

U chorych na nowotwory układu hematopoetycznego, siateczkowo-śródbłonkowego i limfatycznego infekcja HBV stanowi poważny problem rokowniczy i terapeutyczny. W pracy przedstawiono ocenę efektów interferonoterapii i monoterapii lamiwudyną przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową. 30-letni chory z Myelosis leucaemica chronica (CML Ph+), po chemioterapii, po nieskutecznym przeszczepie szpiku, ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, został zakwalifikowany do interferonoterapii (5 mln 3 razy w tyg.) przy profilu serologicznym HBsAg(+), HBeAg(+), anti-HBc IgM(+) i wiremii 6 418 pg/ml. Obserwowano obniżenie wiremii do wartości 3 808 pg/ml po 4 mies. i 2 907 pg/ml po 7 mies. terapii, przy obecności HBsAg(+), HBeAg(+), anti-HBc IgM(+). Po 11-miesięcznej terapii IFN-alfa, badania serologiczne w kierunku zakażenia HBV wykazały nadal obecność: HBsAg(+), HBeAg(+) oraz przeciwciał anti-HBc IgM(+). Poziom HBV-DNA w surowicy krwi wynosił 6 209 pg/ml. Ze względu na obecność markerów HBV i znaczną aktywność replikacyjną wirusa podjęto decyzję włączenia lamiwudyny w dawce 150 mg dziennie w monoterapii. Po 3 mies. leczenia uzyskano normalizację aktywności aminotransferaz, nieoznaczalne stężenie HBV-DNA w surowicy krwi, bez serokonwersji w układzie HBeAg/anti-HBe. Pacjenta zakwalifikowano do przeszczepu szpiku, który przeprowadzono, kontynuując leczenie przeciwwirusowe w niezminionej dawce. Przedstawiony przypadek potwierdza celowość immunizacji czynnej w profilaktyce zakażenia HBV u pacjentów ze schorzeniami układu hematopoetycznego.

Słowa kluczowe: zakażenie HBV – IFN – Lamiwudyna – przewlekła białaczka szpikowa.

Efekty interferonoterapii i monoterapii lamiwudyną zakażenia HBV u chorego z przewlekłą białaczką szpikową

Opis przypadku

Effects of interferonotherapy and Lamivudine monotherapy of HBV infection in a patient with chronic myelogenous leukemia. Case report

Hanna Fota-Markowska¹, Roma Modrzewska¹,
Bożenna Karczmarek-Borowska²,
Romana Rolla-Szczepańska¹, Joanna Lis-Tonder¹

¹Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Akademia Medyczna w Lublinie

²Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

WSTĘP

Dane z piśmiennictwa potwierdzają częste współistnienie zakażenia HBV u pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi [1]. Przebieg kliniczny zakażenia zależy od osobniczej zdolności do eliminacji wirusa, związanej z efektywną odpowiedzią immunologiczną i jest wypadkową stopnia uszkodzenia hepatocytów i reaktywności ustroju. Relacje między dynamiką replikacji wirusa, a mechanizmami odporności komórkowej i humoralnej prowadzą w 90 proc. do wyleczenia, w niewielkim odsetku do *hepatitis fulminans*, rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby, marskości lub raka pierwotnego wątroby [2]. Obserwacje kliniczne wskazują, że u pacjentów z nowotworami układu hematopoetycznego, siateczkowo-śródbłonkowego i limfatycznego infekcja HBV stanowi poważny problem rokowniczy i terapeutyczny [3].

Opisywano rozwój *hepatitis fulminans* u chorych z ostrą białaczką szpikową, ostrą białaczką limfatyczną, w anemii aplastycznej [1, 4]. W niniejszej pracy przedstawiono efekty leczenia przeciwwirusowego zakażenia HBV u pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową (CML).

