

Otolog Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılmış Hastada Akut Hepatit B

Hüseyin TURGUT¹, Suzan SAÇAR¹, Semra TOPRAK¹, Derya HIRÇIN¹,
Sibel KABUKÇU HACIOĞLU², Fahrettin ALBAYRAK¹

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, DENİZLİ

ÖZET

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılan hastalarda giderek artan yaşam sürelerine paralel olarak, viral hepatit ve komplikasyonlarının önemi artmaktadır. Hepatit B virüsü (HBV) ile infekte transplant hastalarının %12'sinde fulminan hepatit gelişmektedir. Bu çalışmada, HKHT yapılan ve transplantasyon sonrası dönemde akut hepatit B gelişen olgu sunulmuştur. Risk grubu hastalarda hepatit B aşılmasının önemine dikkat çekilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu, hepatit B virüsü.

SUMMARY

A Case of Acute Hepatitis B Developed After Autolog Hematopoietic Stem Cell Transplantation

The importance of viral hepatitis and its complication, increasing due to the prolonged survey in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation are discussed in this report. 12% of transplant patients infected with hepatitis B virus develops fulminant hepatitis. Patient who developed acute hepatitis B after hematopoietic stem cell transplantation is presented here. The importance of hepatitis B vaccination in risk groups is emphasized.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, hepatitis B virus.

GİRİŞ

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılan hastalarda giderek artan yaşam sürelerine paralel olarak, viral hepatit ve komplikasyonlarının önemi artmaktadır (1). Genellikle viral hepatitler, HKHT yapılan hastalarda transplantasyon sonrası dönemde ilk 30-60 günde belirti vermez. Sıklıkla hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) neden olmakla birlikte adenovirüs, herpes simpleks virüs (HSV), varisella-zoster virüs (VZV), ekovirüs, si-

tomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV) de viral hepatite neden olabilir (2).

Akut infeksiyon sıklıkla, transplantasyon sonrasında kan ve kan ürünleri verilmesiyle bulaşmaktadır. HBV infeksiyonlu çoğu transplantasyon hastasında; miyeloablatif tedaviden sonra ve immünsüpresif tedavi sırasında hepatoselüler hasarın sebebi olan konak hücre immün yanıtın süpresyonu nedeni ile transaminazlarda sadece hafif yükselme olur. Bu süre içinde karaciğerdeki viral yük giderek artar ve hastada immün cevap



normale döndüğünde şiddetli hepatite yol açabilir. HBV ile infekte, transplantasyon yapılmış hastaların yaklaşık %12'sinde fatal sonlanabilen fulminan hepatit ortaya çıkabilir (3).

HBV'ye bağlı patolojiler içinde klasik tedavi endikasyonunu; replikatif (HBV DNA pozitif) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksek kronik hepatit B (gerek HBeAg pozitif gerekse HBeAg negatif tipleri) oluşturur. Bugün için immünmodülatör ve kısmen antiviral etkili interferonlar (IFN) ile başlıca antiviral etkili ilaçlar olan lamivudin ve adefovir dipivoksil hepatit B tedavisinde kullanılmaktadır. Lamivudinin hepatit B tedavisinde etkinliğinin gösterilmesinden sonra endikasyonlarından dikkat çekici olanlar; karaciğer sirozu, transplantasyon alıcıları (transplantasyon öncesi-sonrası tedavi ve korunma ile posttransplant "de novo" hepatit B tedavisi), immünsüpresif tedavi alacak HBV enfeksiyonlu kişiler, fulminan akut hepatit B'dir (4).

Bu çalışmada, HKHT öncesi hepatit markırları negatif olan ve transplantasyon sonrası dönemde akut hepatit B gelişen olgu sunulmuştur. Hepatit B aşısının gereğine dikkat çekilmiştir.

