

REACTIVAREA HEPATITEI CRONICE CU VHB ÎN LIMFOM NON-HODGKIN CU CELULA MICĂ B ASOCIAT CU BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Reactivation of chronic hepatitis with B virus in non-Hodgkin lymphoma with small B-cell associated with chronic kidney disease

Elena Lelia Iordache, Gheorghita Aron, Liliana Preotescu, Andrei Coliță,
Dan Georgescu

Facultatea de Medicină Generală,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Introducere. Cazurile de reactivare a hepatitei cronice cu VHB au fost descrise în reumatologie și apoi în hematologie. De obicei recăderile VHB sunt descrise după a treia cură de terapie biologică atât în patologia reumatologică, cât și în cea hematologică.

Scop. Evaluarea și monitorizarea evoluției sub tratament a unei paciente cu hepatită cronică cu VHB reactivată în urma terapiei biologice cu rituximab pentru limfom nonHodgkin cu celulă mică B ce a dezvoltat și o boala cronică de rinichi.

Rezultate. Prezentăm cazul unei paciente de 36 ani ce dezvoltă reactivarea hepatitei cronice cu VHB după terapie biologică cu rituximab (cura 9) pentru limfom non-Hodgkin cu celulă mică B. Se inițiază terapie cu lamivudină timp de o lună, care ulterior se continuă cu entecavir (doză ajustată în funcție de rata filtrării glomerulare) și rituximab cu evoluție favorabilă atât a patologiei hematologice, cât și a hepatitei cronice cu VHB, respectiv răspuns biochimic, virologic.

Concluzii. În cazul nostru pacienta a urmat trendul majorității cazurilor descrise în literatură cu revenirea la limite normale ALT și negativarea încărcăturii virale, însă fără seroconversie în sistemul HBs.

Cuvinte cheie: hepatită cronică, virus hepatitic B, entecavir, rituximab, limfom non-Hodgkin, boală cronică de rinichi

ABSTRACT

Introduction. The cases of reactivation of chronic HBV hepatitis were described in rheumatology and then in hematology. Usually, HBV relapses are described after the third cure of biological therapy in both rheumatologic and hematologic pathology.

Purpose. The assessment and monitoring of developments in the treatment of a woman with chronic HBV reactivated after biologic therapy with Rituximab for a small B-cell non-Hodgkin's lymphoma who developed also chronic kidney disease.

Results. We present the case of a 36 years old woman with reactivation of chronic HBV hepatitis after biological therapy with Rituximab (cure 9) for non Hodgkin's lymphoma with small B-cell. We initiate lamivudine therapy for one month; thereafter we continue with entecavir (dose adjusted to the glomerular filtration rate), together with Rituximab, with favorable outcome both in hematological pathology, as well as in chronic HBV hepatitis, respectively in the biochemical and virology response.

Conclusions. In our case, the patient followed the trend of most cases described in the literature, with return to normal ALT values and viral negativity, but without HBs seroconversion.

Keywords: chronic hepatitis with B virus, entecavir, rituximab, non-Hodgkin's lymphoma, chronic kidney disease

Această lucrare a primit sprijin financiar prin proiectul „CERO-PROFIL CAREER: cercetătorii români” contract POSDRU/159/1.5/S/135760, un proiect cofinanțat de Fondul Social European Operațional Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013.

Autor corespondent:

Elena Lelia Iordache, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București
E-mail: lelia.iordache@gmail.com

INTRODUCERE

Infecția cu VHB este cea mai răspândită dintre infecțiile virale de pe glob, prevalența generală a infecției fiind semnificativă (1). Țara noastră aparține zonei de endemicitate medie (2-7%) (2). Cazuri de reactivare a hepatitei cronice cu VHB au fost descrise în reumatologie și apoi în hematologie și de obicei recăderile VHB apar după a treia cură de terapie biologică atât în patologia reumatologică cât și hematologică. (3)

SCOP

Evaluarea și monitorizarea evoluției sub tratament a unei paciente cu hepatită cronică cu VHB reactivată în urma terapiei biologice cu rituximab pentru limfom non-Hodgkin cu celulă mică B ce a dezvoltat și insuficiență renală cronică.

MATERIALE ȘI METODE

Se prezintă cazul unei paciente de 36 de ani evaluată, monitorizată și tratată în Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”, secția Medicină Internă, Institutul de Boli Infecțioase „Matei Balș” cât și Spitalul „Colțea”, secția Hematologie, pentru hepatită cronică cu VHB reactivată după terapie biologică cu rituximab pentru limfom non-Hodgkin cu celulă mică B, asociind și insuficiență renală cronică. Tratamentul cu interferon și rituximab a fost obținut prin programul CNAS.

