

*Barbara Sobala-Szczygiel, Anna Boroń-Kaczmarska, Lucjan Kępa,
Barbara Oczko-Grzesik, Damian Piotrowski, Wojciech Stolarz*

ACUTE LIVER FAILURE DURING TREATMENT OF INTERFERON ALPHA 2A CHRONIC HEPATITIS B AND COINFECTION OF PARVOVIRUS B19

OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY W TRAKCIE LECZENIA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B INTERFERONEM PEGYLOWANYM ALFA 2A I ZAKAŻENIA PARWOWIRUSEM B19

Medical University of Silesia
Department and Clinical Ward of Infectious Diseases, Bytom
Śląski Uniwersytet Medyczny
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych, Bytom

ABSTRACT

Parvovirus B19 infection is associated with a broad spectrum of clinical manifestations among which some are well known but others remain controversial. The role of this infection as a cause of acute hepatitis or exacerbation of chronic liver disease requires discussion regarding its significance in a strategy of prevention and treatment of patients with chronic hepatitis. Clinical importance of this infection in patients with chronic hepatitis B treated with pegylated interferon alpha 2a is still unclear but exactly in this population significant complications during treatment may arise. Parvovirus B19 infection is not rare among persons with chronic hepatitis B, therefore searching for co-infection should be placed in standard diagnostic procedures especially in case of exacerbation of chronic hepatitis, pancytopenia or anaemia of unknown origin.

Pegylated interferon alpha 2a still remains a gold standard of therapy of patients with chronic hepatitis B according to European (EASL) and Polish guidelines.

We present a case of 35 years old woman treated with pegylated interferon alpha 2a who developed acute liver failure in 23rd week of chronic hepatitis B therapy. An exacerbation of hepatitis with encephalopathy and pancytopenia have been observed. Parvovirus B19 and HBV co-infection does not increase the frequency of liver function abnormalities in patients with chronic hepatitis B. Further investigations should be done to describe the natural course of co-infection with parvovirus B19 and HBV and to establish possible association between parvovirus B19 infection and chronic hepatitis B and also the influence of interferon alpha 2a on the infections course.

Key words: *parvovirus B 19, hepatitis B virus, coinfection, pegylated interferon alpha 2a, acute liver failure*

STRESZCZENIE

Zakażenie parwowirusem B19 powoduje szerokie spektrum objawów klinicznych, niektóre z nich są dobrze znane, inne budzą liczne kontrowersje. Rola infekcji parwowirusem B19 jako przyczyny ostrego zapalenia wątroby lub zaostrzenia przewlekłej choroby wątroby wymaga dyskusji z uwagi na znaczenie w strategii zapobiegania i leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem tego narządu. Znaczenie kliniczne zakażenia tym wirusem u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B podczas leczenia interferonem alfa-2a nie jest jasne a właśnie w tej populacji mogą wystąpić istotne powikłania w trakcie leczenia. Infekcja parwowirusem B19 nie jest rzadkością wśród chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby t B, dlatego poszukiwanie koinfekcji powinno być uwzględnione w standardowej diagnostyce szczególnie w przypadku zaostrzenia przewlekłego zapalenia wątroby, wystąpienia pancytopenii lub niedokrwistości o niewyjaśnionej przyczynie. Leczenie pegylowanym interferonem alfa-2a (PEG-IFN- α 2a) pozostaje złotym standardem leczenia pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B.

Przedstawiamy przypadek 35-letniej kobiety leczonej interferonem pegylowanym alfa 2a, u której rozwinęła się ostra niewydolność wątroby w 23 tygodniu terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B. U chorej obserwowano zaostrzenie zapalenia wątroby z encefalopatią i pancytopenią. Koinfekcja parwowirusem B19 i HBV nie zwiększa czę-

stości zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. Dalsze badania powinny ustalić naturalny przebieg infekcji parwowirusem B19 i HBV oraz ustalić związek między zakażeniem parwowirusem B19 i przewlekłym zapaleniem wątroby typu B oraz wpływu interferonu alfa-2a na przebieg tych infekcji.

