

Neuropatie w przebiegu zakażeń wirusami pierwotnie hepatotropowymi

Neuropathies in the course of primary hepatotropic virus infections

Justyna Rosińska, Maria Łukasik, Wojciech Kozubski

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 3: 263-270
DOI: 10.5114/ninp.2012.28916

Streszczenie

Wirusy pierwotnie hepatotropowe, poza dysfunkcją wątroby, mogą powodować zmiany patologiczne innych narządów i układów, w tym także obwodowego układu nerwowego. Patogeneza powikłań neurologicznych w przebiegu zakażeń wirusami zapalenia wątroby nie jest do końca poznana i jednoznaczna. Wydaje się celowe, by u pacjentów z potwierdzoną w badaniach laboratoryjnych nieprawidłową funkcją wątroby i współwystępującymi objawami ze strony obwodowego układu nerwowego, zwłaszcza w postaci zespołu Guillaina-Barrégo, mononeuropatii, mononeuropatii mnogiej czy polineuropatii, rozważyć diagnostykę w kierunku zakażeń wirusami pierwotnie hepatotropowymi. Dotąd nie ustalono jednoznacznych strategii leczenia neurologicznych manifestacji zakażeń wirusami hepatotropowymi, co powoduje, że postępowanie terapeutyczne w każdym przypadku jest indywidualne. W pracy na podstawie dostępnego piśmiennictwa omówiono neuropatie obwodowe towarzyszące zakażeniom wirusami zapalenia wątroby typu A, B, C oraz E.

Słowa kluczowe: wirusy zapalenia wątroby, neuropatie obwodowe, krioglobulinemia, mononeuropatia, zespół Guillaina-Barrégo.

Wstęp

Powikłania neurologiczne będące następstwem zakażeń wirusami pierwotnie hepatotropowymi są niedocenianym problemem, a rosnąca liczba zakażeń wirusem

Abstract

The primary hepatotropic viruses are associated with various extrahepatic manifestations including peripheral nervous system disorders. The pathogenesis of these complications is not clear-cut. Patients with confirmed liver damage coexisting with peripheral nervous system manifestations, especially Guillain-Barré syndrome, mononeuropathy, mononeuropathy multiplex and polyneuropathy should be screened for the viral hepatitis in the differential diagnosis. There are no defined strategies of treatment for these manifestations, so the therapy should be individualized. The purpose of this review is to discuss the etiology, pathogenesis and treatment of the neuropathies in the course of primary hepatotropic viral infections such as hepatitis A, B, C and E viruses.

Key words: hepatitis viruses, peripheral neuropathy, cryoglobulinemia, mononeuropathy, Guillain-Barré syndrome.

zapalenia wątroby typu C powoduje narastającą częstość rozwoju powikłań obwodowych – głównie polineuropatii. Większość neuropatii obwodowych powiązanych z takim zakażeniem jest efektem zajęcia przez proces chorobowy wielu narządów, jednak sporadycznie manifestacja neu-

Adres do korespondencji: dr Justyna Rosińska, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: justynarosinska@interia.pl
Pracę otrzymano: 1.08.2011; przyjęto do druku: 10.01.2012

rologiczna może być jedynym objawem klinicznym. Rozpoznanie uszkodzenia obwodowego układu nerwowego będącego skutkiem zakażenia wirusem pierwotnie hepatotropowym opiera się na korelacji czasowej z potwierdzonym serologicznie zakażeniem oraz brakiem innych wykrywalnych czynników mogących spowodować neuropatię. Do najczęstszych powikłań neurologicznych powiązanych z wirusowym zapaleniem wątroby należą: ostra zapalna demielinizacyjna poliradikuloneuropatia (zespół Guillaina-Barrégo – ZGB), mononeuropatia, mnoga mononeuropatia, a także polineuropatia czuciowo-ruchowa.

Wirus zapalenia wątroby typu A

Wirus zapalenia wątroby typu A (*hepatitis A virus* – HAV) to wirus RNA z rodziny *Picornaviridae*, który odpowiada za ok. 50% przypadków ostrych zapaleń wątroby. Przenoszony jest przede wszystkim drogą fekalno-oralną (ok. 95% przypadków), w sporadycznych przypadkach możliwe jest jednak zakażenie krwiopochodne i na drodze kontaktów seksualnych, a zwłaszcza homoseksualnych. Wirusowe zapalenie wątroby typu A (WZW typu A) to ostra, samoograniczająca się choroba, która zwykle nie przechodzi w zakażenie przewlekłe.

Rozpoznanie uszkodzenia obwodowego układu nerwowego będącego skutkiem zakażenia HAV opiera się na związku czasowym z potwierdzoną serologicznie ostrą fazą zakażenia (obecne w surowicy przeciwciała anti-HAV w klasie IgM) oraz braku innych wykrywalnych czynników powodujących neuropatię [1].

