

Anti-HBs pozitif hastada otolog kemik iliği transplantasyonu sonrası hepatit-B alevlenmesi

Hepatitis B virus reactivation following autologous hematopoietic stem cell transplantation in anti-HBs-positive patients

Mesut SEZİKLİ¹, Züleyha AKKAN ÇETİNKAYA¹, Göktuğ ŞİRİN¹, Gül TOKGÖZ², Esra YEŞİLYURT³, Selen ŞİPAL BAŞTAŞ³

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²Hematoloji Kliniği, ³İç Hastalıkları Kliniği, Kocaeli

Hepatit B virüs enfeksiyonu, immünsüpresif tedavi alanlarda önemli bir klinik problemdir. Hepatit B yüzey antijeni negatif hastalarda, hepatit B yüzey antikoru ve hepatit B çekirdek antikoru immünglobulin G pozitifliği de hepatit B virüsü reaktivasyonu için kontrol edilmelidir. Bu yazımızda otolog kemik iliği transplantasyonu sonrası hepatit B virüsü reaktivasyonu gelişen ve transplantasyon öncesi hepatit B yüzey antijeni negatifliğine rağmen hepatit B yüzey antikoru ve hepatit B çekirdek antikoru immünglobulin G pozitifliği gözden kaçan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Otolog kemik iliği transplantasyonu, hepatit B virüs

Hepatitis B virus infection is an important problem in patients receiving immunosuppressive therapy. Thus, before administering immunosuppressive therapy, patients must be tested for hepatitis B virus infection. Besides hepatitis B surface antigen, patients should also be tested for hepatitis B surface antibody and hepatitis B core antibody immunoglobulin G. We report a case of a patient negative for hepatitis B surface antigen but positive for hepatitis B surface antibody and hepatitis B core antibody immunoglobulin G, who later developed hepatitis B virus reactivation following autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: Autologous hematopoietic stem cell transplantation, hepatitis B virus

GİRİŞ

Hepatit B virüsü immünsüpresif tedavi alan hastalarda önemli bir problemdir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif hastalarda immünsüpresyon tedavisi öncesi pre-emptif antiviral tedavi önerilmektedir. Bu tedavinin hasta mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi yadsınamaz. HBsAg negatif hastalarda, hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs) ve hepatit B çekirdek antikoru immünglobulin G (anti-HBc IgG) pozitifliği de hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu için kontrol edilmelidir.

Önceden HBV'ye maruz kalan kemik iliği transplant (KİT) alıcılarında bozulmuş hücrel immünite sebebi ile ilk 3-6 ay içinde fulminan hepatik yetmezliğe neden olan latent virüs aktifleşmesi görülebilmektedir (1).

Bizim bu yazımızda multipl myelom nedeni ile yapılan otolog kemik iliği transplantasyonu sonrası HBV reaktivasyonu gelişen ve transplantasyon öncesi HBsAg negatifliğine rağmen anti-HBs ve anti-HBc IgG pozitifliği gözden kaçan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

54 yaşında kadın hasta, vücutta sararma ve halsizlik şikayeti ile takip edildiği hematoloji kliniğinde konsülte edildi. 12 yıldır diabetes mellitus ve hipertansiyon tanısı olan hastaya, yaklaşık 1.5 yıl önce, genel vücut ağrısı şikayeti ile başvurduğu sağlık kuruluşunda, sedimentasyon: 97 mm/h, kalsiyum:14,7 mg/dL olması, kafa grafisinde litik lezyonların bulunması ve akut böbrek yetmezliği tablosu saptanması ardından yapılan tetkik ve incelemelerin sonucunda, multipl myelom tanısı ile siklofosamid+kortikosteroid+bortezomib tedavisi başlanmış. Hastaya 4 kür tedavi sonrası 2013 Haziran ve Aralık aylarında 2 kez otolog kemik iliği nakli yapılmış. Bu dönemde akuttan kroniğe dönen böbrek yetmezliği tablosu nedeni ile haftada 3 gün hemodiyaliz alan hastanın, son günlerde başlayan vücutta sararma şikayeti nedeniyle yapılan testlerinde HBsAg (+), HBeAg (+), anti-HBc IgM (+), anti-HBs (+) saptanmış. Akut hepatit tanısıyla servise yatırılan hastanın takibinde, alanin aminotransferaz (ALT) belirgin ölçüde ön planda olmak üzere karaciğer enzim yüksekliği, 13 mg/dl'leri bulan ve

