

Kronik Hepatit B İnfeksiyonu Olan Bir Hodgkin Dışı Lenfomalı Hastada Alevlenmenin Baskılanmasında ve Kemoterapi Boyunca Profilaksizde Lamivudin: Bir Olgu Sunumu

Sevgi Kalayoğlu-Beşışık, Savaş Öztürk, Yaşar Çalışkan, Yonca Çağatay, Fatih Beşışık, Deniz Sargın

Özet: İmmün sistemi baskılanmış hastalarda hepatit B virusu (HBV)'na karşı immün yanıt gelişmesi engellenmekte, dolayısıyla viral replikasyon organizma tarafından sınırlandırılmamaktadır. Ayrıca immün sistemi baskılayan ajanların bazıları viral replikasyonu uyarmaktadır. İmmün sistemin baskılandığı bu dönemde bu durum klinik olarak sessiz kalmakta, immün sistemin yeniden yapılanması sırasında ise fulminan hepatite kadar varabilen bir karaciğer hastalığına yol açabilmektedir. Burada Hodgkin dışı lenfoma tedavisi sırasında kronik HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gelişen, lamivudin ile başarılı bir şekilde tedavi edilen ve uygulanan kemoterapi kürleri boyunca da etkin profilaksi sağlanan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit B, hepatit B virusu, lamivudin, immünosüpresyon.

Summary: Prophylactic use of lamivudine in a chronic hepatitis B patient with non-Hodgkin lymphoma during chemotherapy for suppression of viral reactivation. A case report. When the immune response to the hepatitis B virus (HBV) is suppressed due to underlying disease and/or drugs, viral replication could not be prevented. Moreover, some immunosuppressive drugs can directly stimulate viral replication. During immunosuppression these events are without clinical symptoms, on the other hand during immune reconstitution fatal liver failure may develop. We report here successful lamivudine treatment of chemotherapy induced HBV reactivation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma that also permitted to receive subsequent courses of chemotherapy.

Key Words: Chronic hepatitis B, hepatitis B virus, lamivudine, immunosuppression.

Giriş

Bağışıklık sistemi ileri derecede baskılanmış bazı hastalar bir yana bırakılacak olursa, hepatit B virusu (HBV)'nun hepatosite toksik etkisi, doğrudan sitopatik etkisinden değil, infekte hepatosite karşı immün yanıt gelişmesiyle ortaya çıkar (1). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda HBV replikasyonu bağışıklık sistemi tarafından sınırlandırılmaz. Bunun yanı sıra immün sistemi baskılayan bazı ajanların doğrudan viral replikasyonu artırması ve yeni hepatosit enfeksiyonuna yol açması da söz konusudur (2). İmmün sistemin yeniden yapılanması sırasında infekte hepatositlere karşı gelişen immün yanıt ise fulminan hepatit kadar ağır seyir içeren karaciğer hastalığına yol açabilmektedir (3).

Burada kemoterapiden sonra HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gelişmiş ve lamivudin ile başarılı bir şekilde tedavi edildikten sonra kemoterapileri lamivudin profilaksisi eşliğinde sürdürülebilmemiş bir Hodgkin dışı lenfoma (HDL) olgusu sunuldu.

Olgu

20 yaşında bayan hasta, yedi ay önce başlayan sırt ağrısı nedeniyle araştırıldığında safra taşı saptanmış ve kolesistektomi yapılmıştı. Kemik ağrısının giderek şiddetinin art-

