



Extrahepatální symptomatologie a komplikace HBV infekce

Jan Šperl

Institut klinické a experimentální medicíny

Klinika hepatogastroenterologie

Praha

Patogeneza extrahepatálních komplikací chronické HBV infekce

- Immunokomplexové poškození
 - Hypersenzitivita typ III
 - Pro vznik poškození je rozhodující poměr antigen – protilátka
- Autoimunita
 - Hypersenzitivita typ II
 - Podmínkou je exprese virového antigenu na povrchu buňky

Three categories of immune complex disease

| cause | antigen | site of complex deposition |
|----------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| persistent infection | microbial antigen | infected organ(s), kidney |
| autoimmunity | self antigen | kidney, joint, arteries, skin |
| inhaled antigen | mold, plant, or animal antigen | lung |

Molekuly v imunokomplexech u HBV asociovaných postižení

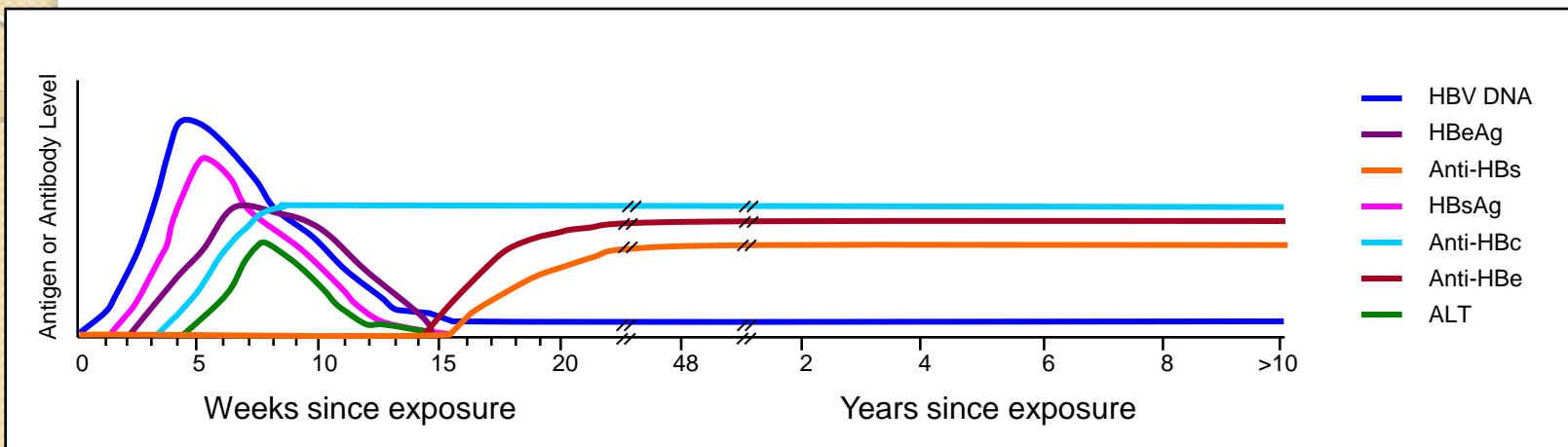
- HBsAg
- HBeAg
- HBcAg
- IgG, IgM, IgA
- Složky komplementu

Mechanismus vzniku imunokomplexového postižení u HBV

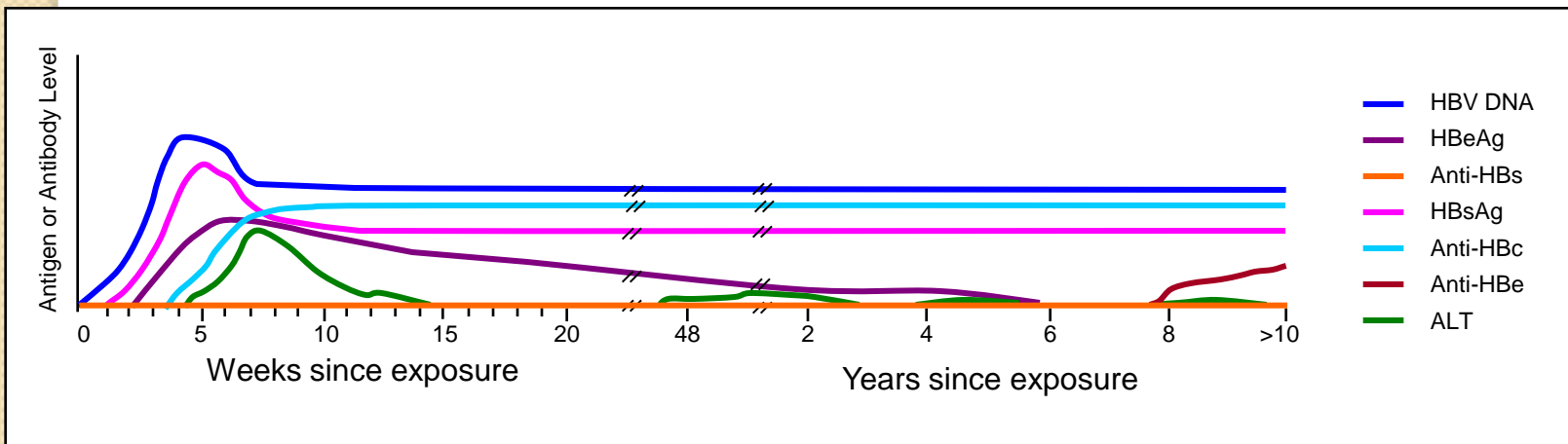
- Významná replikace HBV vede k nadprodukcii virových antigenů HBsAg a HBeAg
- Vytvořené protilátky jsou kompletně vyvázány v imunokomplexech, které jsou solubilní
- Snížení replikace vede k poklesu produkce virových antigenů
- HBcAg není do krve vylučován je přítomen jen na povrchu buněk replikujících HBV

