

---

# Sarkoidóza indukovaná interferonem: komplikace léčby hepatitidy C. Kazuistika

---

Honsová E.<sup>1</sup>, Sticová E.<sup>1</sup>, Šperl J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

---

## Souhrn

Je uveden případ 40leté ženy s virovou hepatitidou C léčenou kombinovanou terapií, pegylovaným interferonem a a ribavirinem. Po 6 měsících od počátku léčby se u pacientky vyvinula kožní forma sarkoidózy. Po přerušení virostatické léčby kožní léze spontánně regredovaly. Interferony jsou antivirové cytokiny s vlivem na buněčný růst a modulaci imunitního systému, které jsou využívány v léčbě mnoha onemocnění. O interferonu  $\alpha$  je známo, že stimuluje pomocné T lymfocyty (helper cells) k TH-1 diferenciaci, což je zásadní imunologický krok, který umožní následnou tvorbu granulomů. Ribavirin také zvyšuje TH-1 odpověď zvýšením produkce interferonu  $\alpha$  a potlačením TH-2 diferenciaci. Léčbou indukovaná sarkoidóza může být diagnosticky podceňena, protože vedlejší účinky léčby interferonem zahrnují příznaky „chřipkovitého“ onemocnění a mohou se překrývat se symptomatologií sarkoidózy.

**Klíčová slova:** hepatitida C – interferon – sarkoidóza

## Summary

### Cutaneous Sarcoidosis during Pegylated Interferon alpha and Ribavirin Treatment of Chronic Hepatitis C – a Case Report

Interferon-induced sarcoidosis is well documented. We report a case of sarcoidosis in a patient with hepatitis C virus infection treated with pegylated interferon alpha and ribavirin. The patient developed cutaneous sarcoidosis about 6 months after beginning of the combination therapy. Spontaneous regression of the lesions was noted after discontinuation of the treatment. Interferon-alpha is known to stimulate T helper cells with a TH-1 profile immune response, which is the key immunologic event of a sarcoid granuloma formation. In addition to its antiviral action, ribavirin also enhanced the TH-1 response. Incidence of drug induced sarcoidosis may be underreported, because many symptoms of sarcoidosis mimic the side-effects of interferon as fever, myalgias, arthralgias, fatigue and symptoms of pulmonary diseases.

**Key words:** hepatitis C – interferon-alpha – sarcoidosis

*Čes.-slov. Patol., 43, 2007, No. 1, p. 27–30*

Sarkoidóza je multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, postihující především dospělé pacienty mezi 20. a 50. rokem věku. Klinické příznaky mohou být značně různorodé a nejčastěji se projevují postižením plic s oboustrannou hilovou lymfadenopatií. Běžné je také postižení kůže, oka, periferních lymfatických uzlin, jater, sleziny, kloubů a ledvin. V podstatě jakýkoli orgán může být postižen tímto onemocněním. Diagnóza sarkoidózy spočívá na klinicko-radiologických vyšetřeních v kombinaci s histologickým nálezem epitelooidních granulomů v postižené tkáni.

Virus hepatitidy C se postupně stává původcem pandemie a v současné době počet pacientů s hepatitidou C pětkrát převyšuje počet pacientů

s HIV infekcí (5). Virová hepatitida C je jen zřídka diagnostikována v akutní fázi onemocnění a u většiny případů onemocnění přechází do chronicity. V podstatě všichni pacienti s chronickou infekcí virem hepatitidy C jsou kandidáty antivirové terapie. První případy léčby interferonem  $\alpha$  byly popsány v roce 1989, ale v té době měli pacienti vysoké procento relapsů a opakovaná léčba byla často neúspěšná (2, 3). Kombinovaná terapie interferonem  $\alpha$  a ribavirinem významně zlepšila klinické výsledky a stala se rutinní metodou léčby chronické hepatitidy C.

