

*Joanna Pawłowska, Mikołaj Teisseyre, Irena Jankowska, Piotr Kaliciński<sup>1</sup>,  
Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat<sup>2</sup>, Przemysław Kluge<sup>3</sup>, Joanna Teisseyre<sup>1</sup>,  
Jerzy Socha, Marek Woynarowski*

## WSTĘPNE WYNIKI I OCENA POWIKŁAŃ LECZENIA ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV) U PACJENTÓW PO TRANSPLANTACJI WĄTROBY

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii  
Kierownik Kliniki: Jerzy Socha

<sup>1</sup>Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów  
Kierownik Kliniki: Piotr Kaliciński

<sup>2</sup>Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej  
Kierownik Zakładu: Danuta Dzierżanowska

<sup>1</sup>Zakład Patologii  
Kierownik Zakładu: Maciej Pronicki  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

*Nawrót zakażenia HCV po transplantacji wątroby jest niemal powszechny. Autorzy przedstawiają wyniki leczenia przeciwwirusowego (interferonem pegylowanym i rybawiryną) u 6 pacjentów. U czworga leczenie przerwano z uwagi na wystąpienie objawów ubocznych. U dwojga uzyskano normalizację biochemiczną parametrów oceniających czynność wątroby.*

*Słowa kluczowe: zapalenie wątroby typu C, transplantacja wątroby, interferon pegylowany*  
*Key words: hepatitis C, liver transplantation, pegylated interferon*

### WSTĘP

Marskość wątroby spowodowana zakażeniem HCV jest najczęstszym wskazaniem do transplantacji wątroby u dorosłych pacjentów. Nawrót zakażenia HCV obserwuje się u blisko 90-100% pacjentów, u których przed transplantacją wątroby wykazano dodatni HCV-RNA. Jeszcze do niedawna uważano, że po transplantacji wątroby zakażenie HCV przebiega łagodnie, prowadząc do niewydolności wątroby dopiero po kilkunastu-kilkudziesięciu latach. Jednak obserwacje ostatnich lat, prowadzone na dorosłych biorcach wątroby, wykazują, że u 20% pacjentów następuje przyspieszony proces zapalenia wątroby prowadzący do jej

włóknienia, stłuszczenia i marskości już po 5 latach. Dlatego w ostatnich latach coraz większy nacisk kładzie się na leczenie pozwalające na obniżenie replikacji wirusa HCV (1, 2, 3).

Monoterapia interferonem lub rybawiryną okazała się nieskuteczna. Wyniki leczenia skojarzonego interferonem i rybawiryną u dorosłych pacjentów transplantologicznych są różne. Również ze zmienną częstością podawane jest występowanie objawów ubocznych takiego leczenia.

Z uwagi na bezspornie wyższą skuteczność leczenia skojarzonego z zastosowaniem interferonu pegylowanego i rybawiryny u chorych dorosłych, leczenie takie proponowane jest również u dzieci. W dostępnej literaturze nie ma prac donoszących o wynikach leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem interferonu pegylowanego u pacjentów pediatrycznych po transplantacji wątroby

Celem pracy była wstępna ocena wyników leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C po transplantacji oraz ocena częstości występowania objawów ubocznych tego leczenia.

## MATERIAŁ I METODY

Do leczenia zakwalifikowano 6 pacjentów, pięciu chłopców i jedną dziewczynkę, pięciu po transplantacji wątroby i jednego po przeszczepie kombinowanym wątroby i nerki (tab. I). Pacjenci byli w wieku od 14 do 21 lat. Wyjściową przyczyną uszkodzenia wątroby były: atrezja dróg żółciowych z nadkażeniem HCV (u 1 pacjenta), niedobór alfa-1-antytrypsyny z nadkażeniem HCV (u 1), marskość kryptogenna (u 1), oraz przewlekłe zakażenie HBV i HCV (u 3 pacjentów). Leczenie rozpoczęto u 4 pacjentów w okresie od 2 do 6 lat po transplantacji, a u dwojga pacjentów w okresie 3 miesięcy po retransplantacji. W czasie kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego w immunosupresji stosowano: cyklosporynę u jednego, takrolimus u czterech oraz takrolimus i mykofenolan mofetilu u jednego pacjenta.