Serologický průběh akutní a chronické HBV infekce

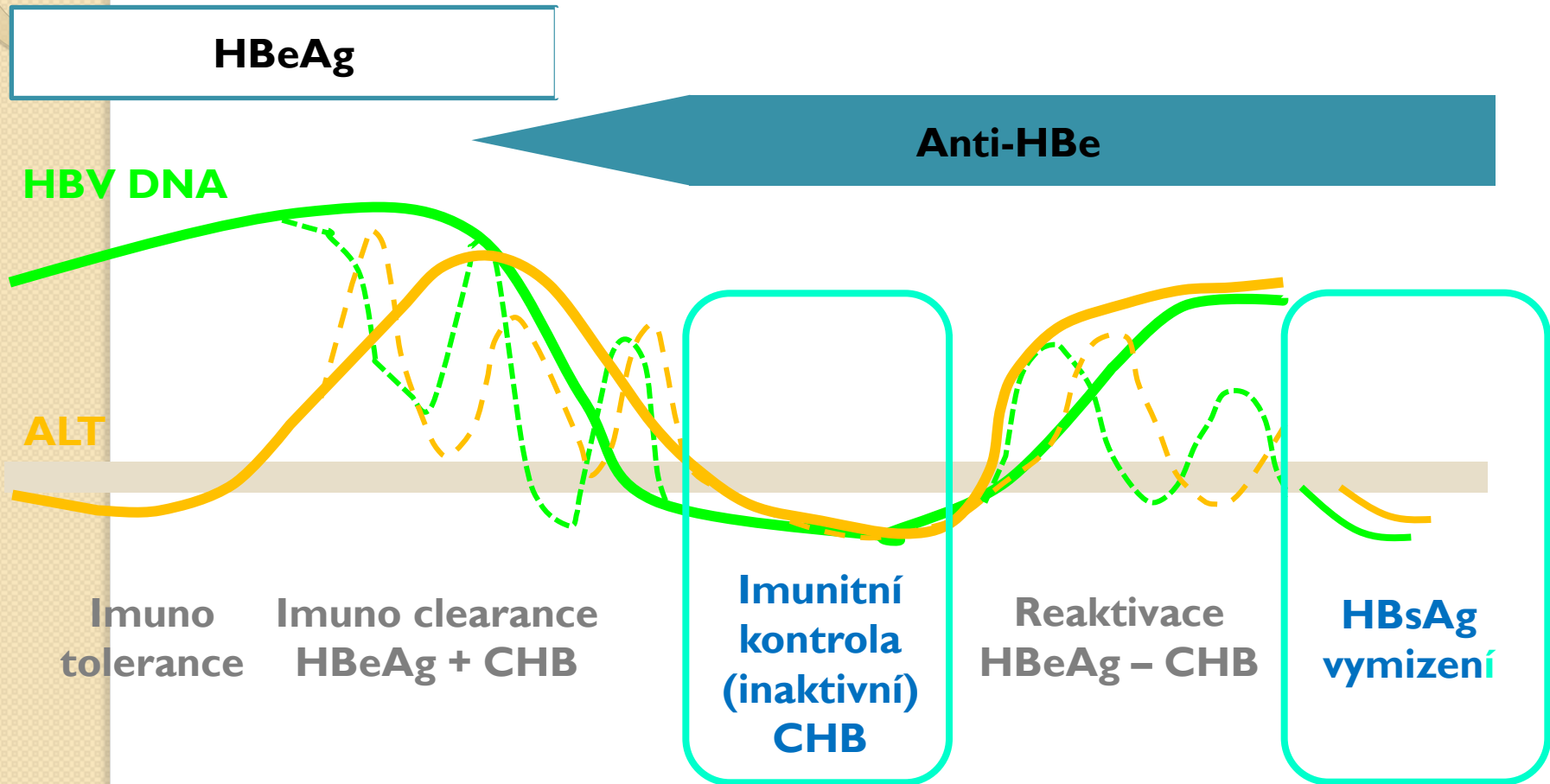
A Acute self-limiting HBV infection



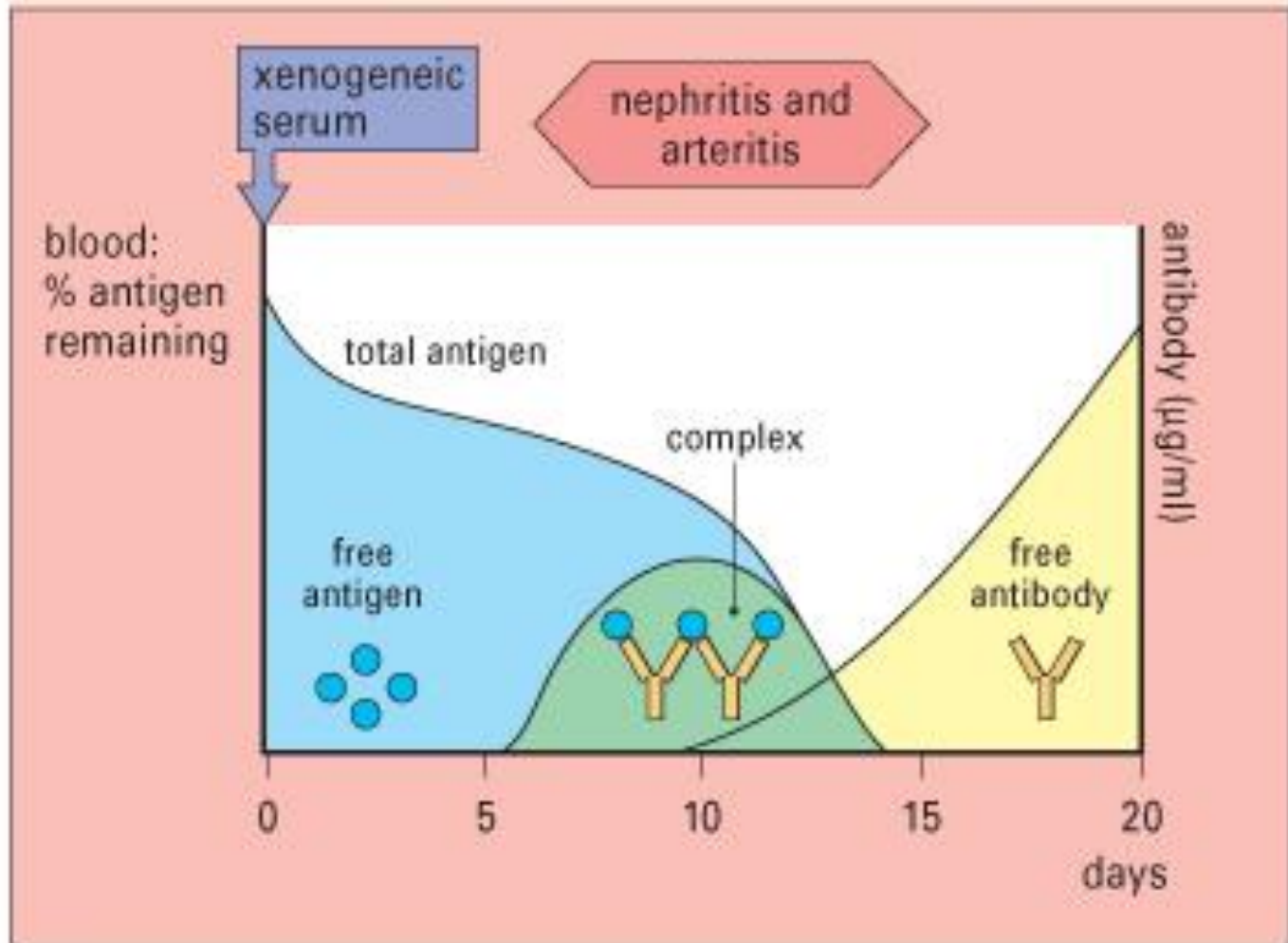