İletişim: Mesut SEZİKLİ

Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İbn-i Sina Bulvarı, Derince, Kocaeli
Tel: +90 262 317 80 00/1695 • E-mail: drsezikli@hotmail.com

Geliş Tarihi: 15.07.2014 • **Kabul Tarihi:** 11.03.2016

2-3 hafta sebat eden direk hakimiyetinde bilirubin yüksekliği ve 1.2 sınırını aşmayan uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerleri izlendi (Tablo 1). Fizik muayenesinde ikter dışında patolojik bulgu yoktu. Günlük bilinç takibi ile hepatik ensefalopati kliniği öngörülmeye çalışılan hastanın takiplerinde 2 haftayı bulan yüksek bilirubin değerleri ve nakil öncesinde mevcut olan anti-HBs pozitifliği bizi antiviral tedavi başlamaya yöneltti. Lamivudin 100 mg/gün başlanan hastanın karaciğer enzimleri ve bilirubin değerleri azalarak normale geldi, hastanın halen poliklinik takibi sürdürülmektedir.

TARTIŞMA

Tüm dünyada HBV enfeksiyonunun serolojik olarak gösterildiği 2 milyardan fazla kişi vardır. Bunların 350-400 milyonu kronik HBV enfeksiyonu iken, geri kalan kısmı anti-HBs pozitifliği sağlanmış, virusun vücuda girdiği ve bağışıklık sağladığı hasta grubudur (2). İmmünsüpresyon sırasında kronik hepatit B hastasında ve inaktif taşıyıcıda reaktivasyon oluşabileceği gibi, HBsAg negatif, anti-HBs / anti-HBc pozitif hastada da reaktivasyon mümkündür (3).

HBV-DNA ölçümündeki gelişmelerden sonra, HBsAg (-), anti-HBs /anti-HBc IgG (+) hastaların karaciğer dokusunda ve hatta serumda bile saptanabilir HBV-DNA'nın var olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle herhangi bir nedenle immünsüpresif tedavi alması planlanan hastada, HBsAg (+) olsun olmasın, anti-HBs /anti-HBc IgG (+) saptanması, reaktivasyon için risk taşımaktadır. Tüm hepatit belirteçleri negatif ve aşılama öyküsü olup da anti-HBs (+) olan hastalarda ise pratik olarak alevlenme riski yoktur. Hastamıza başlangıçta HBsAg ve anti-HBs bakılmış, anti-HBs pozitifliği saptanmasına rağmen aşılama öyküsü sorulmamış ve anti-HBc IgG ile HBV-DNA testi yapılmamıştır.

Sitolojik kemoterapi alan enfekte kanser hastalarında HBV'nin reaktivasyonu iyi bilinen bir komplikasyondur. Hatta virusun temizlendiği ve immün yanıtın geliştiği hastalarda (HBc-Ab ve HBs-Ab pozitif olan) HBV reaktivasyonu oluşabilir (4,5).

İmmünsüpresif tedavi alacak bir hastada reaktivasyondan korunmanın en iyi yolu riskli durumun önceden tesbit edilmesi ve antiviral tedavinin başlanmasıdır. Bu nedenle tüm hastalarda HBV göstergeleri (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) taranmalıdır. Eğer hastada HBsAg pozitifse HBV-DNA

düzeyi bakılması tedavi kararı vermek için şart değildir, preemtif antiviral tedavi başlanmalıdır. Ancak hastanın başlangıç viral yük düzeyini bilmek ve sonraki takibinde değerlendirmek açısından ölçümü faydalı olacaktır. Hastada anti-HBs ve/veya anti-HBc pozitifliği varsa HBV-DNA, occult enfeksiyonu saptamak için bakılmalıdır. İki istisna durum ise rituksimab kullanımı ve kemik iliği nakli yapılan hasta grubudur ki bunlarda HBV-DNA değerine bakılmaksızın preemtif tedavi verilmelidir (6,7). Fakat bu tür hastalara tedavi öncesi HBV taraması yeterli değildir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda referans kanser tedavi merkezlerinde dahi hastaların ortalama %20'sinde HBV göstergelerine bakıldığı saptanmıştır (8,9). Bizim hastamızda HBV göstergeleri bakılmış fakat anti-HBs pozitifliği için herhangi bir ileri inceleme yapılmamıştır. Bu özellikle kemik iliği nakli yapılan hastada önemli bir eksikliklerdir.