Związek przyczynowy HAV z objawami neurologicznymi nie został ustalony [2] i wydaje się mieć charakter raczej spekulatywny. W przypadku HAV nie potwierdzono neurotropizmu ani efektu cytopatycznego w komórkach układu nerwowego, dlatego bezpośrednie uszkodzenie komórek Schwanna lub neuronów wydaje się mało prawdopodobne. Co prawda w płynie mózgowo-rdzeniowym niektórych chorych z ZGB potwierdzono obecność przeciwciał anti-HAV w klasie IgM, jednak ich rola w patogenezie zespołu jest niejasna [3–6]. Mimo że w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych, którzy nie rozwinęli ZGB, przeciwciał tych nie stwierdzono, nie można wykluczyć ich biernego przechodzenia przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy, uszkodzoną w przebiegu zapalnej demielinizacji korzeni nerwowych [3].

Pierwsze doniesienie o HAV jako czynnika poprzedzającym wystąpienie ZGB opublikowano w 1981 r. [7]. Dysponujemy niewieloma opisami potwierdzającymi

współwystępowanie tych patologii. Zespół Guillaina-Barrégo związany z WZW typu A częściej obserwowano u mężczyzn, przeważnie w ciągu 14 dni od wystąpienia objawów zapalenia wątroby. U części chorych obok wiotkiego niedowładu kończyn opisywano obustronne lub jednostronne porażenie nerwu twarzowego [3,4,8–12], zespół opuszkowy [4,5] czy wariant gardłowo-szyjno-ramienny, w postaci dysfagii oraz obustronnego niedowładu mięśni szyi i kończyn górnych [6]. Poza osłabieniem czucia powierzchniowego opisywano także osłabienie czucia proprioceptywnego, a ustępowanie objawów neurologicznych wydaje się nie mieć związku z poziomem aminotransferazy alaninowej, który koresponduje ze stopniem dysfunkcji wątroby [11].

Pomimo możliwego związku przyczynowego opisanego zakażenia z ZGB, wydaje się, że u chorych z zapalną polineuropatią nie ma konieczności przeprowadzenia rutynowej diagnostyki w kierunku zakażenia HAV, ponieważ: związek ten jest sporadyczny, pierwsze symptomy ZGB pojawiają się zazwyczaj po wystąpieniu klinicznych objawów ostrego zapalenia wątroby, a udokumentowanie współistnienia zakażenia HAV i neuropatii nie ma wartości prognostycznej ani implikacji terapeutycznych [1].

Istnieją doniesienia o występowaniu u chorych z ostrym zakażeniem HAV mnogiej mononeuropatii nerwu okoruchowego i twarzowego [13], jak również nerwu łokciowego i skórno-uda bocznego [14]. Ponadto kazuistycznie obserwowano czuciową mononeuropatię nerwu trójdzielnego [15], mononeuropatię nerwu twarzowego [16] oraz czuciową neuropatię objawiającą się ostrym jednostronnym ubytkiem czucia w zakresie dermatomów Th12-S1 w prodromalnej fazie serologicznie potwierdzonego WZW typu A [17]. Neuropatie te występowały w różnych fazach wirusowego zapalenia wątroby typu A – zarówno w przedżółtaczkowej, jak i w okresie zdrowienia, i miały różny przebieg – od spontanicznie, szybko ustępującego do przewlekłego.

Brak doniesień na temat przyczynowo-skutkowego związku zakażenia HAV z przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (*chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* – CIDP) może wynikać z faktu, iż wobec braku przewlekłego stadium zakażenia HAV nie dochodzi również do przewlekłych następstw neurologicznych [1].

W większości przypadków ZGB współistniejącego z infekcją HAV, w badaniach neuroelektrofizjologicznych potwierdzono poliradikuloneuropatię demielinizacyjną, a w kilku przypadkach uwidoczono dominujące uszkodzenie aksonalne, tj. ostrą ruchową neuropatię aksonalną

(*acute motor axonal neuropathy* – AMAN) [6,18,19]. U chorych, u których stwierdzano obecność przeciwciał anti-HAV w klasie IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym, spadek ich miana korelował z poprawą stanu neurologicznego [3,5].

Zmniejszenie objawów klinicznych mononeuropatii obserwowano po dożylnym zastosowaniu kortykosteroidów [13]. Na podstawie pojedynczych doniesień trudno jednak o rekomendację określonej terapii, a wpływ immunosupresyjnego działania kortykosteroidów wydaje się w tych przypadkach niepewny [1]. W ZGB w przebiegu zapalenia wątroby stosowano typowe leczenie za pomocą dożylnych immunoglobulin lub plazmaferezy [20]. Wydaje się, że ZGB w przebiegu ostrego WZW typu A ma podobny przebieg do typowego ZGB i nie koreluje z ciężkością zapalenia wątroby. Rokowanie w przypadku zajęcia obwodowego układu nerwowego towarzyszącego zakażeniu HAV jest dobre.

