

Akut Miyeloid Lösemili Bir Hastada Gelişen Akut Hepatit B İnfeksiyonu[#]

Hüsnü PULLUKÇU, Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN, Tansu YAMAZHAN,
Oğuz Reşat SİPAHİ, Bilgin ARDA, Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Hematolojik maligniteli hastalarda hepatit B virüs (HBV) infeksiyonları ciddi morbiditeye neden olmakta ve kemoterapi sürecini geciktirmektedir. Bu raporda akut miyeloid lösemi-M4 tanısı almış olan bir hastada gelişen akut hepatit B infeksiyonu olgusunun sunulması amaçlanmıştır. Hematolojik maligniteli hastalar HBV infeksiyonu açısından araştırılmalı, duyarlı olanlar aşılama programına alınmalıdır. Hepatit taşıyıcısı olan hastalar dikkatle izlenmeli, kemoterapi ile birlikte lamivudin profilaksisi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, akut hepatit B, lamivudin, profilaksi.

SUMMARY

An Acute Hepatitis B Infection Which Occured in a Patient with Acute Myeloid Leukemia

Hepatitis B virus (HBV) causes severe morbidity in patients with hematologic malignancy and delays the chemotherapy. In this report it is aimed to present a case of acute HBV infection who recently received a diagnosis of acute myeloid leukemia-M4. Patients with hematologic malignancy should be screened for HBV infection and patients who are not immune should be vaccinated. Patients who are HBV carriers should be followed up carefully and lamivudin prophylaxis should be done during the chemotherapy process.

Key Words: Hematologic malignancy, acute hepatitis B infection, lamivudin, prophylaxis.

[#]Bu çalışma, VIII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (2-5 Eylül 2006, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Birincil hastalık ve kemoterapi (KT) nedeniyle bağışıklık sisteminde meydana gelen zayıflama, sık uygulanan damar içi girişimler, kemik iliği örneklemeleri ve sık kan transfüzyonları, hematolojik maligniteli hastalarda özellikle kan yoluyla edinilen etkenlerle ilişkili infeksiyonlara duyarlılığı arttırmaktadır (1,2). Böyle hastalarda, giderek uzayan yaşam sürelerine paralel olarak, özellikle korunma yöntemlerinin yetersiz olduğu ülkelerde viral hepatitlerin görülme sıklığı da artmakta ve bu hastalıklara bağlı olarak gelişen komplikasyonların önemi de giderek daha belirgin hale gelmektedir (3-6). Hatta hepatit B virüs (HBV) yüzey antijenine ve kor antijenine karşı antikor geliştirmiş olan hastalarda (geçirilmiş hepatit B serolojisi) bile akut alevlenmelerin olabileceği belirtilmektedir (7).

Hematolojik malignite nedeniyle KT alan hastalarda, yeni gelişen bir viral hepatit infeksiyonu veya var olan hepatitin alevlenmesi, KT'ye uzun süre ara verilmesine, birincil hastalığın tedavisinin aksamasına ve sonuçta malignitenin kontrol altına alınmasında güçlük yaşanmasına yol açmaktadır. Bu nedenle bu grup hastalarda tanı anında hepatit etkenlerine duyarlılık araştırılmalı, gerekiyorsa baskılama tedavisi ve bağışıklama çalışmalarına başlanmalıdır. Diğer malignitelere de benzer sorunların yaşanabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu hastalar için de lamivudin baskılama tedavisi önerilmektedir (8). Çalışmamızda, tanı anında hepatit B'ye duyarlı bulunan akut miyeloid lösemili bir hastada akut gelişen hepatit B infeksiyonu tablosu sunulmuştur.

OLGU

Dört yıldır tip 2 diyabet tanısıyla tedavi uygulanan 69 yaşındaki kadın hastada yaklaşık yedi-sekiz ay önce, halsizlik ve yorgunluk yakınmalarıyla baş vurduğu hastanede anemi tespit edilmiştir. Ancak anemi etyolojisine yönelik ileri inceleme yapılmadan eritrosit süspansiyonu uygulanmıştır. Bir ay önce bu şikayetlere tüm vücutta sarılık yakınması eklenen hasta, tekrar hastaneye başvurmuştur. Acil servisten, iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatırılan hastanın yapılan tetkiklerinde aspartat aminotransferaz (AST)= 442 U/L, alanin aminotransferaz (ALT)= 756 U/L, gama glutamiltransferaz (GGT)= 665 U/L, alkalin fosfataz