OLGU

Kırkbeş yaşında bayan hasta; bir yıl önce yorgunluk, ateş yüksekliği ve menstrüasyon kanamasının fazla olması üzerine yapılan tetkikler sonucu akut miyeloblastik lösemi-M2 (AML-M2) tanısı almış. Hastaya dokuz ay önce HKHT yapılmış. Transplantasyon öncesi yapılan incelemelerde HBsAg ve anti-HBs markırları negatif olan hasta transplantasyon sonrası dönemde remisyonunda kabul edilerek izleme alınmış. Hastanın bize başvurusundan 10 gün önce halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ve gaita renginde açılma yakınmaları başlamış. Yapılan tetkiklerinde; aspartat aminotransferaz (AST) 568 IU/L, ALT 1855 IU/L, alkalen fosfataz (ALP) 791 IU/L, GGT 1113 IU/L, total bilirubin 4.7 mg/dL, direkt bilirubin 2.7 mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH) 1155 IU/L, total protein 7.4 mg/dL, albumin 4.2 mg/dL, protrombin zamanı (PT) 14.2 saniye olarak tespit edilerek akut hepatit düşünüldü. Hepatit markırları; HBsAg 312.48 S/CO pozitif, anti-HBs negatif, anti-HBc IgM 25.96 S/CO pozitif, anti-HCV negatif, anti-HAV IgM negatif, HBV DNA 293 pg/mL pozitif tespit edilerek transplantasyon sonrası akut hepatit B tanısı ile hastaneye yatırıldı. Hasta normal diyet ve mutlak yatak istirahati ile yakın

takibe alındı. Hastanın fizik muayenesinde skleralarda ve ciltte ikter dışında patolojik bulgu saptanmadı. Periferik yaymada blastik hücre yoktu. Batın ultrasonografi (USG)'sinde karaciğer boyut ve parankim ekojenitesi normal olarak değerlendirildi. Hastaya yatışının ikinci gününde 150 mg/gün dozunda lamivudin tedavisi başlandı. Günlük fizik muayene, gün aşırı karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve PT ile izlendi. Yatışından bir hafta sonra hastanın ikterinde progresif artışın yanında KCFT, bilirubin düzeyi yükseldi (ALT 2112 IU/L, AST 1710 IU/L, total bilirubin 20.1 mg/dL, direkt bilirubin 17 mg/dL, PT 18.2 saniye). Lamivudinin KCFT'deki yükselmenin nedeni olabileceği düşünülerek 13. gününde tedavi kesildi. İki-üç gün içinde KCFT yarı yarıya düştü, ikteri geriledi, gaita ve idrar renginde normale dönüş izlendi. Hasta; AST 74 IU/L, ALT 82 IU/L, total bilirubin 3.7 mg/dL, direkt bilirubin 1.8, HBsAg negatif, anti-HBs negatif, anti-HBc IgG 46.9 pozitif olarak taburcu edildi. Hastanın poliklinik izleminde bir ay sonra kontrol edilen hepatit markırlarında HBsAg ve anti-HBs negatif olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Akut hepatit B'ye bağlı fulminan hepatit gelişme oranı %1 olup, kişinin immün cevabına ve virüsün virülansına bağlıdır (5). Akut karaciğer yetmezliği geliştiğinde kesin tedavi karaciğer transplantasyonudur (1,4). Bu olguda siroz, ensefalopati ve hipoalbuminemi saptanmazken, PT'de ılımlı bir uzama oldu.

Akut hepatit B'de az sayıda çalışmada IFN denenmiştir (6). IFN tedavisi genel olarak akut hepatit B'de gereksiz ve faydasız olarak kabul edilmektedir (7).

İmmünsüpresif olan hastalarda lamivudin kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (8). Bununla birlikte ülkemizden bildirilen akut fulminan hepatit B tedavisinde lamivudin kullanılan iki hastada iyileşmede etkili olduğu düşünülmüştür. Bu hastalarda immünsüpresyona neden olan bir durum yoktur (6).

Otolog HKHT'den öncesi HBsAg negatif olup, transplantasyon sonrası akut hepatit B gelişmiş hasta sayısı sınırlıdır. Buna karşın son çalışmalarda HBsAg pozitif donör iliğinden alınmış hastalar için transplantasyon sonrası HBV ile ilişkili hepatit yüksek insidanda (%44) gösterilmiştir (9). Transplantasyondan sonra HBV enfeksiyonu, HBV ile transplantasyon öncesi karşılaşmış ya da

infekte donör hematopoietik hücreleri ve/veya infekte kan ürünlerinden virüsü almış bireylerde ortaya çıkabilir (2). Bu olgunun infekte kan ya da kan ürünleri yoluyla virüsü aldığını sanıyoruz.

