



Quiz nr 1

Ubezpieczenie terminowe na życie PLN 360'000 na 15 lat
Poważne zachorowania (nowotwór złośliwy; zawał serca; niewydolność nerek; pomostowanie naczyń wieńcowych; utrata wzroku) PLN 180'000
Gwarancja opłacania składek

Mężczyzna lat 25, taksówkarz

Dane z wniosku o ubezpieczenie:

Dodatni wynik anty-HCV stwierdzony w 2000 r.

Badanie lekarskie:

W 2000 r. stwierdzono dodatni wynik anty-HCV (w wyniku badań przesiewowych potencjalnych honorowych dawców krwi). Ponowne badania przeprowadzono w 2006 r. przy okazji badań okresowych do pracy: ponownie stwierdzono dodatni wynik anty-HCV; test potwierdzenia RIBA dał wynik nieokreślony; wyniki transaminaz (AST, ALT, GGT) i USG wątroby były w tym okresie prawidłowe.

Obecnie: negatywny wywiad epidemiologiczny (pacjent nie był w przeszłości poddany żadnym inwazyjnym zabiegom, nie wykonywał sobie tatuaży, nie miał transfuzji produktów krwiopochodnych); bez dolegliwości. Badaniem przedmiotowym bez odchyień od stanu prawidłowego.

Aktualne wyniki badań dodatkowych:

- anty-HCV (ELISA) – wynik dodatni
- anty-HCV (RIBA) – wynik nieokreślony
- HCV RNA (PCR) – wynik negatywny
- ALT 9 (N: 5-35)
- AST 17 (N: 5-35)
- GGT 27 (N < 40)
- ALP 64 (N: 40-130)
- pozostałe wyniki badań biochemicznych w granicach normy
- USG: wątroba o prawidłowych wymiarach i normalnej echogeniczności, bez zmian ogniskowych; pęcherzyk żółciowy wiotki, bez złożeń; drogi żółciowe wewnątrz- i zewnątrzwątrobowe nieposzerzone; trzustka prawidłowa; śledziona prawidłowa;

Decyzja:

- standard*
- substandard 50 – 100%EM*
- substandard 100 – 200% EM*
- substandard* _____
- odmowa ubezpieczenia*
- odroczenie*
- wykluczenie* _____

Prosimy o krótkie uzasadnienie powyższej decyzji:



Omówienie

Badania przesiewowe przeciwciał anti-HCV u kandydatów na dawców krwi są od początku lat 90-tych rutynową metodą postępowania. Szacuje się, że podczas badań przesiewowych potencjalnych dawców krwi dodatni test w kierunku przeciwciał anti HCV stwierdza się u ok. 0,48% badanych osób. Badanie przeciwciał anti-HCV jest również jednym z badań wchodzących w zakres obowiązkowych testów medycznych w pewnych grupach kandydatów do ubezpieczenia na życie (zależnie od wieku i wysokości sumy ubezpieczenia). Wykrycie dodatniego wyniku badania przeciwciał anti-HCV zawsze jest niepokojącym sygnałem klinicznym i wymaga wdrożenia odpowiedniego procesu diagnostycznego. W przypadku kandydata do ubezpieczenia na życie prawidłowa interpretacja badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C przesądza o warunkach ubezpieczenia lub odrzuceniu wniosku.

Diagnostyka serologiczna wirusowego zapalenia wątroby typu C obejmuje badanie obecności przeciwciał anti-HCV i badania potwierdzające obecność RNA wirusa we krwi (w przypadku dodatniego wyniku anti-HCV).

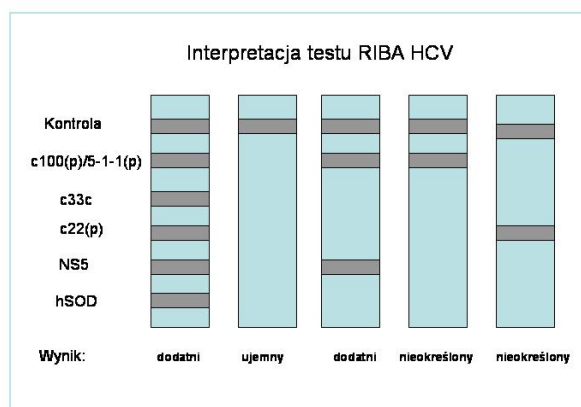
Podstawowym testem wykrywającym przeciwciała anti-HCV jest test enzymoimmunologiczny ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay). Testy tego typu są w użyciu już od kilkunastu lat i podlegają stałym ulepszeniom. O ile skuteczność testów ELISA pierwszej generacji była dość ograniczona (5-25% wyników fałszywie dodatnich), to obecnie stosowane testy drugiej lub trzeciej generacji są znacznie dokładniejsze (ok. 99% czułość i specyficzność). Negatywny wynik badania w kierunku obecności przeciwciał anti-HCV w zasadzie wyklucza zakażenie u bezobjawowych pacjentów poza grupami wysokiego ryzyka. Należy jednak pamiętać o istnieniu tzw. „okienka” serologicznego, czyli pewnego okresu czasu (trwającego nawet do sześciu miesięcy) pomiędzy zakażeniem i pojawieniem się przeciwciał anti-HCV. Pozytywny wynik testu potwierdza fakt przebycia infekcji HCV natomiast nie daje odpowiedzi na pytanie, czy jest to infekcja aktywna obecnie, czy przebyta w przeszłości.

