

Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα Β μετά από χημειοθεραπεία

Σ.Π. Ντουράκης,¹ Ε. Τζεμανάκης,¹
Α. Καθοταιράκης,¹ Α. Φιλιώτου,¹
Γ. Καφίρη,² Σ.Ι. Χατζηγιάννης¹

¹Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο ΠΝΑ, Αθήνα

Fulminant hepatitis B following chemotherapy

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Ηπατίτιδα, Ιός ηπατίτιδας Β, Μn-Hodgkin λέμφωμα, Χημειοθεραπεία

Άτομα με χρόνια λοίμωξη με τον ιό ηπατίτιδας Β (ΗΒV) και νεοπλασμάτα, που λαμβάνουν κυκλική χημειοθεραπεία (Χ/Θ), μπορεί να παρουσιάσουν οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη άλλοτε άλλης βαρύτητας, συνήθως 3–4 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της Χ/Θ.^{1–3}

Περιγράφεται περίπτωση κεραυνοβόλου ηπατίτιδας από παρόξυνση χρόνιας ΗΒV-λοιμώξεως, που ήταν προηγουμένως άγνωστη, σε ασθενή που ελάμβανε Χ/Θ λόγω Β-μn-Hodgkin λεμφώματος υψηλής κακοήθειας. Παρότι παρόμοια περιστατικά έχουν ήδη περιγραφεί στην ξένη και ελληνική βιβλιογραφία από αρκετά χρόνια,^{1–4} ωστόσο ο προληπτικός έλεγχος για ορολογικούς δείκτες χρόνιας ΗΒV-λοιμώξεως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε Χ/Θ συχνά παραμελείται στην κλινική πράξη. Η βραχεία αυτή δημοσίευση έχει ως στόχο να υπενθυμίσει στους κλινικούς γιατρούς το συχνό στην Ελλάδα αυτό πρόβλημα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ανδρας 55 ετών, συνταξιούχος, κάτοικος Κορίνθου, εισήχθη στην Κλινική λόγω πυρετού έως 39 °C χωρίς ρίγος, ικτέρου και

υπερχρώσεως ούρων από 4ημέρου. Δεν παρουσίαζε κνησμό, εμέτους ή κοιλιακό άλγος.

Προ 6μήνου είχε διαγνωστεί Β-μn-Hodgkin λέμφωμα, υψηλής κακοήθειας, σταδίου IV. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε μεταγίσεις και σε επιθετική Χ/Θ. Ακολούθησαν 6 κύκλοι CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουμπικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη), που ολοκληρώθηκαν πριν από 3 εβδομάδες.

Κατά την εισαγωγή, στην κλινική εξέταση, διαπιστώθηκαν θερμοκρασία 38 °C, βαθύς ίκτερος, ανώδυνη ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία και μέτριος ασκίτης.

