

*Joanna Pawłowska, Etienne Sokal\*, Irena Jankowska, Mikołaj Teisseyre,  
Maria Rokitka\*\*, Jerzy Socha*

## POWIKŁANIA LECZENIA INTERFERONEM PEGYLOWANYM I RYBAWIRYNĄ U PACJENTKI Z MARSKOŚCIĄ ŻÓLCIOWĄ WĄTROBY I NADKAŻENIEM HCV

Klinika Gastrologii, Hepatologii i Immunologii IP-CZD

Kierownik Kliniki: Jerzy Socha

\*Université Catholique de Louvain, Cliniques St-Luc, Brussels, Belgium

\*\*Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

*Autorzy przedstawiają opis 15-letniej dziewczynki z marskością wątroby na tle atrezji dróg żółciowych, z zakażeniem HCV, u której w wyniku skojarzonego leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną doszło do objawów dekomensacji wątroby z koniecznością wykonania transplantacji wątroby.*

*Słowa kluczowe: nadkażenie HCV, marskość żółciowa wątroby, powikłania leczenia*  
*Key words: HCV coinfection, biliary liver cirrhosis, complications of treatment*

### WSTĘP

Izolowane zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (zakażenie HCV) u dzieci wyjątkowo doprowadza do marskości i niewydolności wątroby (1). Jawne przypadki ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wzw typu C) należą do niezwykle rzadkich. Ocenia się, że około 80% wszystkich zakażeń HCV prowadzi do przewlekłych zapaleń wątroby typu C (2,3). W przypadku przejścia zakażenia HCV w zakażenie przewlekłe, ze względu na możliwość powikłania w postaci marskości wątroby i pierwotnego raka wątroby, podejmuje się próbę leczenia farmakologicznego w celu eliminacji wirusa. Terapia skojarzona pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną stanowi obecnie standard leczenia wzw typu C (4-7).

Bardzo poważnie przedstawia się problem leczenia zakażenia HCV u chorych, u których zakażenie nałożyło się na inną, pierwotną patologię wątroby, prowadzącą do niewydolności narządu. W szczególnej sytuacji znajdują się chorzy, u których z powodu postępującej niewydolności wątroby w przebiegu jej pierwotnej patologii trzeba się liczyć z koniecznością przeszczepienia narządu, i u których doszło do zakażenia HCV. Ze względu na olbrzymie ryzyko nawrotu zakażenia HCV w przeszczepionej wątrobie, mogące prowadzić do utraty przeszczepu, leczenie mające na celu eliminację wirusa powinno zostać podjęte przed transplantacją (8,9,10). Jednocześnie należy liczyć się z możliwością, iż

terapia interferonem zastosowana u chorego z ograniczoną rezerwą czynnościową wątroby może doprowadzić do gwałtownie postępującej niewydolności narządu z koniecznością wykonania przeszczepienia wątroby w trybie pilnym.

Poniżej przedstawiamy opis 15-letniej dziewczynki z marskością wątroby na tle atrezji dróg żółciowych, z zakażeniem HCV, u której w wyniku skojarzonego leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną doszło do objawów dekompensacji wątroby z koniecznością wykonania transplantacji wątroby.

**O p i s p r z y p a d k u.** Pacjentka urodzona z ciąży III, porodu III, przez matkę z antygenem HBs. Poród odbył się siłami natury. Urodzeniowa masa ciała wynosiła 2800 g. Po porodzie oceniona na 10 punktów Apgar. Nie stosowano wówczas immunoprofilaktyki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

W 2 miesiącu życia została skierowana do IP CZD z powodu cholestazy (bilirubina całkowita 8 mg/dl, bezpośrednia 7,3 mg/dl). Oznaczono markery HBV stwierdzając antygenem HBs, ujemny antygen HBe i obecne przeciwciała anty-HBe i anty-HBc. Na podstawie wywiadu, obserwacji klinicznej oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano atrezję dróg żółciowych. W wieku 2 miesięcy i 3 tygodni u dziecka wykonano hepatoportoenterostomię metodą Kasai. W okresie pooperacyjnym obserwowano znaczne ustąpienie cholestazy. W 7 miesiącu życia stwierdzano nieznacznie podwyższone stężenie bilirubiny (1,7 mg/dl) i wodobrzusze, a w gastroskopii żyłki przełyku I/II°. W leczeniu zastosowano spironolakton i zespół witamin.