Wskazaniem do leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną było stwierdzenie wysokiej wirēmii, HCV RNA > 1 200 000 kopii/ml (Amplicor HCV Monitor Test, Roche), podwyższonej aktywności aminotransferaz (>1,5 x N) oraz histologicznie potwierdzonego w kolejnych biopsjach (minimum dwie biopsje) nasilenia się procesu zapalnego i/lub włóknienia bez wykładników ostrego odrzucania. U wszystkich pacjentów stwierdzono genotyp 1 (u 4 – genotyp 1a, u 2 – genotyp 1b) WZW typu C (Versant HCV Genotype Assay, Bayer) (tab. II).

W trakcie leczenia przeciwwirusowego kontynuowano immunosupresję na dotychczasowym poziomie. W przypadku wystąpienia epizodu ostrego odrzucania pacjenci otrzymywali leczenie pulsami sterydowymi, a w razie braku poprawy zmieniane były dawki dotychczasowych leków immunosupresyjnych lub schemat leczenia.

Stosowano standardowe dawki rybawiryny i peginterferonu (w przeliczeniu na masę ciała) rozpoczynając leczenie od połowy dawki należytnej. Leczenie monitorowano wykonując badania biochemiczne w okresie co 7 dni. Dawki leków zredukowano lub odstawiano zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami w przypadku wystąpienia objawów ubocznych leczenia.

U trojga pacjentów z przebyłym zakażeniem HBV stosowano profilaktykę reinfekcji (lamiwudynę i przetoczenia swoistej immunoglobuliny anti-HBs) utrzymując poziom przeciwciał anti-HBs powyżej 300 mIU/ml. U żadnego pacjenta nie obserwowano nawrotu zakażenia HBV.

Tabela I.  
 Charakterystyka leczonych pacjentów  
 Characteristics of patients on antiviral therapy

Pacjent	Plac	Wiek	Przebieg mankroczewia wątroby	Traktowanie rozpoznaczone	Powikłania	Czas obserwacji leczenia	Diagnoza obserwacji
1	M	44	L.Tx - nieobcy ciężki BcL.Tx - powikłania zobliwienie, HCV	Takrolimus	Cholestaza, niewydolność nerek	pegIFN - po pierwszej dawce Ri barityna - po tygodniu	Atakami e - rok po leczeniu fibrozy wątroby i nerwek dozna
2	M	49	L.Tx - nieobcy HBV, HCV BcL.Tx - powikłania zobliwienie, HCV BcRcL.Tx - powikłania zobliwienie, HCV	Takrolimus	Niedokrwistość, leucopenia, nieupłytkowosc, objawy wtórnej ciężkości	pegIFN - po trzeciej dawce Ri barityna - po 2 tygodniach	Atakami e po trzeciej trawnej dawce fibrozy wątroby dozna
3	M	21	L.Tx - nieobcy HBV, HCV BcL.Tx - HUS	Takrolimus Etylofenolam acetofenol	Niedokrwistość, odrostka, hipertansja, krwawienia, obrzęki stawów	pegIFN - w 3 dniach Ri barityna - w 7 dniach	Krótki okres obserwacji. Utrzymuje się obserwacja.
4		45	L.Tx - ciężki dośr. zobliwienie	Cyklosporyna	Trójciężkość objawy ostrego odrostka i leucopenie połmiedzi sterylizowany i zainfekowany usprężeni	pegIFN - w 4 dniach Ri barityna - w 2 tygodniach	Atakami e - rok po leczeniu w badaniu hist- opat. ciężej zapalenia i wzrostku
5	M	48	L.Tx - nieobcy kryptogama	Takrolimus			Normalizacja aktywności enzymów ciężkości
6	M	49	L.Tx - nieobcy HBV, HCV	Takrolimus			Normalizacja aktywności enzymów ciężej HCV RNA (-)

Tabela II. Genotyp HCV i poziomy wirerii u leczonych pacjentów  
 Table II. HVC genotype and level of viremia in treated patients

Pacjent	Genotyp HCV	Wiremia kopii/ml		
		Przed leczeniem	W trakcie leczenia	Po zakończeniu leczenia
1	1a	>2 280 080		
2	1a	>2 280 080	128 151	>2 200 000
3	1b	>2 280 080	nie wykryto	2 436
4	1b	1 122 984	nie wykryto	1 428 327
5	1a	1 245 362		
6	1a	>2 280 080	nie wykryto	nie wykryto

## WYNIKI

U 4 pacjentów przerwano leczenie przeciwwirusowe z uwagi na wystąpienie objawów ubocznych.