(ALP)= 162 U/L, total bilirubin= 13.7 mg/dL, direkt bilirubin= 9.7 mg/dL bulunmuştur. Hastanın kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde difüz blastik hücre infiltrasyonu belirlenmiştir. İç hastalıkları hematoloji ünitesince takip edilen hastaya akut miyeloid lösemi-M4 tanısı konmuştur. Karaciğer fonksiyon testleri (KFT)'nin ısrarlı yüksek seyretmesi üzerine yatışının 10. gününde istenilen hepatit göstergelerinde HBsAg pozitif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, anti-HBc IgM pozitif, anti-HBs negatif bulunmuş, akut hepatit B infeksiyonu tanısıyla kliniğimize nakledilmiştir. Batın ultrasonografi (USG)'de karaciğer parankim ekojenitesinin grade II-III (yağlı karaciğer) artmış, protrombin zamanının normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Destek tedavisiyle 15 gün sonunda KFT gerileyen (AST= 59 U/L, ALT= 40 U/L) hasta KT başlanmadan önce lamivudin 100 mg/gün ile profilaksi yapılması önerilerek tekrar iç hastalıkları hematoloji birimine nakledilmiştir.

TARTIŞMA

Kanser tedavisi gören hastalarda ortaya çıkan infeksiyöz komplikasyonlar, morbidite ve mortalitenin en büyük nedeni haline gelmiştir. Hematolojik malignitesi olan hastalar, birincil hastalıklarına bağlı olarak gelişen bağışık yetmezlik, KT ve radyoterapi (RT)'ye ikincil olarak ortaya çıkan kemik iliği baskılanması yanında, sık uygulanan kan aktarımları ve girişimsel işlemler nedeniyle de HBV ve hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonları açısından risk altındadır. Sarı ve arkadaşları, özellikle sık kan transfüzyonu yapılan hematolojik maligniteli hasta grubunda HBV ve HCV sıklığının anlamlı oranda daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (2).

Ülkemizde bu özel hasta grubunda HBV seroprevalansını belirlemek üzere yapılmış çalışmalarda; erişkinlerde %6-40.6, çocuk hastalarda %6-57.2 oranları arasında HBV taşıyıcılığı bildirilmektedir (1,9-11). Yine bizim yaptığımız bir çalışmada, bu hasta grubunda HBV taşıyıcılığı %4 olarak tespit edilmiştir (12). HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs göstergelerine birlikte bakıldığında HBV ile karşılaşma oranının %46.5 olduğu görülmüştür. Çalışmalarda bildirilen oranlar normal sağlıklı kişiler için bildirilen oranlara yakındır. Ancak, orta ve yüksek düzeyde endemik bölgelerde, risk grupları (sağlık çalışanları, diyaliz hastaları vb.) ile top-



lum genelinde, HBV ile karşılaşma oranları açısından fazla bir fark bulunmadığı bilinen bir gerçektir (13).

HBV taşıyıcılığının tespiti, KT yapılması planlanan hastalar için hayati önem taşımaktadır. Taşıyıcılara KT verilmesi halinde, ölümcül alevlenmelerin gelişme olasılığı %20-50'dir (14). Olgumuzda kliniğin hafif seyretmesi, karaciğer fonksiyonlarının kısa zamanda normal değerlere gerilemesi oldukça sevindiricidir. Ancak, bu grup hastalarda kötü klinik seyir ve fulminan hepatit gelişmesi yüksek olasılıklıdır. Marusawa ve arkadaşları salt anti-HBc olumluluğu bulunan 66 yaşındaki erkek hastada, ölümcül seyreden hepatit B reaktivasyonu bildirmişlerdir (15). Benzer şekilde Yeo ve arkadaşları, hepatit B enfeksiyonu reaktivasyonu, Senecal ve arkadaşları, otolog kemik iliği nakli sonrasında akut hepatit B gelişimine bağlı karaciğer yetmezliği ile kaybedilen bir olgu bildirmişlerdir (16,17).

Çalışmalarda kaydedildiği üzere maligniteli hasta gruplarında, özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda kortikosteroid kullanımı nedeniyle, hepatit B enfeksiyonunun akut alevlenmesi ciddi bir klinik sorundur. Bu nedenle hastaların yeni tanı aldıkları sırada bu açıdan da tetkik edilmeleri gerekmektedir. Hepatit B enfeksiyonu tespit edilen hastalarda lamivudin kullanımı ile baskılama tedavisi yapılması gerekliliğini bildiren pek çok yayın mevcuttur (18). Lamivudinin kemoterapi öncesinde verilmesiyle HBV'nin immünsüpresif fazda replikasyonu önlenmiş ve alevlenme riski azaltılmış olur (18,19). Önerilen doz yine günde 100 mg'dır. KT'lerin bitiminden sonra bir yıl daha devam edilmesi önerilmektedir (19). Son yıllarda yapılan bir meta-analizde lamivudin profilaksisi ile hepatit B alevlenmesinin kontrol grubuna göre dört-yedi kez daha düşük olduğu belirtilmektedir (19).

Her geçen gün, hematolojik maligniteli ve diğer solid tümörlü hastalar için yeni KT rejimleri geliştirilmektedir. Bu yeni tedavilerle yakın bir gelecekte, maligniteli hastalarda hayatta kalım oranları daha da artacaktır. Buna ek olarak, son yıllarda transplantasyon, HIV enfeksiyonu gibi nedenlerle, bağışıklığı baskılanan hasta sayısı da hızlı bir artış göstermektedir. Bu durum, viral hepatitler açısından yüksek riskli bir grubun oluşmasına yol açmaktadır.

Sonuç olarak, bağışıklık sistemi baskılanmış olan hasta gruplarının, hepatit B enfeksiyonu açısından araştırılmaları gereklidir. HBV'ye duyarlı bulunan hastalarda aşılamayla profilaksi, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara ise lamivudin baskılama tedavisi uygulanmalıdır. Bu hasta grubu ile geniş çaplı epidemiyoloji, profilaksi ve bağışıklama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kebudi R, Ayan M, Yılmaz G, Akıncı F, Görgün Ö, Badur S. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and Human Immunodeficiency Virus Infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 102-5.
2. Sarı R, Özkan Hİ, Sevinç A, Aydoğdu İ. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hematolojik maligniteli hastalarda hepatit B ve hepatit C virüs seropozitifliği. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2000; 7: 109-12.
3. Haydon GH, Mutimer DJ. Hepatitis B and C virus infections in the immune compromised. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 473-9.
4. Yeo W, Chan PKS, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: A prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.
5. Xunrong L, Yan AW, Liang R, Lau GKK. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy-pathogenesis and management. *Rev Med Virol* 2001; 11: 287-99.
6. Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 14-20.
7. Orlando R, Tosone G, Tiseo D, et al. Severe reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with hairy cell leukemia: Should lamivudine prophylaxis be recommended to HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients? *Infection* 2006; 34: 282-4.
8. Higashiyama H, Harabayashi T, Shinohara N, Chuma M, Hige S, Nonomura K. Reactivation of hepatitis in a bladder cancer patient receiving chemotherapy. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 461-3.
9. Mustık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği* 2003: 10-55
10. Akyol H, Sarıalioglu F, Büyükpamukçu M, Karadeniz C, Akyüz C, Kutluk T. Hepatitis-B virus infections in pediatric patients receiving anti-cancer chemotherapy. *Cancer, Turkish J Cancer* 1990; 3: 104-8.
11. Cengiz AT, Kıyan M, Uysal VA, Uğurel MŞ. Hodgkin, Hodgkin dışı lenfoma ve lösemili olguların serumunda HBsAg araştırması. *İnfeksiyon Dergisi* 1992; 6: 257-60.



12. Pullukcu H, Ertem E, Karaca H, Sertöz RY, Altuğlu İ. Hematolojik malignitesi bulunan hastalarda hepatit A, B ve C seroprevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 2005; 19: 225-8.
13. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatitile Savaşım Derneği* 2003: 121-9.
14. Karaca Ç, Beşışık F. İmmün supresif hastalarda kronik B hepatitinin tedavisi. Çakaloğlu Y, Ökten A (editörler). *Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri. İstanbul. Medikal Yayıncılık, 2003: 283-94.*
15. Marusawa H, Imoto S, Ueda Y, Chuba T. Reactivation of latently infected hepatitis B virus in a leukemia patient with antibodies to hepatitis B core antigen. *J Gastroenterol* 2001; 36: 633-6.
16. Yeo W, Chan PKS, Chan HLY, Mo FKF, Johnson PJ. Hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy-enhanced viral replication precedes overt hepatitis. *J Med Virol* 2001; 65: 473-7.
17. Senecal D, Pichon E, Dubois F, Delain M, Linsier C, Colombat P. Acute hepatitis B after autologous stem cell transplantation in a man previously infected by hepatitis B virus. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1243-4.
18. Vassiliadis T, Garipidou V, Tziomalos K, Perifanis V, Giouleme O, Vakalopoulou S. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy-A prospective case series. *Am J Hematol* 2005; 80: 197-203.
19. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: Lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1003-16.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hüsnu PULLUKÇU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İZMİR

e-mail: husnup@yahoo.com