

*Jolanta Jasek, Irma Kacprzak-Bergman, Izabela Zaleska*

## PRZEBIEG LECZENIA REBETRONEM DZIECKA Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM WĄTROBY WYWOŁANYM HCV I Z CUKRZYCĄ TYPU I

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci  
Akademia Medyczna we Wrocławiu  
Kierownik: Irma Kacprzak-Bergman

*Opisano przebieg 12-miesięcznego leczenia interferonem z rybawiryną 10-letniego dziecka z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i cukrzycą typu I od 4 roku życia. Eliminacja HCV RNA nastąpiła w szóstym miesiącu terapii i utrzymywała się do 1,5 roku od zakończenia leczenia. Leczenie Rebetronem nie zachwiało gospodarką cukrową, natomiast obserwowano indukcję TPO, ATG oraz niedoczynność tarczycy.*

*Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, cukrzyca typu I, Rebetron*  
*Key words: chronic hepatitis C, type I diabetes mellitus, Rebetron*

### WSTĘP

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C należy do najczęstszych infekcji (170-200 mln zakażonych na świecie) (1). Zakażenia populacji dziecięcej w Polsce powodowane są głównie zakażeniami szpitalnymi (2,3). Pacjenci z cukrzycą typu I należą do grup wysokiego ryzyka. W dostępnym piśmiennictwie brakuje publikacji dotyczących pacjentów zakażonych HCV z ujawnioną wcześniej cukrzycą typu I i leczonych interferonami. Natomiast u pacjentów z cukrzycą typu II stwierdzono częstsze zakażenia HCV niż w innych grupach pacjentów (4, 5). Zakażenie HCV jest brane pod uwagę jako jeden z czynników powodujących rozwój oporności na insulinę (6), co w rezultacie doprowadza do rozwoju cukrzycy typu II.

Celem pracy była analiza wyników 12-miesięcznego leczenia Rebetronem zakażenia HCV u dziecka z cukrzycą typu I.

### OPIS PRZYPADKU

Pacjentką była 15-letnia dziewczynka XY, z rozpoznaną od 4 r.ż. cukrzycą typu I. Matka i babcia dziecka były leczone z powodu niedoczynności tarczycy. W 9 roku życia była dwa razy hospitalizowana z powodu kwasicy metabolicznej w przebiegu cukrzycy. Stwierdzono wówczas powiększenie wątroby do linii pępka, AspAT 380-450 IU/L, ALAT

220-270 IU/L i anty-HCV. Rok później wykryto u niej HCV RNA, wzrost AspAT do 750 IU/L, ALAT do 500 IU/L oraz ponownie rozchwianie gospodarki cukrowej. Została wówczas skierowana do naszej kliniki. Stwierdzono wówczas poziom aminotransferaz AspAT 400 IU/L, ALAT 290 IU/L oraz GGTP 27 IU/L. Wątroba była powiększona ok. 4 cm, w biopsji wątroby – HAI 4 (I-2, D-2).

Kurację Rebetroneem rozpoczęto pół roku później (Intron 3 mln 3 x w tyg. i.m. + rybawiryna 3 x 200 mg doustnie). Przy rozpoczęciu leczenia (hospitalizacja 2 tyg.) wątroba była wyczuwalna na ok. 3 cm pod łukiem żebrowym, śledziona na ok. 2 cm, AspAT 76 IU/L, ALAT 67 IU/L, GGTP 28 IU/L, fosf. alk. 207 IU/L, glikemia i poziom hormonów tarczycy prawidłowe, ANA (++) , AMA, ASMA, ATG, ujemne. Następnie obserwowano wzrost glikemii do około 300 mg%, gorączkę > 39°C, osłabienie, bóle głowy i zmniejszenie masy ciała o 1 kg w ciągu 6 tygodni. Kontrole prowadzone ambulatoryjnie co 6 tygodni wykazały obniżenie liczby leukocytów z 5900 do 4900, trombocytów z 348000 do 176000, erytrocytów z 3,87 do 3,4 mln, prawidłowe wartości aminotransferaz, GGTP, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, mocznika, kreatyniny i protrombiny. W wywiadzie pacjentka zgłaszała bóle głowy, stawowo-mięśniowe, brak apetytu, zwyczajki glikemii, senność, drażliwość, nerwowość, zaburzenia koncentracji, zaburzenia emocjonalne i stany depresyjne. W 24. tyg. leczenia wystąpiło zapalenie płuc leczone w klinice Roksytromycyną. Odstawiono wówczas Rebetrone na 7 dni. Pogłębiła się anemia (obniżenie wartości erytrocytów z 2,86 do 2,6 mln, Hb z 8,47 do 8,35 g%), nastąpił wzrost glikemii do 230 mg%, poziom aminotransferaz był prawidłowy. Po tygodniu stan pacjentki poprawił się. W szóstym miesiącu leczenia nastąpiło podwyższenie ALAT do 134 IU/L, AspAT do 123 IU/L wykazano wzrost ANA (+++) a ASMA, AMA, ATG i TPO były ujemne. Miesiąc później wykryto niedoczynność tarczycy, zastosowano substytucję Euthyroxem. Hepatosplenomegalia utrzymywała się (około 2-3 cm p.l.ż.), glikemia była prawidłowa. Uzyskano eliminację HCV (RNA ujemne). Pod koniec terapii wątroba i śledziona zmniejszyły się o około 1 cm. Gorączka w dniu podawania interferonu występowała rzadziej, ale nadal utrzymywały się dreszcze, bóle głowy i złe samopoczucie. Obserwowano wypadanie włosów i wyłysienie około 10 cm w okolicy ciemieniowej. Cukrzyca była stabilna. Leczenie zakończono po 12 miesiącach. Pojawiły się autooprzeciwciała ATG i TPO, poziomy TSH były prawidłowe, nadal podawano Euthyrox. W 6 miesięcy po zakończeniu leczenia TPO były nadal dodatnie, zaś ATG ujemne. Półtora roku po zakończonym leczeniu HCV RNA było nadal ujemne, aktywność aminotransferaz prawidłowa, cukrzyca stabilna, wątroba powiększona na około 1,5 cm pod łukiem żebrowym.

## OMÓWIENIE

Na ocenę skuteczności leczenia zapalenia wątroby typu C składa się eliminacja HCV i ustąpienie cech zapalenia wątroby. W przeprowadzonej przez *Kacprzak-Bergman* (7) analizie publikacji polskich, skuteczność monoterapii interferonem u dzieci wynosiła po zakończeniu leczenia 22,6%, po 6 mies. od zakończenia leczenia 18,29 %, a po 12 mies. od zakończenia leczenia 13,33%. W odniesieniu do terapii skojarzonej interferonu z rybawiryną brakuje publikacji polskich. Z analizy danych piśmiennictwa obcego (7) skuteczność terapii skojarzonej szacuje się po zakończeniu i po 6 miesiącach od zakończenia leczenia na około 60%, a po 12 miesiącach od zakończenia leczenia na około 59,7%. Stan

zdrowia naszej pacjentki jest dowodem skuteczności leczenia skojarzonego prowadzonego przez 12 miesięcy. Niestety genotyp wirusa nie został wówczas określony z powodów ekonomicznych, co nie pozwala na odniesienie się autorów do różnic w odpowiedzi na leczenie chorych zakażonych HCV genotypem 1 i 2. Eliminacja HCV RNA nastąpiła już po 6 miesiącach leczenia i była trwała. Normalizacja ALAT utrzymywała się od 9 miesiąca leczenia.

Autorzy opisujący leczenie zakażenia HCV interferonem zwracają uwagę na zaburzenia glikoregulacji, osłabienie sekrecji insuliny i nietolerancję glukozy (8,9). Nie dotyczy to jednak typu I cukrzycy, gdzie stosowana jest insulina egzogenna. Inni autorzy (10) wytworzenie oporności na insulinę wiążą z aktywnością zapalenia i zmianami włóknistymi w wątrobie. Wg *Konrada* i wsp. (11) leczenie interferonem tych pacjentów nie osłabia homeostazy glukozy, lecz sama obecność HCV wiąże się z pogorszeniem wrażliwości na insulinę i wzrostem jej oporności. U naszej pacjentki, mimo opisywanych zmian histopatologicznych, zaburzenia glikemii były przejściowe.

Znanym i dyskutowanym przy leczeniu interferonem jest problem indukcji reakcji immunologicznej i produkcji przeciwciał (12,13) również przy cukrzycy typu I, zawsze jednak dotyczył osób dorosłych. Rozwój cukrzycy typu I u chorych leczonych interferonem z rybawiryną w czasie od 3 do 8 i pół miesiąca po leczeniu wykazali *Chen* i wsp. (9), *Schories* i wsp. (14), *Di Cesare* i wsp. (15), *Uto* i wsp. (16). Większość pacjentów miała predyspozycje genetyczne do wystąpienia cukrzycy. Ciekawy jest fakt, że prawie wszyscy pacjenci wyeliminowali HCVRNA. *Piquer* i wsp. (17) natomiast uważają, że leczenie interferonem nie wpływa na pojawienie się przeciwciał przeciwko komórkom beta wysp trzustkowych, a jedynie wzbudza przejściowe pojawienie się przeciwciał przeciwtarczycowych. Wszystkie te doniesienia przemawiają za możliwością wzbudzania przez interferon procesów immunologicznych, co znajduje także potwierdzenie w opisie naszego przypadku. Opisaną przez nas pacjentkę można określić jako osobę predysponowaną do wystąpienia chorób tarczycy ze względu na wywiad rodzinny i predysponowaną do procesów autoimmunologicznych oraz na wcześniejszą (przed leczeniem interferonem) obecność ANA. Leczenie interferonem mogło uaktywnić proces autoimmunologiczny. Objawy uboczne przy leczeniu Rebetronem były u naszej pacjentki podobne jak u innych chorych z HCV leczonych Rebetronem (19,20).

#### PODSUMOWANIE

Zarówno cukrzyca typu I, jak i zakażenie HCV mogą indukować procesy autoimmunologiczne. Badanie autoprzeciwciał i hormonów tarczycy u pacjentów HCV(+) powinno być obowiązkowe przed rozpoczęciem leczenia jak i w czasie jego trwania.

*J Jasonek, I Kacprzak-Bergman, I Zaleska*

THE TREATMENT OF HCV INFECTION WITH INTERFERON ALPHA AND RIBAVIRIN  
IN A CHILD WITH DIABETES I TYPE

SUMMARY

HCV is a leading cause of chronic hepatitis in worldwide and diabetes is thought to be a risk factor of HCV infection. Interferon treatment may induce the autoimmune reactions. We report a case of 10 year old girl with diabetes since 4 th year of life and HCV infection since 9 year of life, treated with alpha-interferon and ribavirin for 12 months. Interferon was administered in doses of 3 MU 3 times a week, ribavirin 200 mg 3 times daily. Liver function (ALT, AST, GGT, prothrombin) and morphology was monitored every 6 weeks. Autoantibodies (ANA, ASMA, AMA, ATG, TPO) were tested before the treatment, after 6 and 12 months of the treatment. We have observed the adverse reactions typical for interferon and ribavirin treatment, such as: loss of appetite, muscle and joint pains, hair loss, emotional lability, concentration disturbance, irritability, somnolence and mental depression, which subsided after the end of the treatment. The transitional ALT, AST elevation in 6th month of the treatment was observed. During the therapy hypothyreosis was diagnosed in the 7th month, and thyroid autoantibodies (ATG and TPO) appeared in the 12<sup>th</sup> month. ANA antibodies were present before therapy and its titer increased after 6 month of treatment. During the therapy pneumonia, thrombocytopaenia and anaemia were observed in 6<sup>th</sup> month. Conclusions: diabetes is not contraindication to interferon and ribavirin treatment. Interferon treatment in the patients with genetic predisposition to thyroid gland diseases and in the patients with present autoantibodies ought to be applied with special caution.