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, lat 30, po raz pierwszy skierowany do Kliniki Chorób Zakaźnych w maju 1998 r. z rozpoznaniem: *Hepatitis viralis B*, *Myelosis leucaemica chronica*. W chwili przyjęcia zgłaszał uogólnione bóle stawów, osłabienie, stany podgorączkowe i wzmożoną potliwość. Z chorób przebytych odnotowano *appendectomię* w 18. roku życia. Pacjent nieszczepiony przeciw wzw typu B. W 1996 roku z rozpoznaniem CML Ph(+), po kursie chemioterapii, został zakwalifikowany do przeszczepu szpiku. Je-

HBV infection brings about some serious prognostic and therapeutic problems especially in the case of complicated hematopoietic, lymphatic and reticuloendothelial system malignancies. In this paper, the effect of interferonotherapy and Lamivudine monotherapy of HBV infection of a patient with chronic myelogenous leukemia (CML) is presented. The 30-year-old patient with coexisting HBV infection, chronic hepatitis B and chronic myelogenous leukemia (CML Ph), treated with chemotherapy, then unsuccessful bone marrow transplantations was assigned to INF-therapy (doses of 2-5 mln three times a week, based on serological HBV markers profile: HBsAg(+), HBeAg(+), anti-HBc IgM(+)) and viremia 6418 pg/ml (Digene Hybrid Capture System - Murex). Viremia decreased to 3 808 pg/ml after 4 months and to 2 907 pg/ml after 7 months of therapy, whereas HBsAg, HBeAg and anti-HBcIgM were present. After 11 months of therapy serologic HBV markers were still present, but the HBV-DNA serum level increased to 6 209 pg/ml. In view of these data, a decision of Lamivudine administration with a daily dose of 150 mg was made. After three months of this therapy, an undetectable serum HBV-DNA level and a normal serum transaminase activity without serum HBsAg clearance were found. Then, with the antiviral therapy with the same dose of Lamivudine continued, BMT procedure was performed. The presented case report confirms the role of active immunization of patients with hematopoietic system disorders.

Key words: HBV infection, IFN, Lamivudine, chronic myelogenous leukemia.

sienią 1997 roku w Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego w Poznaniu wykonano nieskuteczny przeszczep szpiku (*graft failure*), w pierwszym etapie autologiczny, następnie allogeniczny od brata. W karcie informacyjnej umieszczono dane o planowanym na wiosnę 1998 r. przeszczepie komórek macierzystych krwi obwodowej (PBSCT). W dniu przyjęcia do naszej kliniki stan ogólny pacjenta dość dobry, bez żółtaczk. W badaniu fizykalnym z odchylen od normy stwierdzono nieznacznie powiększoną, o wzmożonej konsystencji wątrobę oraz wyczuwalną śledzionę, 4 cm poniżej łuku żebrowego. W badaniach dodatkowych odnotowano OB 8/15, znaczną leukocytozę 200 K/uL, zwiększoną liczbę trombocytów – 722 K/uL oraz zaburzenia w układzie krzepnięcia (czas protrombinowy – 26 s, wskaźnik protrombiny – 46 proc.). W analizach biochemicznych w surowicy krwi stwierdzono podwyższoną aktywność aminotransferaz (AspAT – 90 j/L, ALAT – 63 j/L), prawidłowy poziom bilirubiny i białka całkowitego. W USG jamy brzusznej powiększoną, o wzmożonej echogeniczności wątrobę, śledzionę o wymiarach 180 x 85 mm. Badania serologiczne w kierunku HBV wykazały obecność HBsAg(+), HBeAg(+), przeciwciał anti-HBcIgM(+) oraz HBV-DNA 6 418 pg/ml w surowicy krwi. Oznaczenie HBV-DNA w surowicy krwi przeprowadzano metodą *Digene Hybrid Capture System* firmy MUREX, za pozytywne przyjmując, zgodnie z instrukcją stężenia powyżej 5,0 pg/ml ($1,4 \times 10^6$ genomów/ml). Nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-HCV oraz anti-CMVIgM, natomiast poziom anti-CMVIgG wynosił 1:400. Podczas kilkudniowej hospitalizacji pacjent zgorączkował, zaobserwowano narastanie liczby leukocytów do 240 K/uL z obrazem białokrwinkowym: mieloblasty – 12, pro-

