

Krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés sikeres kezelése ritka, reverzibilis mellékhatások kíséretében

ERŐSS Bálint Mihály, NEMESÁNSZKY Elemér

BEVEZETÉS – Azokban az esetekben, amikor hiányoznak a betegségre jellemző panaszok és tünetek, általában a kóros májfunkciókra utaló paraméterek irányítják a figyelmet a hepatitis C-vírus okozta krónikus májbetegségre. Ha a vírus szerológiai aktivitása is igazolható, mérlegelni kell a kombinált antivirális kezelést (pegilált interferon plusz ribavirin). Az antivirális kezelés során számos, általában reverzibilis mellékhatás, illetve szövődmény jelentkezhet.

ESETISMERTETÉS – A 62 éves nőbeteg májfunkciói évtizedek óta ingadozóan kóros értékeket mutattak. Kórelőzményében politraumatizáció miatt kapott transzfúziók szerepeltek, amelyek szövődményeként hepatitis C-vírus-fertőzés alakult ki. Pegilált interferon-alfa-2a plusz ribavirin terápiát kezdtünk. A kezelés negyedik hetében a virulencia igen jelentős csökkenése, a 12. héten pedig teljes vírusnegativitás igazolódott, miközben a kóros májfunkciók is normalizálódtak. Fokozatosan kialakult anaemia miatt a kezelés negyedik hónapjától csökkenteni kellett az addig optimálisan adagolt ribavirin dózisát. A kezelés 42. hetének végén súlyos dermatosis jelentkezett lázzal, izomgyengeséggel és rossz közérzettel (Sweet-szindróma), amely miatt az antivirális terápiát fel kellett függeszteni, és per os szteroidkezelésre került sor. Rövid külföldi tartózkodása során a beteget kollaptiform rosszulát fogta el, amit extrém magas (28,0 mmol/l) vércukorszint okozott. Átmeneti frakcionált inzulinkezelést, majd kombinált orális antidiabetikumokat kapott. Ezt követően a dermatosis tünetei gyorsan megszűntek, szénhidrátháztartása fokozatosan javult, és kis dózisu metformin szedése mellett egyensúlyba került, a májfunkciók nem haladták meg a normális értéktartományt. Az antivirális kezelés végén és hat hónappal később a HCV-RNS-PCR is negatívnak bizonyult, tehát a hepatitis C-vírus eradikációja sikerrel járt.

KÖVETKEZTETÉSEK – A pegilált interferon-alfa-2a plusz ribavirin kezelés hatására már három hónap alatt kimutathatlanná vált a vírusreplikáció, ami a kóros májparaméterek normalizálódásával együtt a kezelés kedvező eredményének legjobb prediktora. A beteg példamutató együttműködése hozzájárult a hepatitis C-vírus-fertőzés sikeres kezeléséhez és a ritka, reverzibilis mellékhatások elhárításához.

hepatitis C-vírus, peginterferon-alfa-2a, ribavirin, az antivirális kezelés mellékhatásai

SUCCESSFUL TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C INFECTION ACCOMPANIED BY RARE BUT REVERSIBLE ADVERSE EFFECTS

INTRODUCTION – In absence of signs and symptoms characteristic of chronic hepatic disease caused by hepatitis C viral infection, its diagnosis is generally suggested by abnormal liver function tests. If viral serological activity is confirmed, combined antiviral treatment (pegylated interferon plus ribavirin) has to be considered. Antiviral treatment is accompanied by several, usually reversible adverse effects.

CASE REPORT – The 62 year-old woman has had waveringly abnormal liver function results for decades. Her anamnesis included transfusions for polytraumatization that resulted in a hepatitis C virus infection. We started treatment with interferon alpha-2a plus ribavirin. At week 4 of therapy, a significant decrease in virulence and at week 12, viral negativity was confirmed, accompanied by a normalization of hepatic function markers. Because of a gradually developing anemia, beginning from month 4, the former optimal dose of ribavirin had to be reduced. At the end of week 42, severe dermatitis with fever, muscle weakness and malaise (Sweet-syndrome) developed, and antiviral therapy had to be discontinued and steroids had to be given. During a short travel abroad, the patient suffered a collaptiform episode caused by extremely high blood glucose (28.0 mmol/l). She received temporarily fractioned insulin and then combined oral antidiabetic treatment. Then, dermatosis symptoms rapidly resolved, glycemic status gradually improved, and could be controlled by low-dose metformin. Liver function tests were normal. At the end of antiretroviral treatment and 6 months later, HCV-RNA by PCR proved negative, meaning that hepatitis C virus has been eradicated successfully.

CONCLUSION – Treatment with pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin rendered viral replication undetectable at 3 months, which is – together with the normalization of abnormal liver function tests – the strongest predictor of a good outcome. The patient's exemplary good compliance contributed to successful treatment of hepatitis C and control of these rare but reversible adverse effects.

hepatitis C virus, peginterferon alpha-2a, ribavirin, adverse effects of antiviral therapy

dr. ERŐSS Bálint Mihály, dr. NEMESÁNSZKY Elemér (levelező szerző/correspondent):
Fővárosi Önkormányzat, Szent János Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Hepatológiai Ambulancia/
Szent János Hospital, 1st Department of Medicine, Outpatients Clinic of Hepatology;
H-1025 Budapest, Diós árok u. 1. E-mail: elemern@t-online.hu

Érkezett: 2009. április 27. Elfogadva: 2009. május 12.

Magyarországon a hepatitis C-vírus (HCV) -fertőzés prevalenciája alapján körülbelül 60 000-70 000 HCV-fertőzött (anti-HCV-pozitív egyén) lehet. Az esetek 95%-át hazánkban az antivirális kezelésre legrosszabbul reagáló, 1b genotípusú HCV okozza. A krónikus májbetegségekre (Hep-C) a lassú progresszió jellemző. Az évtizedekig fennálló krónikus hepatitis C következményeként májcirrhosis és szövődményei, illetve primer hepatocellularis carcinoma (HCC) alakulhat ki.

A Hep-C kombinált antivirális kezelése a Gasztroenterológiai és Infektológiai Szakmai Kollégium által elfogadott kezelési protokoll alapján két gyógyszer együttes alkalmazását jelenti: pegilált interferon heti egy alkalommal, subcutan és ribavirin naponta, per os, általában egy éven át. A terápia időszaka alatt a kontrollvizsgálatok havonta történnek. A kezelést és a gondozást a szakkollégiumok által kijelölt (OEP által finanszírozott) hepatológiai centrumok végzik.

A virulenciáról a HCV-RNS polimeráz láncreakcióval (PCR) meghatározott értéke ad információt. Magas víruszám (HVR) a 400-600 000 IU/ml-t meghaladó értéket tekintjük.

A kezelés gyakori mellékhatásai közül kiemelhetők az influenzaszerű panaszok, a fáradékonyság, az étvágytalanság, a testsúlycsökkenés, a depresszió, a hematológiai mellékhatások (anaemia, granulocytopenia), a pajzsmirigybetegségek és a lokális bőrreakciók (1, 2).

Az irodalmi adatok és a hazai tapasztalatok is azt bizonyítják, hogy a kezelés végén a betegek körülbelül 50%-ában a HCV szerológiai aktivitása már nem mutatható ki, és a terápia befejezését követő hatodik hónapban végzett HCV-RNS-PCR vizsgálat negativitása jelenti a tartós vírusválaszt (SVR), a HCV eradikálását, azaz a teljes gyógyulást.

Betegünk kórtörténetének ismertetésével azt szeretnénk hangsúlyozni, hogy a krónikus hepatitis C leghatékonyabb oki kezelése hazánkban is megvalósítható, és a beteggel kialakított szoros együttműködéssel – az esetenként halmozottan jelentkező mellékhatások ellenére is – jelentős sikert lehet elérni.

Esetismertetés

A 62 éves nőbeteg régóta észlelt, ingadozó mértékben kóros májfunkciók miatt került hepatológiai konzíliumra 2007 júliusában.

Kórtörténetében 1974-ben, súlyos autóbaleset következtében elszenvedett politraumatizáció szerepelt. Kulcsocsont-, borda-, felkarcsont-, szeméremcsont- és

csigolyatörések, haemothorax és léruptura, valamint agyzúzóadás szerepelt a diagnózisok között. Sokk és kóma miatt hetekig tartó intenzív kezelésre szorult. Több alkalommal kapott vért, illetve vérkészítményeket. Több mint egy évig tartó rehabilitációt követően kezdte újra aktív életét.

Balesete óta eltelt több mint három évtizedben számos alkalommal került sor laboratóriumi vizsgálatra, de a mérsékelten emelkedett, ingadozó numerikus értéket mutató májfunkciós paraméterek hátterében álló okot nem keresték. Kezelt hypertónián és diétát indokló 2-es típusú diabetesen kívül egyéb betegsége nem volt.

Statusából az egy ujjal nagyobb, tömöttebb tapintatú máj emelhető ki, amelynek hasi ultrahangvizsgálata során kisfokú hepatomegáliát és diffúz laesiót állapítottak meg. A fontosabb laboratóriumi vizsgálatok eredményei: GOT 111 U/l, GPT 201 U/l, GGT 53 U/l, ALP 210 U/l, vércukor 6,1 mmol/l, koleszterin 5,6 mmol/l, krioglobulin pozitív; az immunglobulinok szintje nem haladta meg a normálértékeket.

A részletes anamnézifelvétel, illetve a beteg kiváló kooperációja lehetővé tette, hogy a toxikus kórokokat, így az alkoholfogyasztást is biztonságosan zárhassuk. A klinikum, valamint a korábbi orvosi dokumentációk alapján autoimmun májbetegség vagy metabolikus szindróma lehetősége nem merült fel. A hepatotrop vírusmarkerek tesztelése során a HCV elleni antitest (anti-HCV) pozitivitása igazolódott, a hepatitis B-vírus-markerek negatívak voltak. A HCV szerológiai aktivitásának megítélése céljából víruszám-meghatározást kértünk: a HCV-RNS-PCR mennyiségi teszt eredménye 1 630 000 IU/ml volt, a vírus genotípusa pedig 1/b.

A betegnek részletes felvilágosítást adtunk az antivirális kezelés lehetőségéről, annak várható eredményéről, illetve mellékhatásairól. Határozott döntése hozzájárult ahhoz, hogy kezelését 2007 szeptemberében megkezdhetjük, hetente 180 µg pegilált interferon alfa-2a (Pegasys) subcutan és napi 1000 mg ribavirin (Copegus) per os alkalmazásával.

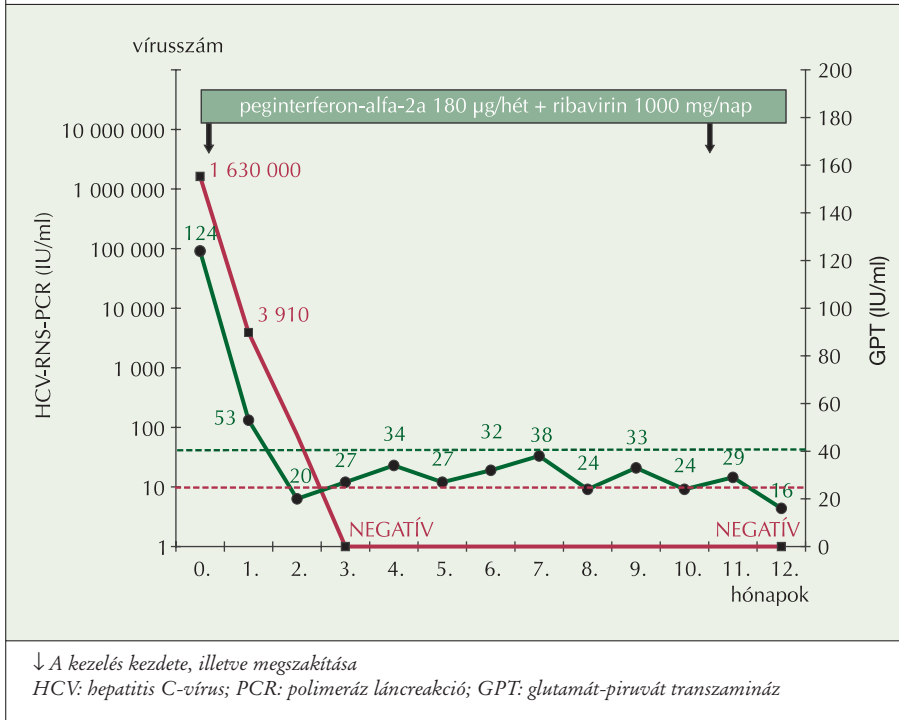
A kezelés során havonta került sor kontrollvizsgálatokra. Minden alkalommal széles körű laboratóriumi vizsgálatokat is végeztünk. Víruszám-meghatározás (HCV-RNS-PCR) a kezelés 4., 12. és 48. hetében, illetve a kezelés befejezése után hat hónappal történt.

Az 1. ábrán látható grafikon a kezelés során mért GPT-értékeket és a HCV-RNS-PCR vizsgálatokkal meghatározott víruszámokat mutatja. Jól látható,

**A korai
vírusválaszt
mutató betegek
antivirális
kezelését
48 hétig
folytatjuk.**

1. ÁBRA

A GPT-aktivitások és a vírus aktivitását jelző HCV-RNS-PCR mennyiségi vizsgálat paramétereinek alakulása a kombinált antivirális kezelés során



hogy már az első hónap végére igen jelentős vírusszámcsökkenés következett be, majd a harmadik hónap végén már nem lehetett vírust kimutatni (korai vírusválasz – early viral response: EVR), ezzel párhuzamosan a kóros májfunkciós értékek is gyorsan, illetve tartósan normalizálódtak.

A fokozatosan kialakuló anaemia miatt a kezelés negyedik hónapjának kezdetekor a ribavirin dózisát napi 1000 mg-ról 600 mg-ra kellett csökkentenünk. A he-

2. ÁBRA

A súlyos dermatosis jelei a beteg arcán. (A fénykép közléséhez a beteg hozzájárult)



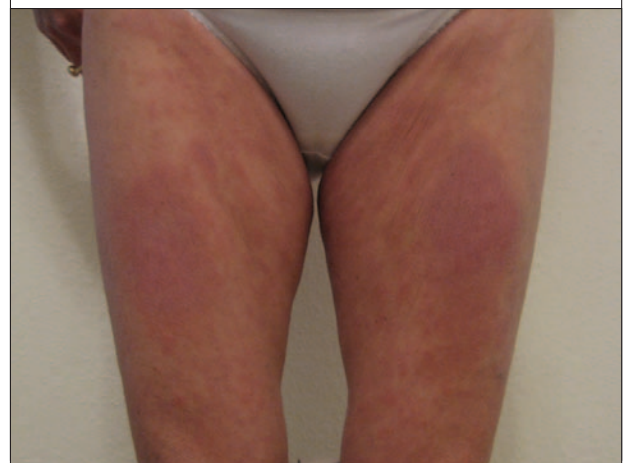
moglobinszint ekkor 97 g/l, a hematokritérték 0,3 volt. Betegünk a kombinált antivirális kezelés 42. hetéig – a fáradékonyságon kívül – nem említett panaszt. Ekkor azonban váratlanul jelentkezett hepatológiai szakambulanciánkon. Arcán szem körüli oedemával kísért, súlyos gyulladásra utaló jelek voltak láthatók. A dermatosis a beteg nyakán, mellkasán, illetve mindkét kezének és combjának feszítő oldalán is észlelhető volt. Arról számolt be, hogy néhány nappal korábban gyengeségre, izomfájdalomra, rossz közérzetre ébredt. Lázás periódust követően intenzív égő-viszkető érzést okozó bőrjelenséget vett észre, a leginkább érintett területekről fényképeket is készített (2., 3. ábra).

Az antivirális gyógyszerek (mind a peginterferon-alfa-2a, mind pedig a ribavirin) további alkalmazását azonnal megszüntettük. Bőrgyógyász szakorvos tanácsára per os 30 mg metylprednisonon (Medrol) adását kezdtük meg. A tünetek néhány napon belül fokozatosan enyhültek, a bőrjelenségek regrediáltak. A szteroidkezelést csök-

kenő dózisban (háromnaponta 4 mg-mal) javasoltuk. A beteg már javuló állapotban látogatta meg külföldön élő rokonait, ahol a fenti szövödmény jelentkezése után két héttel az utcán, sétálás közben, kollaptiform rosszullet fogta el. Ellátása során jelentősen emelkedett vércukorértéket (28,0 mmol/l) észleltek. Megjegyzendő, hogy a betegnek évek óta ismert, diétával kezelt 2-es típusú diabetes mellitusa volt. Az állapotromlás, illetve az akut rosszullet kiváltásában nyilvánvalóan szerepe volt a szteroidkezelésnek. Rövid ideig tartó fracionált inzulinkezelést követően a szénhidrátháztartás egyensúlyba került, majd kombinált orális antidiabetikus (sitagliptin és metformin) kezeléssel bocsátották

3. ÁBRA

Mindkét combon kifejezett dermatosis jelei



4. ÁBRA

A beteg portréképe az antivirális kezelést követően.
(Arcának bemutatásához a beteg hozzájárult)



el. Négy héttel később, szakambulanciánkon történt kontrollvizsgálatkor már csak metformin (2×850 mg) szedésére szorult, a korábban látott súlyos bőrreakciónak csak igen halvány nyomai látszódtak. Panaszt nem említett, jó közérzetről számolt be.

A kombinált antivirális kezelés megkezdését követő 12. hónapban készült laboratóriumi vizsgálatok során a normális értéktartományon belüli májparaméterek és a HCV szerológiai aktivitásának (HCV-RNS-PCR) negativitása igazolódott. A vírusmentesség a kezelés befejezése után hat hónappal is fennállt (tartós vírusválasz – sustain viral response: SVR). A beteg azóta is panaszmentes, és a tartós sikert jelentő antivirális kezelés, illetve a reverzibilisnek bizonyult szövődmények teljes szanálódása miatt egészségesnek érzi magát (4. ábra).

Megbeszélés

Bemutatott betegünk esetében a kombinált antivirális kezelést az alábbiak miatt tartottuk indokoltak:

- régóta ismert kóros májfunkciók,
- anti-HCV-pozitivitás,
- a HCV szerológiai aktivitása: HCV-RNS-PCR pozitivitás; jelentősen magas vírusszám (HVR): 1 630 000 IU/ml (Cobas TaqMan),
- Hep-C-re utaló hepatológiai státusz és klinikai jelek,
- a Hep-C progressziójának gátlása,
- a beteg jelentős motivációja a kezelést illetően.

A havonta rendszeresen végzett kontrollvizsgálatok célja és jelentősége a kezelés sikerességének megítélése és a mellékhatások mihamarabbi felismerése.

A kezelés eredményessége

A korai vírusszámcsökkenés, illetve a HCV-RNS-PCR mennyiségi teszt negativitása a kezelés eredményesség-

ének legfontosabb pozitív prediktív faktora. A 12. héten elért vírusmentességet korai vírusválasznak tekintjük. Betegünk esetében már a heti 180 µg, subcutan adott peginterferon-alfa-2a és a 1000 mg/nap per os ribavirin három hónapig tartó adására megszűnt a vírus replikációja a szérumban. A jelenleg érvényben lévő protokoll alapján a korai vírusválaszt mutató betegek antivirális kezelését 48 hétig folytatjuk. Legfőbb cél a tartós vírusválasz elérése. Definíciója: a kezelés befejezése után hat hónappal sem mutatható ki a vírus szerológiai aktivitása (1, 2).

A Hep-C progresszióját tehát sikerült megállítani, ezáltal a cirrhosis, illetve a májrák kialakulásának veszélye is megszűnt. Ilyen esetekben a recidíva lehetősége igen csekély. Kiemelendő, hogy betegünk példamutató kooperációja (a váratlan és súlyos mellékhatások időszakában is) nagymértékben hozzájárult a kezelés sikeréhez.

Mellékhatások és szövődmények

Betegünk kezelésének három hónapja során jelentősen csökkent a hemoglobinszint és a hematokritérték. A ribavirin dózisának csökkentése után az anaemia fokozatosan javult, a hemoglobinszint 97 g/l-ről emelkedett, és 110 g/l szinten stabilizálódott. Az anaemia az antivirális kezelést követően teljesen rendeződött.

A kezelés 42. hetében váratlanul kialakult, súlyos klinikai tünetekkel és kiterjedt bőrjelenségekkel kísért szövődmény kiváltó okát nem lehet pontosan megítélni. A beteg anamnézisében allergiára utaló adat nem szerepelt. A 11. hónapja alkalmazott antivirális kezeléssel kívül újabb gyógyszert nem kapott, toxikus hatás nem érte. Bőrgyógyász szakorvos az általunk iránydiagnóziként megjelölt Stevens–Johnson-szindróma helyett Sweet-szindróma lehetőségét vetette fel a klinikai jelek, illetve a lázas periódus során kialakult, égető-viszkető érzést okozó gravis dermatosis kialakulásának magyarázatáért.