B Chronic HBV infection



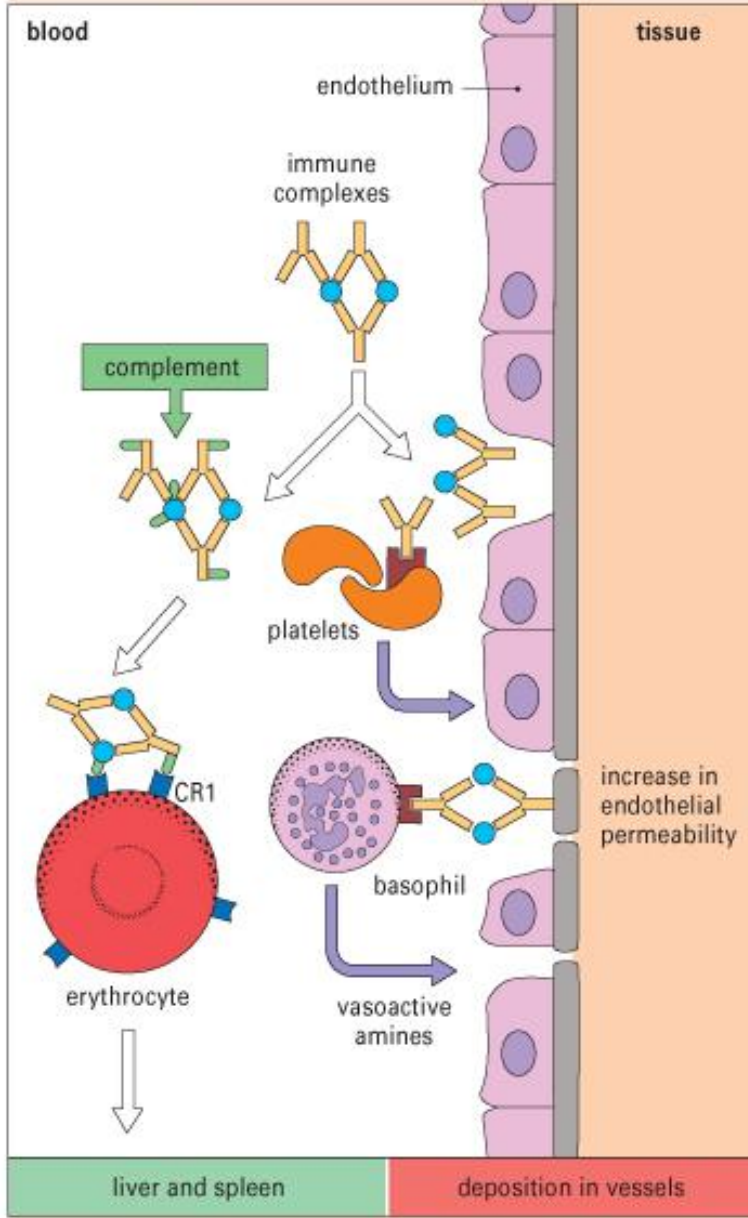
Kolísající aktivita v průběhu let



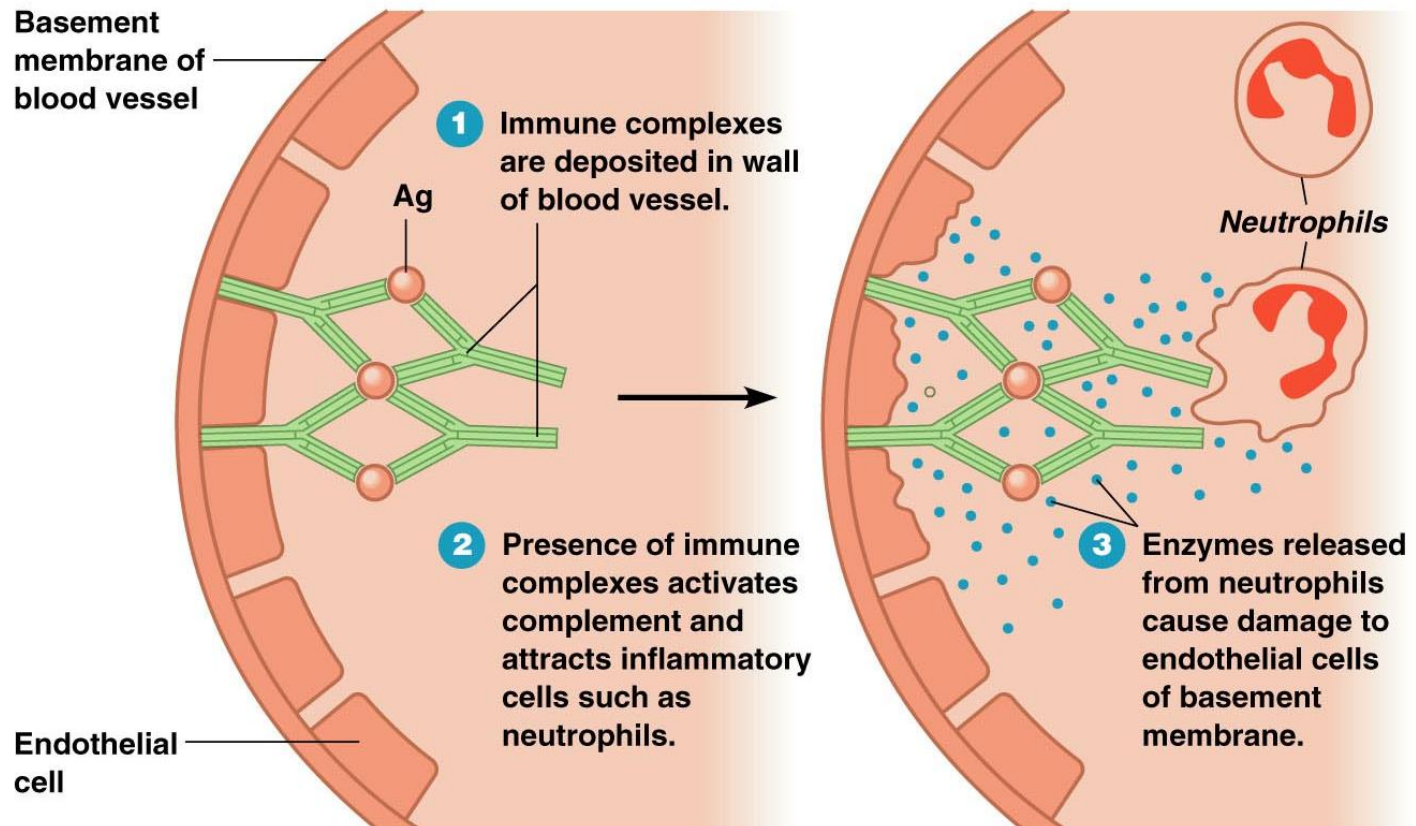
Time course of experimental serum sickness