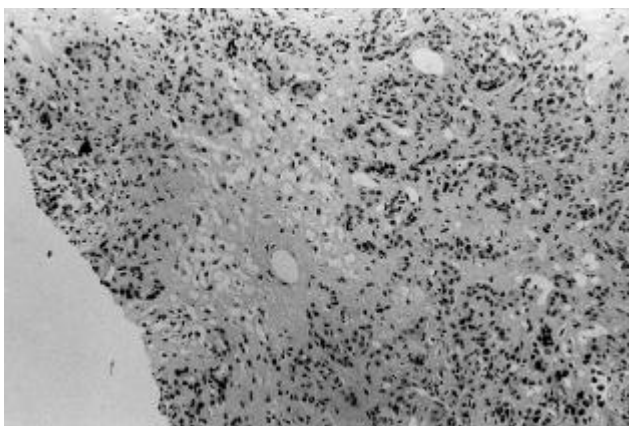
Εργαστηριακά, διαπιστώθηκαν τα εξής: Hct 34%, Hb 11,3 g/dL, MCH 30,6 pg, MCHC 33,2 g/dL, MCV 92,1 fL, λευκά αιμοσφαίρια 3000/mm³ (πολυμορφοπύρνα 76%, λεμφοκύτταρα 20%, μεγάλα μονοπύρνα 4%), αιμοπετάλια 80000/mm³, TKE 26 mm, ουρία 30 mg/dL, κρεατινίνη 1,1 mg/dL, γλυκόζη 100 mg/dL, χοληστερίνη 106 mg/dL, τριγλυκερίδια 198 mg/dL, λεύκωμα 5,5 g/dL, λευκωματίνες 3,1 g/dL, AST 1400 U/L (φυσιολογικές τιμές, ΦΤ, 5–40), ALT 1420 U/L (ΦΤ 5–40), ALP 117 U/L (ΦΤ 30–125), γ-GT 110 U/L (ΦΤ 10–75), LDH 380 U/L, CPK 68 U/L, χολερυθρίνη ολική 22,2 mg/dL (ΦΤ 0,1–1,1), άμηση 12,6 mg/dL (0,1–0,3), ουρικό οξύ 2,1 mg/dL, Na 137 mEq/L, K 4,2 mEq/L, ασβέστιο 9,1 mg/dL, φωσφόρος 2,5 mg/dL, χρόνος προθρομβίνης 20,5 sec (INR 1,83). HBsAg (+), αντι-HBc (+), αντι-HBs (+), HBeAg (-), αντι-HBe (+), αντι-HBc IgM 0,775 U, HBV-DNA 12,7 pg/mL, αντι-δ (-), αντι-HAV (+), αντι-HAV IgM (-), αντι-HCV (-). Οι ορολογικές εξετάσεις για αναζήτηση ανοσοσφαιρινών κλάσεως IgM έναντι μεγαλοκυτταροϊού, ιού Epstein-Barr και ιών έρπητα ήταν αρνητικές. ANA (-), AMA (-), SMA (-), αντι-DNA (-), κυανοπλασμίνη 31,9 mg/dL, φερπίνη >1000 ng/mL, α₁-εμβρυϊκή πρωτεΐνη 10,5 ng/mL, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη 2,45 mg/dL. Γενική ούρων: Χολοχρωστικές (+++), λοιπά κ.φ. Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: λευκωματίνη 44,6%, α₁-σφαιρίνη 4%, α₂ 5%, β 6,7%, γ 39,7%. Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών: IgG 1764 mg/dL (ΦΤ 844–1912), IgA 292 mg/dL (ΦΤ 68–423), IgM 63,9 mg/dL (ΦΤ 50–196), κ-αλυσίδες 1318 mg/dL (ΦΤ 625–1668), λ-αλυσίδες 634 mg/dL (ΦΤ 368–803). Οι καλλιέργειες αίματος και ούρων ήταν στείρες.

Σε αξονική τομογραφία και σε υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας διαπιστώθηκαν ασκίτης, αύξηση των διαστάσεων του ήπατος χωρίς εστιακές αλλοιώσεις, αύξηση των διαστάσεων του σπληνός, καθώς και υπόπυκνη εστία διαμέτρου 2 cm στο οπίσθιο υποδιαφραγματικό τμήμα αυτού, συμβατή με δευτεροπαθή εντόπιση.

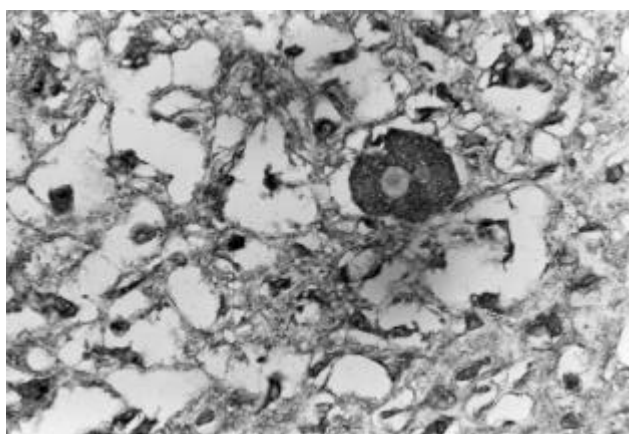
Έγινε διαγνωστική παρακέντηση του ασκτικού υγρού. Μακροσκοπικά, ήταν ελαφρώς θολό, κίτρινο και στην εξέταση του διαπιστώθηκαν τα εξής: pH 7,5, ειδικό βάρος 1015, κύτταρα $270/\text{mm}^3$ (πολυμορφοπύρνα 16%, λεμφοκύτταρα 55%, άτυπα 29%), σάκχαρο 149 mg/dL, χοληστερόλη 13 mg/dL, τριγλυκερίδια 34 mg/dL, LDH 55 U/L, ολικό λεύκωμα 1,0 g/dL, λευκωματίνες, 0,5 g/dL, αμυλάση 35 U/L. Η καλλιέργειά του ήταν στείρα και η κυτταρολογική εξέταση για αναζήτηση νεοπλασματικών κυττάρων ήταν αρνητική.