A Sweet-szindróma lehet idiopathiás, társulhat malignitáshoz és gyógyszer is indukálhatja. Igen ritkán fordul elő, a patomechanizmus részletei nem ismertek (a különböző citokinek felszabadulását több közlemény igazolta). Mind a klinikai kép, mind a kiváltásában szerepet játszó gyógyszerek spektruma széles (trimetoprim-szulfamethoxazol, granulocytakolónia-stimuláló faktor, bortezumib, celecoxib, clozapin, fogamzásgátlók) (3). Krónikus HCV-fertőzés kombinált antivirális kezelése (pegilált interferon és ribavirin) során jelentkező Sweet-szindrómáról eddig csupán egyetlen közlemény számolt be (4).

A Sweet-szindróma jellemzője, hogy rövid ideig tartó lázas periódus kíséretében a test különböző részein égő-viszkető, fájdalmas, erythematosus plakkok alakulnak ki. Szöveti mintavétel esetén igazolni lehet a

A szövőd-
mények
mindegyike
kezelhetőnek
és reverzibilis-
nek bizonyult.

masszív neutrofilinfiltrációt. A szindróma további tünetei lehetnek: arthralgia, fejfájás, myalgia és rossz közérzet. Jellemző, hogy szisztémás kortikoszteroidkezelésre a dermatosis tünetei gyorsan enyhülnek, majd teljesen megszűnnek (3).

Kétségtelen, hogy betegünk esetében a Sweet-szindróma több jellemzője megfigyelhető volt, de a bőrelváltozásokból szövettani mintavételt nem tartottunk indokoltak, tehát a neutrofilinfiltráció ténye nem nyert bizonyítást. Számunkra megnyugtató volt a szteroidra bekövetkező gyors regresszió.

Szteroid adásakor gyakran észlelhető a diabetes paramétereinek romlása, de betegünkönél kialakult, kollaptiform rosszulletet okozó, 28,0 mmol/l értékű vércukorszint-emelkedés ritka szövödménynek számít. A szén-

hidrát-anyagcsere frakcionált inzulin, majd per os antidiabetikumok adására fokozatosan normalizálódott.

Bemutatott esetünk fontosabb tanulságait összefoglalva megállapítható, hogy az 1974-ben transzfúziót és vérkészítményeket kapott beteg kóros májfunkcióinak hátterére már korábban figyelmet lehetett volna fordítani. A hepatológiai szakambulancián folytatott, kombinált antivirális kezelés hatására betegünk vírusmentessé vált, meggyógyult. A siker örömét ugyan mellékhatások, váratlan szövödmények árnyékolták be, de ezek mindegyike kezelhetőnek és reverzibilisnek bizonyult. A kezelés befejezését követően egy évvel a beteg panaszmentes, nincs kóros májfunkcióra utaló vizsgálati lelete.

IRODALOM

1. Pár A, Tornai I, Szalay F, Nemesánszky E és a Vírushepatitis-munkacsoport centrumai. A krónikus B- és C-vírus-hepatitis antivirális kezelésének hazai tapasztalata (1998–2004). *Orvosi Hetilap* 2007;148:819-26.
2. Nemesánszky E. A vírushepatitis kezelésének szempontjai a legújabb protokoll alapján. *LAM* 2008;18:513-4.
3. Cohen PR. Sweet's syndrome: a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;26:2-34.
4. Gheorghe L, Cotruta B, Trifu V, Cotruta C, Becheanu G, Gheorghe C. Drug-induced Sweet's syndrome secondary to hepatitis C antiviral therapy. *Int J Dermatol* 2008;47:957-9.



EGY PILLANTÁS

A malignus gyermekkori pancreastumorkok igen ritkák, közöttük is extrém ritkaság egy vascularis tumor, a malignus haemangiopericytoma; ennek mesenchymalis eredetű sejtjei szarvasagancsszerűen elágazódó vérűröket zárnak közre.

A három hónapos csecsemőnél szűrő jellegű hasi ultrahangvizsgálattal észleltek a pancreasrégióból kiinduló térfoglaló terimét, erről készült a mellékelt MR-felvétel. A műtét során a tumort in toto eltávolították; a szövettani vizsgálat malignus haemangiopericytomát igazolt. A gyermek öt hónapos sikeres adjuváns kemoterápiát kapott.

A malignus haemangiopericytoma prognózisa: a tízéves túlélés 80%.

Megjelent a *Magyar Radiológia* 2009. évi 1-2. számában, dr. Tordas Adél, dr. Palotai Andrea, dr. Kiss Imre, dr. Kis Éva közleményében. (Engedéllyel átvéve)

Szerkesztőségünk várja a hasonlóan színvonalas, érdekes orvosi képek beküldését.