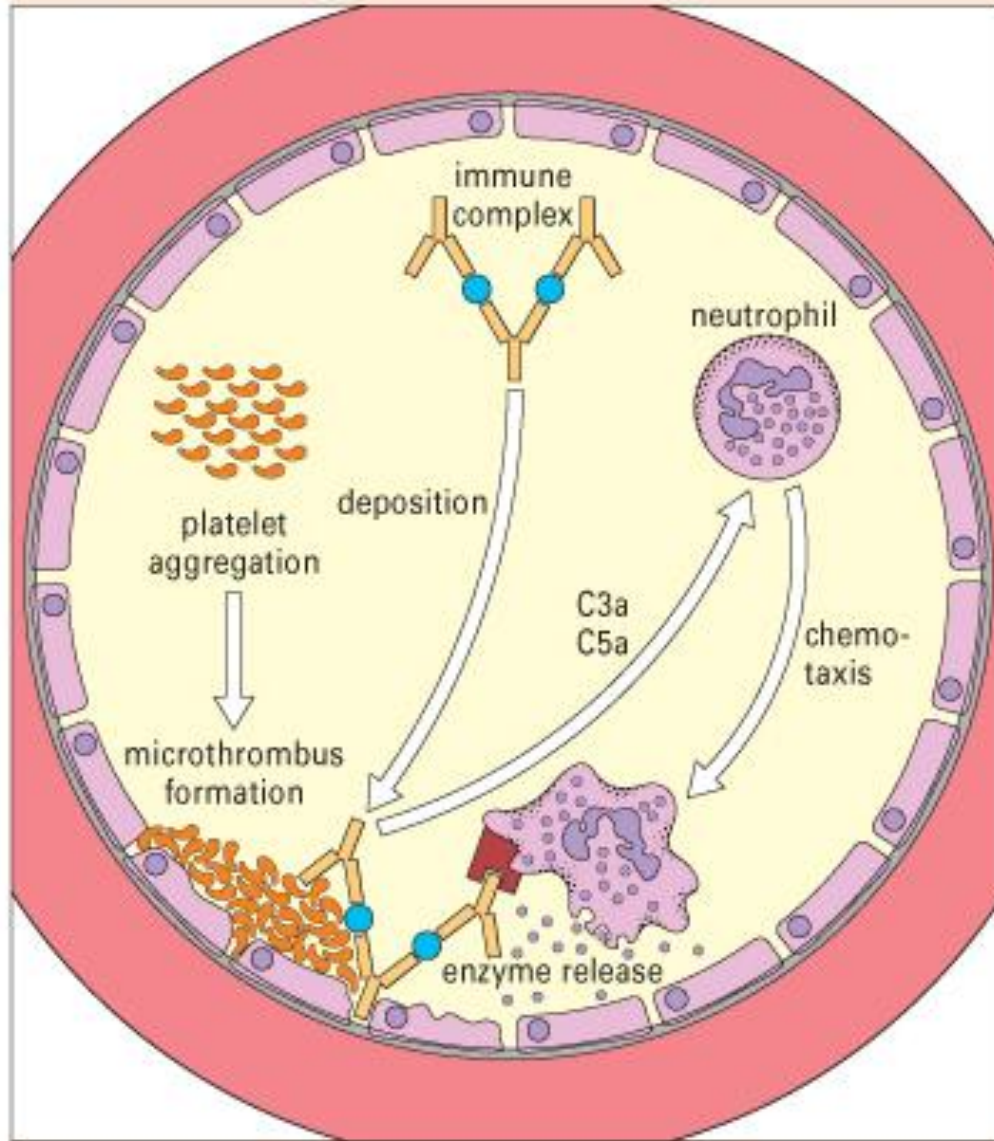
Immune complexes as a trigger for increasing vascular permeability



Hypersensitivita typ III (imunokomplexová reakce)



Deposition of immune complexes in blood vessel walls



Nejčastější extrahepatální projevy HBV

1. HBV asociované nefropatie
2. Polyarteritis nodosa
3. Sérová nemoc

Recentní data o PAN

Hepatitis B Virus-Associated Polyarteritis Nodosa *Clinical Characteristics, Outcome, and Impact of Treatment in 115 Patients*

*Loïc Guillevin, MD, Alfred Mahr, MD, Patrice Callard, MD, Pascal Godmer, MD,
Christian Pagnoux, MD, Emmanuelle Leray, MD, and Pascal Cohen, MD,
for the French Vasculitis Study Group**

Abstract: Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa (HBV-PAN) is a typical form of classic PAN whose pathogenesis has been attributed to immune-complex deposition with antigen excess. We conducted the current study to 1) analyze the frequency of HBV

treated with CS alone or with CY or PE. HBe-anti-HBe seroconversion rates for the 2 groups, respectively, were: 49.3% vs 14.7% ($p < 0.001$). Patients who seroconverted obtained complete remission and did not relapse.

