

Antineoplastik Tedavi Sonrasında Görülen Kronik HBV İnfeksiyonu Reaktivasyonu Olgusu

Mesut Ortatatl¹, Levent Hayat², Levent Kenar³, Ufuk Dizer⁴

Özet: Antineoplastik kemoterapi sonrasında immün baskılanmanın ortadan kalkmasıyla birlikte sessiz seyreden HBV infeksiyonu reaktif olabilmektedir. Oluşan hepatosit hasarına bağlı olarak fulminan karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir. Olgumuz 15 yıldan beri HBsAg pozitifliği bilinen 60 yaşında bir erkek hastaydı. Pankreas başı kanseri nedeniyle hastaya altı ay süreyle kemoterapi uygulanmış ve kemoterapinin son küründen yaklaşık iki hafta sonra halsizlik, yorgunluk ve gözaklarında sararma yakınmaları başlamıştı. Yakınmaları nedeniyle GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde bilinci açık, kooperasyonu tam, cilt ve skleralar ıkerikti. Yapılan laboratuvar tetkiklerde; eritrosit sedimentasyon hızı 59 mm/saat, tam idrar tetkikinde (++) bilirübiniüri, AST 1537 U/lt, ALT 2089 U/lt, ALP 133 U/lt, GGT 174 U/lt, protrombin zamanı 22 saniye, serum amonyak 75 mmol/lt olarak saptandı. Serolojik çalışmalarda HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBe (+), anti-HDV IgM (-), HDAg (-) bulundu. Yapılan moleküler çalışmada HBV DNA PCR (+) (high copy) olarak saptandı. Klinik ve laboratuvar bulguları ile kronik HBV infeksiyonu reaktivasyonu düşünülen hastaya lamivudin 2x150 mg/gün ile antiviral tedavi başlandı. Literatürde de benzer olgular bildirilmekte ve antineoplastik kemoterapi süresince kronik HBV infeksiyonunun reaktivasyonunu önlemek için profilaktik lamivudin kullanımı önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: HBV, antineoplastik tedavi, kronik hepatit.

Summary: A case of chronic HBV infection reactivation due to antineoplastic treatment. Some types of latent HBV infections may be reactivated due to the termination of immunosuppression following antineoplastic treatment. A fulminant hepatic failure may also appear because of the liver damage. Our case was a 60 years-old male with HBsAg positivity for 15 years. He received a chemotherapy regimen for six months due to a pancreatic head carcinoma and complained about weakness, fatigue and jaundice after two weeks following the last period of chemotherapy. Physical examination showed only jaundice on skin and sclerae on admission to the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of Gulhane Military Medical Academy. Laboratory tests were as follows: erythrocyte sedimentation rate: 59 mm/h, (++) bilirubin in urine, AST: 1537 U/lt, ALT: 2089 U/lt, ALP: 133 U/lt, GGT: 174 U/lt, prothrombin time: 22 sec, ammonia in serum: 75 mmol/lt, HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBe (+), anti-HDV IgM (-), HDAg (+) and HBV DNA PCR (+) (high copy). Based on these clinical and laboratory findings, the patient was diagnosed as "reactivation of chronic HBV infection" and underwent an antiviral treatment with lamivudine 2x150 mg/day. Many studies reporting similar cases have also recommended prophylactic lamivudine treatment to prevent the reactivation of chronic HBV infection during chemotherapy with antineoplastics.

Key Words: HBV, antineoplastic treatment, chronic hepatitis.

Giriş

HBV, Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus cinsinde yer alan, kısmen çift sarmallı olan bir DNA içeren, zarflı bir virustur. Genomik yapısı 3200 nükleotidden meydana gelir ve bu nedenle bilinen hayvan DNA viruslarının en küçüğüdür. Virusun yapısını oluşturan proteinler yüzey proteinleri ve kor proteinleri olmak üzere iki gruptur. Yüzey proteinleri HBsAg olarak adlandırılan ve viral genomda yer alan S geni tarafından sentezlenen 24 000-42 000 Dalton ağırlığında proteinlerdir. Kor proteinleri, viral genomda bulunan C geni tarafından sentezlenen HBeAg ve HBcAg'den oluşurlar. P proteini, genom-

daki P geni tarafından sentezlenen ve revers transkriptaz, endonükleaz (RNaz H), DNA polimeraz aktivitesine sahip bir proteindir. X proteini viral genom üzerindeki en küçük nükleotid dizisini içeren X geni tarafından sentezlenir. HBxAg'nin viral replikasyonda herhangi bir rolünün saptanamamış olmasına rağmen hepatoselüler karsinoma gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (4,5).

