

Datele obținute în studiul nostru sunt mai înalte decât cele raportate de Wirth S. și colab., care au constatat un RVS în 65% din cazuri [2]. Aceasta poate fi explicat prin numărul mic de pacienți incluși în studiul dat. Interferonul alfa 2b pegilat și ribavirina administrate copiilor cu HCVC de 4-17 ani s-au dovedit a fi inofensive, deși la toți pacienții pe parcursul terapiei au fost manifeste: semne gripale în 100%, inapetență și diminuare ponderală în 30%, anemie – 45%, neutropenie – 33% cazuri. Rata de 73% a RVS obținută în studiul nostru la copiii cu HCVC poate fi considerată direct proporțională gradului de fibroză hepatică ( $p < 0,05$ ), nivelului scăzut de viremie și vârstei medii de 12,5 ani ( $p < 0,005$ ) a copiilor tratați. Este necesar de menționat că, deși la copiii și adolescenții cu HCVC incluși în studiu a predominat genotipul 1b, care se consideră unul rezistent la terapia antivirală, a fost obținut un RVS în 69%.

### Concluzii

Hepatita cronică virală C la copiii incluși în studiu a evoluat cu semne clinice și activitate biochimică minimale, cu nivel de viremie moderat și fibroză minimă. Răspuns virusologic susținut (RVS) a fost constatat în 73% din cazuri (genotip 1b – 69%, genotip 2 sau 3a – 100%).

Terapia antivirală cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină în HCVC la copii și adolescenți este inofensivă, necesită o complianță din partea pacientului și a familiei acestuia. Schemele de tratament antiviral cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină în HCVC la copii trebuie să fie individualizate, în scopul minimizării efectelor adverse.

### Bibliografie

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines, p. 20.
2. Wirth S., Ribes-Koninckx C., Calzado M-A. et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. In: Journal of Hepatology EASL, 2010, nr. 52, p. 501-507.
3. Spănu C. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016. În: Monitorul Oficial al RM, 17.02.2012, nr. 34-37, articol 115.
4. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. In: Lancet, 2001; nr. 358, p. 958-965.

**Tatiana Raba**, dr. în med., conf. univ.,  
Departamentul Pediatrie, USMF N. Testemițanu  
Tel.: 079305818,  
e-mail: tatianaraba@yahoo.com

## PNEUMONITA INTERSTITIALĂ INDUSĂ DE TERAPIA ANTIVIRALĂ CU INTERFERON

**Victor BOTNARU<sup>1</sup>, Oxana MUNTEANU<sup>1</sup>,  
Doina RUSU<sup>1</sup>, Leonid ONEA<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>Departamentul Medicină Internă,  
Disciplina Pneumologie/Alergologie,  
USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Centrul de Diagnostic German, or. Chișinău

### Summary

**Interstitial pneumonitis caused by antiviral therapy with interferon**

*Pulmonary toxicity is an exceptional but unanticipated complication of interferon (IFN) treatment. Interstitial pneumonitis (IP) can occur at any stage of IFN therapy. Prompt discontinuation of medication is the cornerstone. The severity of pulmonary injury may be associated with the rapid development of IP indicating the necessity of methylprednisolone pulse therapy, followed by low dose prednisolone therapy for a short term.*

**Keywords:** hepatitis, interferon, interstitial pneumonitis, corticosteroid therapy

### Резюме

**Интерстициальный пневмонит, вызванный противовирусной терапией интерфероном**

*Развитие лекарственных поражений легких является исключительным и непредвиденным осложнением лечения интерфероном. Интерстициальный пневмонит (ИП) может развиваться на любом этапе терапии. Отмена препарата является ключевым фактором успеха. Тяжесть повреждения легких может быть связана с быстрым развитием ИП, указывающим на необходимость пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим применением небольших доз преднизолона в течение короткого срока.*

**Ключевые слова:** гепатит, интерферон, интерстициальный пневмонит, терапия кортикостероидами

### Introducere

În ultimii ani sunt înregistrate rezultate remarcabile în tratamentul hepatitelor virale B și C. Deși eficace, terapia antivirală este însoțită de multiple efecte adverse. Frecvența, tipul și severitatea acestora variază mult în diverse statistici. Efectele adverse severe impun întreruperea tratamentului sau reducerea dozelor de interferon și ribavirină.

