

# Infekcie C a B hepatitídy v dermatológii a liečba pacientov molekulami anti-TNF alfa

## Infections with C and B Hepatitis in Dermatology and Treatment of Patients by Anti-TNF-Alpha Molecules

Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Pěčová, T.<sup>1</sup>, Šutka, R.<sup>1</sup>, Martinásková, K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Dermatovenerologické oddelenie Fakultná nemocnica A. Reimana v Prešove

korešpondencia: kaja.martin@post.sk

### Súhrn

Autori uvádzajú stručný pohľad na problematiku infekcií B a C vírusovej hepatitídy z pohľadu dermatológa. Zavedením biologickej liečby vybraných závažných dermatologických, reumatologických aj gastroenterologických ochorení, predovšetkým molekulami anti-TNF-alfa sme okrem významného benefitu takejto liečby stále častejšie postavení pred problém, či a ako v liečbe anti-TNF-alfa pokračovať, ak pacient má chronickú hepatitídu vyvolanú vírusom B hepatitídy. Súčasne sa objavujú mimoriadne účinné nové molekuly liečby vírusových hepatitíd, ktoré v mnohých prípadoch vracajú pacientov do plnohodnotného života, avšak navodzujú vznik nových dermatologických ochorení doteraz bližšie nešpecifikovaných.

**Kľúčové slová:** C vírusová hepatitída, B vírusová hepatitída, dermatózy, anti-TNF-alfa liečba

### Abstract

The authors present a brief review of viral hepatitis B and C from the dermatologic point of view. They discuss dermatologic diseases that can have a direct pathogenic relation to those chronic viral hepatitis and their treatment. With the introduction of biologic treatment of selected dermatologic, rheumatologic and gastroenterologic diseases, mainly anti-TNF-alpha molecules, there is often a problem with patients with chronic B hepatitis. At the same time there appear many new drugs for the treatment of viral hepatitis which lead to the higher quality of life of patients, but also create many new dermatologic complications which have not been more closely specified yet.

**Key words:** virus hepatitis C, virus hepatitis B, dermatosis, anti-TNF-alpha treatment

### Patogenéza vírusovej infekcie v ľudskom organizme

Vírusy sú obligátne intracelulárne parazity, ktoré sa môžu replikovať iba v infikovaných žijúcich bunkách. Vírusy sú schopné exprimovať svoje gény produkciou štrukturálnych komponentov potrebných na tvorbu progénov využitím pochodov infikovaných buniek alebo bunkových enzýmov, potrebných pre syntézu vírusových bielkovín alebo pre metabolizmus vírusov tak, aby to vyhovovalo ich účelu. Vírusová infekcia v ľudskom organizme prebieha rôzne [1]– hostiteľská bunka je zničená (1. *akútna symptomatická infekcia*), bunka kontinuálne produkuje nízku hladinu vírusov (2. *chronická perzistujúca infekcia*), bunky prežívajú, ale vírus ostáva v bunke bez replikácie (3. *latentná infekcia*), genóm vírusu sa včlení do genómu hostiteľskej bunky, čo môže viesť k smrti bunky, ale častejšie spôsobuje hyperproliferatívne štádium, ktoré je mechanizmom *kancerogenézy* (4.). Niekedy sa však nestane nič bez morfológických a funkčných zmien bunky, čo je klasifikované ako 5. *asymptomatická infekcia*.

Osobitnú oblasť predstavujú infekcie u imunosuprimovaných pacientov. V imunodeficitnom organizme sa totiž vytvárajú vhodné podmienky na prežívanie a pasážovanie vírusov, výsledkom čoho je vznik mutácií a antigénnych zmien vírusov. Takto mutovaný vírus získava nové vlastnosti z hľadiska patogenity a rezistencie proti liečbe. Často dochádza aj k novým cestám prenosu, čo mení celú, doposiaľ v danej problematike akceptovanú epidemiologickú situáciu. Vírusy doteraz pre človeka nepatogénne sa stávajú patogénnymi a vyvolávajú závažné, často životu nebezpečné ochorenia s atypickým, doposiaľ nepoznaným klinickým obrazom. Typ infikovanej bunky závisí od tropizmu vírusu. Počas vírusovej infekcie sú infikované bunky buď úplne zničené (lytický typ infekcie), alebo prechodne poškodené [2]. Virióny sa môžu prenášať z bunky do bunky, alebo diseminovane virémiou krvným riečiskom. Virióny pri niektorých vírusoch prenikajú z krvného riečiska do endotelu ciev, predovšetkým kapilár, kde sa replikujú a v dôsledku Arthusovej reakcie dochádza k vzniku infarktov

tkaniva s následnými hemorágiami. Väčšina vírusov reaguje s cirkulujúcimi protilátkami a následne senzibilizuje lymfocyty za tvorby cytokínov, čo je základom inflamácie. V stenách ciev sa lokalizujú cirkulujúce imunokomplexy zložené z vírusových antigénov a protilátok, ktoré sú podstatou vzniku vaskulítid. Niektoré vírusy (RNA) sú schopné aktívne vstupovať do metabolizmu infikovaných buniek, na krátky čas sa replikovať a v dôsledku cytolýzy poškodzovať infikovaný orgán.

Veľa imunosupresív, ktoré sa využívajú v liečbe autoimunitných alebo imunitným systémom sprostredkovaných zápalových ochorení, má vplyv na priebeh už existujúcich alebo novo vzniknutých infekcií. Keďže TNF-alfa zohráva dôležitú úlohu pri eradikácii a blokovaní replikácie niektorých vírusov u vírusových infekcií, jeho antagonisti naopak takéto infekčné ochorenia môžu reaktivovať a navodiť závažné, život ohrozujúce komplikácie. Z týchto dôvodov, pre zahájenie liečby biologikami skupiny anti-TNF-alfa, je chronická perzistujúca alebo akútna infekcia, kontraindikáciou terapie.

#### Hepatitída C (HCV) a anti-TNF-alfa liečba

Hepatitis C vírus sa replikuje v hepatocytoch a v mononukleárných leukocytoch krvi. Väčšina akútnych infekcií prebieha subklinicky až v 75 % prípadov s prechodom do chronickej hepatitídy. Odpoveďou imunitného systému infikovaného jedinca na vírus môže byť poškodenie pečene rôzneho stupňa (cirhóza pečene, hepatóm), ako aj extrahepatálny efekt, najčastejšie v podobe vaskulitídy s kryoglobulinémiou, *porphyria cutanea tarda* a podobne [2]. U chronickej HCV infekcie zvýšené hodnoty TNF-alfa korelujú so zvýšenými hodnotami alanin aminotransferázy (AST), čo súvisí s deštrukciou hepatocytov a uvoľňovaním proinflamačných cytokínov, predovšetkým TNF-alfa. Z uvedených dôvodov by liečba antagonistami TNF-alfa mala mať benefit na HCV hepatitídu. Je známych viacero štúdií, podľa ktorých anti-TNF-alfa liečba u pacientov s HCV infekciou je dobre tolerovaná, bezpečná, ba dokonca bolo pozorované zastavenie replikácie HCV RNA [3, 4, 5].

Potenciálna hepatotoxicita viacerých imunosupresív komplikuje liečbu pacientov so sprievodnou vírusovou hepatitídou. Antagonisti TNF-alfa medzi takéto lieky nepatria, nakoľko nie je známy ich priamy hepatotoxický účinok. Boli síce pozorované zvýšené hodnoty ALT počas liečby infliximabom a etanerceptom, avšak bez dokázanej priamej súvislosti týchto liekov a ochorenia pečene. Napriek tomu sa odporúča, v prípade evidentného poškodenia pečene za vzniku žltacky alebo viac ako 5-násobného vzostupu pečenej enzýmov nad normálne hodnoty, ukončiť liečbu infliximabom (Drug Warning, Centocor, December 2004). U pacientov s reumatoidnou artritídou a s chronickou HCV infekciou liečených antagonistami TNF-alfa bola pozorovaná kryoglobulinemia. V súčasnosti nie sú poznatky o účinnosti a bezpečnosti dlhodobej liečby

antagonistami TNF-alfa a prebiehajúcej chronickej vírusovej hepatitídy. Pre vybratých pacientov liečených antagonistami TNF-alfa sa liečba ukazuje ako bezpečná, dobre tolerovaná, bez vplyvu na aktiváciu HCV infekcie [4, 6]. V priebehu liečby infliximabom, adalimumabom aj etanerceptom musia byť monitorované hladiny AST, ako aj počty kópií vírusov metodikami polymerázovej reťazovej reakcie (PCR).

#### Hepatitída B (HBV) a anti-TNF-alfa liečba

Hepatitis B vírus má v akútnej fáze ochorenia tri typy vírusových partikul dokázateľných v sére pacientov. HBc je vírusová DNA v jadre, HBsAg je HBc obklopené povrchovým antigénom. Senzitívnymi metodikami môžeme dokázať HBsAg a protilátky proti HBs a HBc, ako aj HBeAg, čo je solubilný proteín, časť jadrového HBc antigénu [2]. Ochorenie nezriedka prebieha asymptomaticky a infekcia HBV je nepoznaná. V niektorých prípadoch včasné protilátky (antigenémia môže až 4 týždne predchádzať symptómom hepatitídy) a antigén tvoria komplexy a podieľajú sa na vzniku tzv. „sickness – like“ syndrómu (klinické prejavy vzniknuté na báze vaskulitídy). Po prebehnutí štádia akútnej hepatitídy asi v 5 % prípadov perzistuje antigenémia. Takýto pacienti sa nazývajú nosičmi s prítomnosťou aspoň 6 mesačnej pozitivity HBsAg. Zvýšené hodnoty TNF-alfa, tak ako v prípade HCV infekcie, je možné pozorovať v sére aj v hepatocytoch pacientov s chronickou HBV infekciou. Na rozdiel od HCV, TNF-alfa u takýchto pacientov v súčinnosti s interferónmi suprimuje vírusovú replikáciu. Inaktiváciou TNF-alfa jeho antagonistami sa zvýši replikácia vírusu, a preto sa reaktivuje a zhorší ochorenie [6]. U pacientov s chronickou HBV s pozitívnym hepatitis B povrchovým antigénom (HBsAg) boli publikované prípady reaktívacie ochorenia až za vzniku fulminantnej hepatitídy v priebehu liečby infliximabom, menej etanerceptom [7, 8]. Vysvetlenie je možné hľadať vo farmakologických a biochemických rozdieloch medzi monoklonálnou protilátkou infliximabom (neutralizuje solubilný a na membrány buniek viazaný TNF-alfa) a etanerceptom (viaže iba solubilný TNF-alfa). U pacientov s pozitívnou anamnézou HBV infekcie a HBsAg – negatívnych, je riziko reaktívacie infekcie počas liečby atagonistami TNF-alfa signifikantne menšie, avšak ani takéto prípady nesmú byť bagatelizované. Pacienti permanentne HBsAg negatívni môžu mať okultnú HBV a súčasne môžu mať aj HCV infekciu. Dokázať okultnú HBV infekciu takýchto pacientov je možné iba z extraktu pečenej DNA získaného z biopsií pečene, čo nie je možné odporučiť pre rutinnú prax. Pacienti s okultnou HBV infekciou pečene, liečení antagonistami TNF-alfa môžu byť preto v ohrození vzniku ťažkých foriem hepatitídy. Nakoľko v dôsledku anti-TNF-alfa liečby môže dôjsť k reaktívácii neznámej a nepoznanej HBV infekcie za vzniku ťažkých až fulminantných foriem hepatitídy, malo by sa odporúčať ešte pred zahájením anti-TNF-alfa liečby skríningové vyšetrenie na HBsAg, antiHBs, antiHBc [7, 8].

### Ťažká forma psoriázy liečená biologikami, chronická B vírusová hepatitída (stručná kazuistika)

Pacientka s generalizovanou psoriázou (PASI 70), psoriatickou artritídou (DAS III), psoriázou nechtov, hmotnosť 64 kg, výška 164 cm, v detstve prekonala hepatitídu (pozitivita HBsAg, negativita PCR DNA HBV), diagnostikovaná ako chronická hepatitída a steatóza pečene s miernou biochemickou aktivitou a hraničnou pozitivitou anti-ds DNA (23,6 IU/ml, norma do 20,00). Asi rok a pol bola liečená anti-TNF-alfa (etanerceptom), zo začiatku s výborným liečebným efektom (PASI do 1), neskôr nastala progresia až do PASI 60, liečba sa zmenila na anti-IL12/23 (ustekinumab) v trvaní 4 roky, tiež spočiatku s vynikajúcim

liečebným efektom (PASI 0 – 3), znova neskôr progredovala až do erythrodermie (PASI 70 a viac), preto sa liečba zmenila na anti-IL17A (sekukinumab), v súčasnosti, cca 1 rok s výborným liečebným efektom (PASI do 3). Pacientka je kontrolovaná infektológom. Počas liečby nedošlo ku reaktivácii hepatitídy. Súčasný sérologické testy na vírusovú hepatitídu B (ELISA Abbott) anti-HBsAg 0,2 negat (norma do 1,0); anti-HBs 146,44 pozit (norma do 10,0); anti-HBcIgM 0,07 negat (norma do 1,0); anti-HBc total 10,56 pozit (norma do 1,0); HBeAg 031 negat (norma do 1,0); anti-HBeAg 1,12 hranične pozit (norma do 1,0), došlo k úplnej sérokonverzii, napriek dlhodobej biologickej liečbe vrátane molekuly anti-TNF-alfa (Obr. 1, 2).



**Obr.1** • Generalizovaná ťažká forma chronickej ložiskovej psoriázy s prechodom do erythrodermie, s psoriatickou artritídou a psoriázou nechtov, pred zahájením biologickej liečby ustekinumabom



**Obr. 2** • Po 3. dávke ustekinumabu, výrazná regresia prejavov psoriázy



### Záver

Dermatológ sa môže denne stretnúť s dermatologickými ochoreniami asociovanými s chronickou hepatítidou vyvolanou vírusmi. Z uvedených dôvodov je potrebné na danú problematiku myslieť aj v prípadoch, kde elevácia hepatálnych enzýmov je minimálna, resp. ich hodnoty sú v rámci referenčných hodnôt. V prípadoch pozitivity

vírusovej hepatitídy a potreby zahájenia imunosupresívnej liečby molekulami anti-TNF-alfa je vždy potrebné liečbu konzultovať s infektológom. Takto liečený pacient by tiež mal byť pravidelne sledovaný a vyšetrovaný aj infektológom, monitorovaním hladiny hepatálnych enzýmov, monitorovaním sérologických hladín anti-vírusových protilátok, ako aj vyšetrovaním počtu kópií vírusu metodikami polymerázovej reťazovej reakcie (PCR).

### Literatúra

1. Stockfleth E: Viruses. s 61-63. In. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun – Falco's Dermatology, 3rd ed. Springer, Heidelberg, 2009, 1671.
2. Sterling JC: Virus infections 25.1-25.79. In Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. Rook's Textbook of Dermatology; 7th ed. Blackwell, 2004, Australia, 78.1.
3. Herbein G, O'Brien WA: Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in viral pathogenesis. Proc Soc Exp Biol Med 2000; 223: 241-257.
4. Vauloup C, Krzysiek R, Greangeot-Keros L et al.: Effects of tumor necrosis factor antagonist treatment on hepatitis C-related immunological abnormalities. Eur Cytokine Netw 2006; 17: 290-293.
5. Domm S, Cinati J, Mrowietz U: The impact of treatment with tumour necrosis factor – alfa antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. Brit J Dermatol 2008; 159: 1217-1228.
6. Zeinn NN: Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol 2005; 42: 315-322.
7. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O et al.: Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV screening? World J Gastroenterol 2006; 12: 974-976.
8. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA et al.: Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. Liver Int 2008; 28: 718-720.