Fałszywie dodatni wynik badania przeciwciał anti-HCV przeprowadzanego metodą ELISA może wystąpić u osób o obniżonej odporności, np. u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek lub kriglobulinemią (np. w przebiegu szpiczaka mnogiego, przewlekłej białaczki limfatycznej, czy reumatoidalnego zapalenia stawów). Obserwuje się ponadto wiele reakcji krzyżowych z innymi antygenami. Częstość wyników fałszywie dodatnich rośnie wraz malejącą częstością występowania wirusowego zapalenia wątroby typu C w populacji, co wpływa na obniżenie pozytywnej wartości predykcyjnej dodatniego wyniku testu (czyli prawdopodobieństwa, że wynik testu faktycznie potwierdza istnienie choroby).

Stwierdzenie dodatniego wyniku badania w kierunku przeciwciał anti-HCV wymaga potwierdzenia inną metodą, szczególnie w przypadku pacjentów bezobjawowych z prawidłowymi wynikami tzw. testów wątrobowych. W tym celu stosuje się metodę immunoblottingu (RIBA - recombinant immunoblot assay). Test przebiega w ten sposób, że badana surowica jest inkubowana na specjalnych błonach nitrocelulozowych, na których umieszcza się 4-5 elektroforetycznie rozdzielonych białek wirusa zapalenia wątroby typu C. Jeżeli w surowicy znajdują się przeciwciała anti HCV, to reagują one z antygenowymi białkami wirusa znajdującymi się na błonie. Reakcja ta ma charakter zmiany barwy. Test jest uznawany za dodatni, gdy reakcja dotyczy co najmniej dwóch białek wirusa, natomiast gdy dotyczy tylko jednego białka wirusa, traktowany jest jako nieokreślony lub wątpliwy.

Podobnie, jak w przypadku testów ELISA, pozytywny wynik testu potwierdza fakt przebycia infekcji HCV natomiast nie daje odpowiedzi na pytanie, czy jest to infekcja aktywna obecnie, czy przebyta w przeszłości. Obserwuje się również stałą ewolucję testów RIBA: pierwsza generacja

testów dawała nawet do 40% wyników nieokreślonych, natomiast w przypadku współczesnych testów drugiej, a zwłaszcza trzeciej generacji, ilość wyników nieokreślonych zmniejszyła się poniżej 10%. Wyniki nieokreślone powstają najczęściej wskutek reakcji z różnymi białkami zawartymi w badanym osoczu. W przypadku uzyskania wyniku nieokreślonego należy wykonać test na obecność wirusowego RNA (HCV RNA).



Testy wykrywające przeciwciała anti-HCV są niezwykle użyteczne w diagnostyce zakażeń HCV, ale wykrycie przeciwciał nie musi dowodzić czynnego zakażenia. Poza tym, nawet najlepsze dostępne obecnie testy mogą dawać wyniki nieokreślone. Jednoznacznym dowodem zakażenia jest natomiast potwierdzenie obecności wirusa w surowicy. Wykrycie wirusowego RNA (HCV RNA) umożliwia potwierdzenie zakażenia w okresie „okienka” serologicznego, u osób o obniżonej odporności bez przeciwciał anti-HCV. Trudność tej metody polega na tym, że w surowicy osób zakażonych znajduje się bardzo mało wirusów, stosuje się więc specjalne techniki do ich wykrywania:

- Reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) z odwrotną transkrypcją RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction); metoda ta pozwala wykryć 100-1000 kopii RNA/ml, badanie to jest jednak obciążone możliwością uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych.
- Reakcja łańcuchowa ligazy.
- NASBA (*nucleic acid sequence - based amplification*).
- *HCV RNA detection real time reader*
- Hybrydyzacja z amplifikacją sygnału (*signal amplification assay*).

W większości przypadków uzyskania dodatniego wyniku badań na obecność przeciwciał anti-HCV nie ma konieczności oznaczania HCV RNA, może to być natomiast pomocne w kilku szczególnych sytuacjach klinicznych.

1. Dodatni wynik w kierunku przeciwciał anti-HCV przy prawidłowych wynikach testów wątrobowych.

Taka sytuacja dotyczy najczęściej osób poddanych testom skriningowym (np. potencjalni krwiodawcy lub kandydaci do ubezpieczenia na życie). Należy tu brać pod uwagę możliwość uzyskania wyniku fałszywie dodatniego lub rzeczywiście dodatniego ale przy nierówniejącym procesie zapalnym wątroby. Możliwa jest również samoistna eliminacja wirusa C po przebytych zakażeniu. Uzyskanie negatywnego wyniku HCV RNA u takich pacjentów w zasadzie wyklucza czynne zakażenie wirusem C, należy jednak pamiętać o tym, że nawet oznaczanie HCV RNA jest metodą o ograniczonej skuteczności (wykrywalność jest ograniczona na poziomie 10^5 genomów wirusowych). Nie ma wiarygodnych danych na



temat długookresowego rokowania u pacjentów z dodatnim testem na obecność przeciwciał anti-HCV i negatywnym wynikiem HCV RNA.