Słowa kluczowe: *Parvovirus B 19, wirus zapalenia wątroby typu B, zakażenie, koinfekcja, interferon pegylowany alfa 2 a, niewydolność wątroby, leczenie.*

INTRODUCTION

Parvovirus B19 belongs to the Parvoviridae family being the smallest of currently known viruses. It contains a single stranded DNA genome and is the only member of this family which is infective for humans. Infections caused by parvovirus B19 are observed mainly among children in the form of infectious erythema (fifth disease). Illness in the form of arthritis and anaemia is also frequently described, rarely infection with this virus is associated with systemic lupus and rheumatoid arthritis. Individual cases of hepatitis during parvovirus B19 infections have been reported (1).

After penetration into the host, parvovirus B19 binds to glycosphingolipid globoside (Gb4) called antigen P. This antigen is found in large amount on the surface of erythrocyte progenitor cells (2,3). Presence of integrin alpha 5 beta 1 co-receptors and particle K80 which are essential for efficient virus invasion have been confirmed. Death of infected cells is a result of lysis or apoptosis (4-6). Significant role in these processes plays viral non-structural protein NS1. There are some opinions claiming that penetration of the virus into non-permissive cell results in synthesis NS1 protein only, but does not elicit production of complete virions. Nevertheless, this protein induces apoptosis of infected cell (7-9).

It is considered that humoral response plays the most important role in the restriction of parvovirus infection. Antibodies of class IgM appear in serum of infected patients after 10 days and subsequently class IgG is produced, which are targeted both against capsid proteins as well as against viral structural proteins VP1 (10). In addition, activated lymphocytes CD8 directed against parvovirus epitopes have been described (11). Individual reports about the role of lymphocytes CD4 and immunological response of these cells targeted against parvovirus B19 structural proteins VP1 and VP2 have been found (10-12).

In the case of hepatitis there is lack of unequivocal data to determine whether inflammation of this organ is caused by direct viral acting or by any immunological mechanism (12).

CASE PRESENTATION

A 35-years old woman, Caucasian race was admitted to Clinic of Infectious Diseases and Hepatology at 26/04/2013 due to grade 2 encephalopathy, jaundice, painful muscles and joints

WSTĘP

Zakażenie parwowirusem B19 występuje głównie w populacji dziecięcej w postaci rumienia zakaźnego (choroby piątej). Często opisywane są również zachorowania w postaci zapalenia stawów i niedokrwistości, rzadziej infekcja tym wirusem wiązana jest z toczniem układowym i reumatoidalnym zapaleniem stawów. Opisywane są pojedyncze przypadki zapalenia wątroby w przebiegu zakażenia parwowirusem B19 (1).

Po wnikięciu parwowirusa B19 do organizmu gospodarza patogen wiąże się z globozydem glikosfingolipidów (Gb4) zwanym antygenem P. Antygen ten występuje w znacznej ilości na powierzchni komórek progenitorowych erytrocytów (2,3). Potwierdzono obecność koreceptorów alfa 5 beta 1 integryn i cząsteczki K80 istotnych dla skutecznej inwazji wirusowej. Śmierć zakażonych komórek następuje w wyniku lizy lub apoptozy (4-6). Istotną rolę w tych procesach odgrywa wirusowe białko niestrukturalne NS1. Są wyrażane opinie, że wnikięcie wirusa do komórki niepermeabilnej dla parwowirusa skutkuje jedynie syntezą białka NS1, a nie syntezą pełnych wirionów. Niemniej właśnie to białko indukuje apoptozę zakażonej komórki (7-9).

Uważa się, że odpowiedź humoralna odgrywa najistotniejszą rolę w ograniczeniu infekcji wirusem. Przeciwciała w klasie IgM pojawiają się w surowicy chorych już po 10 dniach, a następnie tworzą się w klasie IgG, skierowane zarówno przeciwko białkom kapsydu, jak i białkom strukturalnym wirusa VP1 (10). Opisano również aktywowane limfocyty CD8 skierowane przeciwko epitopom parwowirusa B19 (11). Pojedyncze doniesienia dotyczą roli limfocytów CD4 i odpowiedzi tych komórek skierowanej przeciwko białkom strukturalnym VP 1 i VP2 parwowirusa B19 (10-12).

Nie ma obecnie jednoznacznych przesłanek określających, czy w zapaleniu wątroby stan zapalny narządu spowodowany jest bezpośrednim działaniem wirusa, czy też mechanizmem immunologicznym (12).

OPIS PRZYPADKU

Kobieta 35-letnia rasy kaukaskiej została przyjęta do Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii w dniu 26.04.2013 roku z powodu encefalopatii drugiego stopnia, zażółcenia powłok skórnych, dolegliwości bólowych

and elevation of aminotransferase activity, which appeared during therapy of chronic hepatitis B with pegylated interferon alpha 2a. Interferon therapy in a dose of 180 µg per week was commenced 23 weeks before that day. During all this time patient did not report any complaints neither significant biochemical abnormalities have been noticed with the exception of decrease of lymphocyte count from 6.5×10^3 to $3.9 \times 10^3/\mu\text{L}$. Liver histology assessed before treatment initiation revealed mild inflammatory activity (grade 2) and mild fibrosis (grade 2 according to METAVIR scale). No signs of autoimmune hepatitis or noticeable fatty liver and other chronic liver disease have been observed. In 12th week of therapy with pegylated interferon alpha 2a a significant decrease of viral replication took place (from 17834 IU/ml at day 0 to 243 IU/ml at week 12th).

stawowo-mięśniowych i wzrostu aktywności aminotransferaz w trakcie leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B interferonem pegylowanym alfa 2a. Leczenie interferonem prowadzone było od 23 tygodni w dawce 180µg na tydzień. Przez cały okres leczenia chora nie zgłaszała dolegliwości, nie obserwowano istotnych nieprawidłowości w badaniach biochemicznych z wyjątkiem spadku leukocytów z $6,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ do $3,9 \times 10^3/\mu\text{l}$. Obraz morfologiczny wątroby oceniony przed rozpoczęciem leczenia wskazywał na aktywność zapalną ocenianą na 2 punkty oraz zasięg włóknienia w zakresie 2 punktów w skali Metavir. Nie stwierdzono u chorej cech autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz istotnego stłuszczenia. W 12. tygodniu leczenia interferonem pegylowanym alfa 2a obserwowano wyraźny spadek replikacji HBV (z 17834 IU/ml w chwili rozpoczęcia leczenia do 243 IU/ml w 12. tygodniu).

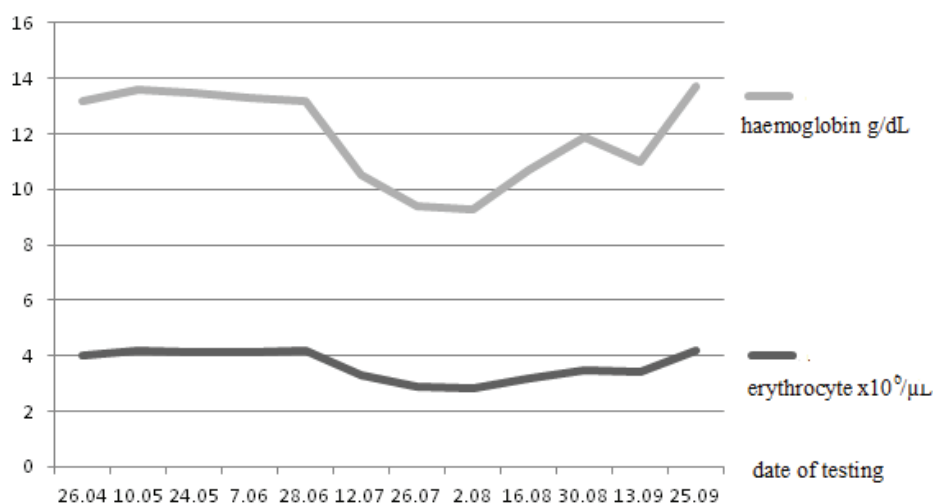


Fig. 1 Erythrocyte level decrease expressed in $\times 10^6/\mu\text{L}$ over time and Haemoglobin level decrease expressed in g/dL over time
Ryc.1. Spadek wartości erytrocytów wyrażony w $\times 10^6$ w czasie