REZULTATE

Pacientă în vârstă de 36 de ani, se prezintă la Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan” în noiembrie 2008 pentru astenie, fatigabilitate, scădere ponderală de aproximativ 4 luni, simptomatologie agravată progresiv.

Din ancheta epidemiologică a pacientei reținem că a avut un avort terapeutic în ianuarie 2006 pentru care a primit transfuzie 1 unitate MER izogrup izoRh. Soțul pacientei a fost testat și avea markeri virali negativi.

Din antecedentele personale patologice ale pacientei reținem infecție cronică cu VHB depistată în septembrie 2006 (vezi analize din Tabelul 1), motiv pentru care se fac demersurile pentru inițierea terapiei cu Interferon asigurat prin CNAS, tratament pe care îl începe în ianuarie 2007.

După 48 de săptămâni de tratament cu Interferon, pacienta, prezintă, la bilanțul biologic, răspuns biochimic și virologic menținut cu sero-

conversia în sistem AgHBe/AcHBe, dar fără seroconversia în sistem HBs.

TABELUL 1. Analize biochimice și markeri virali pe perioada tratamentului cu interferon

	Luna 0	Luna 3	Luna 6	Luna 12
AgHBs	pozitiv	pozitiv	pozitiv	pozitiv
AcHBs	negativ	negativ	negativ	negativ
AgHBe	pozitiv	pozitiv	negativ	negativ
AcHBe	negativ	negativ	negativ	pozitiv
AND VHB	738.060 UI/ml	36.540 UI/ml	0	0
TGO	118 UI/L	37 UI/L	38 UI/L	35 UI/L
ALT	134 UI/L	45 UI/L	37 UI/L	35 UI/L

După acest moment, pacienta a fost considerată inactiv carrier, fiind monitorizată trimestrial cu probe biochimice și semestrial pentru markeri virali (AgHBe/AcHBe, încărcătură virală VHB). (Tabelul 2).

TABELUL 2. Dinamica markerilor biochimici și virali după terminarea tratamentului cu interferon

	Luna 1 2008	Luna 3 2008	Luna 6 2008	Luna 11 2008
AgHBs	pozitiv	pozitiv	pozitiv	pozitiv
AcHBs	negativ	negativ	negativ	negativ
AgHBe	negativ	negativ	negativ	negativ
AcHBe	pozitiv	pozitiv	pozitiv	pozitiv
AND VHB	0	–	0	0
AST	35 UI/L	37 UI/L	30 UI/L	32 UI/L
ALT	35 UI/L	45 UI/L	36 UI/L	35 UI/L

În noiembrie 2008 pacienta acuză astenie, fatigabilitate, scădere ponderală. Având în vedere antecedentele pacientei, patologia acuzată la acel moment, s-a suspionat o reactivare a hepatitei cronice cu VHB, motiv pentru care s-au recoltat markeri biochimici, virali, ce au ieșit în limite normale, cu excepția hemoleucogramei, ce a evidențiat anemie normocromă, normocitară moderată, trombocitopenie ușoară și sindrom inflamator, deși la evaluările repetate de la terminarea tratamentului cu Interferon, hemoleucograma era în limite normale. (Tabelul 3)

Examenul obiectiv a relevat adenopatii axilare și inghinale bilateral cu diametru 1-1,5 cm mobile, nedureroase, consistență crescută. Ecografia abdominală a evidențiat multiple adenopatii intraaortocav și la nivelul hilului splenic. Tomografia computerizată cu substanță de contrast abdominopelvină a arătat multiple adenopatii perihilare și abdominale cu dimensiuni 1-4,5 cm.

În urma analizelor biologice și investigațiilor imagistice se decide consult hematologic, unde se practică puncție biopsie medulară. Medulograma din noiembrie 2008 a evidențiat: celularitate foarte

TABELUL 3. Dinamica investigațiilor biologice și imagistice în tratamentul limfomului non-Hodgkin

