

SUDBINA BOLESNIKA SA KASNO OTKRIVENOM HEPATITIS C INFEKCIJOM - PRIKAZ BOLESNIKA

Velimir Kostić¹, Aleksandar Petrović², Jelena Radović³, Jovana Kostić³, Stevan Vujić³,
Branislav Jovanović¹ i Lidija Popović¹

Hronični virusni hepatitis C predstavlja podmuklu bolest koja se često otkriva u vreme prisutnih promena, tipa ciroze jetre ili hepatocelularnog karcinoma. Kod ovih bolesnika praktično ne može biti učinjen značajan terapijski pomak, izuzev realizovanja transplantacije jetre. Međutim, zbog nedovoljno razvijenog donatorstva organa, ovakva intervencija, kao poslednji spasonosni zahvat, često se ne realizuje.

U radu su prikazana tri bolesnika (od 121-og lečenog bolesnika) praćena tokom dvogodišnjeg perioda. Bolesnici su prvi put registrovani kada je njihova bolest imala težak stepen: insuficijenciju jetre sa znacima dekompenzacije. Antivirusna terapija (pegilovanim interferonom i ribavirinom) kod ovakvih bolesnika nema primenu, te je samo sprovedena korektivna terapija. Kod dva bolesnika je patohistološkom obradom dokazno prisustvo hepatocelularnog karcinoma, dok je kod jedne bolesnice smrtni ishod nastao usled teške dekompenzacije jetre, pojave hepatopulmonalnog i hepatorealnog sindroma i razvoja kardiopulmonalne slabosti. Smrtni ishod je kod bolesnika nastupio u periodu od dva do 14 meseci od momenta prvog susreta. Jedna od prikazanih bolesnica bila je na listi za transplantaciju jetre, međutim, operacija nije izvedena i nedugo zatim usledio je smrtni ishod. *Acta Medica Medianae 2011;50(2):49-52.*

Ključne reči: hronični hepatitis C, ciroza jetre, hepatocelularni karcinom, antivirusna terapija

Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar u Nišu, Srbija¹
Zdravstveni centar Zaječar, Infektivno odeljenje, Srbija²
Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Srbija³

Kontakt: Velimir Kostić
Bulevar dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš, Serbia
E-mail: prof.vel.kos@gmail.com

Uvod

Infekcija virusnim hepatitisom C (HCV) je progresivna bolest koja ima visoku stopu morbiditeta i značajan mortalitet. Danas se smatra da broj obolelih od ove infekcije čini oko 3% svetske populacije ili 170-200 miliona obolelih (1,2). Broj inficiranih se povećava svake godine za 3-4 miliona novoobolelih (3). Kod 85% bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom postoje uslovi za progresiju u cirozu jetre i hepatocelularni karcinom (2,4-6). Istovremeno, najveći broj bolesnika, kandidata za transplantaciju jetre, su oni koji imaju hroničnu HCV infekciju (2,7,8). Terapijski odgovor lečenih bolesnika u značajnoj meri zavisi od genotipske pripadnosti virusa. Naime, genotip 1 i 4 daju niži procenat terapijskog odgovora (50-55%) za razliku od genotipa 2 i 3 (oko 80%). U Evropi je najčešći genotip 1 sa podtipovima 1a i 1b. Broj obolelih na teritoriji države Srbije kreće se od 100 do 150 hiljada. Što se tiče genotipske pripadnosti naše zemlje, ona je identična genotipskoj pripadnosti teritorije Mediterana, to

jest, dominira genotip 1 virusa (8). Treba istaći da ova bolest nije podjednako zastupljena u svim delovima populacije. Posebno je zastupljena među narkomanskom populacijom, bolesnicima sa hemofilijom i osobama na hemodijalizi (10,11). Evolucija bolesti u značajnoj meri zavisi od prisutnog genotipa, pravovremenog prepoznavanja bolesti, odnosno terapijskog pristupa obolelima. Bolest protiče kao asimptomatska i veoma često biva registrovana u odmaklom stadijumu, kada je obično terapijski pristup bolesnicima vrlo neefikasan, zbog već nastalih ireverzibilnih promena kako na jetri tako i drugim organima.