At the day of admission of the patient a marked jaundice, signs of encephalopathy in the form of disorientation, affect disturbances as well as cognitive function abnormalities (incorrect results of star imaging, labyrinth and clock tests) were observed. In a biochemical work-up a significant increase of activity of liver enzymes was reported: alanine aminotransferase (ALT) from 54 to 1340 U/L, asparagine aminotransferase (AST) from 35 to 980 U/L, gammaglutamyltranspeptidase (GGTP) from 85 to 603 U/L. An elevation of bilirubin concentration from normal value to 254 µmol/L was recorded. An infection with hepatitis virus A (HAV), E (HEV), C (HCV) including negative result for HCV-RNA, D (HDV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) and human immunodeficiency virus (HIV) was excluded. Results of immunological studies did not indicate any autoimmune process. A normal turnout of copper and iron was confirmed. In the presence of ambiguous clinical picture treatment with pegylated interferon alpha 2a was

W dniu przyjęcia chorej do Oddziału stwierdzono zażółcenie powłok, cechy encefalopatii w postaci dezorientacji, zaburzenia afektu oraz zaburzenia funkcji poznawczych (nieprawidłowe wyniki testów odwzorowania gwiazdy, labiryntu i zegara). W badaniach biochemicznych odnotowano istotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaninowej (ALT) z 54 do 1340 IU/l, aminotransferazy asparaginianowej (AST) z 35 do 980 IU/l, gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) z 85 do 603 IU/l. Zarejestrowano również wzrost stężenia bilirubiny z wartości prawidłowych do 254 µmol/l. Wykluczono zakażenie wirusami zapalenia wątroby A (HAV), E (HEV), C (HCV) – w tym HCV-RNA – D (HDV) oraz cytomegalowirusem (CMV), wirusem EB (EBV) oraz ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Wyniki badań immunologicznych nie wskazywały na autoimmunologiczny proces zapalny. Wykazano prawidłową gospodarkę miedzią i żelazem. Wobec niejednoznacznego obrazu klinicznego zakończono

finished. During consecutive days in spite of intensive hepatoprotective therapy – incorporating into treatment rifaxymine, lactulose, ornithine preparations – further increase of encephalopathy (grade 3) and decrease of erythrocyte count from 4.1×10^6 to 2.3×10^6 , haemoglobin concentration from 13.8 g/dL to 9.3 g/dL (Fig. 1) and platelets count from 124×10^3 to 47×10^3 were observed (Fig. 2).

leczenie interferonem pegylowanym alfa 2a. W kolejnych dniach pomimo intensywnej terapii hepatoprotekcyjnej, włączenia preparatu ryfaksyminy, laktulozy, preparatów ornityny, obserwowano pogłębianie się encefalopatii (stopień 3), obniżanie się ilości erytrocytów z $4,1 \times 10^6/\mu\text{l}$ do $2,3 \times 10^6/\mu\text{l}$, hemoglobiny 13,8 g/dl do 9,3 g/dl (Ryc. 1) oraz spadek liczby płytek krwi z $124 \times 10^3/\mu\text{l}$ do $47 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Ryc. 2)