Od 2 roku życia obserwowano pogarszanie się stanu ogólnego dziecka. Pojawiły się krwawienia z żyłaków przełyku, w ciągu 7 lat powtórzyły się 7-krotnie, dziecko przeżyło w tym czasie 19 zabiegów sklerotyzacji żyłaków przełyku. Przewlekłe podawano propranolol. Po przejściowym wzroście stężenia bilirubiny do 6,9 mg/dl w drugim roku życia, w dalszej obserwacji stwierdzono stopniową normalizację tego parametru. W 7 roku życia dziecko nie miało objawów cholestazy, ale w czasie kontrolnych badań stwierdzono obecność we krwi przeciwciał anty-HCV oraz HCV-RNA. W biopsji wątroby wykonanej w 13 roku życia wykazano cechy włóknienia wrotnego oraz skąpe nacieki zapalne bez wykładników cholestazy. W 14 roku życia, ze względu na utrzymujące się objawy nadciśnienia wrotnego z malopłytkowością i narastanie żyłaków przełyku z cechami zagrażającego krwawienia, przy braku cech cholestazy, zdecydowano się na założenie przeszłyjnego wewnątrz-wątrobowego zespolenia wrotno-czczonego (TIPS – *transjugular intrahepatic porto-systemic stent shunt*). Przez kolejny rok obserwacji stan dziewczynki był dobry, stężenie bilirubiny nieznacznie podwyższone (1,4 mg/dl). Zespolenie TIPS działało prawidłowo. W związku z utrzymującym się zakażeniem HCV (genotyp HCV 1b, poziom wirerii 350 000 kopii/ml), rozpoczęto leczenie zakażenia HCV interferonem pegylowanym w dawce 1,5 mg/kg/tydzień i rybawiryną w dawce 15 mg/kg/dobę. Po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii uzyskano ujemny wynik HCV-RNA. Ze względu na genotyp 1b planowano kontynuowanie leczenia do roku od jego rozpoczęcia. Po 4 miesiącach leczenia ze względu na nasilającą się niedokrwistość oraz pogarszanie się parametrów wątrobowych zmniejszono dawkę rybawiryny do połowy, a wobec braku poprawy lek odstawiono po 9 miesiącach leczenia. Pomimo to obserwowano dalsze narastanie objawów klinicznych (wodobrzusze, obrzęki) i biochemicznych (bilirubina 18,3 mg/dl, INR 1,44) niewydolności wątroby. Próby leczenia niedokrwistości erytropoetyną nie przyniosły rezultatu, a w krótkim czasie obserwowano pojawienie się także leukopenii. Stwierdzono ponowną obecność we krwi HCV-RNA.

Poziom wirerii, oznaczony w 2 miesiące po odstawieniu leczenia interferonem z rybawiryną wynosił 13 794 kopii/ml, a więc był niższy niż przed rozpoczęciem terapii. Ze względu na dynamikę choroby dziecko zostało zakwalifikowane do przeszczepienia wątroby. Zabieg wykonano w wieku 15 lat i 9 miesięcy.

## DYSKUSJA

Okolo 80% wszystkich zakażeń HCV prowadzi do przewlekłych zapaleń wątroby typu C. Szacuje się, że po ok. 20 latach od zakażenia, u co piątego spośród tych chorych pojawia się objawy choroby. *Alberti* w 1998 roku wyróżnił różne modele progresji choroby (11). Najczęściej marskość wątroby pojawiała się po okresie 15-30 lat od zakażenia HCV. Istnieją jednak rzadkie przypadki progresji do marskości wątroby w przeciągu 5-10 lat. Zgony wśród chorych na marskość wątroby o etiologii HCV wynoszą od 2-5% rocznie.

Do niedawna grupą o największym ryzyku zakażenia wśród pacjentów pediatrycznych były dzieci otrzymujące produkty krwiopochodne (np. 90% zakażeń u pacjentów chorych na hemofilię), dializowani (10-40%) oraz przewlekle chorzy. Od momentu wprowadzenia testów przesiewowych liczba nowych zakażeń parenteralnych maleje. Częstość zakażeń wertykalnych (matka – dziecko) jest stosunkowo niewielka (4-5%), znacznie jednak wzrasta u matek zakażonych wirusem HIV (20%).