Hepatitis C je sistemska bolest, te se može pojaviti širok spektar kliničkih manifestacija. Generalizovani simptomi i znaci hronične HCV infekcije uključuju: malaksalost, bolove u zglobovima, svrab, poremećaj sna, promenu apetita, mučninu, depresiju. Kod bolesnika sa razvijenom cirozom jetre javlja se poremećaj funkcije jetre, portna hipertenzija, ascitis, spontana krvarenja iz nosa i desni, ikterus, kao i sindrom oštećenja kognitivnih funkcija. U sklopu hronične hepatitis C infekcije javljaju se takozvane ekstrahepatične manifestacije bolesti (12-14). Prisustvo koinfekcije (HBV, HIV i drugo) ili nekog komorbiditetnog stanja (etilizam, toksikomanija) u značajnoj meri ubrzava progresiju bolesti dovodeći do fatalnog ishoda (15,16). Savremeni terapijski pristup obolelima od hronične hepatitis C infekcije sastoji

se od primene pegilovanog interferona jednom nedeljno, davanjem subkutane injekcije i svakodnevnim unosom ribavirina (1,3,11). Zbog relativne neefikasnosti ovakve terapije bolesnika koji nemaju odgovor na terapiju ili relapsa bolesti, danas se u svetu zagovara trojna terapija. Ova terapija obuhvata, pored napred navedene terapije i primenu inhibitora HCV proteaze, odnosno HCV polimeraze (17).

Cilj rada, bolesnici i metode

U radu su prikazana tri bolesnika kod kojih se dijagnostika hepatitisa C radila u trenutku kada je bolest poprimila fatalni tok. Od 121 ispitivanog i lečenog bolesnika tokom dvogodišnje opservacije (2009-2010) odabrana su tri slučaja, koja su svojim brzim evolutivnim tokom, od momenta dijagnostike bolesti, dovela do smrtnog ishoda. Dijagnostika bolesti je realizovana standardnim metodama ispitivanja: kliničkim pregledom, laboratorijskim analizama, serološkim testovima, patohistološkim pregledima, kao i metodom PCR HCV-RNK i genotipizacijom. Cilj rada bio je uočiti eventualna komorbiditetna stanja, odnosno prisustvo koinfekcija koje su mogle uticati na ovakav evolutivni kraj bolesti. Istovremeno su praćene polne i uzrastne karakteristike bolesnika kao i genotipska pripadnost virusa hepatitisa C.

Rezultati

Bolesnik M.M., broj protokola 2962/08, rođen je 1938. godine, penzioner. Prvi susret sa bolesnikom desio se krajem 2008. godine. Pri prvom pregledu bolesnika nalaz je bio suspektan na odmaklu fazu bolesti jetre, te je radna dijagnoza bila cirkhosis hepatis. Zapažena je organomegalija (jetra se palpirala na 1-2 cm ispod rebarnog luka, oštih ivica, neravne površine, lako osetljiva na palpciju; slezina je bila uvećana za 2-3 cm). Pored ovog nalaza, kod bolesnika je registrovan palmarni eritem kao i prisustvo varikoziteta pri pregledu abdomena. Bolesnik je bio dobro uhranjen, dobro raspoložen i spreman za saradnju, željan medicinske pomoći. Heteroanamnestički podaci isključili su konzumaciju alkohola. Među urađenim laboratorijskim analizama isticale su se sledeće patološke vrednosti: ubrzana sedimentacija eritrocita (51/77), snižen broj trombocita ($44 \cdot 10^9/L$), visok nivo alfa-fetoproteina (12 puta uvećan, odnosno $121,72 \text{ ng/mL}$). Vrednosti alkalne fosfataze (ALP) i gama-glutamil transpeptidaze (gama-GT) lako su odstupale od normalnih vrednosti. Ukupni bilirubin iznosio je $34,6 \text{ mmol/L}$ sa istovremenom blagom elevacijom aminotransferaza, aspartat aminotransferaze (AST) 54 U/L , dok je vrednost alanin aminotransferaze (ALT) bila normalna (34 U/L). Vrednost albumina bila je 32 g/L a protrombinsko vreme 54s. Nalaz eho pregleda gornjeg abdomena bio je u korelaciji sa klinički evidentnom organomegalijom, bez prisustva slobodne tečnosti. Daljim ispitivanjem bolesnika verifikovano je prisustvo antitela na