Wirus zapalenia wątroby typu B

Wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) to wirus DNA należący do rodziny *Hepadnaviridae*, będący istotnym czynnikiem etiologicznym zarówno ostrego, jak i przewlekłego zapalenia wątroby. Do czasu powszechnego wprowadzenia testów serologicznych wykrywających antygen wirusa (HBsAg) zakażenie HBV było przyczyną ok. 60% potransfuzyjnych zapaleń wątroby. Obowiązkowe wykonywanie od 2005 r. oznaczeń HBsAg i HBV-DNA w surowicach dawców krwi zminimalizowało niemal do zera ryzyko rozwoju zakażenia. Największą częstość zakażeń HBV notuje się obecnie w grupie wiekowej pomiędzy 25. a 44. rokiem życia, stanowiącej 46% przypadków, oraz między 15. a 24. rokiem życia, częściej u mężczyzn [21]. Do zakażenia wirusem dochodzi najczęściej na drodze kontaktów seksualnych; szacuje się, że w krajach uprzemysłowionych zakażenie szerzy się tą drogą w 30–50% przypadków. Drugą najczęstszą drogą transmisji jest dożylnie przyjmowanie narkotyków. W ten sposób wirusem zakaża się od 0,5% chorych w Norwegii do 50% chorych w Danii [22].

Neuropatie obwodowe występujące w przebiegu ostrego i przewlekłego zakażenia HBV nie są częstą pozawątrobową manifestacją schorzenia [23,24]. U ich podłoża leży odkładanie w naczyniach krwionośnych nerwów (*vasa nervorum*) kompleksów immunologicznych zawierających antygeny wirusa, swoiste przeciwciała i frakcje dopełniacza, co prowadzi do niedokrwienia włókien nerwowych. Kompleksy te mogą się również gromadzić

w osłonkach mielinowych nerwów, co skutkuje degeneracją mieliny, a następnie uwalnianiem antygenów HBs do płynu mózgowo-rdzeniowego [25,26].

Jednym z podostrych pozawątrobowych objawów zakażenia HBV jest objawowe guzkowe zapalenie tętnic (*polyarteritis nodosa* – PAN) powodujące martwicze zapalenie małych i średnich tętnic, które rozwija się u ok. 1% zakażonych [27]. Wedle różnych źródeł w populacji tej współwystępowanie przewlekłego WZW typu B z mnogą mononeuropatią stwierdzono u 31–54% osób. Wielogniskowa mononeuropatia obejmuje zazwyczaj nerwy kończyny dolnej, zwłaszcza strzałkowe, i jest najczęstszym powikłaniem neurologicznym współistniejącym z tym typem zapalenia naczyń [2].

Oprócz neuropatii o podłożu naczyniowym w przebiegu zakażenia HBV obserwowano neuropatie demielinizacyjne: przewlekłą nawracającą polineuropatię demielinizacyjną oraz ZGB, który wydaje się jednym z częściej występujących powikłań neurologicznych w przebiegu ostrego zakażenia HBV [28]. W ostrym stadium zakażenia opisywano także ostrą demielinizacyjną wielogniskową mononeuropatię czuciowo-ruchową [29], a w fazie przewlekłej aktywnego zapalenia wątroby – wielogniskową mononeuropatię aksonalną z objawami czuciowo-ruchowymi [25].

Wraz z pierwszymi objawami ZGB w przebiegu zakażenia HBV, antygen HBs wykrywano również w płynie mózgowo-rdzeniowym [26]. Nie można jednak wykluczyć, że przechodzenie antygenów do płynu mózgowo-rdzeniowego odbywało się w sposób bierny, w wyniku demielinizacji korzeni nerwowych.

W leczeniu powikłań neurologicznych w przebiegu zakażeń HBV, z wyłączeniem ZGB, w którym wdraża się leczenie specyficzne za pomocą plazmaferez oraz stosowania dożylnych immunoglobulin, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne glikokortykosteroidami skojarzone z terapią przeciwwirusową. W mononeuropatii mnogiej w przebiegu przewlekłego WZW typu B stosowano dożylnie metyloprednizolon 1 g/dobę przez 3 dni z kontynuacją leczenia doustnym prednizonem w dawce 1 mg/kg m.c./dobę, łącznie z leczeniem przeciwwirusowym za pomocą lamiwudyny 100 mg/dobę [25].

Wirus zapalenia wątroby typu C

Wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) to pierwotnie hepatotropowy wirus RNA z rodziny *Flaviviridae*. Zakażenie HCV, stanowiące istotny problem epidemiologiczny, powoduje zarówno ostre, jak

i przewlekłe zapalenie wątroby. Do zakażenia dochodzi najczęściej przez kontakt z krwią oraz jej pochodnymi. U ponad 50% chorych nie udaje się jednak ustalić drogi zakażenia. Odsetek zakażeń HCV wśród narkomanów zażywających środki dożylnie wynosi 60–92%, natomiast wśród chorych hemodializowanych 37–58%. Do zakażeń może również dochodzić drogą kontaktów seksualnych, a ryzyko zakażenia stałego heteroseksualnego partnera osoby z przewlekłym WZW typu C ocenia się na 10–19%. Częstość zakażenia wśród homoseksualistów szacuje się na 4–25% [30].

Chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW typu C) poza chorobą wątroby zagrożeni są wystąpieniem wielu objawów pozawątrobowych, w tym także objawów neurologicznych, będących często pierwszymi i jedynymi objawami klinicznymi. Nawet do 40–74% chorych zakażonych HCV rozwija przynajmniej jedno powikłanie pozawątrobowe [31,32], komplikujące przebieg i leczenie choroby. Zakażone tkanki pozawątrobowe mogą odgrywać rolę rezerwuaru dla HCV [33] i brać udział zarówno w zakażeniu przetrwałym, jak i reaktywacji infekcji. U osób zakażonych HCV obserwuje się mniej lub bardziej nasilone objawy neuropatii obwodowych, u części z nich w skojarzeniu z krioglobulinemią.

Zajęcie obwodowego układu nerwowego potwierdzone badaniem neuroelektrofizjologicznym obserwowano u ok. 15%, natomiast objawy kliniczne neuropatii obwodowych u ok. 10% nieleczonych przeciwwirusowo chorych [31,34], przy czym częstość ta była większa wśród osób z dodatkowo potwierdzoną krioglobulinemią [35,36].

W przebiegu zakażenia HCV obserwowano mononeuropatię mnogą, mononeuropatię, zapalną polineuropatię demielinizacyjną, czuciową i czuciowo-ruchową polineuropatię dystalną, a także czuciową neuropatię włókien cienkich (*small fiber sensory neuropathy* – SFSN) związaną z zespołem niespokojnych nóg [37] i neuropatię nerwów czaszkowych [38]. Najczęstszą manifestacją ze strony obwodowego układu nerwowego wydaje się polineuropatia i mnoga mononeuropatia [31,39,40].

Patogeneza neuropatii obwodowych powiązanych z zakażeniem HCV wciąż nie została dokładnie poznana. Brane są pod uwagę m.in.: indukowane przez wirus mechanizmy odpowiedzi immunologicznej, odkładanie złogów krioglobulin w *vasa nervorum*, bezpośrednie działanie wirusa oraz jego replikacja w obwodowym układzie nerwowym, zmiany niedokrwiennie wywołane przez układowe zapalenie naczyń [41–43], odkładanie złogów kompleksów immunologicznych w osłonkach mielinowych czy reakcja krzyżowa przeciwciał przeciwko białkom mieliny prowadząca do upośledzenia funkcji tego białka [39].

Neuropatie obwodowe związane z krioglobulinemią mieszaną

Mieszana krioglobulinemia, skutkująca układowym zapaleniem małych naczyń krwionośnych, jest najlepiej poznanym zespołem objawów powiązanych z zakażeniem HCV [44,45]. Krioglobulinemia to obecność w surowicy nieprawidłowych monoklonalnych i poliklonalnych immunoglobulin oraz kompleksów zawierających immunoglobuliny, które mają właściwość odwracalnej precipitacji w temperaturach poniżej 37°C. Klasyfikacja krioglobulinemii na podstawie składu występujących w surowicy immunoglobulin wyróżnia 3 typy: typ I (krioprecypitaty złożone z monoklonalnych immunoglobulin klasy IgG lub IgM), typ II – mieszana krioglobulinemia (krioprecypitaty zawierają zarówno poliklonalne immunoglobuliny, głównie klasy IgG, jak i monoklonalne immunoglobuliny klasy IgM, IgG lub IgA), typ III – mieszana krioglobulinemia (krioprecypitaty zawierają poliklonalne immunoglobuliny klasy IgM i IgG).

Uważa się, że HCV, wykazując limfotropizm, zakaża krążące limfocyty B i może stymulować je do produkcji monoklonalnych i poliklonalnych immunoglobulin, co prowadzi do powstania mieszanej krioglobulinemii (typ II i III), która występuje u 19–78% chorych z zakażeniem HCV [38,46,47] i charakteryzuje się dużym stężeniem przeciwciał anti-HCV oraz HCV-RNA w krioprecypitatach [48]. Sugeruje się, że w patogenezie neuropatii obwodowych związanych z mieszaną krioglobulinemią w przebiegu zakażenia HCV znaczenie mają dwa podstawowe mechanizmy prowadzące w konsekwencji do niedokrwienia nerwów obwodowych i degeneracji aksonalnej: upośledzenie mikrokrążenia w obrębie *vasa nervorum* poprzez wewnątrznaczyniowe odkładanie złogów krioglobulin oraz układowe zapalenie naczyń (*vasculitis*) indukowane długotrwałą precipitacją krioglobulin [41–43]. Spekuluje się, że pierwszy z mechanizmów może tłumaczyć wzorzec postępującej czuciowej polineuropatii, natomiast drugi – mononeuropatii mnogiej [40]. U chorych z WZW typu C tendencja do rozwijania neuropatii obwodowych oraz częstość krioglobulinemii znacząco wzrastają z wiekiem. Co więcej, ta ostatnia jest także wprost proporcjonalna do czasu trwania zakażenia i na początku może nie dawać charakterystycznych objawów klinicznych. Nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy wystąpieniem neuropatii obwodowej a płcią, czasem trwania choroby lub poziomem HCV-RNA [34,49].