Historia naturalna zakażeń HCV u dzieci wykazuje, że choroba przebiega na ogół bezobjawowo i przez wiele lat nie powoduje poważnego uszkodzenia wątroby (1, 12, 13). Zdarzają się jednak przypadki o cięższym przebiegu z aktywnym uszkodzeniem wątroby. Ciężiej również chorują dzieci z inną współistniejącą patologią wątroby (zakażenie HBV, toksyczne, polekowe uszkodzenie wątroby, choroby cholestatyczne). W niektórych z tych przypadków istnieje konieczność kwalifikacji do transplantacji wątroby. W dalszym ciągu niewiele wiemy na temat klinicznego przebiegu zakażenia HCV u dzieci po transplantacji wątroby (14). Na początku lat 90-tych donoszono o 6,5% częstości zakażeń HCV w jednej z pediatrycznych grup biorców wątroby (15). W grupie tej stwierdzono znacznie wyższą aktywność aminotransferaz w porównaniu do pacjentów niezakażonych. Początkowe doniesienia o leczeniu interferonem alfa u pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu wątroby nie były zachęcające (dekompensacja funkcji wątroby wymagająca retransplantacji, objawy uboczne, wysoka śmiertelność wynosząca 23%).

W omawianym przez nas przypadku dekompensacja funkcji wątroby spowodowana była prawdopodobnie działaniem dwóch niekorzystnych czynników. Pierwszym z nich był uboczny efekt terapii przeciwwirusowej prowadzącej do eliminacji zainfekowanych hepatocytów. Drugim czynnikiem było założenie protezy TIPS. Przeszłyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-czeczki należy do jednej z metod leczenia nadciśnienia wrotnego w przebiegu marskości wątroby. Rozwój transplantologii sprawił, że TIPS rzadko stosowany jest jako ostateczna metoda leczenia podstawowej choroby wątroby. Stosowany jest natomiast jako leczenie „pomostowe” w oczekiwaniu na przeszczepienie narządu (16, 17). Próba leczenia pegylowanym interferonem z rybawiryną u naszej pacjentki była powodem odroczenia transplantacji wątroby. Leczenie metodą TIPS szczególnie uzasadnione jest u chorych z marskością wątroby z towarzyszącym opornym na leczenie wodobrzuszem lub zespołem wątrobowo-płucnym. W opisanym przez nas przypadku argumentem za założeniem protezy TIPS była, poza nadciśnieniem wrotnym, splenomegalia z hipersplenizmem.

Odbarczenie zwiększonego ciśnienia wrotnego uzyskane powyższą metodą porównywalne jest z efektem chirurgicznie wytworzonego zespolenia naczyniowego. Oczywiście zaletą protezy TIPS jest mniejsza inwazyjność zabiegu w porównaniu z leczeniem operacyjnym. Efektem ubocznym, zarówno protezy TIPS jak i chirurgicznie wytworzonych zespolień naczyniowych jest upośledzenie czynności wątroby z możliwością rozwoju encefalopatii wrotnej w wyniku omijania krwi przez wątrobę. U chorych leczonych chirurgicznie encefalopatia zagraża przede wszystkim po zespoleniach „centralnych” wrotno-czeczych. Po zespoleniach obwodowych, np. śledzionowo-nerkowym dystalnym metodą *Warrena*, powikłanie to rzadko występuje. W przypadku protezy TIPS ryzyko encefalopatii zależy od średnicy stentu. Badanie ultrasonograficzne, wykonane w okresie dekompensacji czynności wątroby, wykazało obfity przepływ przez protezę z prawie całkowitym ominięciem miększu wątroby. Rozważano u pacjentki zmniejszenie przepływu przez TIPS poprzez wprowadzenie do światła protezy drugiej o mniejszej średnicy. Dalsze odraczenie przeszczepienia wątroby, po nieskutecznym leczeniu HCV, nie miało już jednak sensu, dlatego też zakwalifikowano chorą do leczenia transplantacyjnego.

Ze względu na możliwość nawrotu zakażenia HCV w przeszczepionym narządzie, optymalne byłoby wprowadzenie bezpiecznego i skutecznego leczenia zakażenia HCV przed przeprowadzeniem transplantacji wątroby. W trakcie aktualnie zalecanego skojarzonego leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną mogą pojawić się objawy niepożądane, takie jak objawy rzekomogrypowe, neuropsychiatryczne czy nieprawidłowości hematologiczne. Zwraca się uwagę na możliwość występowania niedokrwistości hemolitycznej w wyniku podawania rybawiryny (18). Najbardziej jednak niebezpiecznym powikłaniem jest wystąpienie dekompensacji wątroby u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i zakażeniem HCV, u których leczenie to podjęto. Dlatego też decyzja o wprowadzeniu tego typu leczenia u pacjentów z marskością wątroby przed ew. przeszczepieniem narządu powinna być podejmowana w ośrodku, który w razie wystąpienia dekompensacji wątroby dysponuje możliwością przeprowadzenia zabiegu przeszczepienia.

*J Pawłowska, E Sokal, J Jankowska, M Teisseyre, M Rokitka, J Socha*

COMPLICATIONS IN PATIENT WITH LIVER CIRRHOSIS  
AND HCV COINFECTION DURING TREATMENT WITH PEGINTERFERON  
AND RIBAVIRIN

SUMMARY

Authors present a case of 15-years old girl with liver cirrhosis due to biliary atresia with HCV coinfection with portal hypertension after several episodes of variceal bleeding treated primarily with sclerotherapy and later with transjugular intrahepatic porto-systemic stent shunt. In a patient during the combined peginterferon alfa-2b and ribavirin treatment a decompensation of liver occurred with necessity for liver transplantation.

## PIŚMIENNICTWO

1. Jonas MM. Hepatitis C in children. *Hepatology Rev* 2004;1:32-8.
2. Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, i in. Natural history of HCV infection. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000;14:211-28.
3. Juszczyk J. Wirusowe zapalenie wątroby typu C. W: Juszczyk J, red. *Wirusowe zapalenia wątroby*. Wyd 1. Warszawa: PZWL;1999:219-312.
4. Zein CO, Zein NN. Advances in therapy for hepatitis C infection. *Microb Infect* 2002;4:1237-46.
5. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280-4.
6. Chang M-H. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000;14:341-50.
7. Służewski W, Cianciara J. Zalecenia Sekcji Pediatricznej Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych dotyczące standardów leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B i C u dzieci – Zakopane 3.04.2004 r. *Med Sci Monit* 2004;109 (Suppl 4):2-3.
8. Neuman U, Berg T, Bahra M, i in. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: A 10-year follow-up. *Transplantation* 2004;77:226-31.
9. Dumortier J, Scoazec J-Y, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004;40:669-74.
10. McCaughan GW, Zekry A. Pathogenesis of hepatitis C virus recurrence in the liver allograft. *Liver Transpl* 2002;8:S7-13.
11. Alberti A, Chemello L, Benegnu L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31:17-24.
12. Jara P, Resti M, Hierro L, i in. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clinical Infect Dis* 2003;36:275-80.
13. Jonas M. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S173-8.
14. Gonzalez-Peralta RP. Treatment of chronic hepatitis C in children. *Ped Transplant* 2004;8:639-643.
15. McDiarmid SV, Conrad A, Ament ME, i in. De novo hepatitis C in children after liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:311-18.
16. Pursnani KG, Sillin LF, Kaplan DS. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on secondary hypersplenism. *Am J Surg* 1997;173:169-73.
17. Alvarez OA, Lopera GA, Patel V, i in. Improvement of thrombocytopenia due to hypersplenism after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1996;91:134-7.
18. Adamek A, Adamek J, Juszczyk J. Częstość występowania niedokrwistości hemolitycznej w trakcie kombinowanego leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C interferonem a-2b i rybawiryną. *Pol Merk Lek* 2004;17:101,443-445.

**Adres autora:**

Joanna Pawłowska  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii I Immunologii IP-CZD  
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa  
tel/fax (22) 815 19 98  
e-mail: liver@czd.waw.pl