, 1401-1402.(1999)
23. Cacoub P. Poinard T., Ghillani P. és mtsai.: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* (1999) 42/10, 2204-2212.
24. Antinori, S., Esposito, R., Aliprandi, C. A.: Erythema multiforme and hepatitis C. *The Lancet* (1991) 337, 428.
25. Domingo, P. Ris, J. Martinez, E. és mtsai.: Erythema nodosum and hepatitis C. *The Lancet* (1990) 336, 1377.
26. Hamid, S. Cruz, P.D. Lee, W. M.: Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: response to interferon alfa therapy. *J Am Acad Dermatol* (1998) 39, 278-280.
27. Manns, M. P. Obermayer-Straub, P.: Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology. *J Viral Hepat* (1997) 4 Suppl. 2., 42-47.
28. Marson, P.: Le manifestazioni extra-epatiche dell'infezione da HCV. *Minerva Med* (1995) 86, 305-314.
29. Heckmann J. G. Kayser C., Heuss D., Manger B. és mtsai.: Neurological manifestations of chronic hepatitis C. *J Neurol*, (1999) 246, 486-491.
30. Medina J., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R.: Review article: hepatitis C virus-related extra-hepatic disease – aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther* (2004) 20, 129-141.
31. Lai K. N.: Hepatitis related renal disease. *Future Virol* (2011) 6(11), 1361-1376.
32. Terrier B., Seene D., Dechartres A. és mtsai.: Systemic vasculitis in patients with hepatitis C virus infection with and without detectable cryoglobulinemia. *J Rheumatol* (2011) 38 (1), 104-110.
33. Podányi, B. Lengyel, G. Hársing, J. és mtsai.: Krónikus C hepatitishez társult bőrbetegségek. *Orv Hetil* (1998) 139/44, 2633-2638.
34. Fischer D. A., Wright T. L.: Pruritus as a symptom of hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* (1994) 30, 629-632.
35. Kanazawa K., Yaoita H., Tsuda F. és mtsai.: Association of prurigo with hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* (1995) 131, 852-853.
36. Neri S., Raciti C., D'Angelo G., és mtsai.: Hyde's prurigo nodularis and chronic HCV hepatitis. *J Hepatol*, (1998) 28, 161-164.
37. Podányi B., Hársing J., Lengyel G. és mtsai.: Prurigo kialakulása krónikus aktív hepatitis C fertőzésben. *Bőrgyógy Vener Szle* (2000) 76, 27-29.
38. Podányi B., Kiss A., Kaposi-Novák P., és mtsai.: Hepatitis C vírus RNA jelenléte krónikus C hepatitishez társult prurigóban. *Orv Hetil* (2004) 145(47), 2371-2374.
39. Podányi B., Kiss A., Kaposi-Novák P. és mtsai.: Hepatitis C vírus RNA in the cutaneous eruption but not in the symptom-free skin from patient with prurigo simplex and chronic C hepatitis JEADV (2005) 19, 520-522.
40. Cribier, B. Petiau, P. Keller, F. és mtsai.: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection: a clinical and virological study. *Arch Dermatol* (1995) 131, 801-804.
41. Berk D. R., Mallory S. B., Keefe E. B., és mtsai.: Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy (reviews) *Clin Gastroenterol Hepatol* (2007) 5, 142-151.
42. Horkay I.: Porphyries cutaneés perspectives. *Nouv Dermatol* (1999) 18, 434-439.
43. Emri G., Tornai I., Pósnai E., és mtsai.: Porphyria cutanea tarda és hepatitis C-vírus. *Orv Hetil* (2001) 142, 2635-2639.
44. Imhof M., Popal H., Lee J-H., és mtsai.: Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* (1997) 195, 1-5.
45. Beaird L. M., Kahloon N., Franco J.: Incidence of hepatitis C in lichen planus. *J Am Acad Dermatol* (2001) 44, 311-312.
46. Chuang T-Y., Stille L., Brashear R. and Lewis Ch.: Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* (1999) 41, 787-789.
47. Nagao I., Kameyama T., Santa M.: Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue *Am J Gastroenterol* (1998) 93, 850.
48. Erkek E., Bozdogan Ö., Olutt A.I.: Hepatitis C virus prevalence in lichen planus: examination of lesional and normal skin of hepatitis C-virus infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. *Clin Experiment Dermatol* (2001) 26, 540-544.
49. Podányi B., Lengyel G., Kiss A., és mtsai.: Krónikus hepatitis C és lichen planus összefüggéséről 2 beteg kapcsán. *Orv Hetil*. (2006) 147(12), 547-550.
50. el Daruti M., Abu M., Ela E.: Necrolytic acral erythema: a cutaneous marker of viral hepatitis C. *Int J Dermatol* (1996) 35 (4), 252-256.
51. Halpern A. V., Peikin S. R., Ferzli P., Heymenn W. R.: Necrolytic acral erythema: an expanding spectrum. *Cutis* (2009) 84, 301-304.
52. Grossmann Sde M., Teixeira R., Oliveira G. C., és mtsai.: Xerostomia, hyposalivation and sialadenitis in patients with chronic hepatitis C are not associated with the detection of HCV RNA in saliva or salivary glands. *J Clin Pathol*. (2010) 63(11), 1002-7.
53. Nagao Y., Kawasaki K., Sata M.: Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases *J Gastroenterol Hepatol* (2008) 23(4), 580-585.
54. Bugianesi E., Salamone F., Negro F.: The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* (2012) 56, S56-S65.
55. Jacobson I. M., Cacoub P., Dal Maso L., és mtsai.: Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2010) 8 (12), 1017-1029.
56. Monaco S., Ferrari S., Gajofatto A. és mtsai.: HCV-related nervous system disorders (review article) *Clin Dev Immunol* (2012) 2012, 236148.
57. Hausfater P., Cacoub P., Sterkers Y. és mtsai.: Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases: prospective study on 1576 patients in France. *Am J Hematol* (2001) 67(3), 168-71.
58. Gisbert J., Garcia-Buey L., Pajares J.: Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Systemic review and meta-analysis. *Gastroenterology* (2003) 125, 1723-32.
59. Flint M., McKeating J. A.: The role of the hepatitis C virus glycoproteins in infection. *Reviews in Medical Virology* (2000) 10(2), 101-107.
60. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. és mtsai.: Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* (2006) 16 (6), 563-572.
61. Pár A.: A hepatitis C-vírus- (HCV) infekció kezelésének új lehetőségei a horizonton: HCV- specifikus célzott antivirális terápia *Orv Hetil* (2010) 151(50), 2045-2056.
62. Editorial Hepatitis C.: The end of the beginning and possibly the beginning of the end *Ann Intern Med* (2012) 156/4, 317-318.
63. Mitcell A. E., Colvin H. M., Palmer-Beasley R.: Institute of medicine recommendations for the prevention and control of hepatitis B and C. *Hepatology* (2010) 51, 729-33.
64. Bacon B. R., Stuart C. G., Lawitz E., és mtsai.: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection *N Engl J Med* (2011) 364, 1207-13.
65. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. és mtsai.: Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study *Gastroenterology* (2010) 138, 1338-1345.
66. Stedman CAM.: Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. *J Gastroenterol Hepatol*. (2013) 28(1), 38-45.
67. Gane E. J., Stedman C. A., Hyland R. H., és mtsai.: Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* (2013) 368, 34-44.

Érkezett: 2013. 02. 21.

Közlésre elfogadva: 2013. 03. 20.