Hastamıza lamivudin tedavisi başlandıktan sonra bilirubin değerlerinde düşüş izlenmiş, hepatik ensefalopati tablosu gelişmeden biyokimyasal değerleri normale gelmiştir (Tablo 1). Antiviral tedavi başlanması için kritik eşik, hepatik ensefalopati gelişmeden önceki dönemdir. Hepatik ensefalopati geliştikten sonra verilecek antiviral tedavinin prognoz üzerine etkisi olmadığını gösteren yayınlar mevcuttur (10). Allogenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda preemtif lamivudin kullanımı, tüm HBsAg pozitif alıcılarda HBV hepatiti ve karaciğer yetmezliği riskini azaltır. HBsAg negatif (-) alıcılarda ise HBV aşısı yapılmalıdır (11).

Sonuç olarak, HBV enfeksiyonu veya reaktivasyonu önlemek, hematolojik malignite nedeniyle tedavi alanlarda veya kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda, gözden kaçırılmaması gereken bir husustur. Nükleozid analogları HBV reaktivasyonunun profilaksisinde yaygın olarak kabul gören ve kemoterapi alan hastalarda klinik olarak desteklenen bir anti-viraldir (12-15). Profilaktik lamivudin tedavisinin dramatik bir şekilde HBV reaktivasyon ihtimalini düşürdüğü çalışmalarda gösterilmiştir (16,17). Bu sebeple HBsAg (+) veya HBsAg (-) olup, anti-HBc IgG (+) bulunan hastalara, kemoterapiden en az 15 gün önce antiviral ilaç başlanmalıdır. Tedavi bitiminden sonra da kullanılan kemoterapinin cinsine göre 3-6 ay hatta rituksimab kullanılmışsa 12 ay daha uygun nükleozid analogları ile profilaksiye devam edilmelidir (18).

Tablo 1. Hastamızın biyokimyasal değerleri

Tarih	Kreatinin	Üre	ALT	AST	GGT	ALP	T.Bil	D.Bil.	INR
16.05.2014	5,92	79	1695	705	327	465	12,8	8,8	1,16
20.05.2014	7,96	91	581	206	292	340	9	6,8	1,07
22.05.2014	7,6	84	468	197	327	318	5,3	4,1	1,16

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, ALP: Alkalen fosfataz, T. Bil: Total bilirubin, D. Bil: Direkt bilirubin. INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran,

KAYNAKLAR

1. Firpi RJ, Nelson DR. Viral hepatitis: manifestations and strategy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;375-80.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
3. Chen MH, Hsiao LT, Chiou TJ, et al. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2008;87:475-80.
4. Nagington J. Reactivation of hepatitis B after transplantation operations. *Lancet*. 1977;1:558-60.
5. Nordbo SA, Skaug K, Holter E, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in an anti-HBc and anti-HBs positive patient after allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 2000;65:86-7.
6. Koo YX, Tay M, Teh YE, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. *Ann Hematol* 2011;90:1219-23.
7. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-11.
8. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, et al. Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy. *J Oncol Pract* 2012;8:e32-9.
9. Hwang JP, Fisch MJ, Lok AS, et al. Trends in hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy in a large US cancer center. *BMC Cancer* 2013;13:534.
10. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int* 2012;32:544-53.
11. Hui CK, Lie A, Au WY, et al. Effectiveness of prophylactic Anti-HBV therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with HBsAg positive donors. *Am J Transplant* 2005;5:1437-45.
12. Dai MS, Chao TY. Lamivudine therapy in HBsAg-carrying breast cancer patients undergoing chemotherapy: prophylactic or preemptive? *Breast Cancer Res Treat* 2005;92:95-6.
13. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of preemptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut*. 2005;54:1597-603.
14. Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT, et al. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol* 2004;83:270-5.
15. Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-34.
16. 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.
17. Yeo W, Ho WM, Hui P, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:209-15.
18. Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011;17:1531-7.