Thus, HBV-PAN, a typical form of classic PAN, can be char-

Incidence PAN při HBV infekci

TABLE 1. Frequency of Hepatitis B Virus-Associated Polyarteritis Nodosa Cases Among Polyarteritis Nodosa Cases According to Time of Occurrence

| 5-Year Period | No. of HBV-PAN Cases/ Total No. of PAN Cases | % |
|----------------------|---|----------|
| 1972–1976 | 5/13 | 38.5 |
| 1977–1981 | 13/25 | 52.0 |
| 1982–1986 | 41/84 | 48.8 |
| 1987–1991 | 21/77 | 27.3 |
| 1992–1996 | 20/56 | 35.7 |
| 1997–2002* | 15/86 | 17.4 |

*This final period lasted 6 years.

Symptomy při stanovení diagnózy PAN

TABLE 2. Clinical Symptoms at PAN Onset (Available for 87 Patients)

| Manifestation | No. (%) |
|-----------------------|----------------|
| General symptoms | 65 (74.7) |
| Fever | 25 (28.7) |
| Weight loss | 26 (29.9) |
| Asthenia | 33 (37.9) |
| Peripheral neuropathy | 24 (27.6) |
| Joints | 24 (27.6) |
| Myalgia | 17 (19.5) |
| Abdominal pain | 8 (9.2) |
| Appendicitis | 1 (1.1) |
| Cutaneous involvement | 6 (6.9) |
| Edema | 4 (4.6) |
| Hepatitis | 3 (3.4) |
| Jaundice | 1 (1.1) |
| Raynaud phenomenon | 1 (1.1) |
| Orchitis | 1 (1.3) |
| Hypertension | 1 (1.1) |
| Angina | 1 (1.1) |

Přežití pacientů s PAN ve srovnání s běžnou populací

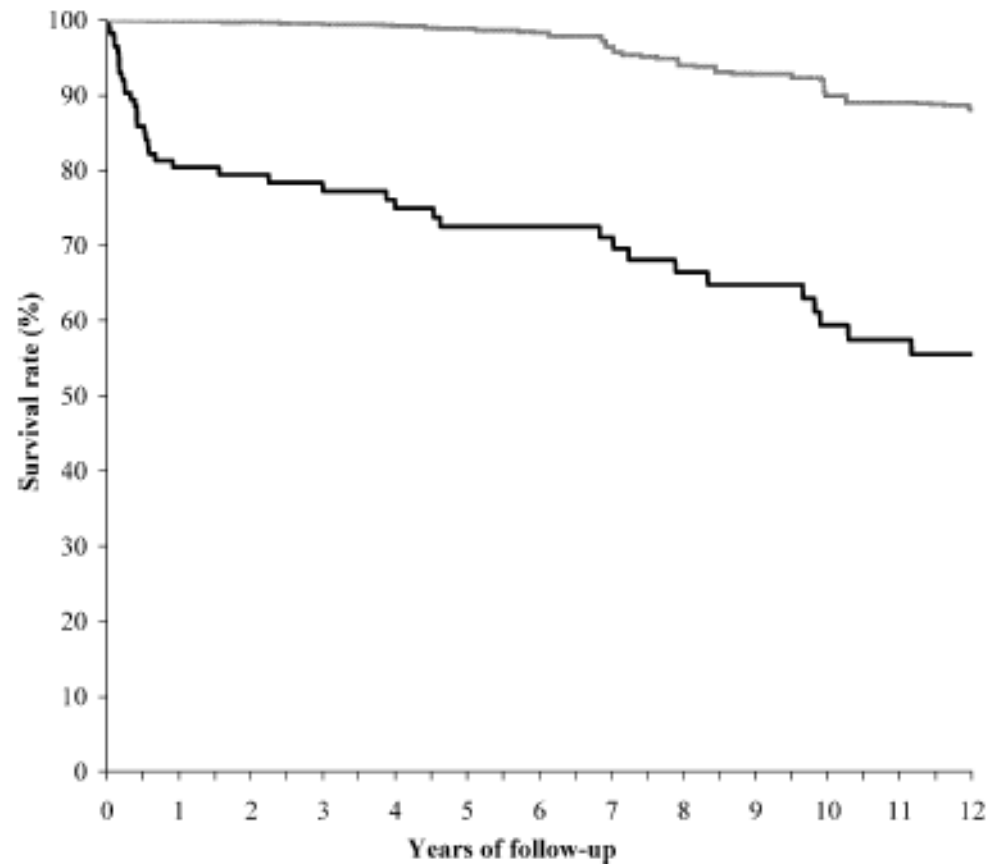


FIGURE 2. Survival curve for 115 patients with HBV-PAN (lower line) compared to the general population (upper line).