Neuropatię obwodową powiązaną z mieszaną krioglobulinemią stwierdzano u 21–78% chorych zakażonych HCV [34,38,50]. Najczęściej była to podostra, dystal-

na, symetryczna, czuciowo-ruchowa polineuropatia z dominującymi objawami czuciowymi, jednakże obserwowano także mononeuropatię i mnogą mononeuropatię. Przyjmuje się, że u chorych z objawową krioglobulinemią mieszaną, obwodowa neuropatia jest drugim co do częstości objawem po triadzie Meltzera-Franklina, na którą składają się zapalenie stawów, plamica naczyńowa i ogólne osłabienie [51]. Zespół, na który składa się zakażenie wirusem typu C, krioglobulinemia oraz neuropatia w przebiegu zapalenia naczyń, uznaje się za nieuwzględnianą do tej pory przyczynę wieloogniskowej mononeuropatii.

Inne neuropatie obwodowe

Krioglobulinemia nie jest jedyną przyczyną neuropatii występujących w przebiegu zakażenia HCV. Obwodową neuropatię stwierdzono u 13% zakażonych HCV, u których nie rozpoznano tego powikłania [34]. W tej grupie rozwija się przede wszystkim mononeuropatia lub mnoga mononeuropatia i częściej niż wśród chorych z krioglobulinemią dochodzi do zajęcia nerwów czaszkowych [38].

Wirusowe zapalenie wątroby typu C, obok mieszanej krioglobulinemii, może być, podobnie jak HBV, przyczyną wieloguzkowego zapalenia tętnic. Chorzy z PAN prezentują zazwyczaj szybko rozwijające się, typowe objawy kliniczne: ostrą czuciowo-ruchową wieloogniskową mononeuropatię z zajęciem wszystkich kończyn lub asymetryczną polineuropatię z dominującymi objawami ruchowymi.

W przebiegu zakażeń HCV opisywano również, choć znacznie rzadziej niż w przebiegu infekcji HBV, polineuropatie demielinizacyjne, jak ZGB, a także mnogą mononeuropatię o przebiegu nawrotowym, z zajęciem nerwów pośrodkowego, łokciowego i promieniowego oraz powtarzającymi się epizodami znieczulenia, dyzestezji, osłabienia i obrzęku przedramienia [52].

Nie ma zdefiniowanych wytycznych na temat leczenia objawów neurologicznych powiązanych z HCV. W pojedynczych doniesieniach obserwowano pozytywną reakcję na leczenie immunosupresyjne, po którym stosowano ukierunkowane leczenie przeciwwirusowe. W przypadkach neuropatii łagodnych do umiarkowanych strategią terapeutyczną mogą być glikokortykoidy i/lub terapia immunomodulacyjna z zastosowaniem interferonu α i rybawiryny [53–55]. Obserwowano także poprawę w zakresie objawów neurologicznych po leczeniu glikokortykoidami i cyklofosfamidem [39,54,55]. Ponieważ kortykosteroidy mogą zwiększać replikację wirusa, ich podawanie zalecane jest przez możliwie krótki czas

i w małych dawkach – z wyjątkiem przypadków neuropatii o ciężkim przebiegu. Inną opcją terapeutyczną, w przypadkach nieodpowiadających na powyższe leczenie, wydają się dożylnie immunoglobuliny oraz plazmafereza, wskazane zwłaszcza w przypadkach o ostrym przebiegu lub opornych na leczenie [56].

Strategie terapeutyczne przyjmowane w sytuacji współistnienia neuropatii z krioglobulinemią różnią się od stosowanych przy współwystępowaniu neuropatii i PAN. Dlatego w celu ustalenia najlepszej metody leczenia ważne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej, mającej na celu ustalenie, w jakim mechanizmie doszło do wystąpienia objawów neurologicznych, co nie jest łatwym zadaniem.

Pierwszoplanowym postępowaniem u chorych prezentujących kliniczne objawy krioglobulinemii jest leczenie przeciwwirusowe, którego efektywność u chorych z neuropatią obwodową pozostaje dyskusyjna; co więcej, obserwowano przypadki nasilenia objawów klinicznych neuropatii lub ich pojawienie się *de novo* w trakcie terapii interferonem α [57]. Ze względu na nasilone objawy narządowe w wielu przypadkach konieczne jest stosowanie jednocześnie skojarzonej terapii glikokortykoidami i lekami immunosupresyjnymi, co z kolei może znacznie upośledzać eliminację wirusa. W przypadku PAN zaleca się natomiast terapię złożoną za pomocą prednizolonu w dawce 1 mg/kg m.c./dobę oraz interferonu α w połączeniu z plazmaferezą leczniczą [55].

Wirus zapalenia wątroby typu E

Wirus zapalenia wątroby typu E (*hepatitis E virus* – HEV) to pierwotnie hepatotropowy wirus RNA, należący do rodziny *Caliciviridae*, przenoszony na drodze fekalno-oralnej. Głównym źródłem epidemicznego szerzenia się wirusa jest zakażona woda. Występuje endemicznie w Azji Środkowej i Południowo-Wschodniej oraz w Afryce Północno-Wschodniej. Choroba jest dobrze poznanym czynnikiem ostrego zapalenia wątroby w krajach rozwijających się, jednakże autochtoniczne zakażenie HEV zaczyna być także obserwowane w krajach uprzemysłowionych. Co więcej, opisywano ją u znacznej liczby osób nigdy niepodróżujących do regionów, w których zakażenia te uważane są za endemiczne [58]. Sądzi się, że wirusowe zapalenie wątroby typu E (WZW typu E) u tych osób jest zoonozą przenoszoną przez świnie i jest na ogół powodowane przez genotyp 3 HEV [59].

Dane o następstwach neurologicznych zakażenia HEV są ubogie. W głównej mierze pochodzą z subkontynentu

indyjskiego i najprawdopodobniej odnoszą się do genotypu 1 HEV, gdyż jest to dominujący genotyp na tym obszarze [60]. Objawy kliniczne WZW typu E u osób z krajów uprzemysłowionych zdecydowanie różnią się od tych spotykanych u osób z krajów rozwijających się: HEV stwierdza się częściej wśród mężczyzn w średnim i starszym wieku, a związana z nim śmiertelność wynosi 5–10% [58].

Powikłania neurologiczne są nowo poznаныmi pozawątrobowymi objawami zakażenia HEV i w przypadku lokalnie nabytej infekcji genotypem 3 HEV rozwijają się u 5,5% chorych. Prawdziwa liczba następstw neurologicznych powiązanych z zakażeniem HEV może być jednak większa, ponieważ zakażenia autochtonicznymi genotypami 3 HEV w krajach uprzemysłowionych nie są powszechnie rozpoznawane przez klinicystów (włączając neurologów), co może wynikać częściowo z subtelnego obrazu klinicznego zakażenia HEV [58].

Mechanizm uszkodzenia neurologicznego w opisywanych przypadkach jest nieznany [60]. Wirus może indukować powstawanie przeciwciał, które następnie reagują krzyżowo z antygenami aksolemy lub komórki Schwanna, uszkadzając w ten sposób nerwy obwodowe [61]. W jednym z przypadków ZGB, który rozwinął się w następstwie ostrego WZW typu E, potwierdzono obecność przeciwciał przeciwgangliozydowych (anty-GM2), które mogą indukować degenerację aksonalną nerwów ruchowych. Fakt ten może wskazywać na istotną rolę zjawiska mimikry molekularnej w patogenezie ZGB w przebiegu zakażenia HEV [62,63].

Spektrum uszkodzeń neurologicznych powiązanych z zakażeniem HEV jest względnie szerokie. Objawy neurologiczne stwierdza się zarówno u chorych z ostrym, jak i przewlekłym WZW typu E. Dominującym obrazem klinicznym jest proksymalna, ostra lub przewlekła poliradikuloneuropatia. Ponadto z zakażeniem HEV mogą współwystępować: ZGB [64], ostra ruchowo-cuciowa aksonalna neuropatia (*acute motor and sensory axonal neuropathy* – AMSAN) [65] lub obustronne zapalenie splotu ramiennego z odnerwieniem mięśni obręczy barkowej [60].

U kilku chorych z przewlekłym WZW typu E oraz objawami neurologicznymi wykryto w płynie mózgowo-rdzeniowym HEV RNA, co sugerowałoby, że bezpośrednie uszkodzenie neuronów może być wywołane replikacją wirusa w ośrodkowym układzie nerwowym [60].

Neuropatię wtórną do zakażenia HEV można rozpoznać na podstawie objawów neurologicznych i pozytywnych wyników badań serologicznych, jednak dodatkowo powinna być ona potwierdzona badaniami

molekularnymi na obecność HEV RNA w surowicy lub w płynie mózgowo-rdzeniowym [60]. Rokowanie większości neuropatii obwodowych w przebiegu zakażenia HEV jest dobre, a deficyt neurologiczny w większości przypadków wycofuje się samoistnie, nawet bez leczenia. W niektórych przypadkach ZGB w przebiegu WZW typu E poprawę obserwowano po leczeniu dożylnymi immunoglobulinami ludzkimi w dawce dobowej 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni [60,62] lub za pomocą plazmaferezy [64].

Podsumowanie

Wczesne rozpoznanie pozawątrobowych powikłań zakażeń wirusami hepatotropowymi, w tym zajęcia obwodowego układu nerwowego, i podjęcie odpowiednich decyzji terapeutycznych jest ważne ze względu na spowodowaną tymi komplikacjami znaczną dysfunkcję narządu ruchu oraz inwalidztwo. Możliwość zakażenia wirusem hepatotropowym należy brać pod uwagę w każdym przypadku wystąpienia objawów neurologicznych, zwłaszcza ze strony obwodowego układu nerwowego, z towarzyszącymi zaburzeniami funkcji wątroby. Najczęściej stosuje się leczenie objawowe, w niektórych przypadkach, jak w ZGB, plazmaferezę lub dożylnie mieszane ludzkie immunoglobuliny. Terapia jest trudna i musi być zindywidualizowana. Bardzo ważną rolę odgrywa współpraca pomiędzy neurologami a specjalistami chorób zakaźnych, zarówno w rozpoznawaniu, jak i leczeniu neurologicznych manifestacji wirusowych zapaleń wątroby. Istnieje potrzeba wielośrodkowych badań dotyczących dużych grup pacjentów, które pomogłyby ustalić długofalowe strategie leczenia chorych z pozawątrobowymi patologiami wywołanymi przez wirusy hepatotropowe.