2. Pacjenci z objawami klinicznymi sugerującymi wirusowe zapalenie wątroby przy negatywnym wyniku badania w kierunku obecności przeciwciał anti-HCV.
Opisana sytuacja dotyczy najczęściej osób z ograniczoną odpornością, np. przy współistniejącej niewydolności nerek, zakażeniu HIV, aktywnym procesie nowotworowym lub przy przewlekłej sterydoterapii. Wykonywanie oznaczeń HCV RNA powinno być poprzedzone u takich osób wykluczeniem innych chorób, np. wirusowego zapalenia wątroby o innej etiologii.
3. Pacjenci z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby. Oznaczanie HCV RNA u takich pacjentów może być pomocne w dokładnym ustaleniu etiologii zanim w ich surowicy pojawią się przeciwciała anti-HCV.

Poniższa tabela przedstawia interpretację testów serologicznych stosowanych w diagnostyce wirusowego zapalenia typu C:

ELISA (anty-HCV)	RIBA (anty-HCV)	HCV RNA	Interpretacja
ujemny			Wykluczona infekcja HCV, przede wszystkim u osób bez wywiadu epidemiologicznego i bez zaburzeń odporności. Interpretacja wyniku powinna uwzględniać obraz kliniczny.
ujemny	ujemny	dodatni	Potwierdzona czynna infekcja HCV (prawdopodobnie u osoby o obniżonej odporności).
dodatni	dodatni	dodatni	Potwierdzona czynna infekcja HCV.
dodatni		dodatni	Potwierdzona czynna infekcja HCV.
dodatni	dodatni	ujemny	Możliwość przebycia infekcji HCV (samoistna eliminacja wirusa). Ujemny wynik HCV RNA nie wyklucza jednak aktywnego zakażenia. Test HCV RNA powinien zostać powtórzony za 6 miesięcy.
dodatni	nieokreślony	ujemny	Wykluczona infekcja HCV. Prawdopodobnie fałszywie dodatni wynik testu ELISA.
dodatni	ujemny	ujemny	Wykluczona infekcja HCV. Prawdopodobnie fałszywie dodatni wynik testu ELISA.
dodatni		ujemny	Nie można wykluczyć fałszywie dodatniego wyniku testu ELISA, ale pojedynczy negatywny wynik HCV RNA również nie wyklucza aktywnego zakażenia. Test HCV RNA powinien zostać powtórzony za 6 miesięcy.



dodatni	dodatni		Potwierdzona czynna lub przebyta infekcja HCV. Wskazany test HCV RNA.
dodatni	nieokreślony		Nie można wykluczyć ani potwierdzić infekcji HCV. Wskazany test HCV RNA.
dodatni	ujemny		Wykluczona infekcja HCV.

W omawianym przypadku mamy do czynienia z osobą, u której stwierdzono obecność przeciwciał anti-HCV metodą ELISA, wynik testu potwierdzającego RIBA dał wynik nieokreślony, natomiast wynik testu HCV RNA był negatywny. Ponieważ jest to osoba zupełnie zdrowa, bez uchwytnych w przeszłości czynników ryzyka zakażenia wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu C, można przyjąć, że uzyskano fałszywie dodatni wynik testu ELISA. Przeprowadzona diagnostyka serologiczna w połączeniu z brakiem czynników ryzyka zakażenia wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu C w wywiadach, brakiem jakichkolwiek objawów klinicznych mogących wskazywać na chorobę wątroby, utrzymującymi się prawidłowymi wynikami testów wątrobych i prawidłowym obrazie wątroby w badaniu ultrasonograficznym pozwalają na wykluczenie zakażenia wirusem wzv C. Wniosek o ubezpieczenie na życie może być zaakceptowany na warunkach standardowych.

Bibliografia dla ciekawych:

Bar-Shany S et al. – *False Positive Tests for Anti-Hepatitis C Antibodies and the Problem of Notifying Blood Donors.*

Int J Epidemiol 1996,25,674-678.

Chlabicz S et al. – *Wykrywanie zakażeń HCV wśród osób zgłaszających się do punktów anonimowego testowania zakażenia HIV.*

Przegl Epidemiol 2005,59,21-29.

Patel K et al. – *Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection.*

BMJ 2006, 332,1013-1017.

Seyferd H et al. – *Analiza częstości wykrywania markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u polskich dawców krwi w latach 1994-2003.*

Przegl Epidemiol 2005,59,807-814.

Chronic Hepatitis C: Current Disease Management. NIH Publication No. 07-4230, 2006.

Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus.

Centers for Disease Control and Prevention, 2003.