mielocyty – 2, mielocyty – 25, metamielocyty – 24, pałeczki – 14, segmenty – 16, monocyty – 1, bazofile – 2, limfocyty – 4, natomiast w układzie krzepnięcia – czas protrombinowy – 31 s, wskaźnik protrombiny – 39 proc., przy wysokiej liczbie trombocytów – 571 K/uL. Z tego powodu odstąpiono od wykonania biopsji wątroby. Przez rok chory znajdował się pod stałą opieką hematologiczną, leczony hydroksykarbamidem, a następnie od lipca 1998 r. do maja 1999 r. równocześnie IFN-alfa w dawce 5 mln 3 razy w tyg., z okresową redukcją dawki do 2 mln 3 razy w tyg. z powodu leukopenii. Obserwowano obniżenie wiremii do wartości 3 808 pg/ml po 4 mies. i 2 907 pg/ml po 7 mies. terapii, przy obecności HBsAg(+), HBeAg(+), anti-HBcIgM(+). W maju 1999 r., po 11-miesięcznej terapii IFN-alfa, ponownie hospitalizowany w Klinice Chorób Zakaźnych. W chwili przyjęcia stan pacjenta dość dobry, bez dolegliwości subiektywnych, bez żółtaczk, w badaniu fizykalnym wyczuwalna śledziona. Analizy kontrolne wykazały zdecydowaną poprawę parametrów morfologicznych: OB – 3/8, hematokryt – 41,9 proc., hemoglobina – 13,7g proc., erytrocyty – 4,07M/uL, leukocyty – 5,4K/uL (limfocyty – 26,2%, MID – 5,9 proc., granulocyty – 67,9 proc.), trombocyty – 359 K/uL i obniżony poziom Fe w surowicy krwi (55 gamma proc.). W badaniach biochemicznych wykazano nieznacznie podwyższoną aktywność aminotransferaz (AspAT – 30 j/L, ALAT – 58j/L) przy prawidłowym poziomie bilirubiny w surowicy krwi. Nie obserwowano zaburzeń krzepnięcia. Pacjent nie wyraził zgody na biopsję wątroby. Badania serologiczne w kierunku zakażenia HBV wykazały obecność: HBsAg(+), HBeAg(+), oraz przeciwciał anti-HBcIgM(+). Poziom HBV-DNA w surowicy krwi wynosił 6 209 pg/ml. W lipcu 1999 r., po analizie do-

tychczasowej terapii, ze względu na obecność markerów HBV i znaczną aktywność replikacyjną wirusa podjęto decyzję włączenia lamiwudyny w dawce 150 mg dziennie w monoterapii. Po 3 mies. leczenia uzyskano normalizację aktywności aminotransferaz, nieoznaczalne stężenie HBV-DNA w surowicy krwi bez serokonwersji w układzie HBeAg/anty-HBeAg. Po kwalifikacji w Klinice Hematologii przeprowadzono przeszczep szpiku, kontynuując leczenie przeciwwirusowe.

DYSKUSJA

W leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B najczęściej doświadczeń klinicznych zebrano stosując terapię interferonem alfa, o udowodnionym działaniu antyproliferacyjnym, immunomodulacyjnym oraz przeciwwirusowym. W przedstawionym przez nas przypadku, chorego zakwalifikowano do leczenia IFN-alfa zgodnie z przyjętymi standardami hematologicznymi [5], po nieskutecznym PBSCT. Wieloośrodkowe badania kliniczne potwierdzają, że u pacjentów z CML leczenie samym interferonem, a także terapia skojarzona z hydroksymocznikiem ma wpływ na czas przeżycia i utrzymanie fazy przewlekłej, natomiast skuteczność interferonu alfa w profilaktyce reaktywacji HBV u pacjentów hematologicznych nie była szczegółowo analizowana [1, 6–8]. Opisywano serokonwersję w układzie e oraz zanik HBV-DNA w surowicy krwi u pacjenta z ALL, leczonego IFN-alfa w dawce 5–10 mln 3 razy w tygodniu po 3 mies. terapii [9]. U naszego chorego, w chwili włączenia interferonoterapii stwierdzono wysoką aktywność replikacyjną HBV, rzędu 6 418 pg/ml, obecność HBsAg(+), HBeAg(+) oraz anty-HBcIgM(+), przy miernie podwyższonej aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Ocena odpowiedzi na leczenie nie jest jednoznaczna. Dynamika re-