Vliv léčby na přežití pacientů s PAN

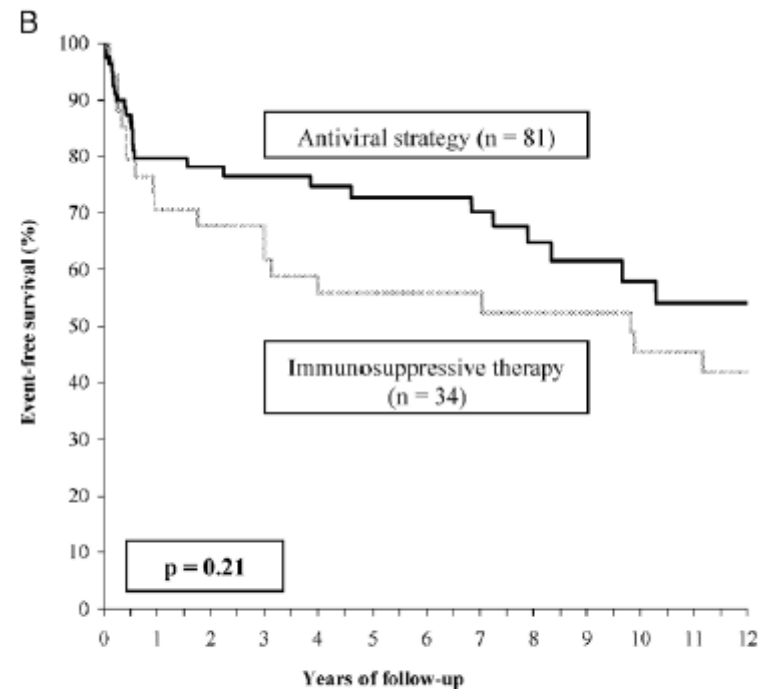
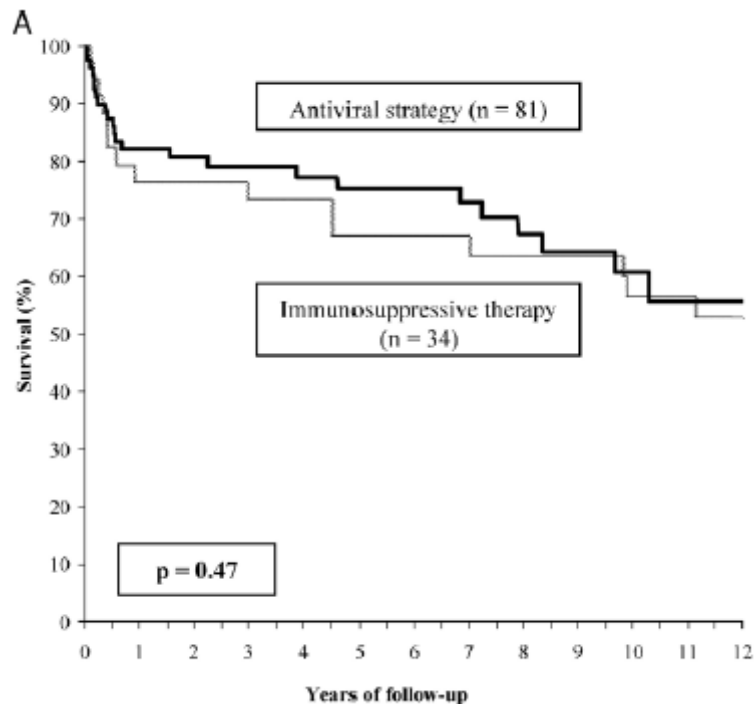


FIGURE 3. Survival (A) and event-free survival (B) curves for 115 patients with HBV-PAN as a function of the initial therapeutic strategy.

Renální komplikace u HBV infekce

- Membranózní GN
- Membranoproliferativní GM
- Mesangioproliferativní GN
- Fokálně segmentální glomeruloskleróza
- IgA nefropatie
- Lupoidní nefropatie
- Nefrotický syndrom s min. změnami

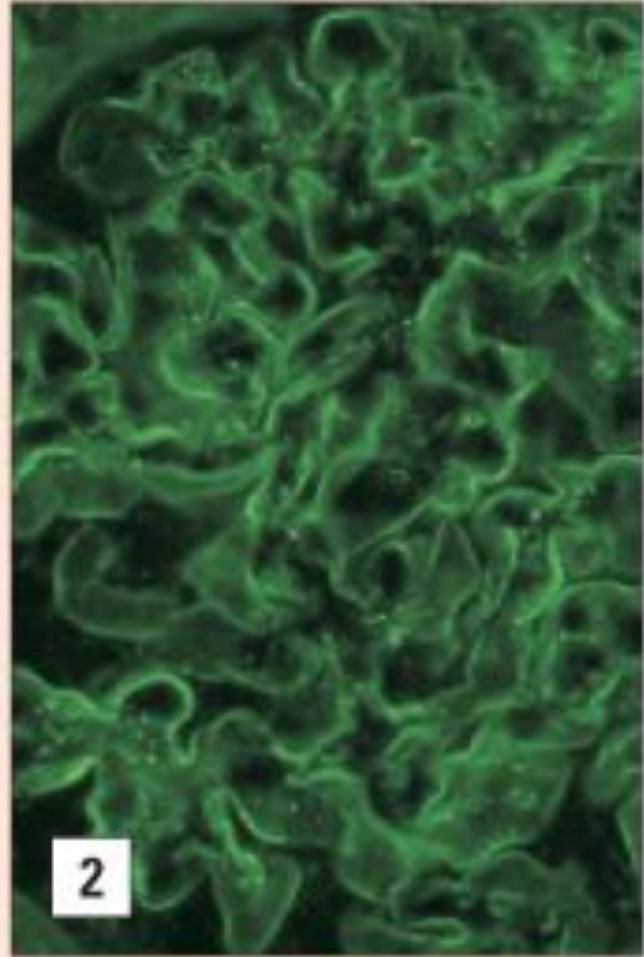
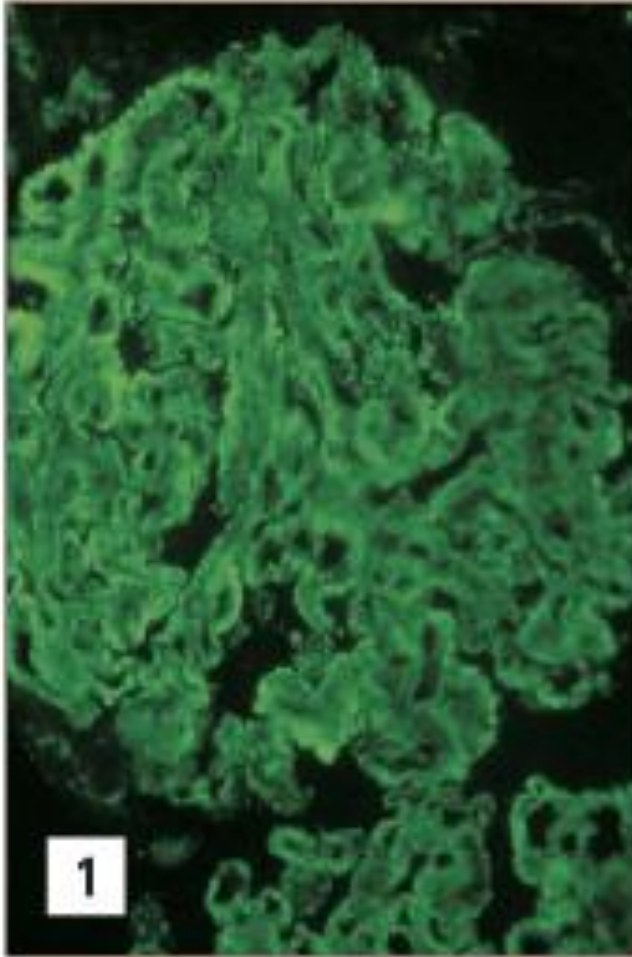
Membranózní GN