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Stübgen J.P. Neuromuscular complications of hepatitis A virus infection and vaccines. *J Neurol Sci* 2011; 300: 2-8.
2. Tabor E. Guillain-Barré syndrome and other neurologic syndromes in hepatitis A, B, and non-A, non-B. *J Med Virol* 1987; 21: 207-216.
3. Igarashi M., Tomono M., Uchida S. i wsp. Guillain-Barré syndrome associated with acute hepatitis A. *Gastroenterol Jpn* 1983; 18: 549-552.

4. Breuer G.S., Morali G., Finkelstein Y. i wsp. A pregnant woman with hepatitis A and Guillain-Barré. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 179-180.
5. Endoh J., Ogasawara N., Mushimoto M. Guillain-Barré syndrome following acute hepatitis A. *Rinsho Shinkeigaku* 1991; 31: 210-212.
6. Thapa R., Biswas B., Mallick D. i wsp. Pharyngeal-cervical-brachial variant of pediatric Guillain-Barré syndrome with antecedent acute hepatitis A virus infection. *J Child Neurol* 2009; 24: 865-867.
7. Johnston C.L.W., Schwartz M., Wansbrough-Jones M.H. Acute inflammatory polyradiculoneuropathy following type A viral hepatitis. *Postgrad Med J* 1981; 57: 647-648.
8. Dunk A., Jenkins W.J., Sherlock S. Guillain-Barré syndrome associated with hepatitis A in a male homosexual. *Br J Vener Dis* 1982; 58: 269-270.
9. Grover B., Dalessandro L., Sanders J.G. i wsp. Severe viral hepatitis A infection, Landry-Guillain-Barré syndrome, and hereditary elliptocytosis. *South Med J* 1986; 79: 251-252.
10. Mares-Segura R., Solá-Lamoglia R., Soler-Singla L. i wsp. Guillain-Barré syndrome associated with hepatitis A. *Ann Neurol* 1986; 19: 100.
11. Ono S., Chida K., Takasu T. Guillain-Barré syndrome following fulminant viral hepatitis A. *Intern Med* 1994; 33: 799-801.
12. Kadanali A., Kizilkaya M., Tan H. i wsp. An unusual presentation of hepatitis A virus infection: Guillain-Barré syndrome. *Trop Doct* 2006; 36: 248.
13. Varona L., Sagasta A., Martin-González J.A. i wsp. Cranial neuropathies and liver failure due to hepatitis A. *Neurology* 1996; 46: 1774-1775.
14. Safadi R., Ben-Hur T., Shouval D. Mononeuritis multiplex: a rare complication of acute hepatitis A. *Liver* 1996; 16: 288-289.
15. Mandal B.K., Allbeson M. Trigeminal sensory neuropathy and virus hepatitis. *Lancet* 1972; 2: 1322.
16. Garnier P., Harpey J.P. Facial paralysis in viral hepatitis. *Arch Fr Pédiatr* 1973; 30: 549.
17. Islam S., McDonald J.A. Sensory neuropathy in the prodromal phase of hepatitis A and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 809-811.
18. Kocabas E., Yildizdas D. A child with Guillain-Barré syndrome caused by acute hepatitis A infection. *Indian Pediatr* 2004; 41: 92-93.
19. Chitambar S.D., Fadnis R.S., Joshi M.S. i wsp. Case report: hepatitis A preceding Guillain-Barré syndrome. *J Med Virol* 2006; 78: 1011-1014.
20. McMahon B.J., Helminiak C., Wainwright R.B. i wsp. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43618 persons. *Am J Med* 1992; 92: 254-256.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC; 2010. Adres: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010. Adres: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101012_TER_HepBandC_survey.pdf
23. Asbury A.K. Hepatic neuropathy. W: Dyck P.J., Thomas P.K., Lambert E.H., Bunge R. [red.]. *Peripheral neuropathy*. Wyd 2. W.B. Saunders, Philadelphia 1984; ss. 1826-1828.
24. Farivar M., Wands J.R., Benson G.D. i wsp. Cryoprotein complexes and peripheral neuropathy in a patient with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1976; 71: 490-493.
25. Nam T.S., Lee S.H., Park M.S. i wsp. Mononeuropathy multiplex in a patient with chronic active hepatitis B. *J Clin Neurol* 2010; 6: 156-158.
26. Huet P.M., Layrargues G.P., Lebrun L.H. i wsp. Hepatitis B surface antigen in the cerebrospinal fluid in a case of Guillain-Barré syndrome. *CMAJ* 1980; 122: 1157-1159.
27. Trepo C., Guillemin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun* 2001; 16: 269-274.
28. Berger J.R., Ayyar R., Sheremata W.A. Guillain-Barré syndrome complicating acute hepatitis B. A case with detailed electrophysiological and immunological studies. *Arch Neurol* 1981; 38: 366-368.
29. Caniello M., Baxter P., Lino A.M.M. i wsp. Confluent peripheral multiple mononeuropathy associated to acute hepatitis B: A case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44: 171-173.
30. Madaliński K., Dzierżanowska-Fangart K., Fangrat A. i wsp. Rola wirusów w etiopatogenezie chorób reumatycznych. *Alergia Astma Immunologia* 1999; 4: 38-40.
31. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E. i wsp. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 47-56.
32. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P. i wsp. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC group. Multi-department Virus C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204-2212.
33. Ferri C., Monti M., La Civita L. i wsp. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993; 82: 3701-3704.
34. Santoro L., Manganelli F., Briani C. i wsp. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 626-629.
35. Migliaresi S., Di Iorio G., Ammendola A. i wsp. Peripheral nervous system involvement in HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Reumatismo* 2001; 53: 26-32.
36. Zaltron S., Puoti M., Liberini P. i wsp. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 391-395.
37. Authier F.J., Bassez G., Payan C. i wsp. Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology* 2003; 60: 808-812.
38. Nemni R., Sanvito L., Quattrini A. i wsp. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1267-1271.
39. Heckmann J.G., Kayser C., Heuss D. i wsp. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. *J Neurol* 1999; 246: 486-491.
40. Tembl J.I., Ferrer J.M., Sevilla M.T. i wsp. Neurologic complications associated with Hepatitis C virus infection. *Neurology* 1999; 53: 861-864.