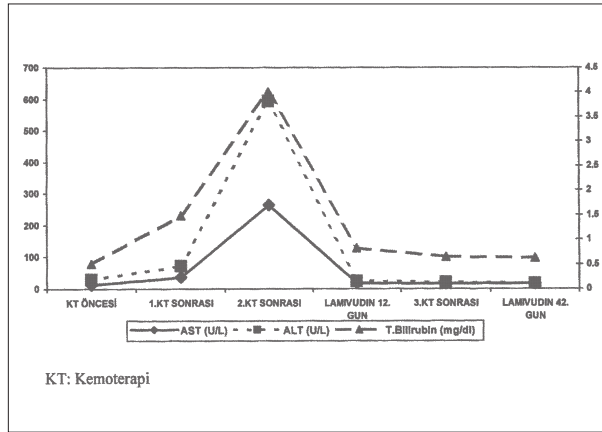
ması ve farklı bölgelerde ortaya çıkması ve düz kemik radyografilerinde bir özellik saptanmaması nedeniyle osteomalasi ön tanısı ile endokrinoloji polikliniğinde değerlendirilen hastada, tüm beden kemik sintigrafisinde sol femur boynu ve tibia üst ucunda, dorsal 5. vertebrada osteoblastik aktivasyon artışıyla uyumlu bulgular, magnetik rezonans görüntüleme ise dorsal, lumbosakral vertebralar, pelvik kemikler ve sol tibiada medüller infiltran patoloji, ayrıca sol femur boynunda patolojik fraktür saptandı ve sol femur boynu ve tibia üst ucundan yapılan ince iğne biyopsi preparatlarının incelenmesiyle hastaya büyük B hücreli HDL tanısı konuldu. Evreleme amacıyla yapılan araştırma hastalığın ektranodal bölgeye sınırlı olduğunu gösterdi. Rutin hemogram ve biyokimyasal incelemeleri demir eksikliği anemisi ile uyumluydu ve ilave başka bir özellik göstermemektedir. Kemiğin primer lenfoması tanısı ile hastaya eşzamanlı kemoterapi ("CHOP"; siklofosamid, Adriablastin®, vinkristin ve kortikosteroid) ve tutulumun olduğu kemik bölgesine radyoterapi başlandı. Radyoterapinin tamamlanması ve iki kür kemoterapi verilmesini izleyerek, femur boynu patolojik fraktürü için ortopedi kliniğinde protez yerleştirildi.

Hasta son kemoterapisinden 30 gün sonra, üçüncü kür kemoterapi öncesi, halsizlik, bulantı ve iştahsızlıktan yakınmaktaydı. Fizik muayenesinde ikter, 2-3 cm kadar ağrılı hepatomegali, biyokimyasal incelemelerinde serum ALT ve

Tablo 1. Hodgkin Dışı Lenfoma Tanısı Konulduğu ve Akut Hepatit Klinik Tablosu Geliştiği Sıradaki Viral Göstergeler

Viral Gösterge	Akut Hepatit Sırasında	Lamivudin Tedavisi Sonrası 6. Hafta
HBsAg	Pozitif	Pozitif
HBeAg	Negatif	Negatif
Anti-HBe	Pozitif	Pozitif
Anti-HBc total	Pozitif	Pozitif
Anti-HBc IgM	Pozitif	Negatif
HBV-DNA*	1 462 pg/ml	Negatif
Anti-HDV	Negatif	Negatif
Anti-HCV	Negatif	Negatif

* HBV-DNA in situ hibridizasyon yöntemiyle araştırılmıştır.



Şekil 1. Lamivudin tedavisinin transaminaz ve bilirübin düzeyleri üzerine etkisi.

AST düzeyinde 20, bilirübin düzeylerinde 8 kat yükselme saptandı. HBsAg, anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HBe pozitif, anti-HCV ve anti-HDV antikoru negatif bulunan hastaya HBV'ye bağlı viral hepatit tanısı konuldu (Tablo 1). HBV-DNA titresi in situ hibridizasyon yöntemi ile 1 462 pg/ml bulundu. Anti-HBe pozitifliğine rağmen, yüksek DNA titresi ön planda kronik zeminde alevlenmeyi düşündürdü, kemoterapi ertelendi.

Başlanan lamivudin tedavisinin 12. gününde enzim ve bilirübin düzeyleri normale döndü (Şekil 1). Lamivudin tedavisine devam edilerek ertelenen üçüncü kür kemoterapi verildi. Kemoterapinin sitopenik döneminden toparlanma sırasında enzim ve bilirübin düzeylerinde yükselme olmadı. Lamivudin tedavisinin 6. haftasında dördüncü kür kemoterapi öncesi anti-HBc IgM ve in situ hibridizasyon yöntemiyle HBV-DNA negatif bulundu; HBsAg, anti-HBc total, anti-HBe pozitifliğinin sürdüğü belirlendi. Lamivudin tedavisi sürdürülerek üç haftalık aralıklarla ardı sıra verilmesi gerekli toplam sekiz kemoterapi kürü ve takiben tutulum olan radyoterapi verilmemiş kemik bölgelerine radyoterapi uygulanarak biyokimyasal değişiklik olmaksızın hastanın tedavisi tamamlandı. İki yıldır lamivudin tedavisi kesilmek-

sizin birinci remisyonda HDL ve kronik replikatif olmayan HBV enfeksiyonu tanılarıyla izlenmekte olan hastanın serum transaminaz düzeyleri normal ve HBV-DNA'sı negatif olarak seyretmektedir.

İrdeleme

Kronik HBV enfeksiyonu, enfeksiyonun yaygınlığı ve karaciğer yetersizliği, siroz ve/veya hepatoselüler karsinom gibi sekel olasılıkları nedeniyle ciddi bir sorundur. Bu komplikasyonların yaşam boyu riski ve sosyoekonomik yönü, düşünmeye değer derecede fazladır. Kronik seyirde, kovalan kapalı sirküler DNA (cccDNA) anahtar rolü oynamaktadır (4). Kronik HBV enfeksiyonu seyirinde replikasyonun devam etmesi, viral yükün artmasına, bağışıklık yanıtının tetiklenmesine, sonuç olarak HBeAg'nin ve DNA'nın kaybolmasına ve anti-HBeAg'nin gelişmesine yol açmaktadır (5). Serokonversiyon, sıklıkla asemptomatik biyokimyasal alevlenmeyle birlikte olmakta, öte yandan her alevlenme serokonversiyon ile sonuçlanmamakta zaman zaman DNA ve HBeAg'nin kaybolması ve yeniden belirmesiyle birlikte yineleyen alevlenme ataklarıyla kronik seyir gözlenmektedir (6).

Anti-HBe edinilmiş kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda serumda HBV-DNA, PCR yöntemi ile de olsa tespit edilememekte ve biyokimyasal anormallik bulunmamaktadır. Bu durumda HBsAg'nin kaybolması olasılığı yılda %0.5-2 oranındadır (7). Birçok anti-HBe-pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan hastada ise HBV-DNA hibridizasyon yöntemiyle saptanamamaktayken PCR ile saptanabilmekte, bu hastalarda araya bağışıklığı baskılayan bir durum girdiğinde, HBsAg kaybolmuş olsa bile replikasyon artışı, biyokimyasal alevlenmeye, klinik asemptomatik ya da semptomatik, hatta fulminan seyre yol açabilmektedir (8). Az bir kısım hastada ise replikasyon orta derecede devam etmekte, HBV-DNA in situ hibridizasyonla tespit edilir hale gelmekte, HBsAg kaybolmuş olsa dahi ALT yükselmesiyle aktif karaciğer hastalığı ortaya çıkmaktadır (9). Burada etken ya yine yabancı ("wild") tip virus ya da HBeAg üretmeyen prekür mutant virus olmaktadır (10,11). Alevlenmenin ağırlığı, süresi, sıklığı ve virusun genotipi kronik enfeksiyonun akıbetini etkilemektedir (1,4).

Hastamızda kemoterapi ve radyoterapiyi takiben araya giren operasyon, muhtemelen bağışıklığın nispeten toparlanmasına izin vermiş, bu sırada akut hepatit klinik tablosu gelişmiştir. De novo akut B hepatitinde HBV-DNA klirensi, HBeAg klirensinden ve anti-HBe serokonversiyonundan daha önce gelir (6). Hastamızda ise anti-HBe pozitifliğine rağmen HBV-DNA yüksek titrede pozitifliği. Bu nedenle bu durum kronik HBV enfeksiyonunda alevlenme lehine değerlendirilmiştir. Bu durumda alevlenme, anti-HBe-pozitif kronik B hepatit zemininde yabancı tip virusa bağlı de novo olabileceği gibi, bağışıklık sisteminin baskılanması sayesinde seleksiyona uğramış bir mutant suştan da ileri gelebilir.

Kronik replikatif HBV enfeksiyonunda bir tedavi alternatifidir interferon. Bu tedavi ile yüksek HBV-DNA titresine sahip hastalarda nadiren yanıt alınmaktadır (12). Bununla birlikte interferon myalji, ateş, lökopeni, trombositopeni, nöropsikiyatrik değişiklikler, otoantikör yapımının uyarılması gibi istenmeyen etkilere yol açabilmektedir (12).

Son yıllarda kullanım alanına giren lamivudin bir primidin nükleozid analogudur. İnfekte hepatositlerce alındıktan

sonra konağa ait deoksisisitidin kinaz ve primidin nükleotid kinaz tarafından fosfatlanır (13). Lamivudin-trifosfat HBV-polimeraz enzimini engelleyerek HBV-RNA'nın HBV-DNA'ya transkripsiyonunu önlemektedir (13). Günde 100 mg lamivudin verilmesi çoğu hastada 4-log kadar HBV-DNA azalmasına yol açmakta, takiben transaminaz düzeylerinde azalma olmaktadır (14).

