

Zatorowość płucna u 30-letniego chorego z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C podczas leczenia interferonem- α i rybawiryną

Pulmonary embolism in a 30 year-old man with chronic hepatitis C during therapy with pegylated interferon- α and ribavirin

Waldemar Elikowski¹, Małgorzata Małek¹, Jolanta Kurosz², Iwona Bereszyńska³, Andrzej Marszałek⁴, Krystyna Zawilska⁵, Iwona Mozer-Lisewska^{4, 6}

¹Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, Poznań

²Pracownia Hemostazy, Szpital im. J. Strusia, Poznań

³Poradnia Chorób Wątroby, ZOZ Poznań-Stare Miasto

⁴Oddział Chorób Zakaźnych, Szpital im. J. Strusia, Poznań

⁵Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Szpital im. J. Strusia, Poznań

⁶Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny, Poznań

Abstract

The authors described a case of a 30 year-old man with chronic hepatitis C (G1,S1) complicated by pulmonary embolism (PE), preceded by symptoms of respiratory system infection, which occurred after 6 months of combination therapy with pegylated interferon- α and ribavirin. Right sided nonbacterial thrombotic endocarditis as a source of segmental/subsegmental PE was found. Hemostatic work up showed increased activated protein C resistance, elevated factor VIII activity and fibrinogen concentration as well as hyperhomocysteinaemia (all these disturbances returned to normal 3–6 months later). The patient's clinical status improved during anticoagulation therapy. Antiviral treatment was not continued as virological response was achieved.

Key words: pulmonary embolism, interferon- α , ribavirin, chronic hepatitis C

Kardiol Pol 2010; 68, 11: 1261–1265

WSTĘP

Interferony (IFN) są cytokinami o budowie glikoprotein, powstającymi w organizmie w odpowiedzi na zakażenia wirusowe i czynniki mitogenne. Naturalne i rekombinowane preparaty IFN- α stosuje się w leczeniu przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby (CH) i terapii wspomagającej niektórych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, czerniaka oraz wybranych guzów litych. Działając przez specyficzne receptory komórkowe, IFN- α modyfikuje odpowiedź układu immunologicznego, co prowadzi do zaburzenia replikacji wirusów hepatotropowych lub spowolnienia namnażania komórek nowotworowych. Zwiększoną skuteczność leczenia CH typu C (CHC) obserwuje się podczas skojarzonego stosowa-

nia IFN- α (zwłaszcza o przedłużonym działaniu) z analogiem nukleotydowym — rybawiryną [1, 2].

Sporadycznie odnotowywanym powikłaniem podczas terapii IFN- α (także innymi typami IFN) lub leczenia skojarzonego (stanowiącego obecnie standard w CHC) jest zatorowość płucna (PE). W monografiach poświęconych powikłaniom leczenia IFN- α nie wymienia się PE [3, 4]. Przypadki PE można znaleźć w opisach badań klinicznych [5], doniesieniach kazuistycznych [6] oraz w rejestrach powikłań lekowych [7, 8]. Z kolei do częstych objawów ubocznych stosowania IFN- α (zdarzających się u ok. 10% chorych) należą duszność i kaszel, rzadziej (u ok. 1% chorych) występują bóle w klatce piersiowej lub tachykardia [9]. Objawy te mogą

Adres do korespondencji:

dr n. med. Waldemar Elikowski, Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, ul. Szwajcarska 3, 61–285 Poznań, e-mail: welikowski@wp.pl

Praca wpłynęła: 04.01.2010 r. Zaakceptowana do druku: 03.02.2010 r.



Rycina 1. Tomografia komputerowa: materiał zatorowy w segmentalnych i subsegmentalnych gałęziach tętnicy płucnej (A, B), podopłucnowe ogniska zawałowe (C). Widoczny płyn w jamach opłucnowych

wymagać różnicowania między nietolerancją leku a PE. Żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych (VTE) nie przypisuje się samej rybawirynie.