plikacji wirusa, która wynosiła od 6 418 pg/ml, 3 808 pg/ml do 2 907 pg/ml, korelowała z obecnością HBsAg(+), HBeAg(+) oraz przeciwciał antyHBcIgM(+) w surowicy krwi podczas 7-miesięcznego leczenia. Podkreślenia wymaga fakt, że oznaczenia przeciwciał anty-HBcIgM nie kontrolowano metodami ilościowymi, co umożliwiłoby dokładniejszą analizę odpowiedzi [10]. Po 11 mies. badania serologiczne wykazały obecność HBsAg(+), HBeAg(+) oraz wzrost aktywności replikacyjnej wirusa do 6 209 pg/ml, przy stale obecnych przeciwciałach anty-HBcIgM(+) w surowicy krwi. Brak jednak oceny morfologicznej biopunktatów wątrobowych. Udowodniono, że efekty terapeutyczne interferonoterapii w zakażeniu HBV korelują z zastosowaniem optymalnego dawkowania (5–10 mln), którego podawanie w tej grupie chorych jest niezwykle trudne z powodu toksyczności kursów chemioterapii i działań ubocznych leku. Powyższy problem obserwowano w opisywanym przez nas przypadku, gdzie zaistniała konieczność modyfikacji dawki interferonu z 5 do 2 mln, z powodu narastającej leukopenii. Brak efektywnej odpowiedzi po 11 mies. leczenia interferonem u naszego chorego, u którego planowano wykonanie kolejnego PBSCT, zdecydował o włączeniu lamiwudyny. Badania kliniczne dowodzą skuteczności monoterapii lamiwudyną u pacjentów z pzw o profilu serologicznym HBsAg(+), HBeAg(+), HBV-DNA(+). Lai i wsp. uzyskali w grupie 350 chorych serokonwersję w układzie e u 16 proc., u 98 proc. spadek wiremii do wartości nieoznaczalnych, normalizację aminotransferaz u 72 proc. oraz poprawę obrazu histopatologicznego u 56 proc. przyjmujących lamiwudynę w dawce 100 mg dziennie przez 12 mies. [11]. Efekty terapeutyczne obserwowano także, stosując lamiwudynę u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby oraz w profi-

laktycie reinfekcji HBV, przed i po transplantacji wątroby [12, 13]. Wykazano także, że podawanie lamiwudyny w dawce 100 mg dziennie przez 4 tyg. obniża poziom HBV-DNA w surowicy krwi u 94 proc. nosicieli HBsAg [14]. Nie znaleziono w piśmiennictwie danych na temat skuteczności lamiwudyny u pacjentów z CML w okresie okołoprzeszczepowym po nieskutecznej interferonoterapii. Picardi i wsp. opisują przypadek 24-letniej kobiety z CML i współistniejącym zakażeniem HBV [anty-HBs(+), anty-HBe(+), anty-HBcIgG(+)]. Po 2 latach od wykonania skutecznego przeszczepu szpiku (BMT) wystąpiła reaktywacja zakażenia HBV z następującą konstelacją markerów HBsAg(+), HBeAg(+), anty-HBcIgM(+) oraz kliniczną manifestacją ostrego zapalenia wątroby. W wyniku terapii lamiwudyną w dawce 100 mg dziennie, po 2 mies. uzyskano gwałtowny spadek aminotransferaz i nieoznaczalny poziom HBV-DNA w surowicy krwi [15]. U naszego chorego z CML włączono lamiwudynę przy wiremii 6 209 pg/ml, obecności HBsAg(+), HBeAg(+), anty-HBcIgM(+) w surowicy krwi oraz miernie podwyższonej aktywności ALAT-58 UL. Nie stwierdzono klinicznych objawów towarzyszących zapaleniu wątroby. Po 3-miesięcznej kuracji uzyskano spadek aktywności replikacyjnej wirusa do nieoznaczalnego poziomu i normalizację aminotransferaz. Nie stwierdzono przy tym serokonwersji w układzie e, co koreluje z wynikami uzyskanymi przez Lai [11]. Ma to dalsze implikacje terapeutyczne i diagnostyczne, z jednej strony bowiem uzasadniałoby kontynuację leczenia lamiwudyną, a jednocześnie monitorowanie wiremii czulszymi metodami. Reasumując, w przedstawionym przez nas przypadku nie uzyskano odpowiedzi na leczenie INF-alfa, spadek aktywności replikacyjnej wirusa osiągnięto w efekcie monoterapii lamiwudyną.