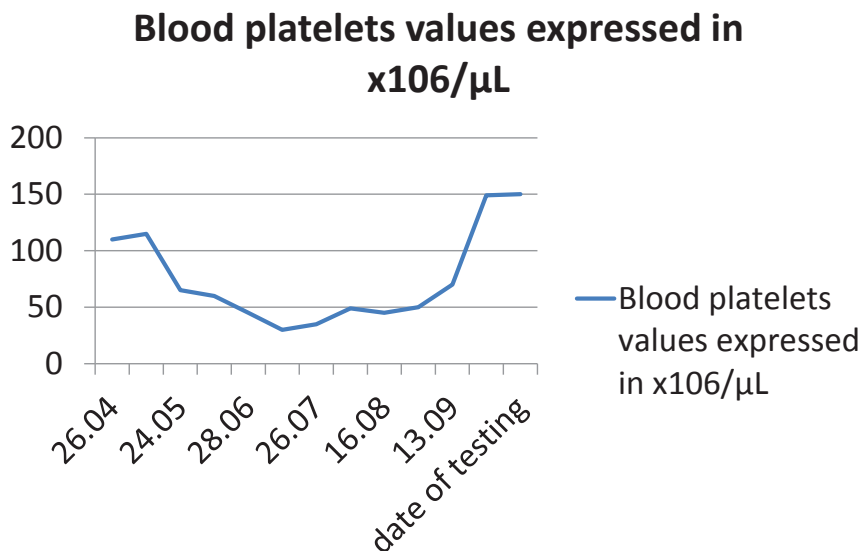


Fig. 2. Blood platelets count expressed in $\times 10^6/\mu\text{l}$ over time
Ryc. 2. Ilość płytek krwi wyrażone w $\times 10^3/\mu\text{l}$ w czasie

During consecutive days a garland-like rash appeared localized mainly on trunk and proximal parts of upper and lower extremities (Fig. 3).

In the presence of a clinical picture (skin lesions, arthritis, hematologic abnormalities) suggesting coinfection with parvovirus B19 serological work-up have been made, confirming a presence of class IgM antibodies against this virus as well as subsistence of genetic material of parvovirus B19 (PCR qualitative test) in serum of the patient. Simultaneously there have been observed a rise of HBV replication to 8653 IU/mL, further increase of ALT activity to 1967 U/L, AST activity to 987 U/L and bilirubin concentration to 325 $\mu\text{mol/L}$. A therapy with tenofovir dipivoxil 245mg QD was commenced in the face of lack of significant clinical and biochemical improvement despite of a vigorous treatment and escalation of HBV replication (to 597631 IU/mL) in June 2013. During three consecutive months regression of clinical symptoms, normalization of activity of liver enzymes (ALT 29U/L, AST 22U/L), blood morphology parameters and bilirubin was reported as well as decrease of HBV-DNA level to 70 IU/mL. At the same time seroconversion in the form of a presence of class IgG antibodies targeted against parvovirus B19 along with disappearance of viral genetic material in serum of the patient was confirmed.

W kolejnych dniach obserwowano wystąpienie girlandowatej wysypki głównie w obrębie tułowia oraz w części proksymalnej kończyn (Ryc. 3). Wobec obrazu klinicznego wskazującego na koinfekcję parwowirusem B19 wykonano badania serologiczne, potwierdzające obecność przeciwciał w klasie IgM przeciwko temu wirusowi oraz materiału genetycznego parwowirusa B19 (badanie jakościowe) w surowicy krwi chorej. Jednocześnie zaobserwowano wzrost replikacji HBV do 8653 IU/ml, zwiększenie aktywności ALT do 1967 IU/l, AST do 987 IU/l oraz stężenia bilirubiny do 325 $\mu\text{mol/l}$.

Wobec braku istotnej poprawy klinicznej i biochemicznej oraz wzrostu replikacji HBV (597631 IU/ml) w lipcu 2013 rozpoczęto leczenie tenofovirem dipivoxilu 245 mg w jednej dawce dobowej. W ciągu kolejnych 3 miesięcy stwierdzano remisję objawów, normalizację aktywności enzymów wątrobowych, morfologii krwi (ALT 29 U/l, AST 22 U/L), prawidłowe wartości bilirubiny oraz HBV DNA 70 IU/ml. Jednocześnie stwierdzono serokonwersję w postaci obecności przeciwciał w klasie IgG skierowanych przeciwko parwowirusowi B19.

