

Hepatit B Yüzey Antijeni (Hbsag) Negatif, Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti-Hbs) Pozitif Hastada Rituximab Tedavisi Sonrasında Hbv Reaktivasyonu Sonucunda Gelişen Akut Karaciğer Yetersizliği

Acute Liver Failure Due to Hbv Reactivation After Rituximab Treatment in a Patient with Hbsag (Hepatitis B Surface Antigen) Negativity and Anti-Hbs (Hepatitis B Surface Antibody) Positivity
Gastroenteroloji

Başvuru: 22.12.2015
Kabul: 19.02.2016
Yayın: 02.04.2016

Halil Rakıcı¹, Muhammed Ali Ayvaz¹, Remzi Adnan Akdoğan¹, Şafak Yıldırım¹

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

İmmünespresif tedavi sonrası gelişen hepatit B reaktivasyonu, yarattığı olumsuz sonuçlar nedeniyle son yıllarda güncellik kazanmıştır. Profilaktik tedavinin, yüksek riskli bazı gruplarda hayat kurtarıcı olması nedeni ile, tedavi öncesi, hastaları titizlikle taramak önem kazanmaktadır. Anti-HBs pozitifliği nedeniyle immünespresif tedavi sırasında hepatit B profilaksisi yapılmayan bir hastada gelişen akut karaciğer yetersizliği dolayısıyla konuyu irdelemeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: *Hepatit B reaktivasyonu, immünespresif tedavi, Profilaktik tedavi*

Abstract

The reactivation of hepatitis B virus after immunosuppressive treatment causes unfavorable outcomes. Thus, this important topic has increasingly gained interest over the past few years. It is vital to screen patients carefully before the prophylactic treatment as this treatment is lifesaving for some high risk groups. We aimed to discuss a case who was under immunosuppressive treatment for anti-HBs positivity. He developed acute liver failure as he did not receive hepatitis B prophylaxis treatment during the immunosuppressive treatment.

Keywords: *Hepatitis B reactivation, Immunosuppressive treatment, Prophylaxis*

Giriş

İmmünespresif tedavi sonrası gelişen hepatit B reaktivasyonu yarattığı olumsuz sonuçlar nedeniyle son yıllarda güncellik kazanmıştır. Çok farklı branşlarda immünespresif tedavi uygulanmakta ancak çoğu kez hepatit B taraması ihmal edilmektedir. Ayrıca tarama yapılsa bile sadece HbsAg bakılmakta anti-Hbc IgG taraması gözden kaçmaktadır. Diğer bir önemli konu da anti-HBs pozitifliğinin yarattığı güven duygusu nedeniyle profilaktik tedavinin verilmemesidir¹⁻². Profilaktik tedavinin, yüksek riskli bazı gruplarda hayat kurtarıcı olması nedeni ile, tedavi öncesi, hastaları titizlikle taramak önem kazanmaktadır. Anti-HBs pozitifliği nedeniyle immünespresif tedavi sırasında hepatit B profilaksisi yapılmayan bir hastada gelişen akut karaciğer yetersizliği dolayısıyla konuyu irdelemeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

Kırk altı yaşında erkek hasta 10 ay önce diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı aldı. Hastaya rituximab ile siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizolon (R-CHOP) tedavisi uygulandı. Sonrasında radyoterapi verildi. İdrar renginde koyulaşma, gözlerinde sararma nedeniyle acil servise başvurdu. Hastanın vital bulguları TA:100/70mmHg, nabız:72/dk, vücut sıcaklığı: 36,8 °C saptandı. Fizik muayenesinde: skleralar ikterik, konjunktivalar soluk ve solunum sesleri azalmış olarak duyuldu. Laboratuvar tetkiklerinde: WBC:3670/mm³, HB:16,8 gr/dl, PLT 92900/mm³, Serum CRP düzeyi ise 2,42 mg/L, TBIL: 12,69, DBIL: 9,90 ALT: 1037 AST