Interferony jsou antivirové cytokiny s vlivem na buněčný růst a modulaci imunitního systému. Při virové infekci mohou být interferony 1. třídy (interferon  $\alpha$  a interferon  $\beta$ ) produkovány skoro

všemi buněčnými typy. Interferon 2. třídy (interferon  $\alpha$ ) je produkován T lymfocyty a NK (natural killer) buňkami a má podobný účinek jako interferony 1. třídy, ale navíc má silný stimulační efekt na imunitní systém. Vlastnosti interferonů, které potlačují množení virů a mají imunomodulační efekt na imunitní systém, jsou využívány v léčbě různých onemocnění. Interferon  $\alpha$  je používán v terapii hematologických onemocnění (např. chronické myeloidní leukémie, mnohotného myelomu a některých maligních lymfomů) a např. také maligního melanomu. Je také preferovanou terapií v léčbě hepatitidy C. Běžným vedlejším účinkem léčby interferony je horečka, slabost, bolesti svalů, hlavy a poruchy krvetvorby. Je známo, že interferony mohou také exacerbovat autoimunní onemocnění včetně SLE, hemolytické anemie, tyreoiditidy či revmatoidní artritidy (1). Někteří z literárně popsaných pacientů měli v anamnéze subklinické formy onemocnění nesplňující diagnostická kritéria, u jiných se onemocnění vyvinulo de novo.

## Popis případu

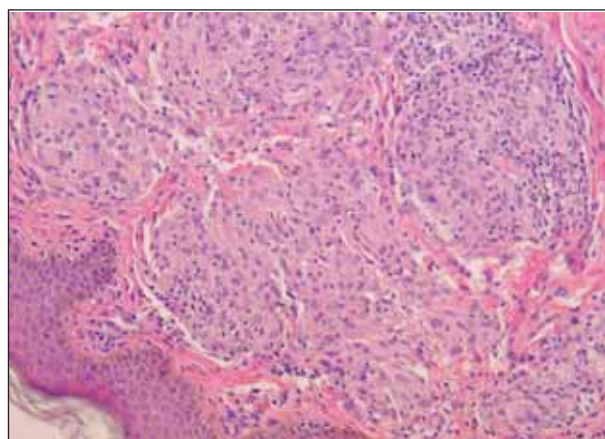
### Klinický průběh

40letá žena si v 17 letech přechodně píchala i.v. Pervitin. V té době prodělala akutní hepatitidu, která byla hodnocena jako nonAnonB. Poté s drogami přestala a byla bez obtíží. Před 5 lety jí oznámil bývalý manžel, se kterým již dlouho nežila, že trpí chronickou hepatitidou C. Pacientka proto navštívila lékaře, byla vyšetřena a bylo jí potvrzeno, že také trpí chronickou hepatitidou C. V témže roce (2000) podstoupila necílenou jaterní biopsii na jiném pracovišti, s diagnostickým závěrem slučitelným s chronickou hepatitidou C se střední aktivitou a bez fibrózy. V letech 2000–2001 byla 48 týdnů léčena kombinovanou protivirovou léčbou interferonem  $\alpha$ -2b a ribavirinem; bezprostředně po léčbě došlo k relapsu. V ambulanci IKEM byla poprvé vyšetřena na konci roku 2004. Virémie byla vysoká  $1,12 \times 10^7$  IU/ml, genotyp HCV 1b. Biochemická aktivita byla nízká, aktivita ALT  $1,27 \mu\text{kat/l}$ . Syntetická funkce jater byla normální, sonografický náález na játrech taktéž. Opět byla zahájena kombinovaná protivirová léčba, tentokrát peginterferonem  $\alpha$ -2b v dávce  $80 \mu\text{g}$  jednou týdně a ribavirinem v dávce  $1000 \text{ mg}$  denně. Pacientka léčbu dobře snášela, v popředí obtíží byla zvýšená únavnost. Došlo k normalizaci aktivity ALT v séru; ve 12. týdnu léčby pacientka dosáhla časně virologické odpovědi, tzn. virémie klesla o více než 2 log. Po 12. týdnu léčby se v loketních jamkách začaly objevovat tuhé plošné hyperpigmentované kožní infiltráty, které na první pohled činily dojem lokální reakce kolem míst vpichů po odběrech