	5.11.2008	CHOP4	R4-CHOP8	R8-FC2, FC3	R9
Hemoglobina g/dl	8,3	9,6	11,3	10,2	11,2
Trombocite/mm ³	130.000	181.000	202.000	190.000	210.000
Leucocite/mm ³	11.700	7.300	10.600	3.000	4.100
VSH mm/h	61	40	11	10	10
CRP mg/dl	1,5	6,8	0,4	0,5	0,37
Ag HBe	–	–	–	–	–
AcHBe	+	+	+	+	+
AgHBs	+	+	+	+	+
AcHBs	–	–	–	–	–
ADNVHB UI/ml	0	0	0	0	132.0000
ALT UI/L	39 UI/L	37	36	39	60
AST UI/L	43 UI/L	46	53	56	66
CT toracoabdominal	Multiple adenopatii perihilare, abdominale cu dimensiuni 1-4,5 cm	-	N	N	N
Rx cp	N	N	N	N	N

bogată cu infiltrat limfoid 100% – 2 populații: unele mici mature, nucleu cu cromatină densă, uneori incizat sau clivat, citoplasmă intens bazofilă, redusă cantitativ și unele mari cu citoplasmă slab bazofilă, unele foarte tinere.

Ulterior se practică puncție biopsie ganglionară cu excizia unui ganglion axilar drept. Examenul histopatologic și imunohistochimic al ganglionului excizat relevă limfom malign non-Hodgkin difuz cu celulă mică B de tip limfocitic cu procent crescut de prolimfocite. Puncția biopsie osoasă a arătat aspect compatibil cu o determinare medulară difuză de sindrom limfoproliferativ cronic cu celula mică B indolent (L26/CD 20 pozitiv difuz în tumoră, CD23 pozitiv difuz în tumoră, Ki67 pozitiv 5-7%).

În urma rezultatelor de la puncția biopsie osoasă și biopsiei ganglionare se pune diagnosticul de limfom malign non-Hodgkin cu celulă mică B stadiul IV – determinare medulară.

Se inițiază tratament citostatic cură CHOP în decembrie 2008. Se administrează 4 cure CHOP la interval de 14 zile, bine tolerate cu tratament simptomatic și administrare de eritropoietină. Din martie 2009 se inițiază tratament cu Rituximab (375 mg/m²) asociat cu polichimioterapie, R1-CHOP5.

La evaluare după R4-CHOP8 se efectuează o nouă biopsie medulară, iar examenul histopatologic relevă o măduvă hematogenă cu arii hipercelulare prin infiltrare interstițială și nodulară (aproximativ 15%) cu celulă mică de tip limfocitic și prolimfocitic.

Având în vedere rezultatul HP și IHC al ultimei PBO se consideră oportună și se propune continuarea chimioterapiei cu schema R-FC, dar pacienta refuză în acele momente administrarea curelor cu fludarabină și ciclofosamidă, se administrează doar curele cu Rituximab R5, R6, R7 bine

tolerate cu tratament simptomatic (antitermic, anti-algic) la un interval de 21 de zile.

La evaluarea după R8-FC2, FC3 din septembrie 2009 – aspect HP și IHC sunt compatibile cu o măduvă hematogenă virtual nefiltrată tumoral, granulocitopenie, diseritopoieză, hiperplazie megakariocitară secundară.

Din octombrie 2009, se începe prima cură de întreținere cu Rituximab. La aproximativ 4 săptămâni de la prima cură de întreținere cu Rituximab din octombrie 2009, pacienta acuză astenie, fatigabilitate, inapetență de aproximativ 10-14 zile, motiv pentru care se prezintă pentru reevaluare. Se suspicionează o posibilă recădere în cadrul bolii limfoproliferative, dar și o reactivare a VHB în cadrul hepatitei cronice cu VHB, cunoscându-se faptul că terapia biologică cu rituximab poate reactiva VHB.

Mecanismul reactivării infecției cu VHB sub terapia biologică este un mecanism de „ecluză” pe cccADN prin intermediul factorului NF-KB. Terapia biologică face ca cccADN să producă ARN mesager pentru toate elementele structurale ale virusului B (AND-HVB polimeraza, Ag core HBc, AgHBs). (4) Rezultatele analizelor biologice, imagistice și puncției biopsie osoase efectuate, au evidențiat o reactivare a hepatitei cronice cu VHB și nu o recădere a bolii limfoproliferative, precum și retenție azotată, cu o rată de filtrare glomerulară de 44 ml/min.

În această situație, având în față o reactivare severă a hepatitei cronice VHB, s-a optat pentru inițierea tratamentului cu lamivudină 100 mg/zi, până la obținerea aprobării gratuității tratamentului cu entecavir de la Comisia de Expertiză CNAS Hepatite. După o lună, s-a inițiat tratamentul cu ente-

cavir 0,5 mg/zi, doza fiind ajustată în funcție de rata filtrării glomerulare.