Printre efectele adverse ale terapiei cu interferon (INF) sunt menționate ca fiind frecvente supresia medulară, sindromul pseudogripal (febră, frisoane, cefalee, artralгии, mialгии), tulburări neuropsihice (fatigabilitate, iritabilitate, insomnie, depresie) și sindroame autoimune (tiroidită, hepatită, diabet).

**Discuții**

Complicațiile pulmonare sunt rar întâlnite, fiind raportată o incidență totală sub 1%, dar cu un spectru destul de variat (pneumonită interstițială, pneumonită organizantă, sarcoidoză pulmonară, colecții lichidiene pleurale, SDRA, exacerbarea astmului bronșic).

Efecte adverse mai importante ale ribavirinei sunt considerate anemia hemolitică dependentă de doză, tusea, dispneea, rash-ul, depresia și dispepsia. Nu au fost descrise cazuri de pneumonită interstițială (PI) cauzată de ribavirină.

Incidența exactă a pneumonitei interstițiale induse de interferon rămâne a fi neclară, dar este raportată ca cea mai frecventă reacție adversă cu implicare pulmonară, fiind urmată de sarcoidoză (cu formarea granulomelor necazeificante), exacerbarea astmului, colecții lichidiene pleurale și pneumonită organizantă. Studiul publicat de Okanoue et al. în Japonia [6] raportează 3 cazuri de apariție a pneumonitei interstițiale din 667 de pacienți tratați cu interferon, cu o incidență de 0,45% (mai înaltă decât cea raportată la populația generală a Japoniei sau a SUA, estimată la 0,01-0,3%).

La moment, mecanismul dezvoltării pneumonitei interstițiale la pacienții ce folosesc interferon nu este pe deplin elucidat, dar se incriminează dezvoltarea fibrozei prin inhibiția celulelor T supresoare și activarea celulelor T citotoxice, cu inducerea citokinelor proinflamatorii și eliberarea exagerată a citokinelor fibrogenice.

Interferonul pegilat  $\alpha$ -2b are perioadă de înjumătățire și durată de absorbție mai mari comparativ cu interferonul  $\alpha$ -2b convențional, dar nu a fost observată o incidență mai mare a reacțiilor adverse pulmonare la interferonul pegilat. Diferența instalării reacțiilor adverse a fost dependentă de doză la ambele tipuri (dozele mai mari decât cele recomandate sunt asociate cu un procent mai mare al reacțiilor adverse și cu lipsa unui efect terapeutic mai bun).

În sursele publicate în limba engleză (*PubMed, Elsevier, Springer*), în perioada 1986-2013 au fost descrise în 18 articole 26 de cazuri cu pneumonită interstițială induse de tratamentul cu INF (vezi tabelul).

*Cazurile diagnosticate cu pneumonită interstițială la pacienții tratați cu INF pentru hepatita C*

Ref.	Anul	Vârsta/sex	Tratamentul antiviral administrat	Durata terapiei cu INF (săptămâni)	Tratament*	Evoluție
[1]	1993	60/F	INF $\alpha$ -2b	8	A	Rezolvare
[2]	1994	58/F	INF $\alpha$	12	A	Rezolvare
		56/M	INF $\alpha$	6	A+S	Rezolvare
		72/F	INF $\alpha$	3	A+S	Ameliorare
[3]	1994	48/F	INF $\alpha$	9	A+S	Rezolvare
[4]	1994	62/F	INF $\alpha$	3	A+S	Rezolvare
[5]	1996	49/F	INF $\alpha$ -2b	6	A+S	Rezolvare
		59/M	INF $\alpha$ -2b	4	A+S	Rezolvare
		42/M	INF $\alpha$ -2b	16	A+S	Rezolvare
[6]	1996	46/M	INF $\alpha$	4	A	Rezolvare
		57/M	INF $\alpha$	5	A	Rezolvare
		59/M	INF $\alpha$	23	A	Rezolvare
[7]	2001	57/M	INF $\alpha$ , ribavirin	12	A	Rezolvare
[8]	2002	48/F	INF $\alpha$ -2b, ribavirin	24	A	Rezolvare
			INF $\alpha$ -2a, ribavirin	6	A+S	Ameliorare
		50/M		4	A+S	Rezolvare
[9]	2003	49/M	INF $\alpha$ -2b, ribavirin	2	A+S	Deces
[10]	2004	71/F	INF $\alpha$ -2a, ribavirin	20	A	Rezolvare
[11]	2004	51/M	INF $\alpha$ -2b, ribavirin	5	A+S	Deces
[12]	2005	58/F	INF $\alpha$ -2b, ribavirin	12	A+S	Rezolvare
			INF $\alpha$ -2a, ribavirin	12	A	Rezolvare
[13]	2006	68/F	INF $\alpha$ -2b, ribavirin	14	A+S	Rezolvare
[14]	2007	47/F	INF $\alpha$ -2b, ribavirin	10	A+S	Rezolvare
[15]	2008	43/F	INF $\alpha$ -2b, ribavirin	10	A+S	Deces
[16]	2009	39/F	INF $\alpha$ -2a, ribavirin	36	A+S	Rezolvare
[17]	2010	51/F	INF $\alpha$ -2b, ribavirin	4	A+S	Rezolvare
[18]	2013	45/M	INF $\alpha$ -2b, ribavirin	9	A+S	Deces

Notă. \*A – anularea tratamentului antiviral, S – administrare de corticosteroidieni sistemici

Pneumonita poate apărea la orice stadiu al tratamentului antiviral (de la 2 la 48 săpt.), susținând caracterul idiosincronic al acestui efect secundar. Mai frecvent au fost înregistrate cazuri cu PI în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului [1-18].

Pneumonită interstițială deseori are un debut insidios și inițial este dificil de diferențiat de manifestările unei infecții virale respiratorii, de insuficiența cardiacă, de pneumonia cu germeni atipici sau de tusea și dispneea induse de ribavirină. Cele mai frecvente manifestări clinice (semnalate în diferite combinații) la acești pacienți sunt tusea uscată, dispneea, febra și crepitațiile fine. Hemoptizia, wheezingul și semnele de condensare pulmonară sunt extrem de rare.

La radiografia toracelui se atestă opacități și infiltrații pulmonare bilaterale, cu o distribuție neuniformă, iar HRCT pune în evidență atât consolidări, cât și opacități tip "sticlă mată", mai des localizate în câmpurile pulmonare medii sau inferioare [10-12, 16, 19].

Sub aspect morfologic, leziunile pulmonare variază de la modificări interstițiale ușoare până la sindromul de leziune alveolară acută (DAD), care frecvent duce la deces. La examenul histologic al biopsiilor pulmonare în cazurile descrise în literatură, drept criterii pozitive pentru diagnosticul de pneumonită interstițială au fost considerate infiltrația interstițială predominant limfocitară și fibroza interstițială cu îngroșarea pereților alveolari, dar în lipsa leziunilor granulomatoase [19].

Nu există criterii de diagnostic unanim recunoscute pentru PI indusă de INF.

Ji F.P. și colegii [19] au propus următoarele criterii de diagnostic:

1) dispnee, tuse uscată, febră, astenie, artralгии sau mialgii, anorexie pe parcursul administrării tratamentului antiviral;

2) opacități cu distribuție neuniformă la radiografia toracelui și opacități de tip "sticlă mată" și reticulare la HRCT;

3) pattern restrictiv la testele funcționale cu sau fără hipoxemie;

4) lipsa infecției pulmonare cu bacterii, fungi, viruși și a datelor în favoarea insuficienței cardiace;

5) ameliorarea simptomelor de pneumonită după sistarea tratamentului cu interferon;

6) date în favoarea PI la LBA, biopsie pulmonară sau recidivă a PI după reînceperea tratamentului cu INF.

Diagnosticul se consideră cert în prezența a 6 criterii, este probabil în prezența primelor 5 criterii și este posibil în prezența primelor 4 criterii.

Severitatea bolii se apreciază conform criteriilor din ghidurile ATS/ERS pentru leziunile pulmonare cu pattern obstructiv, restrictiv sau mixt. Indicele Tiffenau < 50% la spirografie sau PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg la gazimetrie sunt considerate perturbări severe ale funcției pulmonare. Din cei 26 de pacienți, 9 au fost cu o evoluție severă a bolii, dintre care 4 au decedat,

majoritatea fiind tratați cu corticosteroizi sistemici (87%). Unii autori consideră că administrarea INF în doze mari mai des determină apariția reacțiilor toxice pulmonare, comparativ cu dozele-standard [8].