HCV, dok su HbsAg, kao i AtHIV bili negativani. Ispitivanjem pomoću PCR analize kod bolesnika je dokazano prisustvo HCV-RNK sa $11.196.000$ kopija, kao i virusni genotip 1. Dalje praćenje bolesnika pokazalo je progresivnu redukciju telesne mase i prisustvo tupog bola pod desnim i levim rebarnim lukom. Urađen je multi slice kompjuterizovana tomografija (MSCT) jetre, prilikom koje je zapažena promena koja je ukazivala na moguću infiltrativnu promenu ili intenzivnu reparaciju jetre. Ciljanom biopsijom jetre uzet je uzorak promene. Rezultat patohistološke (PH) obrade dobijenog materijala otkrio je primarni hepatocelularni karcinom jetre. Exitus letalis desio se u roku od godinu dana od prvog susreta sa bolesnikom.

Bolesnica R.Lj., broj protokola 958/10, rođena je 1952. godine, po zanimanju službenik. Prvi put se javlja lekaru, kada je i hospitalizovana, sa izraženom malaksalošću, gubitkom apetita, žutilom beonjača i kože, palmarnim eritemom i velikim brojem spider nevusa, kako na grudnom košu tako na licu i rukama. Mokraća je bila tamno prebojena. Daljim kliničkim pregledom kod bolesnice je registrovana uvećana jetra, 2 cm ispod rebarnog luka, dok se na levom rebarnom luku mogla palpirati slezina. Primljena je u bolnicu sa dijagnozom ciroze jetre. Nakon prijema, bolesnici je urađena serija analiza: sedimentacija eritrocita 80/90, broj trombocita ($148 \cdot 10^9/L$) bio je relativno korektan, AST 142 U/L , ALT 321 U/L , gama-GT 600 U/L , ALP 520 U/L , alfa-fetoprotein $35,35 \text{ ng/mL}$ sa pozitivnim nalazom na AtHCV. Nalaz antitela na HIV i HbsAg bio je negativan. Nema podataka o konzumaciji alkohola. Tokom hospitalizacije zapazila se progresija vrednosti bilirubina (680 mmol/L). Započeta su paraklinička ispitivanja, te je bolesnici urađen eho pregled gornjeg abdomena, CT jetre, kao i MSCT jetre, prilikom koje su dokazane infiltrativne promene u desnom i levom režnju jetre. Potom je urađena ciljana biopsija promene, pri čemu su uzeta tri uzorka. Analiza PCR na HCV-RNK bila je pozitivna ali genotipizacija nije urađena. Exitus letalis nastupio je dva meseca nakon prvog kontakta sa lekarom sa znacima hemoragičnog sindroma. Patohistološki nalaz uzetih uzoraka potvrdio je hepatocelularni karcinom.

Bolesnica M.S., broj protokola 3405/8, rođena je 1953. godine, po zanimanju sociolog. Bolesnica je hospitalizovana sa znacima malaksalosti, slabog mokrenja, naglog povećanja obima trbuha, osećaj bućkanja u truhu, krvarenja iz nosa i sa oslabljenim disanjem na desnoj strani grudnog koša. Prijemna dijagnoza bila je ciroza jetre. Urađene laboratorijske analize pokazale su laku elevaciju aminotransferaza AST 62 U/L , ALT 58 U/L (inverzija vrednosti aminotransferaza). Vrednosti bilirubina, alkalna fosfataza i gama-GT-a nisu pokazivale promene u odnosu na normalne vrednosti. Albumini su bili sniženi ($23,1 \text{ U/L}$), kao i vrednosti totalnih proteina (54 g/L) i vrednosti protrombinskog vremena (28s), dok je vrednost alfa-fetoproteina bila nešto iznad

normalne vrednosti, odnosno 11.93 U/L. U sklopu daljeg ispitivanja urađena je rentgenografija pluća, kada je dokazan pleuralni izliv na desnoj strani. Zbog kompromitacije disanja, u više navrata rađena je punkcija pleure sa ispuštanjem velike količine tečnosti, preko jednog litra. Eho pregled gornjeg abdomena pokazao je malu jetru koja pliva u ascitu i uvećanu slezinu (145 mm). Nađena su antitela na HCV. Urađeni PCR HCV-RNK bio je pozitivan na virus, sa prisutnim genotipom 1 virusa. Bolesnica svojim ponašanjem u početku nije odavala utisak osobe koja shvata ozbiljnost svoje bolesti. Nakon sprovedene kompenzacije jetre, bolesnica je ambulantno praćena i predložena joj je transplantacija jetre. U tom cilju poslata je na konsultaciju u Klinički centar u Beogradu, Kliniku za hepatologiju, gde je stavljena na listu čekanja za transplataciju jetre. Prvi pokušaj transplantacije jetre nije izveden zbog oštećenja transplantata. U međuvremenu, bolesnica je ponovo razvila simptomatologiju hepatopulmonalnog, kao i hepatorenalnog sindroma. Pored ovih tegoba, bolesnica postaje encefalopatična, javljaju se znaci kardiološke slabosti, kada biva hospitalizovana na kardiologiji, gde dolazi do smrtnog ishoda.