*Pacjent 1.* Czternastoletni chłopiec po transplantacji (niedobór alfa-1-antytrypsyny, zakażenie HCV) i retransplantacji wątroby (powikłania żółciowe, zakażenie HCV). Po zastosowaniu peginterferonu i rybawiryny w pierwszym tygodniu zaczęły narastać objawy cholestazy oraz wystąpiła niewydolność nerek. W biopsji wątroby stwierdzono obrzęk i wakuolizację cytoplazmy hepatocytów, cholestazę oraz nacieki limfoidalne w podścielisku przestrzeni wrotnych i w głębi zrazików. W biopsji nerki obecne były nieswoiste zmiany cewkowo-mięsiste. Przerwano leczenie przeciwwirusowe. Aktualnie funkcja wątroby i nerek dobra.

*Pacjent 2.* Dziewiętnastoletni chłopiec po transplantacji wątroby (zakażenie HBV, HCV, stan po leczeniu nerczycy lipidowej) i retransplantacji (powikłania żółciowe, zakażenie HCV). Od 5 doby po retransplantacji stwierdzono narastanie żółtaczkę, a w biopsji wątroby cechy martwicy kwasochłonnej hepatocytów oraz limfocytarne nacieki zapalne. Rozpoznano ostre wirusowe zapalenie typu C w przeszczepionej wątrobie. Rozpoczęto leczenie interferonem pegylovanym oraz rybawiryną. Z uwagi na wystąpienie niedokrwistości, leukopenii, małopłytkowości oraz objawów wstrząsu septycznego leczenie przerwano. Dalszy przebieg pooperacyjny był powikłany przeciekiem żółci z koniecznością wykonania rezespolenia żółciowego, a następnie przezskórnego drenażu dróg żółciowych. Pacjent został zakwalifikowany do reretransplantacji. Obecnie 6 miesięcy po trzecim przeszczepieniu funkcja wątroby dobra.

*Pacjent 3.* Dwudziestoletni chory po transplantacji wątroby (zakażenie HBV, HCV) i transplantacji nerki (zespół hemolityczno-mocznicowy HUS). W kontrolnych biopsjach wątroby stwierdzono duży stopień włóknienia narządu z towarzyszącym obrazem przewlekłego zapalenia. W trzecim miesiącu leczenia wystąpiła niedokrwistość wymagająca modyfikacji dawki rybawiryny i włączenia erytropoetyny. W 7 miesiącu odstawiono rybawirynę. W ósmym miesiącu leczenia wystąpiły objawy cholestazy, hiperamonemii, kwasicy oraz zaburzenia świadomości, a w badaniu EEG cechy obrzęku mózgu. Zdecydowano o wykonaniu ciągłej żyłno-żyłnej hemofiltracji. Włączono do leczenia mannitol i dexaven. Uzyskano poprawę stanu ogólnego, normalizację stężenia amoniaku, pojawiły się natomiast

zaburzenia gospodarki węglowodanowej wymagające leczenia insuliną. Obecnie krótki czas obserwacji. Utrzymują się nadal cechy cholestazy.

