

(46)

# Zmiany w narządzie wzroku u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem

## *Ocular findings in hepatitis C patients treated with interferon*

Małgorzata Mrugacz<sup>1</sup>, Dariusz Lebensztejn<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Zeza Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

<sup>2</sup> Z Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarski

**Summary:** The pathology of the liver is associated with many disorders including the eye. We described ocular changes following hepatitis C. The most common ophthalmic findings in hepatitis C patients treated with interferon- involve keratoconjunctivitis, scleritis, dry eye syndrome, uveitis, retinopathy, retinal hemorrhages, anterior ischemic optic neuropathy, retinal vascular changes and macular oedema, as well as electroretinogram, visual field and OCT abnormalities.

**Słowa kluczowe:** zapalenie wątroby typu C, objawy oczne, interferon- $\alpha$ .

**Key words:** hepatitis C, ocular findings, interferon- $\alpha$ .

Od połowy lat 70. XX wieku notowano zachorowania na tzw. potransfuzyjne zapalenia wątroby u osób, u których nie stwierdzono serologicznych wykładników zakażeń znanymi dotychczas wirusami hepatotropowymi. W związku z tym podejrzewano istnienie innego wirusa przenoszonego drogą krwi, który został początkowo nazwany „wirusem zapalenia wątroby nie-A, nie-B”. Zidentyfikowano go w 1989 roku i nadano nazwę HCV (*hepatitis C virus*). W klasyfikacji wirusologicznej należy do rodzaju *Hepacivirus* i rodziny *Flaviviridae* (1). Wyróżnia się 6 podstawowych odmian wirusa, zwanych genotypami, oznaczonych liczbami 1-6, a w ich obrębie ponad 50 podtypów oznaczonych kolejno literami arabskimi. Poszczególne genotypy wirusa różnią się między sobą rozmieszczeniem geograficznym, wpływem na naturalny przebieg choroby, a także odpowiedzią na leczenie przeciwwirusowe. W Polsce dominują zakażenia genotypem 1b, aczkolwiek w ostatnich latach ich częstość zmniejsza się, a wzrasta liczba zakażeń genotypem 3, co jest zjawiskiem korzystnym ze względu na lepszą reakcję na leczenie przeciwwirusowe (2).

Zapalenie wątroby typu C jest chorobą występującą na całym świecie. Szacuje się, że zakażonych jest około 200 milionów ludzi, co stanowi 3% populacji świata. Największy odsetek zakażeń dotyczy ludności Afryki, Ameryki Południowej, Azji Środkowo-Wschodniej i Europy Wschodniej (3). Szacuje się, że w Polsce liczba zakażonych osób sięga 500-700 tysięcy, co stanowi 1,4-1,8%. Rocznie w naszym kraju chorobę tę rozpoznaje się u około 2000 pacjentów. Są to zarówno zakażenia nowe, jak i rozpoznane w fazie przewlekłej (2).

Do zakażeń HCV dochodzi na drodze krwiopochodnej, wertykalnej, horyzontalnej i seksualnej (3).

Droga krwiopochodna obejmuje transfuzje krwi i preparatów krwiopochodnych, które miały miejsce przed 1992 r. (tj. przed wprowadzeniem rutynowego oznaczania przeciwciał antyHCV u krwiodawców), naruszenie ciągłości tkanek w wyniku zabiegów medycznych (operacje, dializy, zabiegi stomatologiczne, badania endoskopowe, iniekcje, pobieranie krwi, przeszczepy narządów) i niemedycejskich (tatuże, zakładanie kolczyków, manicure, pedicure) oraz stosowanie dożylnych środków odurzających.

Droga wertykalna obejmuje zakażenia odmatczyne okołoporodowe – ryzyko wynosi około 3-8%, jest ono większe w przypadku większej wiremii u matki, gdy współistnieje zakażenie HIV, podczas przedłużonego II okresu porodu, gdy przedwczesnie odejdą wody płodowe i wówczas, gdy istnieją wszelkie stany, które narażają noworodka na kontakt z zakażoną krwią matki; nie zwiększa go natomiast karmienie piersią.

Droga horyzontalna ma marginalne znaczenie w transmisji HCV. Również droga seksualna odgrywa niewielką rolę w przenoszeniu wirusa w przypadku regularnego współżycia w stałym związku partnerskim. Jej znaczenie wzrasta podczas kontaktów seksualnych wysokiego ryzyka (prostytycja, promiskuityzm, współistniejące choroby przenoszone drogą płciową).

W Polsce główną drogą zakażeń HCV pozostaje droga krwiopochodna związana z zakażeniami szpitalnymi.