Lamivudina a fost indicată ca tratament de urgență, asigurând inhibarea rapidă a replicării virale. Nu este indicată în terapia pe termen lung ca primă linie, deoarece dezvoltă rezistență aproximativ 23% dintre cazuri după un an de terapie (5). De aceea, în scurt timp, pacienta a fost trecută pe entecavir 0,5 mg/zi, acesta fiind un analog nucleozidic cu barieră genetică înaltă, cu rezistența la 5 ani de 1,2%. (6)

S-a ținut cont de rezistența entecavirului pe termen lung, întrucât cazurile de reactivare VHB sub terapie biologică necesită a fi tratate minimum 5 ani în paralel cu terapia biologică. (7)

Conform protocoalelor de la acel moment, terapia biologică cu rituximab a fost reluată după 6 luni de tratament cu entecavir, când, la evaluare biologică, pacienta avea răspuns biochimic și virologic. (ALT în limite normale și încărcătură virală VHB < 2.000 UI/ml). (8)

Ulterior, la evaluări semestriale biologice și imagistice, evoluția a fost favorabilă. Nu a mai prezentat nici un episod de reactivare a bolii limfoproliferative sau a hepatitei cronice cu VHB, însă fără seroconversie în sistemul HBs.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Majoritatea cazurilor de reactivare a hepatitei cronice cu VHB sunt descrise în reumatologie și apoi în hematologie. (3)

Faptul că pacienta a dezvoltat limfom non-Hodgkin cu celulă mică B la un anumit interval de timp, după tratamentul cu interferon, poate dezvolta discuții, datele din literatură având argumente pro și contra.

În datele din literatură, de obicei, recăderile în hepatita cronică cu VHB sunt descrise după a treia cură de terapie biologică atât în patologia reumatologică, cât și hematologică. În cazul nostru, reactivarea a avut loc după cura 9 cu rituximab. (9)

O altă particularitate a fost nivelul ALT ușor crescut sub 2xN la evaluarea după a noua cură de rituximab în comparație cu nivelul AST 3xN. (10)

Acest lucru se datorează faptului că terapia biologică, în cazul nostru rituximab, determină creșterea nivelurilor serice AST, nu și ALT. Ținând cont de acest lucru, chiar și creșterea ușoară a nivelului ALT a determinat reevaluarea markerilor virali VHB.

Au fost descrise de Sylvia Brost and al (11) cazuri izolate de pacienți cu infecție cronică cu VHB ce asociază boli limfoproliferative, care în perioada terapiei biologice au făcut o reactivare a hepatitei cu VHB. La acești pacienți s-a inițiat tratament cu entecavir și după o perioadă între 2-6 luni, au făcut seroconversie în sistemul HBs. În cazul nostru, pacienta a urmat trendul majorității cazurilor descrise în literatură, cu revenirea la limite normale a ALT și negativarea încărcăturii virale, fără seroconversie în sistemul HBs. (11)

BIBLIOGRAFIE

1. **Yun-Fan Liaw.** APASL 2012 Practice Guidelines on the management of chronic HBV infection.
2. **Streinu-Cercel A.** Totul despre hepatitele și virusurile hepatice. 2009, Coreus Publishing.
3. **Ioan Ancuța.** Reactivarea infecției cu virus hepatitic B la bolnavii aflați în terapie biologică, Revista Romană de Reumatologie, vol XXI, Nr. 1, 2012; 28-33
4. **Villeneuve J.P.** The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol.* 2005; 34 (suppl 1):S139-S142
5. **Chang T.T., Gish R.G., de Man R., et al.** A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006; 354:1001-1010
6. **Lai C.L., Shouval D., Lok A.S., et al.** Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006; 354:1011-1020
7. European Association for study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines-Management of Chronic Hepatitis B, *J. Hepatology* 2012-50(2):227-242
8. **Tamori A., Koike T., Goto H. et al.** Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with RA who received immunosuppressive therapy; evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts *J. Gastroenterology* 2011;46:556-5649
9. Hepatitis B for up to 5 Years *Gastroenterology*, 2006, Volume 131, Issue 6, Pages 1743-1751
10. **Lai C.L., Ratzu V., Yuen M.F., Poynard T.** Viral hepatitis B. *Lancet.* 2003; 362:2089-2094
11. **Sylvia Brost, Paul Schnitzler.** Wolfgang Stremmel and all-Entecavir as treatment for reactivation of hepatitis B in immunosuppressed patients, *World J. Gastroenterology*, november 2010 21; 16(43):5447-5451