Hastamızda alevlenme ve lamivudin tedavisi virustan arınmayı sağlamamıştır; ancak kemoterapi ve radyoterapi normal aralıklarda sürdürülebilmüş, lamivudin bu dozda kan değerleri üzerine olumsuz etki yapmamıştır. Kronik HBV enfeksiyonu alevlenmelerinde lamivudin tedavisinin ne kadar sürdürülebileceği net değildir. Lamivudin tedavisinin kesilmesini takiben çoğu hastada nüks gözlenmektedir (13,14). Lamivudin tedavisi bu nedenle hastamızda kemoterapi bittikten sonra da sürdürülmüştür. Uzun süre lamivudin tedavisi verilen hastalardaki başlıca sorun lamivudine dirençli suşların gelişmesidir (15). Direnç, HBV polimeraz enziminde meydana gelen yapısal değişmelerle ilgilidir. YMDD (tirozin, metionin, aspartat, aspartat) amino asitlerinden meydana gelen motif nükleozidlerin bağlanma bölgesi olup polimeraz enziminin katalitik fonksiyon gören C bölgesine yerleşmiştir (16). Direnç, nokta mutasyonu ile YMDD bölgesinde metiyonin yerine valin ya da izolösin gelmesi veya B bölgesinde HBV-polimeraz geninde lösin yerine metiyonin gelmesiyle oluşmaktadır (15). Mutasyonlar enfeksiyonun alevlenmesine yol açmakta, ancak serum HBV-DNA titresi ve ALT düzeyindeki yükselme, çoğu kez tedavi başlamadan önceki düzeylere göre daha düşük saptanmakta, kimi kez ise karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir (17). Hastamızda lamivudin ile tedavi 24. aya ulaşmış durumda olup henüz transaminaz düzeyleri ve viral göstergelerde değişiklik saptanmamış olması şimdilik direnç gelişmediğinin bir göstergesi olarak kabul edebilir.

Bu olgu da göstermektedir ki bölgeden bölgeye değişmekle birlikte HBsAg seroprevalansının yüksek olduğu (ELISA yöntemiyle %3.9-12.5) ülkemizde bağışıklığı baskılanmış hastalara tam sırasında HBV taraması yapılmalı ve HBsAg pozitifliği olanlarda antiviral profilaksiye başlanarak bu profilaksinin immünoşüpresyon boyunca sürdürülmesi gerekmektedir (18).

Kaynaklar

1. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2001 summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-53
2. Tur-Kaspa R, Lamb O. Corticosteroids stimulate hepatitis B virus DNA, mRNA and protein production in a stable expression system. *J Hepatol* 1990; 11:34-6
3. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med* 1990; 112:381-2
4. Fonk Lok AS, Yuen Chan HL. Viral hepatitis B and D. In: O'Grady JG, Lake JR, Howdle PD, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. London: Mosby, 2000:12.1-12.21
5. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chan-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 84: 216-9
6. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92:1839-43
7. Liaw YF, Shen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1995; 22:25-9
8. Lok AS, Liang RHS, Chiu EKW, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. *Gastroenterology* 1991; 100:182-8
9. Fattowich G, Rugge M, Brollo L, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBsAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986; 6:167-72
10. Liaw YF, Huang MJ, Chu CM, Shen IS, Lin DY. The window period between hepatitis B e antigen and antibody in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1984; 4:619-21
11. Carman WF, Hadziyannis SJ, Weller IV, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2:588-90
12. Perillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990; 323:295-301
13. Drenstag LJ, Perillo RP, Schifer ER, et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 333:1657-61
14. Neven F, Mauri J, Honkoop P, et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six month randomized dose-ranging study. *Gastroenterology* 1997; 193:1258-63
15. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Hepatology* 1998; 27:1630-7
16. Tipples GA, Ma MM, Fischer KP, Bain VG, Kneteman NM, Tyrell DL. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996; 24:714-7
17. Liaw YF, Chien R-N, Yeh C-T, et al. Acute exacerbation of hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudin therapy. *Hepatology* 1999; 30:579-81
18. Yenen OŞ. Hepatit B. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996:664-91