Powyższe obserwacje, w praktyce klinicznej, potwierdzają celowość oznaczania markerów HBV u pacjentów ze schorzeniami układu hematopoetycznego przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na ryzyko reaktywacji zakażenia HBV w trakcie standardowej chemioterapii, a także immunizacji czynnej w profilaktyce zakażenia HBV w takiej grupie chorych.

PIŚMIENNICTWO

- Liang R, Lau GK, Kwong YL. *Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem.* J Clin Oncol 1999; 17: 394-8.
- Stephenson J. *Spare the Liver.* Jama 1999; 23: 2175.
- Locasciulli A, Testa M, Valsecchi MG, Bacigalupo A, Solinas S, Tomas JF, Ljungman P, Alberti A. *The role of hepatitis C and B virus infections as risk factors for severe liver complications following allogeneic BMT: a prospective study by the Infectious Disease Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group.* Transplantation 1999; 68: 1486-91.
- Ehrmann J Jr, Kucerova L, Jezdinská V, Papajik T, Galuzsková D, Dusek J, Indr'ak K, Krc I, Ehrmann J. *Fulminant hepatitis caused by a hepatitis B virus infection in the patients with haematologic malignancies. Report of 5 cases.* Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 1996; 14: 81-2.
- Stephenson J. *Researches Buoyed by Promise of Targeted Leukemia Therapy.* Jama 2000; 283: 317-21.
- Hehlmann R, Heimpel H, Hossfeld DK, et al. *Randomized study of the combination hydroxyurea of and interferon alpha versus hydroxyurea monotherapy during the chronic phase of chronic myelogenous leukemia (CML Study II).* Bone Marrow Transplant 1996; 17: 21-4.
- Khoroshko ND, Turkina AG, Zakhrova AV, et al. *Interferon alfa-2b treatment of adult patients during early chronic phase of Ph1-positive chronic myeloid leukemia (initial report on a cooperative study, protocol CML-MIG-97).* Ter Arkh 1999; 71: 42-7.
- Klamova H, Vitek A, Michalova K, Brezinova J, Moravcova J, Jelinek J, Cermak J. *Interferon alpha – the drug of choice for patients with chronic myeloid leukemia.* Cas Lek Cesk 1998; 137: 552-6.
- Oren H, Duzovali O, Irken G. *Recombinant alpha-2a interferon treatment in a child with T-cell leukemia and chronic hepatitis B.* Ann Hematol 1998; 77: 187-90.
- Migdalski P, Juszczyk J, Bolewska B, Świętek K. *Stężenie anty-HbcIgM i zredukowanej formy glutationu (GSH) – czynniki prognostyczne efektywności leczenia interferonem α -2b chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B.* Hepatologia Polska 1998; 5: 201-9.
- Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al. *A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B.* The New England Journal of Medicine 1998; 339: 61-71.
- Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martin P, Wright T, Caldwell S, Schiff E, Gish R, Villeneuve J P, Farr G, Anschuetz G, Crowther L, Brown N and the Lamivudine Transplant Group: *Multicenter Study of Lamivudine Therapy for Hepatitis B After Liver Transplantation.* Hepatology 1999; 29: 1581-6.
- Villeneuve JP, Condreay L D, Willems B, et al. *Lamivudine Treatment for Decompensated Cirrhosis Resulting From Chronic Hepatitis B.* Hepatology 2000; 31: 207-10.
- Lai CL, Ching CK, Tung AK, Li E, Young J, Hill A, Wong BC, Dent J, Wu PC. *Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial.* Hepatology 1997; 25: 241-4.
- Picardi M, Selleri C, De Rosa G, Raiola A, Pezzullo L, Rotoli B. *Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogeneic bone marrow transplantation.* Bone Marrow Transplant 1998; 21: 1267-9.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Hanna Fota-Markowska**
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Akademia Medyczna
ul. Biernackiego 9
20-089 Lublin
tel./faks 0 (prefiks) 81 740 56 29