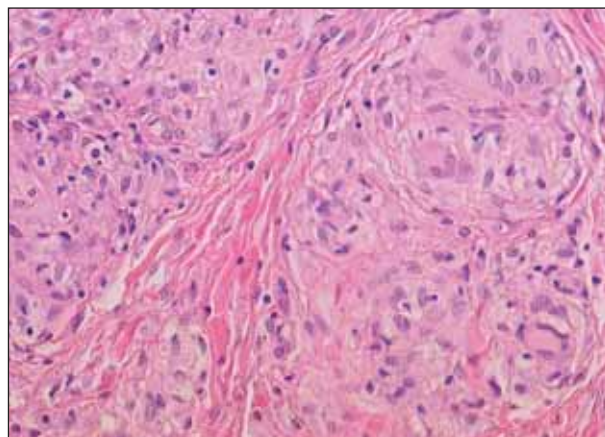
krve. Podobné eflorescence prý pacientka v minulosti měla na hýždích po i.m. aplikacích léků. Infiltráty v loketních jamkách se zvolna zvětšovaly a ve 24. týdnu léčby byla provedena kožní biopsie. Současně byla prokázána stále ještě pozitivní virémie a léčba byla ukončena pro nedostačnou odpověď (tzv. non-respondent).

## Patologický náález

K vyšetření jsme obdrželi nefixovanou excizi kůže o rozměrech  $9 \times 3 \times 3 \text{ mm}$ . Vzorek byl rozpůlen, jedna část byla zmrazena a druhá byla zpracována standardní parafinovou technikou.



Obr. 1. Kožní excize s epiteloidními granulomy v horním koriu. H&E, zvětšení objektiv 10krát



Obr. 2. Detail nenekrotizujících granulomů s mnohojadernými buňkami. H&E, zvětšení objektiv 20krát

V mikroskopickém obraze byla zastižena pravidelně utvářená epidermis s tenkou vrstvou síťovité hyperkeratózy na povrchu. V úseku dermis byly četné nekaseifikující epiteloidní granulomy (obr. 1, 2) s protáhlými epiteloidními buňkami, místy s obrovskými mnohojadernými buňkami a s ložiskovou diskretní kulatobuněč-

nou zánětlivou celulizací na periférii (obraz tzv. nahých granulomů). Místy granulomy sledovaly průběh cév, bez zřetelné vaskulitidy. Granulomy neměly vazbu na kožní adnexa. Vyšetření v polarizovaném světle neprokázalo cizorodý světlolomný materiál. Průkaz infekčních agens (v barvení PAS, Ziehl-Neelsen a ve stříbření) byl negativní.

Diagnostický závěr byl: Eiteloidní granulomatózní zánět dermis. U pacientky s chronickou hepatitidou C léčenou pegylovaným interferonem a ribavirinem jde velmi pravděpodobně o léčbou navozenou sarkoidózu. K vyloučení generalizované formy sarkoidózy je nezbytné doplnit radiologicko laboratorní vyšetření.

Po cíleném rtg a laboratorním vyšetření byla u pacientky diagnostikovaná kožní forma onemocnění a projevy sarkoidózy spontánně vymizely během následujících 3 měsíců od přerušení virostatické léčby. Pacientka je v současné době, tj. rok od diagnózy sarkoidózy, v dobrém stavu, virémie i ALT se navrátily na hodnoty před zahájením léčby. Další protivirová léčba interferonem není plánovaná vzhledem k vysoké pravděpodobnosti recidivy sarkoidózy.