:1531 GGT:434 LDH:346 INR:1,61 iken böbrek fonksiyonları normal olarak ölçüldü. Hastanın viral testlerinde HBsAg 637,10 IU, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV nonreaktive şeklindeydi. Hastanın 9 ay önce ELISA değerleri HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, HBeAg, Anti-HBe non reaktive, Anti-HBs 49,69 titrede pozitif. Hastanın çekilen ultrasonografi ve batin bilgisayarlı tomografisinde perikolesistik mayi ve kolesistitle uyumlu bulgular ve ekstrahepatit ve intrahepatik safra yolları normal ve taş yok şeklinde değerlendirildi. HBe Ag 7,844 HBV-DNA:2.100.397.000,4 copy/ml AFP: 2,74, Alb:2,8g/dl bulundu. Hastaya akut hepatit B alevlenmesi tanısıyla tenofovir tedavisi başlandı. Takiplerinde hastanın bilirubin değerleri protrombin zamanı tedrici olarak yükseldi. Total bilirubin 16mg/dl, INR 8'e kadar yükseldi. Asit gelişen hasta akut karaciğer yetersizliği tanısıyla transplantasyon merkezine sevk edildi. Hasta transplantasyon hazırlığı yapılırken kaybedildi.

Tartışma

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu, hepatosit hücre çekirdeğine ccc-DNA şeklinde bağlandığı için anti viral tedavi ile tam eradikasyon sağlanamamaktadır. HBV direkt hepatotoksik olmadığı ve immün sistem aktivasyonu sonucu hasar oluşturduğu için immün sistem, hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. İmmün sistemin doğal veya tedavi amaçlı baskılandığı durumlarda virüsün replikasyonu ortaya çıkmakta ve hastalığın reaktivasyonu görülmektedir. Hastalığın alevlenmesi fulminan seyir, hatta ölümle sonuçlanabilir. Sadece HBsAg negatifliği hepatit B taraması için yeterli değildir. Anti-HBc de mutlaka bakılmalıdır. Pozitifliğinde HBV-DNA da bakılmalıdır. HBsAg pozitifliğinde eşlik eden enfeksiyon açısından Delta hepatit, hepatit C ve insan bağışıklığı yetmezliği virüsü (human immunodeficiency virus (HIV)) enfeksiyonları da taranmalıdır. Güçlü immüsupresif tedavi alacak hastalarda anti-HBc pozitif olduğunda, anti-HBs pozitif olsa bile bizim vakamızda olduğu gibi reaktivasyon gelişebilmektedir. HBV reaktivasyon riski, alınacak immüsupresif tedavi tipine ve HBsAg durumuna göre değişmektedir. Bu konudaki son güncellemelerde ^{2,3,6} HBsAg pozitif ve anti-CD20 tedavi (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab) çok yüksek riskli (>%20) olarak değerlendirilirken, uzun süreli yüksek doz steroid kullanan hastalar ile anti-CD52 ajan alemtuzumab kullanan HBsAg pozitif hastalar yüksek riskli kabul edilmektedir (%11-20). Steroidsiz sitotoksik kemoterapi alacak olanlar, anti-TNF tedavi alacaklar ve solid organ transplantasyonu nedeniyle anti rejeksiyon tedavisi alacak olan HBsAg pozitif hastalarla, HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olup da anti-CD20 veya hematopoetik hücre transplantasyonu yapılan hastalar orta risk grubunda değerlendirilir (%1-10). HBsAg pozitif olupta azotioprin veya methotrexate kullanan hastalarla, HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olup yüksek doz steroid (kısa süreli) veya anti-CD52 tedavi kullanan hastalar HBV reaktivasyonu açısından düşük riskli sayılmaktadır (<%1). HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar steroid ile anti-CD20 veya anti-CD52 olmadıkça reaktivasyon için çok düşük riskli kabul edilirler. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif ve anti-HBs pozitif olan hastalarda bile reaktivasyon gelişebilmektedir. Bir çalışmada, rituximab alan anti-HBs pozitif hastaların %8'inde reaktivasyon gelişmiş ve ters serokonversiyon gözlenmiştir (HBsAg negatif iken pozitifleşmesi, anti-HBs'nin pozitif iken negatifleşmesi). HBV reaktivasyonu için erkek cinsiyet, anti-HBs yokluğu, rituximab ve steroid kullanımı risk faktörü sayılabilir. HBV genomunda steroidlere duyarlı bir bölge reaktivasyonu uyarır. Reaktivasyon genellikle immüsupresif tedavi kesildikten sonra ortaya çıkmaktadır ^{4,5-9}.