- Depozita imunokomplexů v bazální membráně
- Nefrotický syndrom
- Endemický výskyt v Asii
- Spontánní remise časté
- Remise po HBeAg serokonverzi

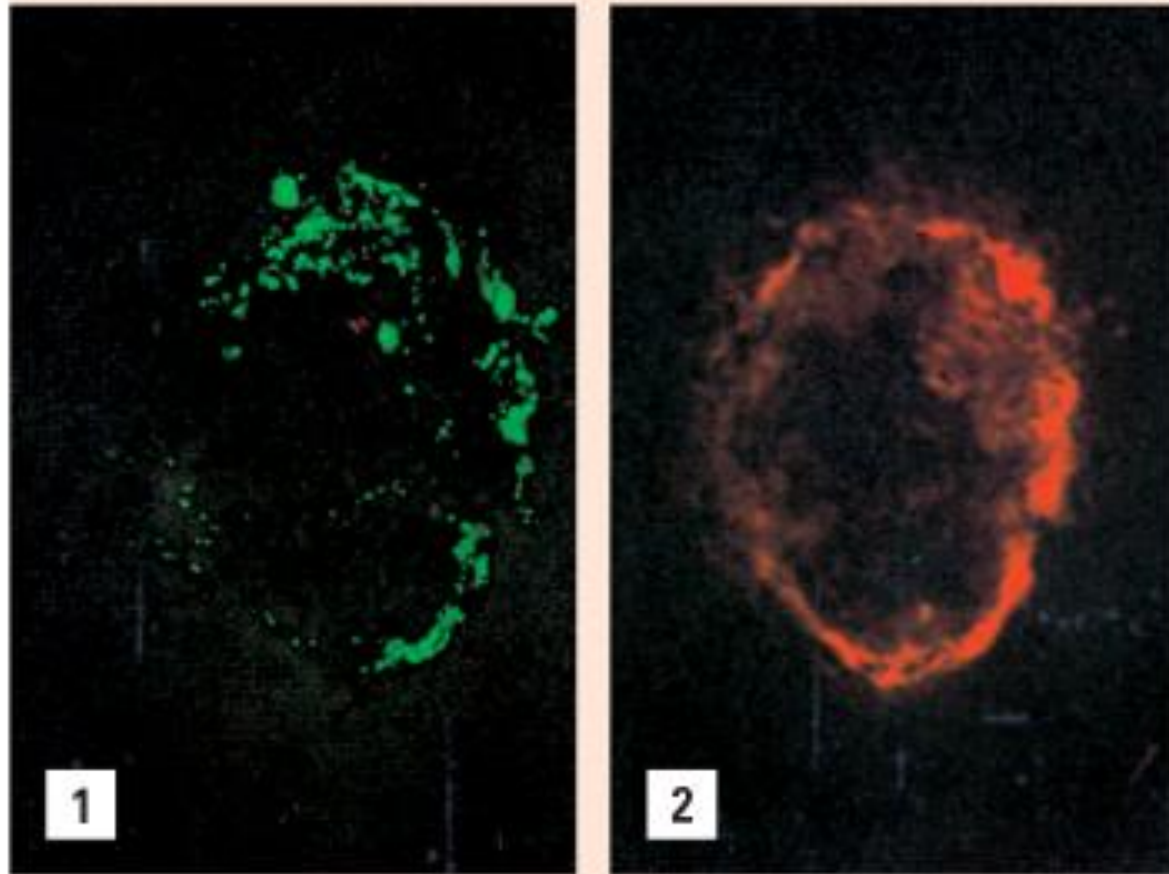
Membranoproliferativní GM

- Imunokomplexy s významnou složkou komplementu
- Proliferace buněk v bazální membráně
- HBcAg v mesangiálních buňkách
- Nižší prevalence u HBsAg pozitivních osob
- Závažnější prognóza proti předchozí