Diskusija

Prikazani bolesnici prvi put su hospitalizovani sa znacima koji nisu jasno ukazivali da se radi o prisustvu hronične hepatitis C infekcije. Hepatitis C infekcija teško se dokazuje zbog svog podmuklog toka, tako da je bolesnici mogu nositi u svom organizmu niz godina (11,12). Za to vreme, kod određenog broja bolesnika (65-80%), HCV infekcija napreduje, izazivajući različiti stepen oštećenja jetre, a u najtežim slučajevima cirozu ili čak karcinom jetre. Bolesnici se često jave lekaru tek kada se pojave znaci dekompenzacije bolesti (ikterus). Takođe se dešava da bolesnici bivaju praćeni pod drugim dijagnozama, zbog ultrazvučnog nalaza u žučnoj kesi, čime se objašnjava prisutvo ikterusa, bez ulaženja u dublje analize registrovanih tegoba (11-13).

Sama HCV infekcija u svom napredovanju u značajnoj meri može imati pomažuće faktore u vidu prisustva drugih infektivnih agenasa (virus hepatitisa B ili HIV) ili neke druge hepatotoksične materije (alkohol, korišćenje kortikoterapije i drugo) (10). Opservirani bolesnici nisu imali pridružene faktore progresije infekcije izazvane virusom hepatitisa. Bolest je verovatno trajala dugo, od 15 do 20 godina a možda i duže. Za to vreme, bolesnici nisu imali saznanja o prisustvu

ove infekcije. Nakon bolničkog prijema, hronična HCV infekcija je verifikovana ali sprovedena terapija nije imala etiološki karakter, već samo korektivni, zbog odmakle evolucije bolesti. Mere sprovedenih korekcija bile su kompleksne. One su bile usmerene na samu kompenzaciju bolesti (unos albumina, oprezan unos diuretika), borbu sa pretećom encefalopatijom (dijetetski režim, L-ornitin, L-aspartat, unos eubiotika, sterilizacija creva unosom antibiotika, klizme i drugo) i korekciju hemoragičnog sindroma (unos plazme, faktora koagulacije, trombocita). Kod jedne bolesnice je zbog razvoja hepatopulmonalnog sindroma i kompromitacije disanja, sa masivnim pleuralnim izlivom, u više navrata rađena punkcija pleure.

Situacija kod ovih bolesnika se u značajnoj meri komplikuje usled slabo organizovanog donatorstva organa i dosta insuficijentne službe transplantacije jetre. Transplantacija jetre, kao jedina mogućnost u ovakvim situacijama, obično se svodi na domen razmišljanja i bolesnici retko dočekaju ovu, za njih spasonosnu, intervenciju (7).

Brzi smrtni ishod kod ovih bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom nameće potrebu što ranijeg prepoznavanja bolesti, kako bi bili učinjeni terapijski pokušaji u cilju predupređenja smrtnog ishoda. Takođe, kod bolesnika sa indikacijom za transplantaciju jetre, istu je potrebno što pre realizovati.

Zaljučak

Troje prikazanih bolesnika je prvi kontakt sa infektologom, kao najkompetentnijim stručnjakom za lečenje HCV infekcije, imali u terminalnoj fazi bolesti. Etiološka terapija nije imala svoje mesto u lečenju ovih bolesnika (pegilovani interferon plus ribavirin). Kod dvoje bolesnika je exitus letalis nastao od komplikacija hepatitis C infekcije, odnosno zbog prisustva hepatocelularnog karcinoma. Kod jedne bolesnice su tegobe koje su ugrožavale njen život, u jednom trenutku evolucije bolesti, poticale od prisustva pleuralnog izliva. Takođe, kod jedne bolesnice nije realizovana transplantacija jetre iako je bila započeta predtransplantaciona priprema. Kod bolesnika nije dokazano prisustvo komorbidity stanja.

Ovakav nalaz nameće potrebu aktivnog istraživanja prisustva HCV infekcije i kod takozvanih nerizičnih grupa, jer se pruža šansa eventualnim bolesnicima da budu lećeni prema savremenim preporukama.

Literatura

1. Witthoef T, Hueppe D, John C, Goelz J, Heyne R, Moeller B et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: the PRACTICE study. *J Viral Hepat.* 2010 ;17(7):459-68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Dieterich DT, Rizzetto M, Manns MP. Management of chronic hepatitis C patients who have relapsed or not responded to pegylated interferon alfa plus ribavirin. *J Viral Hepat.* 2009 ; 16:833-43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. McDonald A, National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research 2007. HIV/AIDS, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia: Annual Surveillance Report 2007. Sydney: Australian Institute of Health and Welfare; 2007.
4. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49(4):1335-74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 ;358(9286):958-65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 ;347(13):975-82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005 ; 5(9): 558-67. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Clavien PA. Second Forum on Liver Transplantation Liver transplantation for hepatitis C: how to control the virus? *J Hepatol.* 2005 ;42(4):447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol.* 2008 ; 48:148-62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Kostić V, Đorđević M, Popović L, Kostić E, Đorđević J, Govedarević N. Efikasnost antivirusne terapije kod osoba sa hemofilijom i hepatitis c virusnom infekcijom. *Medicinski pregled* 2009; 62(2-4):129-32.
11. Kostić V, Jovanović B, Jovanović M, Konstantinović Lj, Vrbić M. Savremeni terapijski pristup obolelima od hroničnog hepatitisa C. *Acta Medica Medianae* 2003; 42(2):55-5.
12. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulo nephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1993 ; 328(7):465-70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis.* 2007 ; 39(1):2-17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: Systematic review of randomized trials. *Hepatology.* 2010 ; 51(4):1176-84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Kostić V, Jovanović M, Konstantinović Lj, Kostić E, Mihailović V. Oštećenje jetre izazvano udruženim dejstvom hepatitis c virusne infekcije i etil alkohola. *Vojnosanitetski pregled.* 2006 ; 63(4):393-6.
16. Popović-Dragonjić L, Jovanović M, Vrbić M, Konstantinović Lj, Kostić V, Dragonjić I. High sensitivity c-reactive protein as prediction factor of disease progression in patients with chronic hepatitis c and mild liver steatosis. *Acta Medica Medianae* 2010 ; 49(3):14-18.
17. Gane EJ, Rodriguez-Torres M, Nelson DR et al. Antiviral activity of the nucleoside polymerase inhibitor R7128 in HCV genotype 2 and 3 prior non-responders: interim results of R7128 1500 mg BID with peg-IFN and ribavirin for 28 days. *Hepatology.* 2008 ; 48(Suppl):1024A.

FATE OF PATIENTS WITH LATE-DETECTED HEPATITIS C INFECTION - CASE REPORTS

Velimir Kostić, Aleksandar Petrović, Jelena Radović, Jovana Kostić, Stevan Vujić, Branislav Jovanović and Lidija Popović

Chronic hepatitis C virus infection represents an insidious disease that is often detected with signs of liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. It is practically impossible to achieve a significant therapeutic progress in these patients without performing a liver transplantation. However, due to underdeveloped program of organ donations, this kind of intervention, as the last helpful procedure, is often not realized.

This study presents three patients (out of 121 treated patients) followed during a two-year period. The patients had been initially registered when the stage of their disease became severe: liver failure with signs of decompensation. Antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) in these patients have no use, hence only a corrective therapy is administered. Pathohistological findings in two patients revealed hepatocellular carcinoma, and in one case lethal outcome was the result of severe hepatic decompensation, hepatopulmonary and hepatorenal syndromes, as well as developed cardiopulmonary failure. Lethal outcome occurred in the period of 2 to 14 months after the first visit to a doctor. One patient was on the list for liver transplantation; however, surgery was not performed and soon after a fatal outcome ensued. *Acta Medica Medianae* 2011;50(2):49-52.

Key words: *chronic hepatitis C, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, antiviral agents*