Vireminin yüksek olduğu hastaların serumlarında HBeAg'nin yüksek konsantrasyonda saptanması nedeniyle bu anti-jen uzun süre viral replikasyonun güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmıştır. Ancak son zamanlarda viral DNA'yı saptayan testlerin geliştirilmesiyle mutant virusla infekte, HBV DNA (+) ve HBeAg (-) olguların gösterilmesi, HBeAg'nin viral replikasyon göstergesi olma değerini azaltmıştır (6).

HBV'de özellikle revers transkriptaz aktivitesi ile oluşan pregenomik RNA'dan DNA sentezlenmesi aşamasında küçük mutasyonlar oluşabilmektedir. Bu mutasyonlar yüzey antijenlerinde, prekor/kor proteinlerinde ve X proteininde olmaktadır

- (1) Mareşal Çakmak Asker Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum
- (2) Elazığ Asker Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ
- (3) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, NBC Bilim Dalı, Etlik-Ankara
- (4) Türk Silahlı Kuvvetleri, Sağlık Komutanlığı, Ankara

(4). Mutasyonlar dört grup olarak görülmektedir. Bunlar aşılamaya bağlı mutasyonlar, HBIG tedavisine bağlı mutasyonlar, nonreaktif virusla infekte olanlarda görülen mutasyonlar ve immünoşüpresyon ile veya olmaksızın oluşan kronik infeksiyonlarda görülen mutasyonlardır (7).

Kronik HBV infeksiyonlu hastalarda preC bölgesindeki tek bir nükleotidde meydana gelen mutasyona bağlı olarak HBeAg sentezlenememekte, buna bağlı olarak güvenilir bir viral replikasyon göstergesi olan HBV DNA pozitifken HBeAg negatif olarak saptanmaktadır. Önceden HBeAg (+) ve anti-HBe (-) olan hastalarda HBeAg, anti-HBe serokonversiyonundan sonra da bu mutasyon gelişebilir. Bu durumda HBV DNA (+), HBeAg (-) ve anti-HBe (+) olarak saptanır. Bu hastalarda HBeAg'nin kaybının infeksiyona karşı gelişen immün yanıtın şiddetini artırdığı, bunun sonucu olarak da fulminan karaciğer yetmezliği riskinin arttığı düşünülmektedir (7,8).

Olgumuzda görüldüğü gibi immün sistemi baskılayıcı tedavi uygulanan (antineoplastik kemoterapi) ve mutant HBV ile infekte olan hastalarda hem tedavinin kesilmesi hem de hasta serumunda HBeAg'nin kaybolmasının oluşturacağı immün uyarılma fulminan karaciğer yetmezliği riskini artırabilmektedir (9,10).

Olgu

Olgumuz 60 yaşında bir erkek hastaydı. Bir tıbbi tahlil laboratuvarında çalıştığını ve zaman zaman kullanılmış enjektör iğnesi batması kazalarıyla karşılaştığını ifade eden hastanın bir erkek kardeşinde de HBsAg pozitifliği saptanmıştı. 1994 yılında bir tarama sırasında tesadüfen HBsAg (+) olarak bulunan hastaya, aynı yıl yapılan karaciğer iğne biyopsisinde kronik persistan hepatit tanısı konmuştu. Bu tarihten itibaren düzenli olarak kontrollere giden hastanın herhangi bir yakınması olmamış ve karaciğer transaminaz seviyeleri normal sınırlarda seyretmişti.

Biliyer kolik benzeri yakınmaları nedeniyle bir üniversite hastanesinde yapılan batın ultrasonografisinde karaciğer metastazını düşündüren iki adet lezyon saptanan hastaya bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılmış ve pankreas başında kitle saptanmıştı. Bunun üzerine altı ay süreyle antineoplastik kemoterapi uygulanan hastada kemoterapinin son küründen yaklaşık iki hafta sonra halsizlik, yorgunluk ve gözaklarında sararma yakınmalarının başladığı öğrenildi.