Zakażenie HCV może powodować ostre i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (wzw), marskość wątroby, raka wątrobowo-komórkowego oraz manifestacje pozawątrobowe (4-7).

Zmiany oczne u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C/ Ocular changes of patients with hepatitis C infection.	
Odcinek przedni oka/ Anterior segment of the eye	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół suchego oka/ zespół Sjögrena</li> <li>• Krwiaki podspojówkowe</li> <li>• Zapalenie tkanek oczodołu typu ziarninującego (sarkoidozopodobne)</li> <li>• Zapalenie spojówki</li> <li>• Zapalenie twardówki i/ lub rogówki (w tym wrzód Moorena)</li> </ul>
Odcinek tylny oka/ Posterior segment of the eye	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopatia z obecnością „kłębków waty” i krwotokami</li> <li>• Neuropatia niedokrwienna nerwu wzrokowego</li> <li>• Obrzęk płamki</li> <li>• Zapalenie części pośredniej błony naczyniowej – wtórnie krwotok do ciała szklistego, zaćma, jaskra, odwarstwienie siatkówki</li> <li>• Zakrzep żyły środkowej siatkówki</li> <li>• Zamknięcie gałązki tętnicy i/ lub żyły siatkówki</li> <li>• Krwotoki śródsiatkówkowe</li> <li>• Objaw „wisienki”</li> <li>• Neowaskularyzacja naczyniówkowa</li> <li>• Błony nasiatkówkowe</li> </ul>
Badania dodatkowe/ Laboratory tests	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obniżenie ostrości wzroku</li> <li>• Zmiany w elektroretinogramie</li> <li>• Zmiany w optycznej koherentnej tomografii</li> <li>• Zawężenie pola widzenia</li> </ul>
Choroby współistniejące/ Coexisted diseases	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół Susaca</li> <li>• Choroba Vogta-Koyanagi-Harady</li> </ul>

Tab. I. Zmiany oczne u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Tab. I. Ocular changes of patients with hepatitis C infection.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wiąże się, częściej niż zakażenie HBV, z obecnością objawów pozawątrobowych, które nierzadko współistnieją 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. Choroba dotyczy około 70-90% zakażonych HCV. Jest rozpoznawana wtedy, gdy trwa dłużej niż 6 miesięcy.

Przebiega najczęściej bezoobjawowo lub z objawami niecharakterystycznymi, takimi jak: osłabienie, zmęczenie, gorsze samopoczucie, pobolewanie w prawym podżebrzu, dyskomfort w jamie brzusznej. Z tego powodu jest nazywane „cichą chorobą” i bardzo często jest wykrywane przypadkowo. W badaniach stwierdza się stale lub okresowo miernie podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi (3).

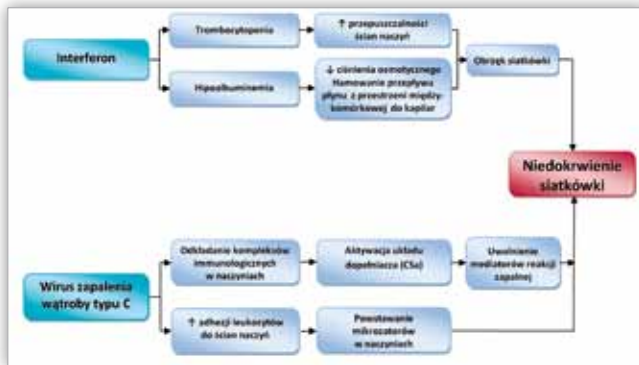
Według wielu badaczy limfotropizm wirusa HCV, złożone interakcje z układem odpornościowym gospodarza i zdolność replikacji w komórkach i tkankach innych niż wątroba leżą u podłoża większości objawów pozawątrobowych w przebiegu wzw typu C, łącznie z narządem wzroku.

W przebiegu wzw typu C mogą występować różnorodne zmiany w narządzie wzroku, które są związane przede wszystkim z występowaniem retinopatii, obecnością krwotoków i zmian typu „kłębków waty”, które występują w tylnym biegunie i na obwodzie siatkówki (Tab. I) (4,5,8,9). Opisano również przypadek retinopatii przypominającej retinopatię Purtschera (rozłany obrzęk siatkówki wokół tarczy nerwu wzrokowego z licznymi białymi wysiękami i krwotokami) u chorego z przewlekłą infekcją HCV, u którego występowała również krioglobulinemia typu II. Pacjent skarżył się na nagłe zaniewidzenie jednym okiem i ostry ból brzucha. Zakażenie wirusem HCV może

być przyczyną zapalenia części pośredniej błony naczyniowej, której powikłaniami mogą być krwotok do ciała szklistego, zaćma, jaskra i odwarstwienie siatkówki (10).