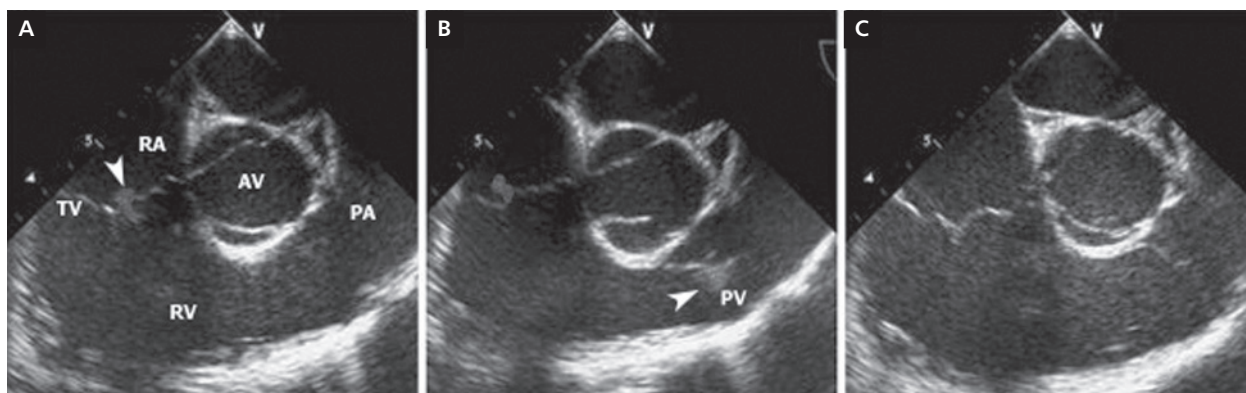
Wzrastająca liczba chorych kwalifikowanych do terapii IFN- α , sięgająca obecnie około 400 milionów, wiąże się z koniecznością szczegółowej analizy towarzyszących jej powikłań. Celem opisu niniejszego przypadku jest zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia PE, a także innych powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas leczenia antywirusowego chorych z CHC.

OPIS PRZYPADKU

U 30-letniego mężczyzny, bez nałogów, prowadzącego sportowy tryb życia, obecność zakażenia wirusem C (HCV-RNA w próbie osocza: $4,46 \times 10^5$ j.m./ml, dodatni wynik anty-HCV stwierdzono w listopadzie 2007 roku podczas rutynowej procedury związanej z honorowym krwiodawstwem. W przeszłości chory przebył niepowikłane zabiegi operacyjne: adenotomię (1984 r.), appendektomię (1992 r.) i artroskopię stawu kolanowego (1992 r.). W 2008 roku u pacjenta wykonano biopsję wątroby (wynik histopatologiczny: G1,S1), a od stycznia 2009 roku włączono leczenie przeciwwirusowe IFN-alfa-2a o przedłużonym działaniu (pegylowany IFN-alfa-2a) w dawce $135 \mu\text{g}$ raz w tygodniu oraz rybawiryną w dawce 1200 mg/d . Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) wynosiła wówczas $36\text{--}54 \text{ j.m./l}$ (norma $5\text{--}40 \text{ j.m./l}$). W 12. tygodniu leczenia, zaplanowanego zgodnie z wytycznymi na 48 tygodni, zaobserwowano tzw. wczesną odpowiedź wirusologiczną (wynik HCV-RNA ujemny). Przez pół roku mężczyzna dobrze tolerował zastosowaną terapię, nadal prowadził aktywny tryb życia.

Po około 6 miesiącach leczenia prowadzonego w warunkach ambulatoryjnych pacjenta przyjęto na Oddział Chorób Zakaźnych z powodu trwających od 2 tygodni stanów gorączkowych, kaszlu, niespecyficznego bólu w klatce piersiowej, osłabienia. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano podwyższone wartości białka C-reaktywnego (CRP 95 mg/l ,

norma do $5,0 \text{ mg/l}$) i OB (80) przy prawidłowej liczbie leukocytów; posiewy krwi były ujemne, a oznaczenie prokalcytoniny zerowe. Nie stwierdzano niedokrwistości ani małopłytkowości, aktywność ALT mieściła się w normie. W RTG klatki piersiowej nie wykazano odchyień. Przerwano leczenie przeciwwirusowe i zastosowano empiryczną antybiotykoterapię. Mimo normalizacji temperatury ciała stan ogólny mężczyzny nie poprawiał się, dodatkowo pojawiła się duszność. Chorego przekazano na Oddział Chorób Wewnętrznych, gdzie w związku z podejrzeniem PE włączono heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) w dawce stosowanej do masy ciała. Kliniczne prawdopodobieństwo PE oceniono jako pośrednie, a stężenie D-dimeru wynosiło $3,36 \mu\text{g/ml}$ (norma do $0,5 \mu\text{g/ml}$). W przekłatkowym badaniu echokardiograficznym nie obserwowano cech przeciążenia prawej komory (RV), czas akceleracji przepływu w tętnicy płucnej (AcT) był prawidłowy (135 ms), a ciśnienie skurczowe w RV (RVSP) nieznacznie podwyższone (35 mm Hg); kurczliwość odcinkowa lewej komory (LV) oraz frakcja wyrzutowa LV były prawidłowe. W spiralnej tomografii komputerowej klatki piersiowej potwierdzono obecność materiału zatorowego w obrębie segmentalnych i subsegmentalnych gałęzi tętnicy płucnej oraz niedużych, podopłucnowych ognisk zawałowych (ryc. 1A–C). W ultrasonografii (USG) żył kończyn dolnych nie stwierdzono zakrzepicy żył głębokich, a w USG jamy brzusznej — zakrzepicy żył wątrobowych lub żyły wrotnej. W przezprzetykowym badaniu echokardiograficznym wykazano obecność kilkumilimetrowych wegetacji w obrębie zastawki trójdzielnej oraz płucnej (bez zmian morfologii zastawek) mogących odpowiadać nieinfekcyjnemu zakrzepowemu zapaleniu wsierdza (NBTE) prawego serca (ryc. 2A, B). Za rozpoznaniem NBTE, a nie infekcyjnego zapalenia wsierdza, przemawiały kolejne ujemne posiewy krwi, prawidłowe — kontrolne oznaczenie prokalcytoniny oraz dalszy przebieg choroby. W trakcie leczenia LMWH z towarzyszącą tygodniową, celowaną antybiotykoterapią (po uzyskaniu wyniku bakteriologicznego płwociny) zaobserwowano systematyczną



Rycina 2. Echokardiografia przezprzetykowa: dodatkowe echa na zastawce trójdzielnej (A) i zastawce tętnicy płucnej (B); prawidłowy obraz badania kontrolnego w trakcie leczenia antykoagulacyjnego (C); RA — prawy przedsionek, RV — prawa komora, PA — tętnica płucna, TV — zastawka trójdzielna, PV — zastawka tętnicy płucnej, AV — zastawka aortalna

poprawę stanu chorego, do całkowitego ustąpienia doległości, szybką normalizację wartości CRP oraz obniżenie stężenia D-dimeru do $1,0 \mu\text{g/ml}$. Przed wypisaniem mężczyzny ze szpitala po 2 tygodniach hospitalizacji włączono, w miejsce LMWH, leczenie doustnym antagonistą witaminy K (VKA), do którego dołączono, po uzyskaniu wyników hemostazy, właściwe do leczenia hiperhomocysteinemii dawki witamin B6, B12 i kwasu foliowego. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym obserwowano ustąpienie wykładników NBTE (ryc. 2C), wydłużenie AcT do 170 ms oraz obniżenie RVSP do 20 mm Hg.

W badaniach hemostazy stwierdzono prawidłowe testy globalne (APTT, czas protrombinowy), podwyższone stężenie fibrynogenu (575 mg/dl ; norma $< 400 \text{ mg/dl}$), zwiększoną aktywność czynnika VIII ($165,5\%$; norma $< 150\%$), hiperhomocysteinemię ($16,0 \mu\text{mol/l}$; norma wiekowa $< 10 \mu\text{mol/l}$) oraz zwiększoną oporność na aktywowane białko C (APCr 1,6; norma 2–3). Aktywność antytrombiny i białka C oraz stężenie wolnego białka S mieściły się w granicach normy, nie wykazano obecności przeciwciał antyfosfolipidowych. Nie stwierdzono mutacji Leiden G1691 genu czynnika V ani nosicielstwa G20210A genu protrombiny. Ze względu na wyniki badań wirusologicznych wskazujące na brak replikacji wirusa C (co potwierdzono po 6 miesiącach) nie kontynuowano leczenia przeciwwirusowego. W badaniach biochemicznych, po zaprzestaniu terapii, utrzymywała się prawidłowa aktywność aminotransferaz, obserwowano natomiast wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów. W kontrolnych badaniach hemostazy przeprowadzonych po 3 miesiącach stwierdzono normalizację stężenia fibrynogenu i homocysteiny oraz aktywności czynnika VIII. Normalizację oporności na aktywowane białko C wykazano po 6 miesiącach (APCr 2,9). W związku z utrzymującymi się prawidłowymi wartościami stężenia D-dimeru podjęto wówczas decyzję o zaprzestaniu leczenia antykoagulacyjnego. Innych niż opisane zaburzenia hemostazy czynników ryzyka

VTE/NBTE nie stwierdzono, także wywiad rodzinny w kierunku VTE był ujemny.

OMÓWIENIE

Zaburzenia hemostazy w chorobach wątroby mogą manifestować się predyspozycją zarówno do krwawień, jak i do powikłań zakrzepowo-zatorowych. Według Søgaard i wsp. [10] ryzyko wystąpienia VTE w przewlekłych chorobach wątroby, niezależnie od obecności procesu marskiego, jest zwiększone prawie 2-krotnie. W wątrobie jest wytwarzana nie tylko większość czynników układu krzepnięcia, ale także naturalne jego inhibitory (antytrombina, białka C i S), a uszkodzeniu hepatocytów może towarzyszyć ich niedobór [11, 12]. Mimo wspólnego, zależnego od witaminy K, szlaku metabolicznego czynników krzepnięcia z grupy protrombiny oraz białek C i S, przeważającemu niedoborowi tych antykoagulantów może towarzyszyć nieznacznie wydłużony czas protrombinowy (INR ok. 1,5). Należy podkreślić, że wydłużenie czasu protrombinowego do wartości, jakich oczekuje się podczas stosowania VKA (INR 2–3), w przewlekłej chorobie wątroby nie jest wskaźnikiem skutecznej tzw. naturalnej antykoagulacji i nie eliminuje zagrożenia VTE [12]. Leczenie VTE w tej grupie chorych jest obciążone szczególnie wysokim ryzykiem krwawień, także w związku z często współistniejącą dysfunkcją i obniżeniem liczby płytek krwi.

W przebiegu CH zaobserwowano również zwiększoną oporność na aktywowane białko C (niezwiązaną z mutacją Leiden czynnika V), podwyższoną aktywność czynnika VIII, hiperhomocysteinemię oraz obecność przeciwciał o działaniu prokoagulacyjnym (m.in. przeciwciał antyfosfolipidowych i krioglobulin) [13–15]. Niektórzy autorzy wskazują nawet na zależność między zwiększoną aktywnością prozakrzepową w CHC, związaną nierzadko z obecnością kilku nieprawidłowości hemostazy (np. niedoboru białka C, S czy antytrombiny, zwiększonej oporności na aktywowane białko C, podwyższonej aktywności czynnika VIII, hiperhomocysteinemii),

a progresją procesu włóknienia [13, 16]. W badaniach eksperymentalnych stwierdzano zahamowanie procesu włóknienia w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego lub przeciwplatekowego [16]. Sugeruje się też związek między stanem prozakrzepowym (np. w hiperhomocysteinemii) a mniejszą skutecznością leczenia przeciwwirusowego CHC [17]. Z kolei w niedoborach czynników krzepnięcia (np. we wrodzonej hemofilii) obserwuje się dobrą odpowiedź na wyższe leczenie.

Mechanizm działania prozakrzepowego IFN- α u pacjentów z CHC wiąże się prawdopodobnie z przejściowym nasileniem zaburzeń hemostazy wynikających z choroby podstawowej, rzadziej z obecności wrodzonej trombofilii [6]. Najlepiej udokumentowano częstsze występowanie i wzrost miana przeciwciał antyfosfolipidowych, choć w piśmiennictwie nie ma zgodności co do znaczenia tego zjawiska [15]. Powikłania zakrzepowo-zatorowe podczas stosowania IFN obejmują różne sytuacje kliniczne, mogą też dotyczyć mikrokrążenia lub układu tętniczego. Poza zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych [18] i PE [6] obserwowano ostrą zakrzepicę żyły wrotnej [19], żyły krezkowej [20] czy żyły podobojczykowej [21]. Powstanie autooprzeciwciał przeciw enzymowi rozczepiającemu multimery czynnika von Willebranda (ADAMTS13) może prowadzić do zagrażającej życiu zakrzepowej plamicy małopłytkowej objawiającej się m.in. ogniskami niedokrwionymi mózgu i niewydolnością nerek [22, 23]. Różnorodne nieprawidłowości hemostazy stwierdzano u chorych z objawami martwicy skóry przypominającej kliniczne objawy niedoboru naturalnych antykoagulantów, który występuje podczas zbyt intensywnego, początkowego leczenia VKA [24, 25]. Powikłaniom ze strony drobnych naczyń w narządzie wzroku, pod postacią niedrożności tętnicy lub żyły środkowej siatkówki, sprzyja współistnienie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. W patofizjologii tych powikłań zwraca się uwagę na aktywację przez IFN układu dopełniacza [26, 27]. Jatrogenne przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (niekiedy odwracalne po odstawieniu leczenia) sugerują potencjalny wpływ IFN na zaburzenia równowagi między syntezą tromboksanu i prostacykliny [28].

Dodatkową przyczyną zwiększonej gotowości zakrzepowej podczas terapii przeciwwirusowej CHC są zakażenia bakteryjne, którym sprzyja polekowa granulocytopenia. Laboratoryjnymi wykładnikami reakcji na zakażenie bakteryjne są: wzrost stężenia CRP i fibrynogenu oraz zwiększona aktywność czynnika VIII. W doniesieniach z ostatnich lat podkreśla się, że podwyższone stężenie CRP koreluje z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem VTE [29]. Także w niniejszym przypadku zakażenie układu oddechowego było prawdopodobnie jednym z elementów złożonego stanu prozakrzepowego. Przebieg kliniczny choroby, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych oraz reakcja na leczenie wskazywały, że źródłem materiału zatorowego do krążenia płucnego były zmiany zakrzepowe na wsierdziu zastawkowym prawego serca.

Częściej NBTE dotyczy wsierdzia lewego serca, a jego konsekwencją są systemowe powikłania zatorowe [30]; NBTE wymaga różnicowania z infekcyjnym zapaleniem wsierdzia.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe rzadko występują na początku terapii przeciwwirusowej, w niniejszym przypadku obserwowano je po 6 miesiącach od początku leczenia. Brak laboratoryjnych wykładników replikacji HCV w momencie wystąpienia powikłań stanowił argument przemawiający za przerwaniem leczenia, choć zawsze konieczna jest dalsza kontrola wirusologiczna w takiej sytuacji. U opisanego chorego potwierdzono tzw. trwałą remisję wirusologiczną (nieobecność materiału genetycznego wirusa po 6 miesiącach od zakończenia leczenia). Problemem pozostaje ponowne włączenie terapii, gdy u chorego stwierdza się nawrót wirēmii HCV-RNA. Eliminacja zakażenia HCV i związane z tym zahamowanie progresji zmian zapalnych w wątrobie wiąże się ostatecznie ze zmniejszeniem ryzyka zakrzepowo-zatorowego. W opisanym przez Malnicka i wsp. [31] przypadku CHC, który współistniał przed podjęciem terapii IFN z zespołem antyfosfolipidowym i systemowymi powikłaniami zatorowymi do mózgu, po zakończeniu cyklu leczenia obserwowano ustąpienie przeciwciał antyfosfolipidowych.

Określenie czasu leczenia antykoagulacyjnego po epizodzie PE lub po innych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych, które wystąpiły podczas terapii przeciwwirusowej CHC, jest trudne. Pomocne mogą być kontrolne oznaczenia D-dimeru oraz innych (wcześniej nieprawidłowych) parametrów hemostazy. Przy wyborze leku (LMWH czy VKA) i jego dawki konieczna jest ocena stopnia dysfunkcji wątroby. W ocenie związku między stosowaniem IFN a VTE u chorych z nowotworem należy uwzględnić większe niż w CHC ryzyko zakrzepowe schorzenia podstawowego. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas leczenia IFN chorych onkologicznych jest zdecydowanie mniejsza niż podczas terapii talidomidem i jego pochodnymi, mimo że niektóre mechanizmy prozakrzepowe obu grup leków (np. sprzyjanie nabytej oporności na aktywowane białko C) mogą być podobne.

Podkreśla się, że uzyskaniu trwałej remisji wirusologicznej może towarzyszyć wzrost osoczowego stężenia lipidów, co sprzyja progresji miażdżycy i zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe chorych [32]. Do innych kardiologicznych powikłań leczenia IFN należą zaburzenia rytmu serca i kardiomiopatia rozstrzeniowa, najczęściej odwracalna po zaprzestaniu terapii, ale czasami prowadząca do zgonu chorego [33]. Okresowa kontrola echokardiograficzna podczas leczenia IFN może być przydatna w diagnostyce i monitorowaniu nadciśnienia płucnego, dysfunkcji LV lub zapalenia wsierdzia.

WNIOSKI

Terapia przeciwwirusowa CHC może przejściowo nasilać u niektórych pacjentów umiarkowany stan prozakrzepowy związany z chorobą podstawową. Wobec coraz powszech-

niejszego stosowania IFN należy uwzględnić możliwość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych takiego leczenia. Niektóre działania niepożądane terapii IFN są podobne do objawów PE. Decyzje dotyczące czasu i intensywności leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ocena ryzyka odstawienia IFN wymagają współpracy lekarzy różnych specjalności.

Piśmiennictwo

1. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*, 1998; 339: 1485–1492.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 2002; 347: 975–982.
3. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1997; 26 (suppl. 1): 112S–21S.
4. Slejfer S, Bannink M, Van Gool AR et al. Side effects of interferon-alpha therapy. *Pharm Word Sci*, 2005; 27: 423–431.
5. Everson GT, Trotter J, Forman L et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating regimen of antiviral therapy. *Hepatology*, 2005; 42: 255–262.
6. Santos G, Santos R, Soares S et al. Pulmonary embolism in a patient with hepatitis C receiving therapy with interferon-alpha. *Chest*, 2004; 126 (suppl.): 954S–955S.
7. http://www.druglib.com/adverse-reactions_side-effects/ribavirin/seriousness_any/.
8. <http://sideeffects101.com/drug-side-effects/p/pegintron-pulmonary-embolism.htm>.
9. Product description: Pegasys® (peginterferon alpha-2a), Roche.
10. Søgaard KK, Horvath-Puho E, Grønbaek H et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a Nationwide Population-based Case-control Study. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 96–101.
11. Soultati A, Dourakis SP. Coagulation disorders in liver disease. *Haema*, 2006; 9: 31–44.
12. Northup PG, Sundaram V, Fallon MB et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost*, 2008; 6: 2–9.
13. Papatheodoridis GV, Papakonstantinou E, Andrioti E et al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut*, 2003; 52: 404–409.
14. Poujol-Robert A, Rosmorduc O, Serfaty L et al. Genetic and acquired thrombotic factors in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99: 527–531.
15. Kisiel E, Kryczka W. Przeciwciała antyfosfolipidowe w zakażeniu HCV. Niewinne białka czy czynnik ryzyka? *Przegl Lek*, 2007; 64: 521–524.
16. Calvaruso V, Maimone S, Gatt A et al. Coagulation and fibrosis in chronic liver disease. *Gut*, 2008; 57: 1722–1727.
17. Borga G, Gentile I, Fortunado G et al. Homocysteine levels and sustained virological response to pegylated-interferon alpha2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a prospective study. *Liver Intern*, 2008; 29: 248–252.
18. Okuse C, Adachi K, Katakura Y et al. A case of deep vein thrombosis associated with pegylated interferon alpha2b plus ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*, 2006; 41: 1231–1236.
19. Rodriguez M, Diaz Sánchez A, Matilla Peña A et al. Acute portal thrombosis in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterol Hepatol*, 2008; 31: 18–21.
20. Monterrubio Villar J, Córdoba López J. Mesenteric vein thrombosis and protein C and S deficiency in a patient with chronic hepatitis C on treatment with interferon and ribavirin. *Gastroenterol Hepatol*, 2007; 30: 271–273.
21. Balderramo DC, Garcia O, Colmenero J et al. Antiphospholipid syndrome during pegylated interferon alpha-2a therapy for chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis*, 2009; 41: e4–e7.
22. Kitano K, Gibo Y, Kamijo A et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pegylated-interferon alpha-2a by an ADAMTS13 inhibitor in a patient with chronic hepatitis C. *Haematologica*, 2006; 91 (supl. 8): e94–e96.
23. Deutsch M, Manesis EK, Hadziyannis E et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with fatal outcome in a patient with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon-alpha/2b. *Scand J Gastroenterol*, 2007; 42: 408–409.
24. Plurien F, Le Lostec Z, Pauwels C et al. Cutaneous necrosis after alpha interferon injection uncovering C protein resistance: a case report. *La Revue de Medicine Interne*, 2000; 21: 791–794.
25. Dalmau J, Pimentel CL, Puig L et al. Cutaneous necrosis after injection of polyethylene glycol-modified interferon alpha. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53: 62–66.
26. Rubio JE, Charles S. Interferon-associated combined branch retinal artery and central retinal vein obstruction. *Retina*, 2003; 23: 546–548.
27. Sène D, Touitou V, Bodaghi B et al. Intraocular complications of INF-alpha and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2007; 13: 3137–3140.
28. Jochmann N, Kiecker F, Borges AC et al. Long-term therapy of interferon-alpha induced pulmonary arterial hypertension with different PDE-5 inhibitors: a case report. *Cardiovascular Ultrasound*, 2005; 3: 26–31.
29. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC et al. C-reactive protein and venous thromboembolism: a prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost*, 2009; 102: 615–619.
30. Llenas-Garcia J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic study of a necropsy series. *Rev Esp Cardiol*, 2007; 60: 493–498.
31. Malnick SD, Abend Y, Evron E et al. HCV hepatitis associated with anticardiolipin antibody and a cerebrovascular accident. Response to interferon therapy. *J Clin Gastroenterol*, 1997; 24: 40–42.
32. Tada S, Saito H, Ebinuma H et al. Treatment of hepatitis C virus with peg-interferon and ribavirin combination therapy significantly affects lipid metabolism. *Hepatol Res*, 2009; 39: 195–199.
33. Condat B, Asselih T, Zanditenas D et al. Fatal cardiomyopathy associated with pegylated interferon/ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006; 18: 287–289.