Yakınmaları nedeniyle GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde bilinci açık, kooperasyonu tam, vital bulguları normal sınırlar içinde, cilt ve skleraları ikterik görünümde idi.

Yapılan laboratuvar tetkiklerin sonuçları içinde dikkati çeken bulgular şunlardı: eritrosit sedimentasyon hızı 59 mm/saat, idrarda (++) bilirübinüri, aspartat aminotransaminaz (AST) 1537 U/lt, alanin aminotransaminaz (ALT) 2089 U/lt, alkalen fosfataz (ALP) 133 U/lt, gama-glutamil transferaz (GGT) 174 U/lt, protrombin zamanı 22 saniye, serum amonyak 75 mmol/lt. Yapılan serolojik çalışmalarda HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBe (+), anti-HDV IgM (-), HDAg (-) olarak bulundu. Yapılan moleküler çalışmada HBV-DNA PCR (+) (high copy) olarak saptandı.

Bu anamnez ve laboratuvar bulgular ışığında hasta antineoplastik kemoterapi sonrasında reaktive olan kronik HBV infeksiyonu olarak değerlendirildi. HBV-DNA PCR'nin yüksek kopyada pozitif olarak saptanması ve HBeAg, anti-HBe sero-

konversiyonunun varolması etken virusun preC bölgesi mutasyonuna sahip HBV olduğunu düşündürdü.

Literatürdeki benzer olgular göz önüne alınarak hastaya lamivudin 2x150 mg/gün ile antiviral tedavi başlandı. Tedavinin birinci haftasında tekrarlanan laboratuvar tetkiklerinde AST 189 U/lt, ALT 249 U/lt, ALP 121 U/lt, protrombin zamanı 16.7 saniye ve serum amonyak 41 mmol/lt olarak bulundu. Tekrarlanan moleküler çalışmada HBV-DNA PCR (-) olarak saptandı. Hastadaki mevcut klinik ve laboratuvar düzelme göz önüne alınarak hasta yatışının 20. gününde tedavisine evinde devam etmek üzere taburcu edildi.

İrdeleme

Ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olan HBV infeksiyonu immün baskılanması olan kişilerde özel bir öneme sahiptir. HBV doğrudan sitopatik etkili bir virus değildir; hem virüsün oluşturduğu hastalık tablosundan hem de bu tablonun düzelmesinden birincil olarak hücrel immünite sorumludur (11). HBV ile kronik olarak infekte maligniteli hastalarda uygulanan antineoplastik kemoterapinin hücrel immünite üzerinde oluşturduğu baskılanma sonucunda viral replikasyon artar. Bu artış yeni hepatositlerin infeksiyonuna ve infeksiyonun yaygınlaşmasına neden olur. Kemoterapinin sonlandırılmasıyla birlikte hücrel immün yanıtın artması infekte hepatositlerin yıkımına ve bunun sonucunda da klinik ve laboratuvar reaktivasyona neden olabilir. Oluşan hepatosit hasarının ileri boyutlara ulaşması fulminan karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir (1,2,12).

Bu olgularda antiviral profilaksi ve tedavi ile viral replikasyonun önlenmesi ve viral yükün azaltılması, sözü geçen komplikasyonların gelişimini önleyebilir. Bu amaçla, bir nükleozid analogu olan lamivudin kullanılabileceği ve başarılı sonuçlar alınabileceği literatürde bildirilmiştir (1-3).

Ahmed ve arkadaşları (3) lenfoma nedeniyle yoğun kemoterapi gören 54 yaşında bir erkek olguda meydana gelen reaktivasyonun tedavisi için 150 mg/gün lamivudin kullanmışlar ve reaktivasyonun hızla gerilediğini bildirmişlerdir. Aynı olguda daha sonra uygulanan kemoterapi kürlerinde reaktivasyon gelişimini engellemek için profilaktik lamivudin kullanımına devam edilmiştir.

Al-Taie ve arkadaşları (13), ikinci kemoterapi küründen sonra reaktivasyon gelişen non-Hodgkin lenfomalı bir hastada hem reaktivasyon sırasında tedavi amacıyla hem de sonrasında profilaktik olarak 2x150 mg/gün lamivudin kullanmışlar ve bu tedaviyi kemik iliği transplantasyonu yapıldıktan sonra 16 hafta daha devam ettirmişlerdir. Hastada bu süre içindeki kemoterapi kürlerinde başka reaktivasyon görülmemiştir.