Aminotransferaz seviyeleri lamivudin tedavisi alan hastaların %30-40'ında yükselebilir. Fakat hemen daima asemptomatik ve orta şiddette bildirilmiştir (10). Bu olguda ALT seviyesi 2000'in üzerine yükseldi. Hastanın bunun yanında PT ve bilirubin seviyeleri de arttı.

Makedonya'dan bildirilen allojenik HKHT yapılan bir hastada; remisyonda iken infekte kan ürününe bağlı olduğu düşünülen akut hepatit B gelişmiş ve hastada lamivudin kullanımı ile tedavi sonucu anti-HBs serokonversiyonu görülmüştür (11). Bizim fikrimize göre bu olguda immünsüpresyon periyodu sırasında ilerleyen viral replikasyon sonucu immünsüpresif tedavinin kesilmesinden ve immün yanıtın yeterli duruma gelmesinden sonra karaciğerde yaygın infeksiyon ve fulminan hepatik nekroz ortaya çıkmıştır. Bu nedenle olgu hastaneye yatırılarak yakın takibe alınmıştır. Viral replikasyonu baskılamak için başladığımız lamivudin tedavisinin karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmeye neden olabileceğini düşünmekteyiz. Hasta anti-HBs serokonversiyonu için izlenmeye devam edilmektedir. Bu hastada transplantasyon öncesi dönemde hepatit markırları negatif saptanmasına rağmen hepatit aşısı yapılmamıştır. Bu tür hastalarda çok sayıda kan ve kan ürünü nakli gerekli olabilmektedir.

Hepatit aşısına gereken önemin verilmemesi ile bu hastada önlenemeyecek bir durumun ortaya çıkması engellenememiştir. Bu olgu sunumu ile hepatit aşısının yapılmasına özen gösterilmesi gerektiğini ve hastamızın yaşadığı sıkıntının önlenilebilir olduğunu vurgulamaktayız.

KAYNAKLAR

1. Lau GKK, Liang R, Chiu EKW, Lee CK, Lam SK. Hepatic events after bone marrow transplantation in patient with hepatitis B infection: A case controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 795.
2. Demirer T. Kemik iliği transplantasyonunda hepatik komplikasyonlar. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (editörler). *Türk Gastroenteroloji Vakfı. 1. Baskı. Fersa Matbaacılık*, 2002: 657-60.
3. Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management. *Blood* 1999; 93: 1127-36.
4. Çakaloğlu Y. Hepatit B tedavisi: Kronik hepatit dışı endikasyonlar. Ustaçelebi Ş, Badur S, Abacıoğlu H (editörler) 1. Ulusal Viroloji Kongresi. Kuşadası-Aydın: Öncü Basımevi, 2003: 187-9.
5. Mert A. Akut karaciğer yetmezliği. *Klin Gelişim* 1999; 12: 1073-82.
6. Sırmatel F, Sırmatel Ö, Hocaoğlu S, Dağlı Ö. Akut fulminan hepatit B tedavisinde lamivudin: İki olgu sunumu. *Klinik Dergisi* 2003; 16: 38-40.
7. Balık İ. Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. Balık İ (editör). *Modern Tıp Seminerleri: 12. Ankara: Güneş Kitabevi*, 2001: 34-55.
8. Clark FL, Drummond MW, Chambers S, Chapman BA, Patton WN. Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 385-7.
9. Lau GK, Lie AK, Kwong YL, et al. A case controlled study on the use of HBsAg-positive donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2000; 96: 452-8.
10. Pahsa A, Eyigün CP. Kronik B hepatitinde interferon dışı tedaviler. Balık İ (editör). *Modern Tıp Seminerleri: 12. Ankara: Güneş Kitabevi*, 2001: 56-75.
11. Efremov DG, Georgievski B, Cevreska L, Pivkova A, Panovska I. Lamivudine treatment for acute hepatitis B virus infection during allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 515-6.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Suzan SAÇAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

DENİZLİ

e-mail: suzansacar@hotmail.com