DISCUSSION

Acute hepatitis associated with parvovirus B19 infection is rarely reported in literature. The exact mechanism, that is responsible for liver damage during this infection, has not been discovered yet. In connection with the case described above there are some questions arisen, but unfortunately we are not able to answer them. First and the most important inquiry – did treatment with pegylated interferon alpha 2a modify the course of parvovirus B19 infection or had HBV co-infection direct influence on unusually eventful course of infection? And last but not least – did tenofovir application could simultaneously restrict HBV and parvovirus B19 replication, significantly improving patient's state? In the opinion of the author all mentioned above issues would require further investigations.

REFERENCES

- Pickering L, Backer C, Kimberlin D, i in. The American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Parvovirus B19. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, USA, 2009: 491-494.
- Diaz F, Collazos J. Hepatitis dysfunction due to parvovirus B19 infection. *J Infect Chemother* 2000;6:63-64.
- Rauff B, Idrees M, Shah A, i in. Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Vir Journal* 2011;8:87-88.
- Poole B, Karenyi Y, Naides S. Parvovirus B19-induced apoptosis of hepatocytes. *J Virol* 2004;78:7775-7783.
- Poole B, Zhou J, Grote A, I in. Apoptosis of liver-derived cells induced by parvovirus B19 nonstructural protein. *J Virol* 2006;80:4114-4121.
- Krygier DS. Parvovirus B19 induced hepatic failure in an adult requiring liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15:4067-4069.
- Gonzalez JM, Lalastra CS, Gisomero F, I in. An exceptional cause of acute hepatitis in an adult: parvovirus B19. *J Gastroenterol and Hepatol* 2012;35:697-699.
- Hatakka A, Klein J, He R, i in.. Acute hepatitis as a manifestation of parvovirus B19 infection. *J Clin Microbiol* 2011;49:3422-3424.
- Sun J, Zang C, Jia Z. Association of parvovirus B19 infection with acute icteric hepatitis in adults. *Scan J Inf Diseases* 2011;43:547-549.
- Mogensen T, Jensen J, Hamilton-Dutoit S, i in.. Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection. *BMC Infectious Diseases* 2010;10:246.
- Krygier D, Steinbrecher U, Petric M. Parvovirus B19 induced hepatic failure in an adult requiring liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15:4067-4069.
- Toan N, Song L, Kremsner P. Co-infection of human parvovirus B19 in Vietnamese patients with chronic hepatitis B or hepatitis C infection. *J of Gastroent and Hepat* 2005;20:733-738.

Received: 7.05.2016

Accepted for publication: 21.06.2016

Otrzymano: 7.05.2016 r.

Zaakceptowano do publikacji: 21.06.2016 r.

Address for correspondence:**Adres do korespondencji:**

Barbara Sobala-Szczygieł

Department and Clinical Ward of Infectious Diseases

Medical University of Silesia

Bytom, Al. Legionów 49, Bytom

Tel. 32 2819242

E-mail: sobala.szczygiel@op.pl

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Ostre zapalenie wątroby związane z zakażeniem parwowirusem B19 jest rzadko opisywane w literaturze. Mechanizm, dzięki któremu zakażenie tym wirusem może prowadzić do uszkodzenia wątroby, nie został wyjaśniony. W związku z opisanym przypadkiem istnieje kilka pytań, na które nie możemy odpowiedzieć: Czy leczenie interferonem pegylowanym alfa 2a zmodyfikowało przebieg zakażenia parwowirusem B19, czy też koinfekcja HBV miała bezpośredni wpływ na niezwykle burzliwy przebieg zakażenia. Ponadto, czy zastosowanie tenofoviru mogło jednocześnie ograniczyć replikację HBV i parwowirusa B19, wpływając istotnie na stan kliniczny chorej.

Powyższe zagadnienia będą wymagały dalszych badań.