Clark ve arkadaşları (14) 29 yaşındaki non-Hodgkin lenfomalı bir erkek hastada kemoterapi sonrası gelişen reaktive fulminan HBV infeksiyonu olgusunda 18 hafta süreyle 2x150 mg/gün lamivudin kullanmışlar ve klinik semptom ve karaciğer fonksiyon testlerinde birkaç gün içinde düzelme geliştiğini, HBV-DNA'nın ise ilk 12 hafta içinde negatifleştiğini saptamışlardır.

Bizim olgumuzda HBV-DNA negatifliği tedavinin ilk haftasında saptanmıştır. Ter Borg ve arkadaşları (15)'nin bildirdiği bir olguda ise koryokarsinom nedeniyle kemoterapi gören HBsAg (+) ve anti-HBe (+) bir hastada kemoterapi sonrasında gelişen reaktivasyon prednizolonla tedavi edilmeye çalışılmış; ancak başarılı olunamamış ve fulminan hepatik yetmezlik ge-

lişmiştir. Hastada gelişen evre III hepatik ensefalopati, lamivudin tedavisinin üçüncü gününde kaybolmuştur.

Biz gerek sunduğumuz olgudan edindiğimiz deneyimin, gerekse literatürde bildirilen olguların ışığında kronik HBV enfeksiyonu olan maligniteli hastalarda, kemoterapi süresince ve sonrasında, reaktivasyon ve buna bağlı fulminan karaciğer yetmezliğini önlemek için lamivudin ile antiviral profilaksi yapılmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz. Profilaksi uygulanmayan hastalarda ortaya çıkabilecek reaktivasyon olgularının tedavisinde de lamivudini ilk seçenek olarak öneriyoruz.

Kaynaklar

1. Nakamura Y, Motokura T, Fujita A. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. *Cancer* 1996; 78: 2210-5
2. Saif MW, Little RF, Hamilton JM, Allegra CJ, Wilson WH. Reactivation of chronic hepatitis B infection following intensive chemotherapy and successful treatment with lamivudine: a case report and review of the literature. *Ann Oncol* 2001; 12: 123-9
3. Ahmed A, Keeffe FR. Lamivudine therapy for chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(1): 249-51
4. Kıyan M. HBV enfeksiyonu. In: Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit '98*. 1. baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1998: 66-93
5. Özgüven ŞV. *Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji*. 3. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004: 450-64
6. Lindh M, Hannoun C, Dhillon P, Norkrans G, Horal P. Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis* 1999; 179: 775-82
7. Dündar İH. Hepatit virüslerinde mutasyon ve getirdiği sorunlar. In: Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit '98*. 1. baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1998: 330-56
8. Lindh M, Gustavson C, Mardberg K, Norkrans G, Dhillon P, Horal P. Mutation of nucleotide 1762 in the core promoter region during hepatitis B e seroconversion and its relation to liver damage in HBeAg⁺ carriers. *J Med Virol* 1998; 55: 185-90
9. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, et al. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HBsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001; 115: 58-62
10. Özkurt Z, Ertek M, Kadanalı A, Erol S, Parlak M. Fatal liver failure secondary to chemotherapy induced hepatitis-B virus reactivation in a patient with acute myeloid leukemia. *Turk J Med Sci* 2005; 35: 185-7
11. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immunopatogenez. In: Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit '98*. 1. baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1998: 238-45
12. Beşışık SF. İmmünesupresif hastalarda kronik viral hepatit sorunu. In: Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit '98*. 1. baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1998: 296-310
13. Al-Taie OH, Mork H, Gassel AM, Wilhelm M, Weissbrich B, Scheurlen M. Prevention of hepatitis B flare-up during chemotherapy using lamivudine: case report and review of the literature. *Ann Hematol* 1999; 78(5):247-9
14. Clark FL, Drummond MW, Chambers S, Chapman BA, Patton WN. Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9(4): 385-7
15. ter Borg F, Smorenburg S, de Man RA, Rietbroek RC, Chamuleau RA, Jones EA. Recovery from life threatening corticosteroid unresponsive chemotherapy related reactivation of hepatitis B associated with lamivudine therapy. *Dig Dis Sci* 1988; 43(10): 2267-70