PIŚMIENNICTWO

1. WHO press release.hepatitis C: 170 Milion Infected Wordwide and still no Vaccine. WHO/3, 1 May 1998.
2. Januszkiewicz D, Wysocki J, Nowak J. Zakażenie wirusem C zapalenia wątroby u dzieci z chorobą nowotworową – analiza częstości występowania i genotypu wirusa. *Hepatoł Pol* 1996; 3:89.
3. Woźniakowska-Gęsicka T, Zeman K, Kupś J, i in. Analiza częstości występowania HCV RNA i genotypów wirusa C (HCV) u dzieci chorych na przewlekłe zapalenie wątroby. *Hepatoł Pol* 1997;4:127.
4. Simo R, Hernandez C, Genesca J, i in. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19:998-1000.
5. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, i in. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-63.
6. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, i in. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance.
7. Kacprzak-Bergman I. Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C u dzieci. *Klin Pediatr* 2004;12:5074-5078.
8. Paraschiv C, Graur M, Butnariu G, i in. The pathological mechanisms of glycoregulation disturbances in chronic hepatitis B and C. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2002;107:294-7.
9. Chen L, Chou Y, Tsai S, i in. Hepatitis C virus infection-related Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005;22:340-3.

10. Maeno T, Okumura A, Ishikawa T, i in. Mechanisms of increased insulin resistance in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1358-63.
11. Konrad T, Vicini P, Zeuzem S, i in. Interferon-alpha improves glucose tolerance in diabetic and non-diabetic patients with HCV-induced liver disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107:343-9.
12. Gregorio G, Pensati P, Iorio R, i in. Autoantibody prevalence in children with liver disease due to chronic hepatitis C virus ( HC ) infection. *Clin Exp Immunol* 1998;112:471-476.
13. Muratori P, Muratori L, Verucchi G i in. Non Organ- Specific Autoantibodies in Children with Chronic Hepatitis C: Clinical Significance and Impact on Interferon Treatment. *CID* 2003;37: 1320-1326.
14. Schories M, Peters T, Rasenack J, Reincke M, i in. Autoantibodies against islet cell antigens and type 1 diabetes after treatment with interferon-alpha. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:1120-4.
15. di Cesare E, Previti M, Russo F, i in. Interferon-alpha therapy may induce insulin autoantibody development in patients with chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1672-7.
16. Uto H, Matsuoka H, Murata M, i in. A case of chronic hepatitis C developing insulin-dependent diabetes mellitus associated with various autoantibodies during interferon therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;49:101-6.
17. Piquer S, Hernandez C, Enriquez J, Ross A, i in. Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. *J Lab Clin Med* 200;137:38-42.
18. Czerwionka-Szaflarska M, Chrobot A, Szafarska-Szczepanik A. Studies of the effectiveness of interferon alfa treatment for chronic hepatitis C in children. *Med Sci Monit* 2000; 6: 964-970.
19. Iorio R, Pensati P, Botta S, i in. Side effects of alfa-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 984-990.
20. Zhang H, Yang X, Zhu S, i in. Side effects after treatment with a-interferon in children with chronic viral hepatitis. *Zonghua Shi Yan Ha Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2000; 14:376-378.

Otrzymano: 7.11.2005 r.

**Adres autora:**

Dr n. med. Jolanta Jasonek  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci  
Akademia Medyczna  
ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław