

Olgu Sunumu

Antineoplastik Tedavi Sırasında Reaktif Olan Kronik Hepatit B Virus Enfeksiyonu Olgusu*

Ömer COŞKUN, İsmail Yaşar AVCI, Ümit SAVAŞCI, Hanefi Cem GÜL, Can Polat EYİĞÜN,

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

*Bu olgu 2008 yılında IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET

Bu olgu sunumunda; antineoplastik tedavi altında iken reaktif olan ve sonrasında verilen antiviral tedaviye rağmen yaşamını yitiren bir kronik hepatit B hastası sunulmaktadır. Hepatit B virus enfeksiyonu olan veya anti-HBc total pozitifliği bulunan hastaların, antineoplastik tedavi öncesinde, enfeksiyona ait parametreleri değerlendirilmeli, profilaktik antiviral tedavileri başlanmalıdır. Bu hastaların antineoplastik tedavi süresince ve bitimi sonrasında takipleri yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: HBV, antineoplastik, reaktivasyon

SUMMARY

Reactivation of Chronic Hepatitis B Virus Infection during Antineoplastic Treatment: A Case Report

In this case report, a patient with chronic hepatitis B, in whom reactivation occurred during antineoplastic treatment, and who died despite consequent antiviral therapy is presented. Patients with hepatitis B virus infection or patients with positive anti-HBc total should be evaluated before antineoplastic treatment, and prophylactic antiviral therapy must be initiated. Such patients should be monitored during and after antineoplastic treatment.

Keywords: HBV, antineoplastic, reactivation

GİRİŞ

Dünyada 350 milyondan fazla insanın Hepatit B virus (HBV) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HBV taşıyıcılığı bulunan hastalarda antineoplastik kemoterapi sonrasında immunitenin toparlanmasıyla birlikte HBV enfeksiyonu yeniden aktive olabilmektedir. Oluşan hepatosit hasarına bağlı olarak fulminan karaciğer yetmezliği gelişebilmekte ve bunun mortalite ve morbiditesi

yüksek olmaktadır (1-3). Toplumda kanser olguları ve bunlara yönelik kemoterapötik ajan uygulama oranı artmaktadır. Bu ajanların immunosupresyon yapıcı etkilerinden dolayı bu hastalar arasında bulunan HBV enfeksiyonlu kişilerin kemoterapötiklere bağlı HBV enfeksiyonu reaktivasyonunu önlemek ve bunun farkında olmak ciddi bir tıbbi ve toplum sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

OLGU

Onüç yıldır HBsAg pozitifliği bilinen, daha önce, karaciğer iğne biyopsisi uygulanmamış, hepatit B hastalığına yönelik olarak tedavi almamış, transaminaz takiplerinde yükselme tespit edilmemiş, hepatit B inaktif taşıyıcısı olarak takip edilen 41 yaşında erkek hastaya, 2007 yılında sol gluteal bölgede tespit edilen kitle nedeniyle eksizyonel biyopsi uygulanmış. Non Hodgkin lenfoma tanısı konulan hastaya dört kür R-CHOP (*Rituximab*, *Cyclophosphamide*, *Adriamycin*, *Vincristine* ve *Prednisolone*) tedavisi uygulanmış. Kemoterapiden sonra ise 15 fraksiyon radyoterapi uygulanmış, radyoterapinin yaklaşık üçüncü haftasında; halsizlik, idrar renginde koyulaşma, gözlerde ve vücudun üst yarısında sararma şikâyetleri gelişen hasta kliniğimize HBV enfeksiyonunun akut alevlenmesi ön tanısı ile nakledilmiştir.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde; bilinç açık, oryante, koopere, cilt ve skleralar ikterik olarak değerlendirildi. Laboratuvar tetkiklerinde; trombosit $41000/\text{mm}^3$, AST 1430 U/L, ALT 2461 U/L, ALP 434 U/L, GGT 144 U/L, direkt bilirubin 25.2 mg/dL, indirekt bilirubin 17 mg/dL, protrombin zamanı 24.6 saniye olarak tespit edildi. Tam idrar tetkikinde; bilirubinüri pozitif (++++) saptandı, ürobilinojen çıkışı yoktu. Hastanın hepatit B'ye yönelik testleri; HBsAg (+) pozitif, HBeAg (-) negatif, HBV DNA PCR 100000 kopya/mL pozitif olarak tespit edildi. Takiplerde hastanın trombosit düzeyi $72000/\text{mm}^3$ 'e yükseldi. AST 139 U/L, ALT 227 U/L, ALP 164 U/L, GGT 51 U/L, direkt bilirubin 13.87 mg/dL, indirekt bilirubin 15.8 mg/dL, protrombin zamanı 24.8 saniye idi. Tam idrar tetkikinde bilirubinüri pozitif (++++) sebat etti, ürobilinojen çıkışı yoktu. Hastaya antiviral tedavi (entekavir 0.5 mg/gün) başlandı. Kliniğimize yatışının yedinci günü hastanın abdominal bölge ve alt ekstremitelerinde şişlik şikâyetleri başladı. Batın ultrasonografik incelemesinde; karaciğer uzun aksta 128 mm (küçülmüş), safra kesesinin boyutları normal, duvan ödemi, dalak parankim ekosu homojen ve uzun aksta 135 mm (üst sınırda), batında yaygın asit mevcut olarak değerlendirildi. Alınan konsültasyon sonucunda hasta "presirotik proçes" olarak değerlendirildi ve gastroenteroloji kliniğine naklen taburcu edildi. Tedavinin yedinci günü hasta eksitus oldu.

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonlu maligniteli hastalarda, kemoterapi ve radyoterapi süresince ve sonra-

sında, reaktivasyon ve buna bağlı fulminan karaciğer yetmezliği gerçekleşebilmektedir.

Geçirilmiş HBV enfeksiyonu tanısı konulan (HBsAg negatif, anti-HBc total ve anti-HBs pozitif) hastalarda dahi hâlâ virus barındırabildikleri ve bulaşırabildikleri belirlenmiştir (4). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada hematolojik malignitesi bulunan hastalarda HBV enfeksiyonu sıklığı %4 (13/327), salt anti-HBc olumluluğu %8 (27/327) olarak saptanmıştır (5). Yine buna benzer çalışmalarda malignitesi olan erişkinlerde %6-40.6, çocuklarda ise %6-57.2 oranında HBV taşıyıcılığı bildirilmektedir (6-8). HBsAg negatif olan hastalarda reaktivasyon daha nadir olarak ortaya çıkıyor gibi görünse de, lenfoma için kemoterapi alan anti-HBc pozitif, anti-HBs pozitif bireylerin %14-20'sinde reaktivasyon tanımlanmıştır (9, 10). Kemoterapinin uygulanmasından önce saptanan yüksek bir HBV-DNA düzeyinin ($>10^5$ kopya/mL), HBV reaktivasyonu için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (11).

Kemoterapötikler immün fonksiyonu baskıladığından, viral replikasyon artar. Bu durumda HBV DNA polimeraz aktivitesinde artma, HBV DNA ve HBsAg düzeylerinde yükselme, anti-HBs titrelerinde ise azalma meydana gelir (10, 12, 13). Yeni hepatositlerin enfekte olmasıyla birlikte inflamasyon yaygınlaşır. Kemoterapi sonrası, immün sistem toparlanarak HBV ile enfekte olan hepatositlerin immün aracılı yıkımı meydana gelir (14).

İstenmeyen bu durumu önlemek amacıyla, kemoterapi uygulanacak olan her hastanın, HBsAg ve anti-HBc total tetkikleri kontrol edilmeli, HBsAg (+) pozitif olan tüm hastaların HBeAg, anti-HBe ve serum HBV DNA düzeyleri incelenmelidir. HBV DNA düzeyleri immunosupresif tedavi süresince izlenmelidir.

Reaktivasyondan kaçınmak için HBsAg (+) pozitif hastalarda profilaktik tedavi mutlaka önerilmektedir. Profilaktik tedaviye, kemoterapi başlangıcından en az bir hafta önce başlanmalı ve immün yetmezlik hali düzeldikten en az altı ay sonra tedavi kesilmelidir. Antiviral tedavinin erken kesilmesi de HBV reaktivasyonu ile ilişkilidir. Tedavi kesildikten sonra hastaların serum transaminaz ve HBV DNA düzeyleri immunosupresif tedavi süresince ve tedavinin kesilmesinden altı ay sonrasına kadar 1-2 ayda bir izlenmelidir (15). Antiviral tedavi süresince sürekli yüksek kalan enzim ve tespit edilebilir düzeylerde HBV DNA titreleri bulunması halinde tedavi sürdürülmelidir. Antiviral tedavi, eğer HBV reaktivasyonunu

düşündürecek herhangi bir biyokimyasal veya serolojik kanıt yoksa (HBeAg'nin kaybolması, anti-HBe'nin görülmesi ve PCR ile HBV DNA düzeylerinin $<10^4$ kopya/mL'ye gerilemesi) kesilebilir (2, 16).

Bu hastalarda antiviral tedavi olarak lamivudin ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır. Son yayınlanan sağlık uygulama tebliğinde de bu hastalarda lamivudin kullanımına ilişkin geri ödeme bulunmaktadır. Entekavir, telbivudin, adefovir, ve tenofovir gibi, diğer antiviraller de kullanılabilir. Fakat bu ajanlarla ilgili daha geniş, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1: S64-9.
2. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-28.
3. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982; 96: 447-9.
4. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978; 298: 1379-83.
5. Pullukcu H, Ertem E, Karaca Y, Yamazhan T, Sertozy RY, Altuglu I. Efficacy of accelerated hepatitis B vaccination program in patients being actively treated for hematologic malignancies. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 166-70.
6. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral Hepatit*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2003; 10-55.
7. Akyol H, Saralioğlu F, Büyükpamukçu M, Karadeniz C, Akyüz C, Kutluk T. Hepatitis B virus infections in pediatric patients receiving anti-cancer chemotherapy. *Turkish J Cancer* 1990; 3: 104-8.
8. Cengiz AT, Kıyan M, Uysal VA, Uğurel MŞ. Hodgkin, Hodgkin dışı lenfoma ve lösemili olguların serumunda HBsAg araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1992; 6: 257-60.
9. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-8.
10. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120(4): 1009-22.
11. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2002; 99: 2324-30.
12. Rossi G. Prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with hemato-oncological neoplasias treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 759-66.
13. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1742-9.
14. Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002; 36: 702-9.
15. Pullukcu H, Taşbakan MI, Yamazhan T, Sipahi OR, Arda B, Ulusoy S. Akut miyeloid lösemili bir hastada gelişen akut hepatit B enfeksiyonu. *Viral Hepatit Dergisi*. 2006; 11 : 109-12.
16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Ömer COŞKUN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
Etilik 06018, ANKARA
email: coskunomer23@hotmail.com