Conform datelor prezentate în literatură, majoritatea pacienților cu PI au supraviețuit după întreruperea medicației antivirale, fiind descrise doar 4 cazuri de deces [1-19]. Impactul clinic important al recunoașterii cât mai timpurii a acestei complicații este argumentat prin gradul mai sever de dezvoltare a fibrozei pulmonare la pacienții cu o identificare mai tardivă a acesteia (datorată lezării pulmonare mai îndelungate). Dezvoltarea fibrozei pulmonare duce la pierderea progresivă a volumului pulmonar, la perturbarea schimbului gazos și reducerea duratei de viață.

### Concluzii

Managementul-standard al PI induse de INF include stoparea terapiei antivirale și inițierea puls-terapiei cu corticosteroizi în cazurile severe. Datele privitor la necesitatea și durata tratamentului corticosteroidian la pacienții cu forme ușoare sau moderate de PI sunt controversate în lipsa studiilor clinice randomizate [10,18,19].

### Bibliografie

1. Kamisako T., et al. *Interstitial pneumonitis and interferon-alfa*. In: BMJ, 1993, nr. 306, p. 896.
2. Chin K., et al. *Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C*. In: Chest, 1994, nr. 105, p. 939-941.
3. Moriya K., et al. *Induction of interstitial pneumonitis during interferon treatment for chronic hepatitis C*. In: J. Gastroenterol., 1994, nr. 29, p. 514-517.
4. Hizawa N., et al. *A patient with chronic hepatitis C who simultaneously developed interstitial pneumonia, hemolytic anemia and cholestatic liver dysfunction after alpha interferon administration*. In: Intern. Med., 1994, nr. 33, p. 337-341.
5. Ishizaki T., et al. *Pneumonitis during interferon and/or herbal drug therapy in patients with chronic active hepatitis*. In: Eur. Respir. J., 1996, nr. 9, p. 2691-2696.
6. Okanoue T., et al. *Side effects of high dose interferon therapy for chronic hepatitis C*. In: J. Hepatol., 1996, nr. 25, p. 283-291.
7. Karim A., et al. *Interstitial pneumonitis in a patient treated with alpha-interferon and ribavirin for hepatitis C infection*. In: Am. J. Med. Sci., 2001, nr. 322, p. 233-235.
8. Kumar K., et al. *Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C*. In: Am. J. Gastroenterol., 2002, nr. 97, p. 2432-2440.
9. Abi-Nassif S., et al. *Pegylated interferon and ribavirin-induced interstitial pneumonitis with ARDS*. In: Chest, 2003, nr. 124, p. 406-410.
10. Midturi J., et al. *Spectrum of pulmonary toxicity associated with the use of interferon therapy for hepatitis C: case report and review of the literature*. In: Clin. Infect. Dis., 2004, nr. 39, p. 1724-1729.

11. Fuhrmann V., et al. *Severe interstitial pneumonitis secondary to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment of hepatitis C infection*. In: Dig. Dis. Sci., 2004, nr. 49, p. 1966-1970.
12. Renou C., et al. *Interstitial pneumonia recurrence during chronic hepatitis C treatment*. In: Am. J. Gastroenterol., 2005, nr. 100, p. 1625-1626.
13. Hillier A., et al. *Consensus interferon induced interstitial pneumonitis in a patient with HCV*. In: Am. J. Gastroenterol., 2006, nr. 101, p. 200-202.
14. Chen Y., et al. *Interstitial pneumonitis after combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C*. In: Chang Gung Med. J., 2007, nr. 30, p. 92-97.
15. Carrillo-Esper R., et al. *Interstitial pneumonitis associated with pegylated interferon alpha-2b therapy for chronic hepatitis C: case report*. In: Ann. Hepatol., 2008, nr. 7, p. 87-90.
16. Ji F.P., et al. *Clinical features of interstitial pneumonitis due to interferon alpha therapy for chronic hepatitis C*. In: Nanfang Yike Daxue Xuebao, 2009, nr. 29, p. 667-670.
17. Slavenburg S., et al. *Pneumonitis as a consequence of (peg) interferon-ribavirin combination therapy for hepatitis C: a review of the literature*. In: Dig. Dis. Sci., 2010, nr. 55, p. 579-585.
18. Hegade V., Sood R., et al. *Pulmonary complications of treatment with pegylated interferon for hepatitis C infection – two case reports*. In: Ann. Hepatol., 2013, Jul.-Aug., nr. 12(4), p. 629-633.
19. Ji F.P., et al. *Diagnosis and management of interstitial pneumonitis associated with interferon therapy for chronic hepatitis C*. In: World J. Gastroenterol., 2010, Sep. 21; nr. 16(35), p. 4394-4399.

**Victor Botnaru**, dr. hab. med.,  
 prof. univ.,  
 Departamentul Medicină Internă,  
 Clinica Pneumologie/Alergologie,  
 USMF Nicolae Testemițanu  
 Chișinău, bd. Stefan cel Mare 165  
 Tel.: 022 572390; 022 205507  
 e-mail: victor.botnaru@usmf.md

## THE “ADITIVE” OR “INTERFERENCE” EFFECT OF THE VHC WITH THE HSV TYPE I, II IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C?

**Adela ȚURCANU,**

The State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemițanu

### **Rezumat**

#### ***Efectul aditiv sau de interferență dintre VHC și HSV I, II la pacienții cu hepatită cronică virală C, asociată cu infecția herpetică***

*Cercetările recente sugerează că infecția herpetică, dezvoltând o stare de imunodeficit, influențează evoluția hepatitei cronice virale C. Totodată, hepatita cronică C, influențând bilanțul Th1/Th2, poate favoriza reactivarea infecției herpetice latente. În studiu au fost înrolați 144 bolnavi cu hepatită cronică virală C: 103 – HVC fără HSV I, II și 41 HVC cu HSV I, II. La pacienții cu dublă infecție s-au depistat corelații între nivelul anticorpilor anti-HSV I, II și activitatea AST și ALT, dintre anti-HSV I, II Ig M și VHC (NS5). Au fost depistate corelații directe între ALT și IgG; AST și IgG; IgM și corelații indirecte între ALT și CD4<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>; AST și CD4<sup>+</sup>. Pentru toți pacienții, HCV/HSV I, II + VHC a fost depistat în reactivare, ceea ce ne sugerează ideea că HSV I, II ar fi un factor de risc pentru progresia hepatitei cronice. Rezultatele studiului nostru denotă corelații vizibile biochimico-imunologice la pacienții cu dublă infecție, explicându-se posibil prin acțiune de interstimulare (efect aditiv) între VHC și HSV I, II.*

**Cuvinte-cheie:** *efect aditiv, hepatita C*

### **Резюме**

#### ***Взаимодействие ВГС и герпесной инфекции у больных с хроническим гепатитом С***

*Изучение механизма взаимодействия между различными системами при таких широко распространенных сочетанных патологиях, как гепатит С и HSV-инфекция является актуальной проблемой, решение которой позволит вскрыть патогенетические особенности процесса. Сегодня не вызывает сомнения, что клинические варианты, тяжесть заболевания и прогноз во многом зависят от иммунного ответа на внедрившийся вирус. Цель работы – в сравнительном аспекте установить характер совместного течения хронического гепатита С и HSV I, II их клинико-иммунологическую симптоматику. Результаты: У больных HCV/HSV I, II имеет место дисфункция иммунной системы, проявляющаяся дефицитом клеточного (снижение абсолютного содержания в крови CD3- CD4-, CD8-, CD 16-клеток) и активацией гуморального звена иммунитета, угнетением функциональной активности лейкоцитов. что свидетельствуют о потенцирующем взаимовлиянии этих двух нозологических форм.*

**Ключевые слова:** *герпесная инфекция, гепатит С*

### **Introduction**

The association between liver diseases and other infectious diseases represents one of the most actual research topics. Analyzing the information contained in specialized publications regarding viral associations, it has been proven that these associations determine a pathology with a more severe evolution, for a longer period of time and on which background, usually, other complications may occur [2, 3,4]. The interaction between two viruses in the organism may develop as either an inter stimulation action