*Pacjent 4.* Piętnastoletnia chora, u której w 10 roku życia wykonano transplantację wątroby z powodu żółciowej marskości wątroby na tle atrezji dróg żółciowych. Z uwagi na utrzymujące się cechy przewlekłego WZW typu C zastosowano przez okres 9 miesięcy leczenie rybawiryną, nie uzyskując eliminacji HCV RNA. W kontrolnych biopsjach wątroby stwierdzono obraz przewlekłego zapalenia od małej do średniej aktywności. Ze względu na narastanie aktywności procesu zapalnego i stopnia włóknienia zdecydowano się na kwalifikację pacjentki do leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną. Z uwagi na ciężką niedokrwistość, w drugim miesiącu leczenia, początkowo zredukowano, a następnie odstawiono rybawirynę i zastosowano erytropoetynę. Po czterech miesiącach doszło do gwałtownego narastania aktywności aminotransferaz, badaniem biopsyjnym potwierdzono proces ostrego odrzucania. Zastosowano leczenie pulsami sterydowymi oraz wobec braku normalizacji prób wątrobowych dołączono do leczenia mykofenolan mofetilu. Mimo odstawienia interferonu pegylowanego jeszcze dwukrotnie pacjentka wymagała leczenia pulsami sterydowymi z powodu utrzymujących się cech ostrego odrzucania. Zmieniono cyklosporynę na takrolimus, a następnie z uwagi na pogorszenie się funkcji nerek na sirolimus. W kontrolnej biopsji wątroby utrzymuje się zapalenie o dużej aktywności i zaawansowane włóknienie (G3 S3 w skali 0-4 wg Batts'a i Luwiga).

*Pacjent 5.* Osiemnastoletni pacjent po transplantacji wątroby z powodu marskości kryptogennej. Zakwalifikowany do leczenia przeciwwirusowego z powodu przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby i włóknienia o średnim nasileniu. Aktualnie w trakcie leczenia (9 miesiąc). Parametry funkcji wątroby uległy normalizacji.

*Pacjent 6.* Osiemnastoletni pacjent po transplantacji wątroby (zakażenie HBV, HCV, stan po leczeniu białaczki limfoblastycznej). Zakwalifikowany do leczenia z powodu wysokich aktywności aminotransferaz i potwierdzonej biopsyjnie obecności nacieków zapalnych i miernego stopnia włóknienia. Aktualnie zakończył leczenie. Próby wątrobowe są prawidłowe, HCV RNA niewykrywalne.

## DYSKUSJA

Transplantacja wątroby pacjenta zakażonego wirusem zapalenia wątroby typu C niesie za sobą nieuchronne ryzyko nawrotu infekcji w przeszczepionym narządzie. Zapalenie i włóknienie stwierdza się odpowiednio u 75-80% i 10-21% leczonych pacjentów dorosłych w czasie 5 letnich obserwacji. Dodatkowo u 10% występuje włókniejące, cholestatyczne zapalenie wątroby doprowadzające do niewydolności i utraty przeszczepu (1, 2).

Obecnie, bezsprzecznie udowodniono wyższą śmiertelność po transplantacji wątroby u pacjentów dorosłych, HCV dodatnich (4, 5). Stąd też olbrzymia presja zarówno środowiska medycznego, pacjentów jak i ich rodzin na podejmowanie leczenia przeciwwirusowego.

Podawane przez poszczególnych autorów wyniki leczenia i częstość występowania objawów ubocznych różnią się znacząco (6, 7, 8, 9).

*Shakil* i wsp. (7) rozpoczęli terapię interferonem i rybawiryną u 38 pacjentów (średnia wieku 50 lat) w okresie od 6 do 62 miesięcy po przeszczepieniu wątroby (średnio 23 miesiące). U większości pacjentów immunosupresja oparta była na takrolimusicie (79%). Prednison otrzymywało 37%. U 16 pacjentów (42%) skojarzone leczenie przeciwwirusowe przerwano

z powodu efektów ubocznych. Dwóch pacjentów zmarło. Najczęstszymi objawami ubocznymi była anemia, zmiany skórne (łuszczyca), trombocytopenia, depresja. U dwojga pacjentów stwierdzono wystąpienie zawału serca (jeden zgon). Tylko u 7 pacjentów (18%) uzyskano poprawę biochemiczną, u 5 (13%) wirusologiczną, w tym tylko u 2 (5%) trwałą.

Jeszcze wyższą częstość występowania objawów ubocznych podaje *Menon* i wsp. (8). U 66% pacjentów po transplantacji wątroby zredukowano dawkę leków a u 50% leczenie przerwano.

*Dumortier* i wsp. (9) przedstawili wyniki leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną 20 dorosłych pacjentów po transplantacji wątroby z nawrotem zakażenia HCV (przewaga genotypu 1). Czterech pacjentów (20%) nie ukończyło leczenia. Najczęstszym powikłaniem leczenia była niedokrwistość (65%), leukopenia (25%), trombocytopenia (20%), ostre odrzucanie (25%), utrata masy ciała (10%) i zaburzenia psychiatryczne (10%). Sześciu pacjentów wymagało redukcji dawki interferonu, a 13 dawki rybawiryny. U pięciu pacjentów z powodu epizodu ostrego odrzucania zwiększono leczenie immunosupresyjne. U 75% pacjentów uzyskano normalizację parametrów biochemicznych, u 55% odpowiedź wirusologiczną, w tym u 45% trwałą. Mimo obserwowanych powikłań autorzy pozytywnie oceniają wyniki leczenia.

Doniesienia dotyczące leczenia pacjentów pediatrycznych są pojedyncze i nie dotyczą stosowania interferonu pegylowanego. *McDiarmid* i wsp. (10) leczyli interferonem i rybawiryną 12 dzieci. U czworga rozwinęła się w trakcie leczenia niewydolność wątroby z koniecznością wykonania retransplantacji wątroby (3 pacjentów zmarło). Dwoje pacjentów w trakcie leczenia miało epizod ostrego odrzucania. Tylko u dwojga pacjentów uzyskano poprawę parametrów biochemicznych.

Niestety nasze wyniki leczenia są również niezadowolające. U czterech z sześciu pacjentów leczenie było przerwane z powodu wystąpienia objawów ubocznych. U wszystkich były to ciężkie, zagrażające życiu objawy.

Jednym z najpoważniejszych, ubocznych, immunomodulacyjnych działań interferonu u pacjentów po transplantacji narządowej jest wystąpienie odrzucania komórkowego, które może przejść w fazę przewlekłą i zakończyć się utratą przeszczepu lub zgonem. Niektórzy autorzy z tego powodu zalecają częste wykonywanie biopsji wątroby w trakcie leczenia, nawet bez wyraźnego wzrostu parametrów biochemicznych.

## WNIOSKI

Z uwagi na niewielką skuteczność oraz możliwość wystąpienia powikłań, leczenie zakażenia HCV u pacjentów pediatrycznych po transplantacjach narządowych, powinno być rozpatrywane indywidualnie biorąc pod uwagę zarówno korzyści jak i następstwa takiego leczenia.

*J Pawłowska, M Teisseyre, I Jankowska, P Kaliciński, K Dzierżanowska-Fangrat,  
P Kluge, J Teisseyre, J Socha, M Woynarowski*

PRELIMINARY RESULTS AND COMPLICATIONS OF HCV TREATMENT  
AFTER LIVER TRANSPLANTATION

SUMMARY

The aim of study was to report the preliminary results and complications of HCV infection treatment after liver transplantation. Material: Six patients after liver transplantation (one after combine liver and kidney) had been qualified to treatment with pegylated interferon and ribavirin. Results: In four patients the therapy was discontinued due to severe side effects (anaemia, cholestasis, sepsis, acute rejection). In two patients the normalization of biochemical parameters of liver function was achieved after treatment. Conclusion: HCV treatment in solid organ recipients should be individualised.

PIŚMIENNICTWO:

1. Samuel D, Feray C. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutical issues. *J Viral Hepatitis* 2000;7:87-92.
2. Feray C, Caccamo L, Alexander GJM, i in. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:619-25.
3. Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:S38-42.
4. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, i in. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-96.
5. Neumann UP, 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.
6. Poynard T, McHutchison J, Manna M, i in. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-13.
7. Shakil AO, McGuire B, Crippin J, i in. A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepattis C. *Hepatology* 2002;36:1253-8.
8. Menon KVN, Poterucha JJ, El-Amin OM, i in. Treatment of Posttransplantation Recurrence of Hepatitis C with Interferon and ribavirin: Lessons on tolerability and efficacy. *Liver Transplantation* 2002;8:623-9.
9. Dumortier J, Scoazec J-Y, Chevallier P, i in. 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. McDiarmid SV, Conrad A, Ament ME, i in. De novo hepatitis C in children after liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:311-318.

Otrzymano: 11.07.2006 r.

**Adres autora:**

Dr hab. n. med. Joanna Pawłowska  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP-CZD  
07-730 Warszawa Al. Dzieci Polskich 20  
e-mail: j.pawlowska@czd.pl