---

## Diskuse

---

Sarkoidóza je multiorgánové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie; z imunologického hlediska jde o chorobu s převahou TH-1 imunitní odpovědi. Co to znamená: Imunitní systém má dva druhy obran – buňky a protilátky. O tom, který typ obrany bude v dané situaci použit, rozhodují cytokiny a TH-1, TH-2 paradigma. V roce 1980 Mosmann se spolupracovníky testovali klony T lymfocytů (tzv. T helper cells, TH) ve vztahu k cytokinům a zjistili, že existují dvě skupiny těchto buněk, TH-1 a TH-2. TH-1 vedou imunitní odpověď směrem k buňkám, tj. k celulární imunitě a TH-2 směrem k protilátkám, tj. k humorální imunitě (6). Vývoj T lymfocytů směrem k TH-1 nebo TH-2 imunitní odpovědi závisí na cytokinech v prostředí během a po antigenní stimulaci. Pod vlivem interleukinu 12 (IL-12) se vyvine TH-1 a pod vlivem IL-4 se utvoří TH-2 odpověď. Granulomatózní formace u sarkoidózy je projevem celulární imunitní odpovědi s převahou TH-1 složky. TH1 buňky produkují interferon  $\alpha$  a interleukin 2 (IL-2). Interferon  $\alpha$  produkovaný aktivovanými makrofágy hraje hlavní roli v aktivaci dalších makrofágů a v diferenciaci mononukleárů do eiteloidních buněk.

Terapeuticky podávaný interferon  $\alpha$  ovlivňuje tvorbu interferonu  $\alpha$ , snižuje aktivaci TH-2 lymfocytů, zvyšuje expresi mRNA kodující IL-12 a spolu s vytvořeným IL-12 vede k TH-1 diferenciaci (7). Pro svoji virostatickou aktivitu je ribavi-

rin používán v léčbě mnoha virových onemocnění. Ribavirin zvyšuje TH-1 odpověď zvýšením produkce interferonu  $\alpha$  a potlačením TH-2 diferenciaci.

Léčba interferonem  $\alpha$ , klasickým i pegylovaným (pegylovaný interferon je modifikace léku, která zvyšuje jeho poločas rozpadu a slouží ke stabilní virosupresi), vede u citlivých jedinců ke změně imunitní odpovědi s preferencí TH-1 typu a výsledkem je granulomatózní reakce s klinickými i morfologickými projevy sarkoidózy. To znamená, že může dojít k exacerbaci sarkoidózy nebo ke vzniku tohoto onemocnění de novo. Kombinace podávání interferonu a ribavirinu pravděpodobně potencuje u vnímavých jedinců vliv na imunitní systém a následný rozvoj sarkoidózy. Dosud bylo v literatuře publikováno asi 50 případů interferonem navozené sarkoidózy u pacientů s hepatitidou C nebo B (8). V analýze literárních případů i vlastního pozorování v práci Ramos-Casase a kol. bylo 20 případů sarkoidózy po monoterapii interferonem  $\alpha$  a 30 případů po kombinované terapii interferonem a ribavirinem (8). Dále jsou v literatuře zaznamenány 3 případy při kombinované terapii s použitím pegylovaného interferonu (4). Vzhledem k vedlejším účinkům léčby interferonem, které napodobují celkové „chřipkovité“ onemocnění a překrývají se s klinickou sarkoidózy, je možné, že počet pacientů se sarkoidózou navozenou touto léčbou je podhodnocen. Sarkoidóza navozená interferonem se může projevovat jako systémová choroba nebo jako kožní forma onemocnění. Kožní forma s oblibou postihuje oblasti žizev nebo např. tetování (9). Stejně tak se u naší pacientky vyvinuly prominující uzly v místech předcházejících injekčních vpichů. Kožní varianta onemocnění obvykle v různé dlouhém časovém intervalu samovolně vymizí. V současnosti je doporučováno, aby všechny formy kožních afekcí u pacientů s hepatitidou C léčenou interferonem byly cíleně vyšetřeny a některá centra doporučují přímo provedení biopsie (7). Interferonem navozené systémové formy onemocnění mohou představovat terapeutický problém. Systémová sarkoidóza někdy vyžaduje léčbu steroidy, která u pacientů s hepatitidou C může vést k aktivaci infekce.