HBV reaktivasyonu asemptomatik olabileceği gibi sarılık, bulantı, kusma bulgularıyla akut hepatik alevlenme, hatta ölümle sonuçlanan tablolara yol açabilir. Reaktivasyon tanısı, daha önce saptanamayan HBV-DNA'nın saptanır hale gelmesi veya var olan HBV-DNA'nın bazı yayınlarda 1 log bazı yayınlarda 2 log yükselmesi ile konduğu belirtilmiştir. Reaktivasyon ortaya çıktığında bütün hastalara tenofovir veya entekavir gibi potent antiviral ilaçlar ile tedaviye başlamak gerekir. Lamuvudine dirençli hastalarda entekavir tercih edilmemesi ve böbrek yetersizliği olan hastalarda da tenofovir kullanılması önerilir. HBsAg veya anti-HBc pozitif olup immüsupresif tedavi alacak hastalara profilaktik tedavi başlamak HBV reaktivasyonunu azaltmaktadır. Yüksek ve orta risk grubundaki hastalara profilaktik tedavi verilmelidir. Düşük risk grubundaki hastalara profilaktik tedavi verme konusunda net bilgiler yoktur. Ancak tedavi vermek gerekir yönündeki görüşler ağır basmaktadır.

Profilaktik tedaviye, immüsupresif tedavi süresince devam edilmelidir. İmmüsupresif tedavi kesildikten sonra

yüksek riskli grupta bir yıl, daha düşük riskli grupta altı ay daha profilaktik tedaviye devam edilmektedir.

Bizim vakamızda olduğu gibi özellikle rituximab ve uzun süreli yüksek doz steroid kullanan hastalarda HBsAg negatif ve anti-HBs pozitif olsa bile reaktivasyonun gelişebileceğini, bu neden ile bu grup hastalarda HBV profilaksisi yapmanın yerinde olacağını düşünmekteyiz.

Tablo 1. İmmüsupresyona yol açan sebepler.

Fizyolojik Durum:	Transplantasyonlar:
- Gebelik	- Kemik iliği ve kök hücre
Genetik	- Organ transplantları
- Kalıtsal genetik kusurlar	İnflamatuvar barsak
Kronik hastalıklar	Romatoid artrit
- Böbrek hastalığı, siroz, diyabet ve diyaliz	Ankilozan spondilit
HIV veya AIDS	
	Psöriasis
Hematolojik maligniteler:	İlaçlar:
- NHL ve HL	- Steroidler
- Lösemiler	- Kemoteropodik ajanlar
Radyoterapi	
Solid organ tümörleri	- Anti -TNF ler

Tablo 1
İmmüsupresyona yol açan sebepler

Referanslar

1. Tozun N, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015 Nov;21(11):1020-6. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26163105
2. Anna SF Lok, Peter A L Bonis. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. UpTo Date. 21 Ocak, 2016.
3. Reddy KR, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015; 148:215.
4. European Association for The Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012; 57:1.
5. Weinbaum CM, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep. 2008; 57:1.
6. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology. 2015; 148:221.
7. Tsutsumi Y, et al. Hepatitis B virus reactivation in a case of non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and rituximab: necessity of prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in rituximab therapy. Leuk Lymphoma. 2004; 45:627.
8. Germanidis G, Hytiroglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. J Hepatol. 2012; 56:1420.

9. Yeo W, 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.