

RELAȚIA DINTRE GENOTIPUL C/C AL INTERLEUKINEI 28B ȘI HEPATITA CRONICĂ VHC – PREZENTARE DE CAZ

The relationship between genotype C/C Interleukin-28B and HCV chronic hepatitis – case report

**Dr. Corina Mitroi-Maxim¹, Asist. Univ. Dr. Elena Dumea^{1,2},
Șef Lucr. Dr. Claudia Cambrea^{1,2}, Conf. Dr. Stela Halichidis^{1,2},
Prof. Dr. Dan Georgescu³**

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase, Constanța

²Facultatea de Medicină, Universitatea Ovidius, Constanța

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Hepatita cronică VHC reprezintă o problemă reală de sănătate publică, cu un impact global semnificativ, fiind o cauză majoră în apariția cirozei hepatice și a carcinomului hepato-celular în lume (3). Scopul terapiei antivirale în hepatita cronică VHC, cu Peginterferon și Ribavirină, este de a obține RVS (Răspuns Viral Susținut: ARN-VHC nedetectabil la 24 de săptămâni după terminarea terapiei) (1). Ultimele date arată că mai mult de 99% din pacienții ce ating RVS prezintă viremie nedetectabilă la 4-5 ani de la finalizarea tratamentului, fără a se înregistra semne evolutive ale bolii hepatice (4,5). Astfel, predicția RVS înainte de începerea terapiei antivirale ajută în luarea deciziei terapeutice adecvate, având un beneficiu clinic important (6). Factorii predictivi pentru obținerea RVS în terapia cu PegIFN și RBV depind atât de virus, cât și de organismul gazdă, cel mai recent identificat fiind polimorfismul genei interleukinei 28B (1,2). Conform ultimelor studii, genotipul C/C al IL28B se asociază cu o probabilitate a succesului terapeutic de 2-3 ori mai mare comparativ cu genotipul T/T sau C/T (1,2).

În lucrarea de față, prezentăm cazurile a doi pacienți infectați cronic cu VHC în tratament cu PegIFN și RBV, la care genotipul C/C al IL 28B a prezentat o relevanță diferită în raport cu RVS, față de cea la care ne-am fi așteptat.

Cuvinte cheie: hepatită cronică VHC, PegIFN, Ribavirină, RVS, interleukina 28B genotip C/C

ABSTRACT

HCV chronic hepatitis is a real public health problem with a significant global impact and it is a major cause of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the world (3). The goal of antiviral therapy with peginterferon and ribavirin in chronic hepatitis C, is to get SVR (sustained viral response: undetectable HCV-RNA at 24 weeks after completion of therapy) (1). Latest data show that more than 99% of patients who achieve SVR, present undetectable viremia at 4-5 years after completion of treatment and no appreciable signs of progressive liver disease (4,5).

The SVR prediction before starting antiviral therapy helps in making appropriate therapeutic decision, with important clinical benefit (6). Predictive factors for obtaining SVR with PegIFN and RBV therapy depends on both virus and host organism, most recently being identified the interleukin 28B gene polymorphism (1,2).

According to recent studies, the IL28B C/C genotype is associated with a probability of therapeutic success 2-3 times higher compared with T/T or C/T genotype (1,2). In this paper, we present the cases of two patients chronically infected with HCV in treatment with PegIFN and RBV, which the IL 28B C/C genotype showed a different relevance in relation to the SVR, over what we expected.

Key words: HCV chronic hepatitis, PegIFN, ribavirin, SVR, Interleukin 28B genotype C/C

OBIECTIVE

Prezentăm cazurile clinice a doi pacienți diagnosticați cu hepatită cronică VHC, la care s-a analizat polimorfismul genei IL-28B și s-a identificat genotipul C/C, pacienți ce au evoluat diferit la tratamentul antiviral dublu standard din punct de vedere al răspunsului viral susținut.

CAZUL I

Material și metodă

Pacientul Z.D, în vârstă de 53 de ani, fără comorbidități, este diagnosticat cu hepatită cronică VHC în anul 2011 (Ac anti VHC pozitivi) cu ocazia investigării unui sindrom de hepatocitoliză ușor.