Immunofluorescence study of immune complexes in autoimmune disease

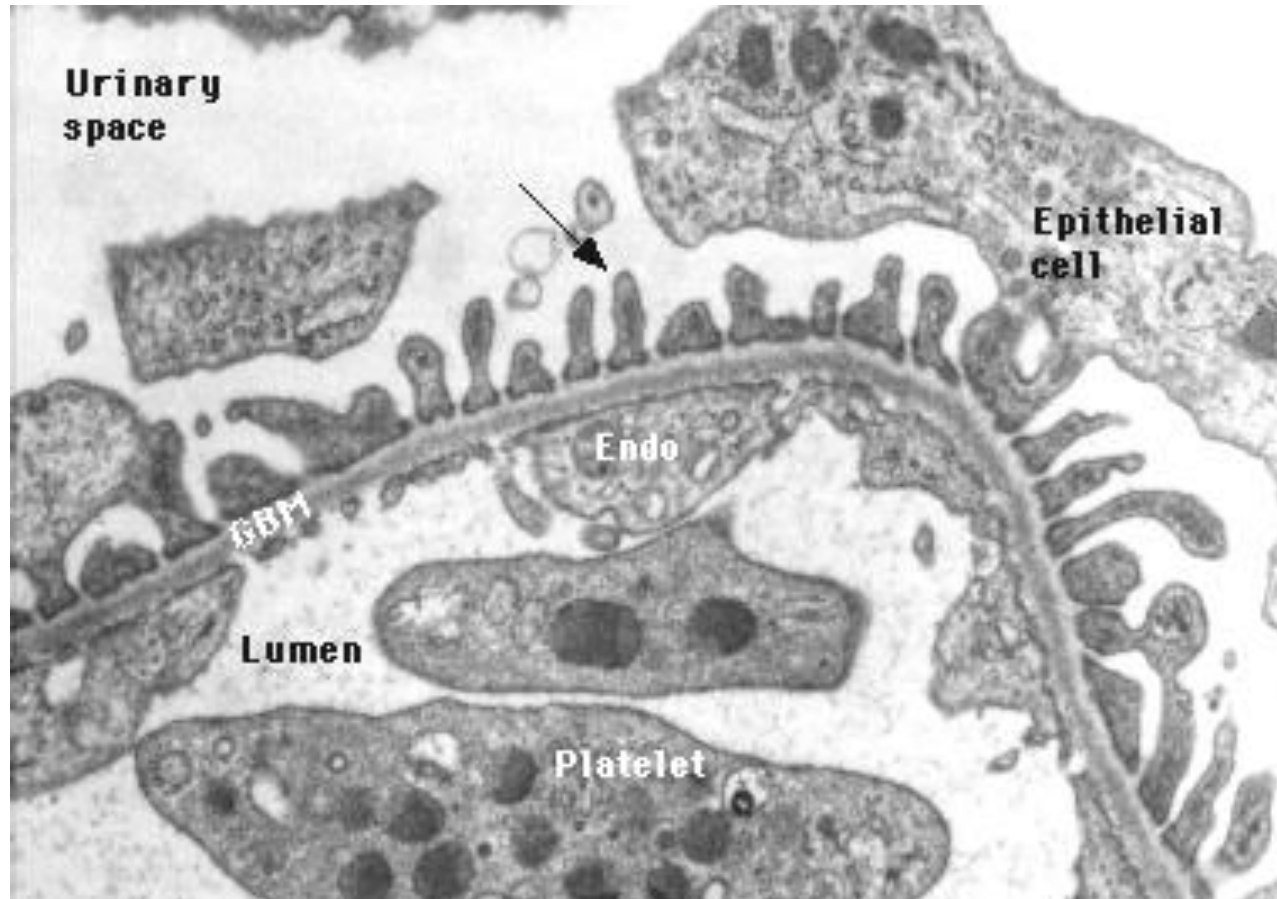


Immunofluorescence study of immune complexes in infectious disease

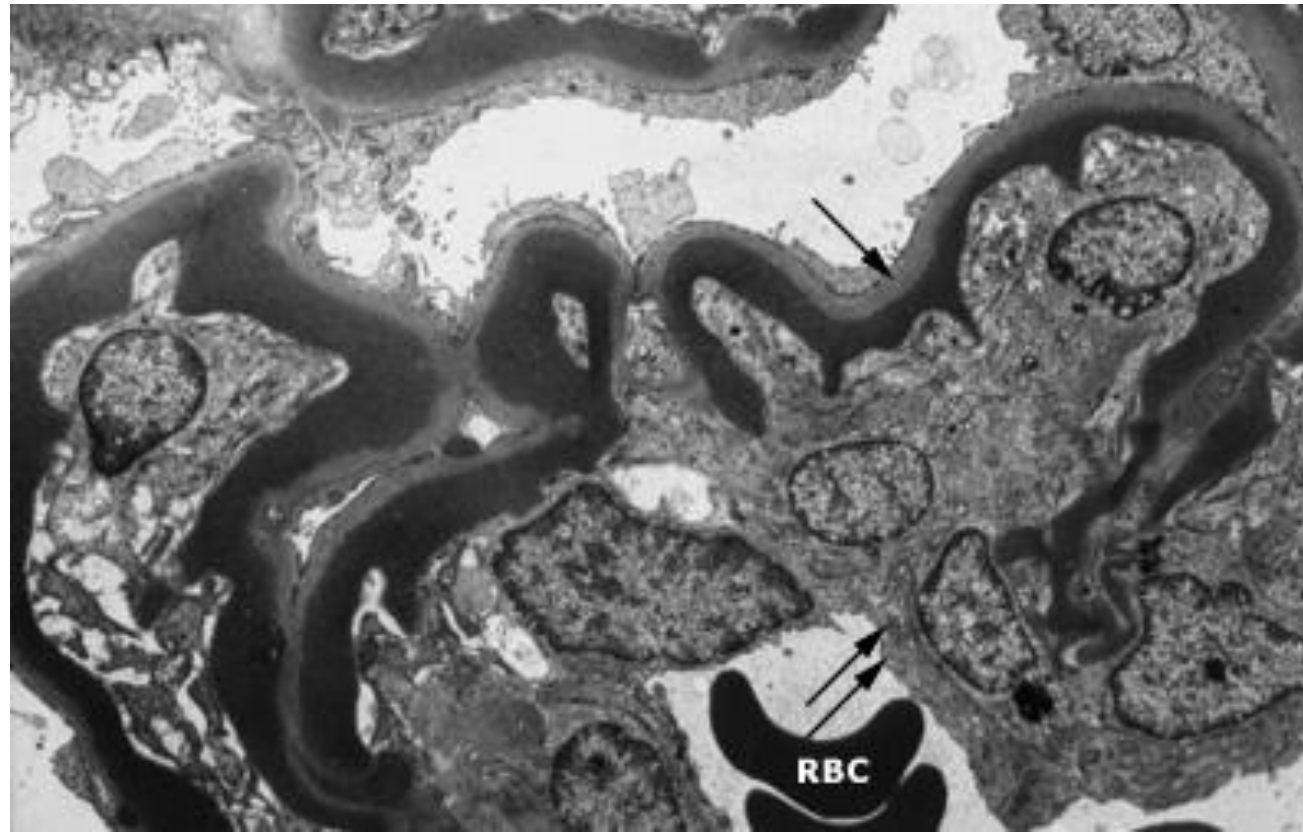


Renal artery: 1. FITC (green) anti-HBsAg 2. Rhodamine (red) anti-IgM

Normální bazální membrána glomerulu v EM



Depozita imunokomplexů v bazální membráně



Léčba

- Jednoznačný je příznivý efekt protivirové léčby
- Není potvrzen příznivý (přímý antiproteinurický) efekt interferonu alfa na nefrotický syndrom
- Léčba peginterferonem alfa má být zvažována zejména u HBeAg pozitivních pacientů s membranózní GN
- U všech ostatních je první volbou dlouhodobá léčba málo nefrotoxickým antivirotikem

Doporučení pro praxi

- S pacienty s extrahepatální symptomatologií HBV se obvykle setkáváme v roli konsiliářů
- Snažit se, aby protivirová léčba předcházela zahájení imunosuprese nebo alespoň byla zahajována současně
- Doporučovat jiným odborníkům screening HBV u rizikových pacientů, resp. u pacientů možnou HBV asociací jejich choroby

Děkuji za pozornost i za pacienty, kterým léčba HBV zachovala renální funkce