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 doprowadzający do agregacji granulocytów w naczyniach, co wpływa na uwolnienie mediatorów reakcji zapalnej i niedokrwienie (11).

W dobie terapii przeciwwirusowej retinopatię powstają u osób zakażonych HCV częściej wiąże się ze stosowaniem interferonu- $\alpha$ , który stanowi podstawę standardowej terapii skojarzonej, złożonej z tej cytokiny i rybawiryny (4,6,8,9,11). Uważa się, że przyczyną niedokrwienia mogą być zarówno zaburzenia układu odpornościowego, prowadzące do odkładania się kompleksów immunologicznych, jak i wzrost adhezji leukocytów do ścian naczyń. Indukowana interferonem trombocytopenia wtórnie zwiększa przepuszczalność ścian naczyń, hipoalbuminemia zaś wpływa na obniżenie ciśnienia osmotycznego krwi (ryc. 1). Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest wzrost stężenia triacylogliceroli w surowicy krwi podczas leczenia oraz towarzyszące cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. U pacjentów z wzw typu C szybciej dochodzi do upośledzenia przepływu w naczyniach siatkówki, obrzęku, przecieków naczyniowych, zamknięcia naczyń siatkówki, zakrzepu żyły środkowej siatkówki, krwotoków śródsiatkówkowych, objawu „wisienki” oraz powstawania błon nasiatkówkowych i neowaskularyzacji naczyniówkowej. Zmiany te powodują znaczne uszkodzenie siatkówki, co skutkuje zredukowaniem zapisu w badaniach elektroretinograficznych (12-16). Istniejąca hipoalbuminemia wpływa na hamowanie przepływu płynu z przestrzeni międzykomórkowej do kapilar, co powoduje zwiększenie ryzyka obrzęku płamki obserwowanego w optycznej koherentnej tomografii (optical coherence tomography – OCT) (17).



Ryc. 1. Patomechanizm powstawania zmian siatkówkowych u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem.

Fig. 1. Pathomechanism of retinal changes in patients with hepatitis C treated with interferon.

Retinopatia pojawia się u 18-86% leczonych pacjentów, między 2. tygodniem a 5. miesiącem po rozpoczęciu leczenia; najczęściej między 4. a 12. tygodniem. U wielu pacjentów mija po odstawieniu leku, przy czym dłuższa kuracja nie powoduje jej nasilenia; nie zaobserwowano związku między czasem trwania terapii a stopniem rozwoju retinopatii (18). Należy podkreślić, że retinopatia zwykle przebiega asymptotycznie, a zmiany umiejscawiają się najczęściej w tylnym biegunie wokół tarczy nerwu wzrokowego (19). Obniżenie ostrości wzroku może być spowodowane zakrzepem żyły środkowej siatkówki, niedokrwinną neuropatią nerwu wzrokowego (nonarteritic anterior ischemic optic neuropaty – NAION) i obrzękiem plamki. Opisano również występowanie NAION, któremu towarzyszyło koncentryczne zawężenie pola widzenia bez obecności zmian siatkówkowych (20).

Stosowanie leczenia interferonem- $\alpha$  powoduje również występowanie objawów ocznych dotyczących odcinka przedniego oka, takich jak zespół suchego oka, zespół Sjögrena i krwinki podspojówkowe (21-24) oraz, rzadziej opisywane, zapalenie tkanek oczodołu typu ziarniniującego (sarkoidozopodobne), zapalenie spojówki, twardówki i/ lub rogówki (25-28).

Objawy zespołu suchego oka pojawiają się w pierwszych sześciu miesiącach po włączeniu leczenia. Występują częściej u pacjentów leczonych interferonem- $\alpha$  i rybawiryną niż u tych, u których stosowano interferonem- $\alpha$  w monoterapii. Dotychczas jedynym zaobserwowanym powikłaniem okulistycznym stosowania rybawiryny było zapalenie spojówek, natomiast jej działanie synergistyczne z interferonem- $\alpha$  może nasilić rozwój retinopatii. Pacjenci z objawami zespołu suchego oka skarżą się na pieczenie, ból oczu, łzawienie, swędzenie i uczucie ciężkości (około 30% chorych). U 50% chorych stwierdza się obniżone wydzielanie łez, u 10% zaś – obecność HCV RNA w płynie łzowym, co stwarza potencjalne ryzyko transmisji wirusa drogą łez. U 10% badanych obserwuje się suche zapalenie spojówki i rogówki z towarzyszącą metaplastją łuskowatą nabłonka rogówki (21-23). Objawy suchego oka zwykle mają charakter łagodny i przejściowy, jednakże utrzymują się nawet do 6 miesięcy po odstawieniu leków.

Terapia skojarzona z rybawiryną pacjentów z wzv typu C częściej wywołuje procesy autoagresji, m.in. w przebiegu zespołu Sjögrena (Sjögren syndrome – SS), charakteryzującego

się występowaniem suchości śluzówek jamy ustnej i oka oraz ogniskowych nacieków limfocytarnych w gruczołach łzowych i śliniankach. Jest to związane z zachwianiem równowagi między typami I i II limfocytów T pomocniczych, stosowanie rybawiryny zdecydowanie podnosi skuteczność terapii. Badania wykazują, że u około 60% chorych, u których stwierdzono zakażenie HCV, w śliniankach obserwowano zmiany histologiczne imitujące zespół Sjögrena. Uważa się, że pojawia się on wtórnie jako postać związana z HCV („SS secondary to HCV” – SS HCV) i występuje zwykle u osób starszych. Cechuje się częstszym przerostem ślinianki przyusznej, niż w postaci pierwotnej tego schorzenia, oraz obecnością autoprzeciwciał. Najprawdopodobniej dysfunkcja gruczołów ślinowych i łzowych w przebiegu SS HCV wynika z bezpośredniego zakażenia gruczołów przez HCV, chociaż nie można wykluczyć udziału reakcji immunologicznej z infiltracją limfocytów (24).

Bardzo rzadko opisywanym powikłaniem związanym z zakażeniem HCV jest tzw. wrzód rogówki Moorena, który stanowi obwodowe zapalenie rogówki o przewlekłym przebiegu. Powoduje silne dolegliwości bólowe oraz ściętnienie, unaczynienie i zmętnienie obwodu rogówki, a nawet jej perforację na skutek martwicy niedokrwiennej w przebiegu zapalenia naczyń okołorąbkowych (25).

Zakażenie HCV może mieć również związek z zespołem Susaca i chorobą Vogta-Koyanagi-Harady (29-30).

Opisano pacjentkę seropozytywną z HCV, u której stwierdzono bóle głowy, upośledzenie słuchu, encefalopatię i zwężenia naczyń tętniczych siatkówki. Rezonans magnetyczny mózgu wykazał zmiany patologiczne ciała modzelowatego, które są charakterystyczne dla zespołu Susaca stanowiącego wielogniskową chorobą centralnego układu nerwowego o nieznannej etiologii.

Choroba Vogta-Koyanagi-Harady jest wielosystemową ziarniniującą chorobą, w przebiegu której dominują obustronne zapalenie błony naczyniowej oka, bielactwo skóry, wytysienie, siwienie włosów i rzęs oraz osłabienie słuchu. U niektórych pacjentów z objawami typowymi dla choroby Vogta-Koyanagi-Harady, leczonych interferonem- $\alpha$  z powodu zakażenia HCV, stwierdzono również zapalenie wnętrza gałki ocznej.

Reasumując, należy podkreślić, że ocena narządu wzroku jest ważnym elementem diagnostyki pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem- $\alpha$ . W niektórych przypadkach pozwala ona podejrzewać chorobę na podstawie odchyień od stanu prawidłowego widocznych w badaniu okulistycznym. Potwierdza tym samym fakt, że wzv typu C stanowi problem interdyscyplinarny, a pacjenci z podejrzeniem tego schorzenia powinni być wnikliwie badani przez lekarzy różnych specjalności.

**Piśmiennictwo:**

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: *Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatic genome*. Science 1989, 244, 359-362.
2. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, Beniowski M, Berak H, Bolewska B, Boroń-Kaczmarek A: *Pegylowany interferon alfa-2a u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C*. Przegl Epidemiol 2005, 59, 651-660.
3. Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwell Science, 10<sup>th</sup> edition, 1996, 289-295, 323-335.

4. Tsolakos A, Zalatio N: *Hepatitis C: a review of diagnosis, management, and ocular complications from treatment*. Optometry 2003, 74, 517-523.
5. Misiuk-Hojto M, Michałowska M, Banach I: *Objawy oczne u chorych zakażonych wirusem C zapalenia wątroby (HCV)*. Przegl Epidemiol, 2007, 61, 545-550.
6. 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.
7. Burra P: *Hepatitis C*. Seminar Liver Dis 2009, 29, 53-65.
8. Schulman JA, Liang C, Kooragayala LM, King J: *Posterior segment complications in patients with hepatitis C treated with interferon and ribavirin*. Ophthalmology 2003, 110, 437-442.
9. Nagaoka T, Sato E, Takahashi A, Yokohama S, Yoshida A: *Retinal circulatory changes associated with interferon-induced retinopathy in patients with hepatitis C*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007, 48, 368-375.
10. Perez-Alvarez AF: *Retinal vasculitis and vitreitis in a patient with chronic hepatitis C virus*. Arch Intern Med 2001, 161, 2262.
11. Sugano S, Suzuki T: *Retinal complications and plasma C5a levels during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C*. Am J Gastroenterol 1998, 93, 2441-2442.
12. Khan H, Hamid K, Feroze AH: *Interferon associated retinopathy*. J Pak Med Assoc 2008, 58, 48-49.
13. Goncalves LL, Farias AQ, Goncalves PL, D'Amico EA, Carrilho FJ: *Branch retinal vein thrombosis and visual loss probably associated with pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C*. World J Gastroenterol 2006, 12, 4602.
14. Kargi SH, Oz O, Ustündag Y, Firat E: *Epiretinal membrane development during interferon treatment*. Can J Ophthalmol 2003, 38, 610-612.
15. Bazarah SM, Ritenour R, Patel ST, Hirsch G, Peltekian KM, Cruess AF: *Choroidal neovascularization with interferon associated retinopathy: case report and review of literature*. Ann Hepatol 2006, 5, 172-176.
16. Chisholm JA, Spence GW, Parks S, Keating D, Gavin M: *Retinal toxicity during pegylated alpha interferon therapy for chronic hepatitis C: a multifocal electroretinogram investigation*. Aliment Pharmacol Ther 2005, 21, 723-732.
17. Shimura M, Saito T, Yasuda K, Tamai M: *Clinical course of macular edema in two cases of interferon-associated retinopathy observed by optical coherence tomography*. Jpn J Ophthalmol 2005, 49, 231-234.
18. Jain K, Lam WC, Waheeb S, Thai Q, Heathcote U: *Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin*. Br J Ophthalmol 2001, 85, 1171-1173.
19. Perlemuter G, Bodaghi B, Hoang P: *Visual loss during interferon-alpha therapy in hepatitis C virus infection*. J Hepatol 2002, 37, 701-704.
20. Fodor M, Nagy V, Berta A, Tornai I, Pfliegler G: *Hepatitis C virus presumably bilateral consecutive anterior ischemic optic neuropathy*. Eur J Ophthalmol 2008, 18, 313-315.
21. Smyth CM, McKiernan SM, Hagan R: *Chronic hepatitis C infection and sicca syndrome: a clear association with HLA DQB1\*02*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007, 19, 493-498.
22. Huang FC, Shih MH, Tseng SH, Lin SC, Chang TT: *Tear function changes during interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C*. Cornea 2005, 24, 561-566.
23. Jacobi C, Wenkel H, Jacobi A: *Hepatitis C and ocular surface disease*. Am J Ophthalmol 2007, 144, 705-711.
24. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, de Vita S: *Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus; a multicenter analysis of 137 cases*. Medicine 2005, 84, 81-89.
25. Hwang CJ, Gausas RE: *Sarcoid-like granulomatous orbital inflammation induced by interferon-alpha treatment*. Ophthal Plast Reconstr Surg 2008, 24, 311.
26. Kedhar SR, Belair ML, Jun AS: *Scleritis and peripheral ulcerative keratitis with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia*. Arch Ophthalmol 2007, 125, 852-853.
27. Baratz KH, Fulcher SFA, Bourne WM: *Hepatitis C-associated keratitis*. Arch Ophthalmol 1998, 116, 529-530.
28. Zegans ME, Anniger W, Chapman Ch: *Ocular manifestations of hepatitis C virus infection*. Curr Opin Ophthalmol 2002, 12, 423-427.
29. Chawla A, Sathasivam S, Nayar R: *Susac syndrome in a patient with hepatitis C*. J Neuroophthalmol 2007, 27, 55-56.
30. Touitou V, Bodaghi B, Cassoux N: *Vogt-Koyanagi-Harada disease in patients with chronic hepatitis*. Am J Ophthalmol 2005, 140, 949-952.

Praca wpłynęła do Redakcji 18.03.2009 r. (1113)  
Zakwalifikowano do druku 10.07.2010 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr hab. n. med. Małgorzata Mrugacz  
Klinika Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Zeza  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. Waszyngtona 17  
15-274 Białystok  
e-mail: mrugacz1@poczta.onet.pl

**Zapraszamy na naszą stronę internetową**

**[www.okulistyka.com.pl](http://www.okulistyka.com.pl)**