Se inițiază terapia dublă standard cu PegInterferon alfa 2a: 180 μg/săptămână s.c și Ribavirină 1.000 mg/zi p.o, conform criteriilor CNAS aflate în vigoare, pacientul având la baseline următorii parametri:

- Biochimic: ALT = 24 UI/ml (N<42 UI/ml)
- Virusologic: ARN-VHC = 8.500.000 UI/ml (Real-time PCR TaqMan)
- Histologic: Fibromax F2A1
- Vârsta < 65 ani, fără comorbidități care să impună excluderea de la terapie.

În perioada tratamentului, pacientul a înregistrat leucopenie și neutropenie marcate, anemie moderată (Tabelul 1), necesitând administrarea periodică de factor de creștere granulocitar Filgrastim 30 MU x 2/săptămână s.c și Eritropoetina Beta 40.000 UI/săptămână s.c.

Dinamica ARN-VHC de-a lungul terapiei specifice antivirale arată obținerea EVR (Răspuns Viral Precoce prin scăderea cu $\geq 2 \log_{10}$ a ARN-VHC după 12 săptămâni de terapie) și EOT (Răspuns Viral la Sfârșitul Tratamentului cu ARN-VHC nedetectabil). (Tabelul 1)

Analiza polimorfismului genei IL-28B identifică genotipul C/C prin metoda Real-time PCR (Light Cycler).

Rezultate

Deși s-a obținut Răspuns Viral Precoce și Răspuns Viral la Sfârșitul Tratamentului la un pacient cu IL-28B genotip C/C, rezultatul la 72 de săptămâni nu a fost cel scontat fără a se obține un RVS (Răspuns Viral Susținut prin ARN-VHC nedetectabil la 24 de săptămâni după terminarea terapiei), pacientul prezentând recădere. (Tabelul 1)

Concluzii

Ne-am fi așteptat ca acest pacient cu IL-28B genotip C/C să nu fie relapser, să obțină cu probabilitate mare un RVS, date fiind studiile recente conform cărora, la purtătorii genotipului C/C se înregistrează un procent de aproximativ 80% în favoarea unui răspuns pozitiv la tratamentul antiviral dublu standard; cu o rată de succes a terapiei de 2-3 ori mai mare în comparație cu cei la care se identifică genotipul homozigot T/T sau heterozigot C/T, cu influențarea dinamicii virale (2,4,5).

În cazul acestui pacient, am putea considera că valoarea crescută a viremiei la baseline și sexul au constituit un factor predictiv mai puternic pentru RVS decât polimorfismul interleukinei 28B.

CAZUL II

Material și metodă

În antiteză relatăm și cazul pacientei T.G, în vârstă de 53 de ani, fără comorbidități, care este diagnosticată cu infecție cronică cu VHC în stadiu avansat în anul 2010 (Ac anti VHC pozitivi) cu ocazia investigării unui sindrom de hepatocitoliză important.

Se inițiază terapia dublă standard cu PegInterferon alfa 2b: 120 μg/săptămână s.c și Ribavirină: 1.000 mg/săptămână p.o, conform criteriilor CNAS aflate în vigoare, pacienta având la baseline următorii parametri:

Tabelul 1. Evoluția biologică în timpul tratamentului cu PegIFN și RBV la pacientul Z.D.

	S0	S4	S12	S24	S48	S72
L	5.600/μL	2.000/μL	2.070/μL	15.300/μL	2.330/μL	4.700/μL
Ne	2.300/μL	780/μL	630/μL	12.500/μL	580/μL	2.200/μL
Hb	13,4g/dl	10,8g/dl	10,9g/dl	9,2g/dl	11,1g/dl	11,8 g/dl
Tr	187.000/μL	160.000/μL	135.000/μL	102.000/μL	103.000/μL	198.000/μL
ALT	36UI/ml	49UI/ml	46UI/ml	52UI/ml	46UI/ml	48UI/ml
ARN-VHC	8.500.000		<15		Nedetect	10.896.998
Teste neinvasive	F2A1					
AFP	1,96UI/ml		1,6UI/ml		1,3UI/ml	2,4UI/ml

- Biochimic: ALT = 231 UI/ml (N<42 UI/ml); Trombocitopenie = 101.000/ μ L
- (N>150.000/ μ L), Alfa-feto proteina = 26,52 UI/ml (N \leq 5,8 UI/ml)
- Virusologic: ARN-VHC = 2.415.045 UI/ml (Real-time PCR TaqMan)
- Histologic: Puncție Biopsie Hepatică: Meta-vir A3F3; Fibroscan = 26,6 KPa
- Vârsta < 65 ani, fără comorbidități care să impună excluderea de la terapie (Endoscopia digestivă superioară cu aspect normal).

În perioada tratamentului, pacienta a înregistrat trombocitopenie moderată, leucopenie și neutropenie ușoare, anemie ușoară (Tabelul 2), fără să necesite administrarea de factor de creștere granulocitar sau Eritropoetină.

Evoluția clinico-biologică sub tratamentul antiviral a fost favorabilă cu scăderea semnificativă a citolizei hepatice, a alfa-fetoproteinei și a valorilor rigidității hepatice înregistrate la Fibroscan față de baseline. (Tabelul 2)

Dinamica ARN-VHC de-a lungul terapiei specifice antivirale arată obținerea EVR și EOT. (Tabelul 2)

Analiza polimorfismului genei IL-28B identifică genotipul C/C prin metoda Real-time PCR (Light Cycler).

Rezultate

Deși pacienta se afla într-un stadiu avansat al infecției cronice cu VHC la momentul diagnosticării și inițierii terapiei antivirale, se reușește obținerea răspunsului viral precoce și la sfârșitul tratamentului, la 48 de săptămâni, dar și atingerea targetului, respectiv a RVS, pacienta având încărcătura virală pentru VHC nedetectabilă la 72 de săptămâni. (Tabelul 2)

Concluzii

Ne-am fi așteptat cu o probabilitate mai mare față de situația prezentată anterior, ca această pacientă cu infecție cronică cu VHC severă să nu obțină RVS, dar în acest caz, genotipul homozigot C/C a Interleukinei 28B a reprezentat un factor predictiv pozitiv pentru un succes terapeutic, mai puternic decât stadiul avansat al fibrozei și valoarea viremiei (7,8,9).

Discuții

Am prezentat cazurile a doi pacienți de vârste similare, sex diferit, amândoi cu IMC normal, ambii caucazieni, fără a asocia comorbidități, fără rezistență la insulină, cu infecție cronică cu VHC în stadii diferite de evoluție. La amândoi s-a analizat polimorfismul genei IL-28B cu identificarea genotipului C/C care nu a fost în ambele cazuri un factor predictiv pozitiv pentru obținerea RVS.

Tabelul 2. Evoluția biologică în timpul tratamentului cu PegIFN și RBV la pacienta T.G.

	S0	S4	S12	S24	S48	S72
L	4.040/ μ L	3.720/ μ L	3.040/ μ L	2.010/ μ L	3.910/ μ L	4.200/ μ L
Ne	1.830/ μ L	1.370/ μ L	920/ μ L	860/ μ L	1.440/ μ L	1.640/ μ L
Hb	14,05g/dl	13,1g/dl	13,5g/dl	11,7g/dl	13,3g/dl	15,1g/dl
Tr	103.000/ μ L	71.000/ μ L	68.000/ μ L	85.000/ μ L	100.000/ μ L	120.000/ μ L
ALT	163UI/ml	80UI/ml	39UI/ml	44UI/ml	17UI/ml	18UI/ml
ARN-VHC	2.415.045		21		nedetectabil	nedetectabil
Teste neinvazive	F3A3 PBH 26,6 Kpa Fibroscan					14 Kpa Fibroscan
AFP	26,52UI/ml				2,96UI/ml	1,89UI/ml

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander J. Thompson, et al. – Interleukin-28B Polymorphism Improves Viral Kinetics and Is the Strongest Pretreatment Predictor of Sustained Virologic Response in Genotype 1 Hepatitis C Virus. In *Gastroenterology* 2010; 139:120-129
2. Ashwin Balagopal, David L. Thomas, Chloe L. Thio – IL28B and the Control of Hepatitis C Infection. In *Gastroenterology* 2010; 139:1865-1876
3. Bialek S.R., Terrault N.A. – The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2006; 10:697+715
4. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., et al. – Genetic Variation in IL28B Predicts Hepatitis C Treatment-Induced Viral Clearance. In *Nature*, 2009; 461:399-401
5. Hnatyszyn H.J. – Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther* 2005; 10(1):1-11
6. Ilyas J., Vierlin J. – An overview of emerging therapies for treatment of chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2011; 15:515-536
7. Suppiah V., M. Moldovan G. Ahlenstiel et al. – IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nature Genetics* 2009; 41:1100-1104
8. Thomas D.L., C.L. Thio, M.P. Martin, et al. – IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461:798-801
9. Younossi Z.M., Kallman J., Kincaid J. – The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology* 2007; 45(3): 806-816