Σε μυελόγραμμα, διαπιστώθηκε διήθηση από Β-λεμφοκύτταρα με χαρακτηριστικές αωρότητας.

Κατά την έβδομη ημέρα νοσηλείας, ο ασθενής παρουσίασε προοδευτικώς υπνηλία, διαταραχές του επιπέδου και του περιεχομένου συνειδήσεως και πτερυγοειδή τρόμο. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε τα εξής: χολερυθρίνη ολική 33,2 mg/dL με άμεση 20,9 mg/dL, λεύκωμα 6,2 g/dL, λευκωματίνες 2,8 g/dL, χρόνος προθρομβίνης 45 sec (INR 4,13), AST 1800 U/L, ALT 2620 U/L, αμμωνία 145 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Χορηγήθηκε θεραπεία με



Εικόνα 1. Εκτεταμένη ηπατοκυτταρική νέκρωση, υπερπλάσια κολαγγείων, φλεγμονώδεις πολυμορφοπυρρηνικές διηθήσεις. Αιματοξυλίνης-ωσίνης×100.



Εικόνα 2. Οξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση. Πρωτοπλασματική χρώση HBsAg. Ανοσοϊστοχημική χρώση×100.

πρεδνιζολόνη 50 mg. Ο ασθενής κατέληξε τη 14η ημέρα νοσηλείας.

Η ιστολογική εξέταση του ήπατος έδειξε εκτεταμένη καταστροφή των ηπατοκυττάρων, πρωτοπλασματική ανοσοϊστοχημική χρώση HBsAg, χωρίς διήθηση από μη-Hodgkin λέμφωμα (εικόνες 1, 2).

ΣΧΟΛΙΟ

Οι ηπατοπάθειες είναι συχνές σε ασθενείς που λαμβάνουν Χ/Θ για κακοήγη νεοπλασμάτα. Αποδίδονται συνήθως σε φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα, χολοστατική συνδρομή που συνοδεύει τη σηψαιμία, διήθηση του ήπατος ή του χοληφόρου δένδρου από την κακοήγη νόσο, ιογενείς ηπατίτιδες ή ενεργοποιήσεις χρόνιων ιογενών λοιμώξεων (έρπητας απλός, έρπητας ζωστήρας, μεγαλοκυτταροϊός). Από το 1975 έχει αναγνωριστεί ότι άτομα με χρόνια HBV-λοίμωξη μπορεί να παρουσιάσουν οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη μετά από διακοπή της Χ/Θ, που συνήθως συμπεριλαμβάνει γλυκοκορτικοειδή.¹⁻⁴ Πολλοί ασθενείς, πριν από την έναρξη της Χ/Θ, ήταν ασυμπτωματικοί, με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, χωρίς σημαντική HBV-ιαιμία και εθεωρούντο «φορείς» του ιού. Στις περιπτώσεις αυτές, ο ιός πολλαπλασιάζεται ελάχιστα, διατηρώντας όμως τη δυνατότητα επαναδραστηριοποίησης.^{5,6} Με τη διακοπή της Χ/Θ, η αποκατασταθείσα ανοσιακή απάντηση έναντι του έντονα πολλαπλασιασθέντος HBV προκαλεί άλλοτε άλλης κλινικής βαρύτητας ηπατοκυτταρική βλάβη, που ποικίλλει από την ασυμπτωματική, που διαγιγνώσκεται βιοχημικώς από την αύξηση των αμινοτρανσφερασών σε επίπεδα οξείας ηπατίτιδας, μέχρι την ικτερική ηπατίτιδα, που μπορεί να θέτει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα από την οξεία ηπατίτιδα Β. Η ανοσιακή απάντηση είναι εντονότερη σε άτομα που ελάμβαναν γλυκοκορτικοειδή, επειδή είχε αυξηθεί σημαντικά ο ιικός πολλαπλασιασμός λόγω διεγέρσεως περιοχής του HBV-γονιδιώματος που δρα ως υποδοχέας στεροειδούς.⁷ Η πλέον σοβαρή κλινική εκδήλωση της HBV-παροξύνσεως είναι η εμφάνιση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας με σημαντική διαταραχή της πήξεως και ηπατική εγκεφαλοπάθεια, που πολύ συχνά έχει κακή έκβαση. Στην Ιαπωνία, από τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β που υποβλήθηκαν σε Χ/Θ, το 52,7% ανέπτυξε σοβαρή ηπατίτιδα και το 23,6% κατέληξε λόγω της ηπατικής νόσου.⁸ Μάλιστα, μεγαλύτερη θνητότητα παρουσίαζαν όσοι είχαν αρνητικό ΗBeAg (συνήθως με θετικό αντι-ΗBe), πιθανόν λόγω εντονότερης ανοσιακής απαντήσεως, που προκαλεί την εκτεταμένη νέκρωση των μολυσμένων ηπατοκυττάρων.⁹ Οι αντίστοιχες συχνότητες στη χώρα μας δεν είναι γνωστές, αλλά το φαινόμενο αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα. Στην περίπτωση που

περιγράφεται, η παρόξυνση της χρόνιας HBV-λοιμώξεως επηρέασε σημαντικά την ηπατική λειτουργία, δεδομένου ότι παρουσιάστηκε ασκτικό υγρό, υπολευκωματιναιμία, παράταση του χρόνου προθρομβίνης και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (οξεία ηπατική ανεπάρκεια-κεραυνοβόλος ηπατίτιδα). Αντίστοιχο φαινόμενο επιδεινώσεως της χρόνιας HCV-ηπατίτιδας μετά τη διακοπή θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχει περιγραφεί σχετικά πρόσφατα.¹⁰

Η διάγνωση της ενεργοποίησης του ιού γίνεται με την παρουσία HBV-DNA ιαιμίας και με την ανίχνευση υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι του πυρηνοκαψιδίου του HBV κλάσεως IgM (αντι-HBc IgM, ανοσοενζυμική μέθοδος σε μικροσωμάτια-ΜΕΙΑ)¹¹ και διαφοροδιαγιγνώσκεται από άλλα αίτια οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης (ηπατοτρόποι ιοί, φάρμακα κ.λπ.).¹² Η απλή παρουσία του αντιγόνου επιφανείας του ιού (HBsAg) δεν αρκεί για τη διάγνωση, αφού εκφράζει μόνο τη χρόνια HBV-λοίμωξη.

Σε παρόμοιες περιπτώσεις, η έγκαιρη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (γλυκοκορτικοειδή, κυκλοσπορίνη)¹³ μπορεί να περιορίσει την έντονη ανοσιακή απάντηση προς τον ιό, σε μια προσπάθεια να ανακοπεί η κυτταρόλυση από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα. Η αγωγή αυτή πρέπει να χορηγηθεί εγκαίρως και δεν είναι πάντοτε αποτελεσματική, όπως συνέβη και στον ασθενή μας. Εφόσον εκδηλωθεί κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι νεοπλασματικοί ασθενείς δεν μπορεί να μεταμοσχευθούν και πρέπει να αντιμετωπίζονται μόνο συντηρητικά. Γενικώς, η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών αντενδείκνυται σε άτομα με χρόνια HBV-λοίμωξη, εκτός σπανίων περιπτώσεων, όπως είναι η περιγραφόμενη. Στις περιπτώσεις όπου απαιτείται η χορήγηση Χ/Θ σε ασθενή με χρόνια HBV-λοίμωξη, καλό θα είναι ο ασθενής να λαμβάνει προφυλακτικώς γλυκοκορτικοειδή (15 mg πρεδνιζολόνης) ή αυτά να διακοπούν βραδέως. Τα τελευταία χρόνια, η χρήση νουκλεοσιδικών παραγώγων για την αντιμετώπιση της χρόνιας HBV-λοιμώξεως και τον άμεσο περιορισμό του ιικού πολλαπλασιασμού φαίνεται να τροποποιεί τις παραπάνω γενικές αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης.¹⁴

Συμπερασματικά, τα άτομα που υποβάλλονται σε Χ/Θ θα πρέπει να ελέγχονται για ορολογικούς δείκτες χρόνιας HBV-λοιμώξεως και να παρακολουθούνται τακτικά με αμινοτρανσφεράσες, HBV-DNA και τίτλους του αντι-HBc IgM, για την έγκαιρη διάγνωση της επαναδραστηριοποίησης του HBV. Η εκδήλωση ικτέρου ή αυξήσεως των αμινοτρανσφερασών δεν θα πρέπει να αποδίδεται εύκολα σε εκδήλωση της υποκείμενης νεοπλασματικής νόσου ή σε φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα.

ABSTRACT

Fulminant hepatitis B following chemotherapy

S.P. DOURAKIS,¹ E. TZEMANAKIS,¹ A. KALOTERAKIS,¹

A. FILIOTOU,¹ G. KAFIRI,² S.J. HADZIYANNIS¹

¹Academic Department of Medicine

²Department of Pathology,

Hippokraton General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(4):404-407

A case of a patient who developed fulminant hepatitis following chemotherapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma is presented. The patient was anicteric before and during chemotherapy, with normal aminotransferase levels and was not tested for serological markers of hepatitis B virus (HBV) infection. Three weeks after the 6th course of CHOP chemotherapy, the patient became jaundiced with marked increase in serum aminotransferase levels. In the following days, he developed ascites, hepatic encephalopathy and prolongation of the prothrombin time. The diagnosis of acute exacerbation of chronic HBV infection was confirmed by an increase in the level of antibodies to the core antigen of HBV of IgM class (anti-HBc IgM) and the detection of HBV-DNA viremia by solution hybridization assay. He was unsuccessfully treated with steroids and died in hepatic coma. Nucleoside analogues were not available. In conclusion, patients who are going to receive chemotherapy should be screened for HBV infection and those who test positive carefully monitored for the development of acute exacerbation of chronic HBV infection.

Key words: Chemotherapy, Hepatitis, Hepatitis B virus, Non-Hodgkin's lymphoma

Βιβλιογραφία

1. LOK AS, LIANG RH, CHIU EK, WONG KL, CHAN TK, TODD D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991, 100:182-188
2. THOMAS HC. Acute liver decompensation on withdrawal of cytotoxic chemotherapy and immunosuppressive therapy in hepatitis B carriers: implications for the treatment of chronic HBV carriers. *Q J Med* 1989, 270:8873-8874
3. GALBRAITH RM, EDDLESTON AL, WILLIAMS R, ZUCKERMAN AJ, BAGSHAWE KD. Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975, ii:528-530
4. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΟΥ Ε, DEUTSCH M, TZEMANAKΗΣ Ε, ΣΙΝΑΝΗ Χ, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ ΣΙ. Διάγνωση της ενεργοποίησης του ιού

- ηπατίτιδας Β μετά από χημειοθεραπεία με τον ποσοτικό προσδιορισμό του αντι-HBc IgM. *Ιατρική* 1998, 73:431-434
5. GUPTA S, GOVINDARAJAN S, FONG T-L, REDEKERA A. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990, 12:562-568
 6. LEVY P, MARCELLIN P, MARTINOT-PEIGNOUX M, DEGOTT C, NATAF J, BENHAMOU J-P. Clinical course of spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1990, 12:570-574
 7. TUR-KASPAR, LAUB O. Corticosteroids stimulate hepatitis B virus DNA, mRNA and protein production in a stable expression system. *J Virol* 1990, 11:34-36
 8. NAKAMURA Y, MOTOKURA T, FUJITA A, YAMASHITA T, OGATA E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematological malignancies. *Cancer* 1996, 78:2210-2215
 9. HADZIYANNIS SI. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepat Rev* 1995, 1:7-36
 10. VENTO S, CAINELLI F, MIRANDOLA F, COSCO L, PERRI GD, SOLBIATI M ET AL. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet* 1996, 347:92-93
 11. HADZIYANNIS SJ, HADZIYANNIS AS, DOURAKIS S, ALEXOPOULOU A, HORSCH A, HESS G. Clinical significance of quantitative anti-HBc IgM assay in acute and chronic HBV infection. *Hepatogastroenterology* 1993, 40:588-592
 12. ROSSETTI F, CESARO S, PIZZOCCHERO P, CADROBBI P, GUIDO M, ZANESCO L. Chronic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis after treatment of malignancy. *J Pediatr* 1992, 124:39-43
 13. YOSHIBA M, SEKIYAMA K, IWABUCHI S, TAKATORI M, TANAKA Y, UCHIKOSHI T ET AL. Recurrent fulminant hepatic failure in an HB carrier after intensive chemotherapy. *Dig Dis Sci* 1993, 38:1751-1753
 14. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Νουκλεοσιδικά ανάλογα στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β (άρθρο σύνταξης). *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1998, 15:8-9

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaïas street, GR-115 23 Athens, Greece