41. Nemni R., Corbo M., Fazio R. i wsp. Cryoglobulinaemic neuropathy: A clinical, morphological and immunocytochemical study of 8 cases. *Brain* 1988; 111: 541-552.
42. Chad D., Pariser K., Bradley W.G. i wsp. The pathogenesis of cryoglobulinemic neuropathy. *Neurology* 1982; 32: 725-729.
43. Vallat J.M., Desproges-Gotteron R., Leboutet M.J. i wsp. Cryoglobulinemic neuropathy: A pathological study. *Ann Neurol* 1980; 8: 179-185.
44. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. i wsp. Hepatitis C infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 573-577.
45. Zignego A.L., Ferri C., Giannini C. i wsp. Hepatitis C virus infection in mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a pathogenetic role. *Arch Virol* 1997; 142: 545-555.
46. Lunel F., Musset L., Cacoub P. i wsp. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106: 1291-1300.
47. Wong V.S., Egner W., Elsey T. i wsp. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinaemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 25-31.
48. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490-1495.
49. Dammacco F., Sansonno D., Piccoli C. i wsp. The cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 628-638.
50. Sene D., Ghillani-Dalbin P., Thibault V. i wsp. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2004; 31: 2199-2206.
51. Ferri C., Sebastiani M., Guigliolo D. i wsp. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-374.
52. Kashihara K., Terai T., Shomori T. Relapsing neuropathy associated with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1995; 34: 265-266.
53. Khella S.L., Frost S., Hermann G.A. i wsp. Hepatitis C infection, cryoglobulinemia, and vasculitic neuropathy. Treatment with interferon alfa: case report and literature review. *Neurology* 1995; 45: 407-411.
54. Ramos-Casals M., Trejo O., Garcia-Carrasco M. i wsp. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology* 2003; 42: 818-828.
55. Ferri C., Giuggioli D., Cazzato M. i wsp. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 578-584.
56. Carson C.W., Conn D.L., Czaja A.J. i wsp. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993; 20: 304-309.
57. Ferri C., La Civita L., Fazzi P. i wsp. Polymyositis, lung fibrosis and cranial neuropathy in a patient with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1074-1075.
58. Dalton H.R., Bendall R., Ijaz S. i wsp. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 698-709.
59. Dalton H.R., Stableforth W., Thurairajah P. i wsp. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 784-790.
60. Kamar N., Bendall R.P., Peron J.M. i wsp. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 173-179.
61. Hughes R.A., Cornblath D.R. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653-1666.
62. Loly J.P., Rikir E., Seivert M. i wsp. Guillain-Barré syndrome following hepatitis E. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1645-1647.
63. Kaida K., Sonoo M., Ogawa G. i wsp. GM1/Ga1NAc-GD1a complex: a target for pure motor Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2008; 71: 1683-1690.
64. Kamani P., Baijal R., Amarapurkar D. i wsp. Guillain-Barré syndrome associated with acute hepatitis E. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24: 216.
65. Kumar R., Bhoi S., Kumar M. Guillain-Barré syndrome and acute hepatitis E: a rare association. *J Indian Acad Clin Med* 2002; 3: 389-391.