---

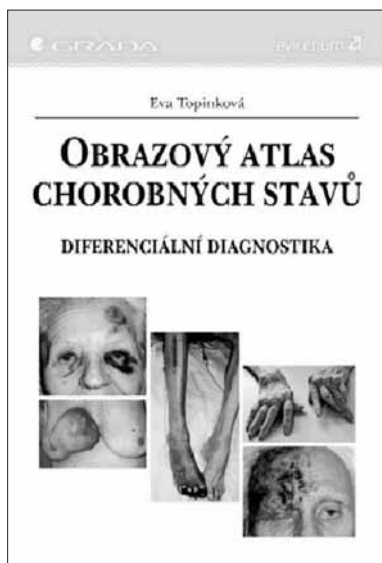
## Literatura

---

1. Conlon, K.C., Ura, W.J., Smith, J.W. et al.: Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha IF therapy. *Cancer*, 65, 1990, s. 2237–2242.
2. Davis, G.L., Balart, L.A., Schiff, E.R. et al.: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: a multicenter randomized, controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 321, 1989, s. 1501–1506.
3. Di Bisceglie, A.M., Martin, P., Kassianides, C. et al.: Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 321, 1989, s. 1506–1510.

4. **Guilbert, A., Bosch, M., Julia, M. et al.:** Pegylated interferon alfa-induced sarcoidosis: two sides of the same coin. *Br. J. Dermatol.*, 152, 2005, s. 377–379.
5. **Lauer, G.M., Walker, B.D.:** Hepatitis C virus infection. Review article. *N. Engl. J. Med.*, 345, 2001, s. 41–48.
6. **Majno G, Joris I.:** Cells, tissues, and disease. Principles of general pathology. 2nd ed., Oxford University Press, 2004, s. 453–464.
7. **Marzouk, K., Saleh, S., Kannass, M. et al.:** Interferon-induced granulomatous lung disease *Cur. Opin. Pul. Med.*, 10, 2004, s. 435–440.
8. **Ramos-Casals, M., Mana, J., Nardi, N. et al.:** Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore)*, 84, 2005, s. 69–80.
9. **Werchniak, A.E., Cheng, S.X., Dhar, A.D. et al.:** Sarcoidosis presenting as tattoo changes in a patient undergoing treatment with interferon- $\alpha$  and ribavirin. *Clin. Exp. Dermatol.*, 29, 2004, s. 545–562.

*MUDr. Eva Honsová  
Pracoviště klinické a transplantační patologie  
IKEM  
Videňská 1958/9  
140 21 Praha 4  
e mail: eva.honsova@ikem.cz*



## OBRAZOVÝ ATLAS CHOROBNÝCH STAVŮ

### *Diferenciální diagnostika*

*Eva Topinková*

Tato publikace představuje v naší odborné lékařské literatuře ojedinelý projekt. V souboru více než 200 barevných fotografií jsou představeny patologické fyzikální nálezy běžných onemocnění, s nimiž se setkávají v každodenní praxi praktičtí lékaři, všeobecní internisté a lékaři řady dalších interních a chirurgických oborů. Každý patologický nálezy je uveden několika otázkami zaměřenými na popis zobrazených nálezů a jejich diferenciální diagnózu, které jsou následně zodpovězeny v textu za příslušným obrázkem.

Cílem publikace je „renesance“ a kultivace klinického fyzikálního vyšetření, která učí lékaře „vidět“ a precizně popsat charakter patologických změn. Jen tak může lékař správně posoudit přítomnost a klinickou významnost těchto nálezů pro širší diferenciální dia-

gnostiku a stanovit správnou diagnózu. Publikace tak umožní zajímavou interaktivní formou prohloubit znalosti a zlepšit dovednosti lékaře. Lze očekávat, že se stane vhodným doplněním tradičních textových učebních pomůcek.

Kniha je určena především lékařům primární péče a interních oborů. Jako studijní materiál ji lze doporučit všem lékařům v předatestační přípravě, ale i studentům lékařství a bakalářských a magisterských programů.

*Vydalo nakladatelství Grada Publishing a.s. v roce 2006, B5, pevná vazba, 348 stran, cena 549,-Kč, 839,-Sk, ISBN 80-247-1670-4, kat. číslo 3009*

**Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz**