

Tadeusz Wojciech Łapiński, Jerzy Jaroszewicz, Anna Ostapczuk, Robert Flisiak

PRZEWLEKŁE ZAKAŻENIE HBV U CHORYCH Z ZESPOŁAMI PROLIFERACYJNYMI

CHRONIC HBV INFECTION IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROMES

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

Leczenie pacjentów z chorobami nowotworowymi układu limfatycznego lub limforetikularnego i zakażonych HBV może prowadzić do reaktywacji infekcji wirusowej. Ocena obecności antygenu HBs wśród tej grupy chorych jest niewystarczająca w diagnostyce przewlekłego zakażenia HBV. Badania wskazują na celowość oznaczania anty-HBc, anty-HBs oraz HBV-DNA. Wpływ wirusa na hepatocyty i eliminacja HBV związane są z nasileniem zmian zapalnych i martwiczych w wątrobie. Zrozumiała zatem staje się możliwość znacznego uszkodzenia hepatocytów przez HBV w trakcie, jak również po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej. Szczególne znaczenie w reaktywacji HBV mają glikokortykosteroidy działające supresyjnie na układ immunologiczny oraz rituximab aktywujący apoptozę limfocytów B. Reaktywacja HBV może wystąpić u ponad 60% chorych z obecnym antygenem HBs oraz u około 50% chorych bez stwierdzonego antygenu HBs, ale z obecnością przeciwciał anty-HBc i/lub anty-HBs. Wczesna terapia analogami nukleot(z)ydowymi znacznie zmniejsza częstość reaktywacji HBV.

Słowa kluczowe: zakażenie HBV, chłoniaki, białaczki przewlekłe

ABSTRACT

Treatment of patients with neoplastic diseases of the lymphatic or lymphoreticular system and HBV infection can lead to reactivation of viral infection. Assessment of HBs antigen among this group is insufficient for the diagnosis of chronic HBV infection. Current research suggests the necessity of determining anti-HBc, anti-HBs and HBV-DNA. Elimination of HBV as well as the influence of the virus on hepatocytes is associated with increased inflammatory and necrotic changes in the liver. Understandable, therefore, becomes a possibility of significant damage to hepatocytes caused by HBV during chemoimmunotherapy. Of particular importance in the reactivation of HBV are glucocorticosteroids acting as suppressants of the immune system and rituximab activating B cell apoptosis. Reactivation of HBV may occur in more than 60% of patients with positive HBs antigen and in approximately 50% of patients without HBsAg. Early therapy with nucleot(z)ide analogues significantly reduces the incidence of HBV reactivation.

Key words: HBV infection, lymphoma, leukemia

WSTĘP

Choroby nowotworowe układu limfatycznego i limforetikularnego wpływają w zróżnicowany sposób na czynność układu immunologicznego. Leczenie pacjentów z tymi chorobami dodatkowo zaburza funkcje immunologiczne, zazwyczaj przez immunosupresyjne działanie leków. HBV może stymulować limfocyty B do nieprawidłowych przemian w komórce zapoczątkowujących rozwój chłoniaków. Sytuacje takie występują rzadko (1). Znacznie częściej spotykamy się z problemem terapii chorych z białaczkami lub chłoniakami i jednoczesnym zakażeniem HBV. Liczba takich pacjentów wzrasta, ponieważ diagnostyka i terapia chorób układu białokrwinkowego sprzyja zaka-

żeniom HBV. Wirus HBV wykazuje głównie działanie immunocytotoksyczne wobec hepatocytów. Chemioterapia pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi, wykorzystująca głównie leki immunosupresyjne lub aktywujące apoptozę, pobudza przebieg przewlekłego zakażenia HBV, a ponadto planowane lub nieplanowane przerwanie takiego leczenia może spowodować gwałtowny wzrost aktywności układu immunologicznego prowadzący do niekontrolowanej eliminacji zakażonych hepatocytów HBV (2). Procesy eliminacji wirusa z organizmu są zróżnicowane, ale zazwyczaj związane z cytotoksycznością wobec hepatocytów. Z tego powodu odpowiednio dobrana i wczesnie rozpoczęta terapia przeciwwirusowa jest niezbędna u pacjentów z chorobami układu limfatycznego i limforetikularnego.

ELIMINACJA HBV Z ORGANIZMU

Procesy eliminacji HBV z ustroju zależą od postaci zakażenia, przebiegu jak i stanu immunologicznego pacjenta. W wirusowym zapaleniu wątroby jednym z najistotniejszych mechanizmów eliminacji HBV jest pobudzenie procesów immunocytotoksycznych. Zjawiska te zależą od rozpoznania przez komórki prezentujące antygen (głównie makrofagi i monocyty) fragmentu HBV na hepatocytach, a następnie przekazaniu informacji o obcym antygenie pomocniczym limfocytom T CD4. Limfocyty te przekazują informacje o zakażonych hepatocytach cytotoksycznym limfocytom T CD8. Wśród chorych przewlekle zakażonych HBV występuje supresja limfocytów T CD4 przez wirusy, czego efektem jest obniżona aktywność rozpoznania komórek zakażonych HBV. Opóźniona aktywacja limfocytów T CD4 znajdujących się w nacieku zapalnym w wątrobie ma zasadnicze znaczenie w nieprawidłowej aktywacji limfocytów cytotoksycznych T CD8 co jest zasadniczą przyczyną przewlekłego stanu zapalnego (3). Fenotyp limfocytów T jest modyfikowany przez antygeny wirusa HBc i HBe. Antygen HBe stymuluje limfocyty Th do przejścia w limfocyty Th2, zaś antygen HBc do przejścia w limfocyty Th1. Limfocyty Th2 są dominujące wobec Th1. Limfocyty Th1 odpowiadają za stymulację makrofagów w eliminacji HBV, natomiast Th2 pobudzają limfocyty B do syntezy przeciwciał opsonizujących cząstki wirusa. Badania wykazały, że niska wiremia wywołuje aktywację Th1 i pobudzenie limfocytów cytotoksycznych, podczas gdy wysoka wiremia aktywuje limfocyty Th2, stymulując odpowiedź humoralną, mającą mniejsze znaczenie w pobudzeniu limfocytów cytotoksycznych (4).

W zdrowej wątrobie komórki NK i NKT stanowią ponad 1/3 wszystkich komórek cytotoksycznych. Komórki NK są odpowiedzialne za zjawisko naturalnej cytotoksyczności. Ich aktywność polega głównie na produkcji perforyn oraz granzymów powodujących śmierć poprzez apoptozę zakażonej komórki. Komórki NKT wykazują właściwości komórek NK jak i limfocytów T. Komórki te są szczególnie aktywne wobec komórek nowotworowych i komórek potencjalnie nowotworowych, jakimi są hepatocyty z obecnym antygenem HBs. Podobnie jak komórki NK, wydzielają specyficzne substancje, najczęściej IL-4 i IFN- γ , które mogą powodować zniszczenie komórek docelowych. NKT są aktywowane bezpośrednio przez HBV jak i pośrednio przez limfocyty i inne, nie limfatyczne komórki (4). Informacje o obecności fragmentu HBV na hepatocycie mogą być przekazane przez limfocyty pomocnicze komórkom NK lub NKT. Komórki te łącząc się z zakażonymi hepatocytami nie powodują jednak wystąpienia typowej reakcji cytotoksycznej. Aktywnie

produkują cytokiny prozapalne, które niszczą wirusa bez wywoływania efektu cytotatycznego. Śmierć komórki nie powoduje w takich stanach wystąpienia odczynu zapalnego (5). Z drugiej strony, podkreśla się również istotne zaangażowanie komórek NK w przebiegu flar enzymatycznych w zakażeniu HBV, kiedy to dochodzi do wzrostu ekspresji TRAIL na powierzchni limfocytów NK oraz zwiększonej produkcji IL-8 oraz IFN-alfa przez te komórki (6).

Kolejną drogą eliminacji HBV z hepatocytów jest cytotoksyczny, bezpośredni wpływ na te komórki bardzo dużej ilości ccc DNA. Znaczny wzrost syntetyzowanego w jądrach hepatocytów kwasu dezoksyrybonukleinowego wirusa powoduje gwałtowny wzrost powstawania ccc DNA, który uszkadza jądro komórkowe. Stan taki może występować przy bardzo dużej replikacji HBV (7).

Istotną rolę w niszczeniu cząstek wirusa spełniają cytokiny. Działają one bezpośrednio na wirusa, jak również pośrednio aktywując reakcje zapalne i mechanizmy prowadzące do uszkodzenia komórek zawierających wirusy. Wiodącą rolę w działaniu przeciwwirusowym, jak i stymulacji układu immunologicznego odgrywa IFN- γ oraz IL-18. Cytokiny najczęściej są wydzielane przez limfocyty T zarówno CD4, jak i CD8. HBV posiada mechanizmy obronne przed cytokinami w postaci białek wirusowych, które mogą łączyć się z receptorami komórkowymi, przekazując sygnał do komórki hamujący syntezę cytokin. Przeciwdziałaniem takiej aktywności wirusów jest IFN- α stosowany w terapii przewlekle zakażonych HBV. Interferon ten działa nie tylko jako lek przeciwwirusowy, ale również stymuluje proliferację limfocytów Th1 i syntezę w nich cytokin prozapalnych (4).

Badania nad procesami apoptozy w zakażeniu HBV wskazują, że jest to jedna z najważniejszych dróg eliminacji wirusa. Do aktywacji apoptozy w zakażonych hepatocytach dochodzi poprzez działanie antygeny powierzchniowego HBs na powstawanie specyficznych wodniczek będących inicjatorem procesu programowanej śmierci komórki (7).

Przeciwciała anti-HBs odgrywają kluczową rolę w zapobieganiu pierwotnemu zakażeniu HBV jak i reinfekcji tym wirusem. Spośród czterech podklas przeciwciał IgG syntetyzowanych w odpowiedzi na kontakt z antygenem HBs, największe znaczenie mają przeciwciała IgG1. Ich synteza jest największa zarówno u osób poddanych szczepieniom, jak i wśród osób, które wyeliminowały HBsAg. Przeciwciała anti-HBs IgG1 syntetyzowane są również u chorych przewlekle zakażonych HBV. W tej grupie chorych ilość przeciwciał anti-HBs jest znacznie mniejsza w porównaniu do ilości antygeny HBs. Przeciwciała te łączą się z antygenem stanowiąc jeden z elementów tworzących się kompleksów immunologicznych (4).

Badania nad procesami śmierci hepatocytów w zakażeniu HBV dowodzą, że zjawiska immunocytotoksyczności nie są jedyne w niszczeniu przez te wirusy hepatocytów. Zrozumiała zatem staje się możliwość znacznego uszkodzenia hepatocytów przez HBV w trakcie supresji immunologicznej.

CHŁONIAKI

Chłoniaki są nowotworami wywodzącymi się z układu limforetikularnego. Różnicujemy je na niezmiernicze (non-Hodgkin lymphoma), charakteryzujące się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych w różnych stadiach zróżnicowania oraz chłoniaki Hodgkina, wywodzące się z tkanki limfoidalnej i charakteryzujące się występowaniem komórek Reed-Sternberga oraz Hodgkina. W badaniach *Park* i wsp. wykazano częstsze występowanie zakażenia HBV wśród chorych z chłoniakami w porównaniu do ogółu populacji. Autorzy uważają, że główną przyczyną takiego stanu jest parenteralne przeniesienie zakażenia HBV, wynikające z częściej wykonywanych w tej grupie chorych badań i zabiegów prowadzących do przerwania ciągłości skóry (8). Reaktywacja zakażenia HBV wśród leczonych immunosupresyjnie z powodu różnego typu chłoniaków występuje u około 60% chorych z wykrywanym HBsAg i do 50% pacjentów bez tego antygeny, u których jednak obecne są przeciwciała anti-HBc i/ lub anti-HBs (9,10). Długoterminowe leczenie immunosupresyjne tych chorych z zastosowaniem glikokortykosteroidów powoduje bardzo szybką aktywację HBV. *Cheng* i wsp. wśród chorych z chłoniakami i infekcją HBV, w 9 miesiącu terapii przeciwchłoniakowej, obserwowali reaktywację u 73% pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy, w porównaniu do 38% chorych, którym ich nie podawano (11).

Terapia chłoniaków glikokortykosteroidami stymuluje syntezę HBsAg. W hepatocytach obserwuje się nasilenie replikacji HBV-DNA i wzrost stężenia HBcAg. Immunosupresja, oprócz wpływu na wzrost wirerii ułatwia szybkie rozprzestrzenianie się HBV na kolejne komórki. W tkance wątrobowej chorych z chłoniakami, nacieki zapalne zbudowane są głównie z limfocytów T. Aktywność tych limfocytów jest zmniejszona z powodu bezpośredniego wpływu HBV jak i stosowanych glikokortykosteroidów. Z tego też powodu gwałtowne przerwanie długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów może spowodować wzrost aktywności cytotoksycznych limfocytów T. Efektem jest pobudzenie procesów eliminacji HBV, spadek stężenia HBsAg i HBV-DNA, ale równocześnie wzrost odczynu zapalnego i martwicy hepatocytów. Wykładnikiem tych procesów jest wzrost aktywności ALT, a klinicznie stan

taki może prowadzić do wystąpienia nadostrego zapalenia wątroby z całkowitą niewydolnością wątroby (11).

Istnieją co najmniej dwie drogi reaktywacji zakażenia HBV u chorych leczonych immunosupresyjnie z powodu chłoniaków, konwencjonalnych przeszczepów, przeszczepów komórek allogenicznych lub autologicznych. Chorzy z obecnym antygenem HBs oraz niskim stężeniem HBV-DNA, po lekach immunosupresyjnych wykazują wzmożoną replikację HBV, która bezpośrednio wpływa na uszkodzenie hepatocytów. Druga droga dotyczy chorych, u których nie stwierdza się obecności HBsAg, natomiast wykrywane są przeciwciała anti-HBs i anti-HBc. HBV-DNA w tej grupie pacjentów jest niewykrywalny lub stężenie jego jest minimalne. Po supresji immunologicznej może nastąpić serorewersja w układzie HBs i następnie znaczny wzrost stężenia HBV-DNA.

Rituximab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, pobudzającym tzw. „receptory śmierci” CD20 na limfocytach B. Lek jest stosowany w terapii chłoniaków i białaczek. Szybka aktywacja receptorów śmierci na limfocytach B powoduje znaczne zmniejszenie ich liczby (12). Odsetek chorych z reaktywacją HBV jest znacznie częstszy wśród chorych z obecnym HBsAg (13,14). Przyczyną tej różnicy może być niedobór przeciwciał anti-HBs u osób HBsAg(+). Przeciwciała te indukują ochronną odpowiedź przeciw reaktywacji HBV (15).

Wprowadzenie do leczenia chłoniaków rituximabu spowodowało znaczny wzrost częstości reaktywacji HBV. Terapia przeciwwirusowa zmniejsza częstość reaktywacji HBV. W profilaktyce przeciwwirusowej wykorzystuje się analogi nukleoz(t)ydowe, najczęściej lamiwudynę. Opisywane są jednak przypadki zgonów spowodowane niewydolnością wątroby związaną z reaktywacją HBV, pomimo stosowanej terapii przeciwwirusowej (14, 16). Wydaje się, że skuteczność tej terapii zależy od jak najwcześniejszego jej rozpoczęcia (17).

Rituximab wpływa na zmniejszenie liczby limfocytów B, a w efekcie zmniejszenie syntezy przeciwciał anti-HBs, co jest jednym z najważniejszych mechanizmów reaktywacji HBV. Ponadto, lek aktywując śmierć limfocytów B uniemożliwia pełnienie przez te komórki funkcji rozpoznawczych wobec zakażonych hepatocytów i przekazywanie o tym informacji do limfocytów cytotoksycznych (10). Pacjenci z chłoniakami rozsianymi z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*), śluzowymi współistniejącymi z tkanką limfatyczną (*mucosa-associated lymphatic tissue lymphomas*), z komórek T oraz chłoniakami foliularnymi są szczególną grupą ryzyka reaktywacji HBV w trakcie leczenia chłoniaka z użyciem rituximabu. Wydaje się, że diagnostyka zakażenia HBV oparta ma ocenę HBsAg u tych chorych jest niewystarczająca, konieczna jest ocena anti-HBc jak i HBV-DNA. Wykazano,

że znamienne wzrost stężenia HBV-DNA po 12 – 40 tygodniach terapii rituximabem poprzedza wystąpienie ostrego uszkodzenia wątroby (12, 13). Często stan taki poprzedza gwałtowny wzrost aktywności aminotransferaz. *Tsutsumi* i wsp. w badaniach wielośrodkowych wykazali, że ryzyko reaktywacji HBV wśród chorych leczonych rituximabem wzrasta w przypadku jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów (18).

Reaktywacja HBV występuje u 24 - 53 % chorych z obecnym antygenem HBs, leczonych rituximabem i glikokortykosteroidami w porównaniu do 2,7 – 23,8% pacjentów bez antygeny HBs. Ryzyko reaktywacji HBV wzrasta wraz z obecnością antygeny HBs, jak i stosowaniem leczenia immunosupresyjnego i rituximabu (ryc. 1) (19). Badania 111. chorych z chłoniakami, u których wystąpiła reaktywacji HBV po stosowanej chemioterapii z użyciem rituximabu okazały się zaskakujące ze względu na wysoką częstość występowania piorunującego zapalenia wątroby i zgonów spowodowanych niewydolnością wątroby. W grupie chorych z ujemnym HBs, piorunujące zapalenie wątroby obserwowano u 40%, z czego zmarło 50% pacjentów, zaś wśród chorych z dodatnim antygenem HBs piorunujące zapalenie wątroby obserwowano rzadziej, bo u 21,3% z tej grupy 27,7% chorych zmarło (19).

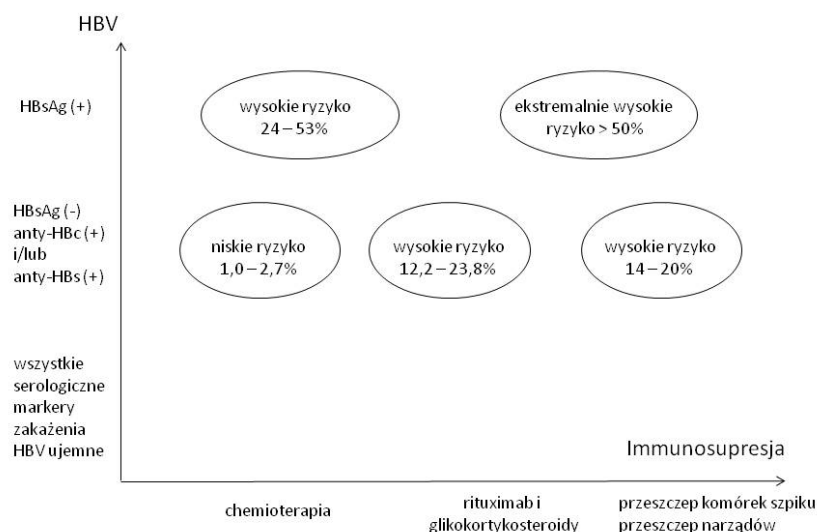
Aomatsu i wsp. opisują wystąpienie piorunującego zapalenia wątroby u bezobjawowej nosicielki HBsAg w trakcie terapii immunosupresyjnej związanej z chłoniakiem niezłośliwym. Pomimo rozpoczęcia terapii lamiwudyną w czasie narastania objawów związanych z reaktywacją zakażenia HBV doszło do niewydolności wątroby i zgonu chorej. Dwoje wnuków zmarłej, zachorowało na ostre WZW typu B o przebiegu piorunującym w krótkim czasie po śmierci pacjentki. Obserwacje

te wskazują na konieczność rozważania profilaktyki przeciwwirusowej, w przypadku braku szczepienia, u osób współzamieszkujących z chorym (10).

Ocena histologiczna wątroby chorych z reaktywacją HBV związaną z leczeniem przeciwnowotworowym wskazuje na obecność w tkance wątrobowej zmian zapalnych podobnych do występujących w ostrym zapaleniu: włókniste zgrubienia ściany żyły centralnej, obrzęki wokół żył wrotnych z umiarkowanym naciekiem limfocytarnym, rozszkana, ogniskowa martwica mięszu wątroby z naciekami zapalnymi, pojawienie się hepatocytów z kilkoma jądrami w strefie centralnej zrazika (17).

Coraz częściej mutacje HBV utrudniają diagnostykę zakażenia, co w konsekwencji stanowi poważne zagrożenie dla pacjentów. *Cheung* i wsp. opisują przypadek pacjenta z chłoniakiem olbrzymiokomórkowym B, z obecnością przeciwciał anti-HBs i anti-HBc z niewielką replikacją HBV (500 kopii/mililitr). Dokładna ocena HBV-DNA wykazała liczne mutacje w sekwencji kwasu nukleinowego we fragmentach pre-S1, pre-S2 i pre-S odpowiedzialne za trudności wykrycia HBsAg pomimo zastosowania najnowszych metod (Architect, Murex i AxSYM). W okresie 5 miesięcy po rozpoczęciu chemioterapii, w której stosowano prednison i rituximab u chorego wystąpiły objawy ostrego uszkodzenia wątroby wynikające ze wzrostu wirerii HBV. Pomimo późnego rozpoznania zakażenia oraz znacznych mutacji w DNA wirusa terapia entekawirem była skuteczna (20).

Stwierdzenie przeciwciał anti-HBc u chorych z chłoniakami, przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej, stanowi przesłankę do rozpoczęcia terapii przeciw HBV, nawet jeśli u tych chorych nie wykrywa się antygeny HBs (9). Lamiwudyna zmniejsza częstość



Ryc. 1. Ryzyko reaktywacji HBV w zależności od okresu zakażenia HBV i stosowanej immunosupresji wg. Kusumoto i wsp. (19)

Fig. 1. The risk of HBV reactivation, depending on the period of HBV infection and immunosuppressive therapy by Kusumoto et al. (19)

reaktywacji HBV z 30–60% do 0–17%. Zastosowanie entekawiru w terapii chorych z chłoniakami i zakażonych HBV wydaje się być nawet skuteczniejsze co wynika z wyższej aktywności przeciwwirusowej (21).

Katsuya Fujimoto i wsp. opisali przypadek 44-letniej kobiety, z obecnym HBsAg i przeciwciałami anty-HBe, z bezobjawową leukocytozą i umiarkowaną splenomegalią. Rozpoznanie chłoniaka strefy brzeżnej śledziony (SMZL) zostało postawione na podstawie oceny histopatologicznej tego narządu (po splenektomii). W 2 lata po splenektomii stwierdzono u pacjentki ostrą reaktywację zapalenia wątroby typu B, którą leczono objawowo. Po kilku tygodniach liczba limfocytów we krwi obwodowej pacjentki uległa normalizacji, atypowe limfocyty zniknęły z obrazu krwi obwodowej, zaś aspiraty szpiku kostnego ujawniły całkowitą remisję SMZL, włączając zanik monoklonalnych przeciwciał IgH występujących w przebiegu tego typu chłoniaków. Nie zaobserwowano nawrotu ostrego zapalenia wątroby, a pacjentka pozostawała w okresie całkowitej remisji SMZL przez okres ponad 6 lat. Badacze sugerują, że odpowiedź immunologiczna przeciwko HBV wpływa także na zanik komórek chłoniaka. Jest to pierwszy opisany przypadek, kiedy remisja chłoniaka osiągnięta została po przebyciu reaktywacji HBV (22).

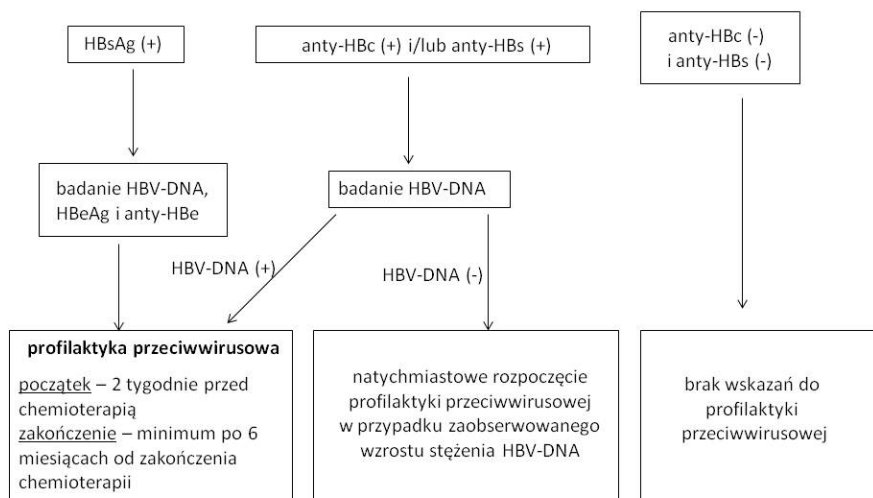
PRZEWLEKŁE BIAŁACZKI LIMFATYCZNE

Przewlekłe białaczki limfatyczne, wśród których wyróżniamy białaczkę limfocytową B-komórkową, włochatokomórkową, prolimfocytową i białaczkę z dużych ziarnistych limfocytów są chorobami limfoproliferacyjnymi. Do wzrostu wirerii HBV wśród chorych przewlekłe zakażonych tym wirusem i z współistnieją-

cymi białaczkami, dochodzi zazwyczaj w początkowym okresie terapii immunosupresyjnej. Mechanizmy tego wzrostu nie są dokładnie poznane, jakkolwiek, bez wątpienia supresja immunologiczna jest jedną z przyczyn reaktywacji HBV. Reaktywacja HBV podczas immunosupresji powoduje znaczny wzrost zawarości cccDNA w hepatocytach i w konsekwencji uszkodzenie tych komórek. Potwierdzeniem tej teorii są badania *Chung* i wsp., którzy stosując selektywną radioterapię fragmentu wątroby zmienionego chorobowo oraz chemioterapię przeciwbiałaczkową obserwowali znaczny wzrost stężenia cccDNA, powstawania pregenomowego HBV-DNA, a następnie uszkodzenie hepatocytów (23).

Reaktywacja HBV występuje głównie u chorych z obecnym antygenem HBs. W trakcie tego procesu, w ocenie histopatologicznej wątroby nie stwierdza się dużego odczynu zapalnego, natomiast obserwowane jest zwyrodnienie balonowate hepatocytów, włóknienie okołowrotne oraz cechy cholestazy. Obserwacje te świadczą o uszkodzeniach hepatocytów z pominięciem procesów immunocytotoksycznych. Aktywność procesów uszkadzających hepatocyty jest duża i często, pomimo stosowania leków przeciwwirusowych, dochodzi do niewydolności wątroby (24).

Reaktywacja HBV w trakcie immunosupresji chorych z białaczkami limfatycznymi może wystąpić po wielu latach od przebycia ostrej infekcji HBV (25). Z drugiej strony, wpływ immunosupresji na reaktywację HBV może być również odległy. *Orlando* i wsp. opisują przypadek pacjenta z białaczką włochato komórkową, leczonego 2-chlorodeoxyadenozyną, u którego reaktywacja HBV wystąpiła rok po zakończeniu chemioterapii. Przed rozpoczęciem chemioterapii u chorego nie wykrywano antygeny HBs. Autorzy wskazują na celowość terapii lamiwudyną w trakcie, oraz długoter-



Ryc. 2. Proponowany schemat profilaktyki przeciwwirusowej wśród chorych z chłoniakami i zakażeniem HBV wg. Kusumoto i wsp. (19)

Fig. 2. The proposed strategy of antiviral prophylaxis in patients with lymphoma and HBV infection by Kusumoto et al. (19)

minowo po chemioterapii w celu niedopuszczenia do reaktywacji HBV (26).

Badania przeprowadzone wśród zakażonych HBV z białaczką z dużych komórek B, wskazały na częściej występującą niewydolność wątroby wśród chorych z obecnym antygenem HBs w porównaniu do zakażonych HBV bez wykrywanego antygenu HBs. Wykazano również związek pomiędzy nasileniem niewydolności wątroby, a jej stanem funkcjonalnym przed rozpoczęciem leczenia przeciwbiałaczkowego. Podobnie jak w badaniach *Kojima* i wsp., badania *Wang* i wsp. wskazują na nie zawsze skuteczną profilaktykę przeciwwirusową opartą na stosowaniu lamiwudyny (27).

PODSUMOWANIE

Pacjenci z zespołami limfoproliferacyjnymi stanowią dziś dużą grupę chorych leczonych immunosupresyjnie. Zakażenie HBV w tej grupie jest częstsze w porównaniu do ogólnej populacji. Duże prawdopodobieństwo reaktywacji HBV wśród tych chorych wskazuje na celowość dokładnej analizy historii zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, a w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek wskaźników serologicznych wskazujących na uprzedni kontakt z HBV lub cech aktywnego zakażenia, konieczne jest wczesne rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej (ryc.2). Jest to niezbędna strategia gwarantująca bezpieczeństwo kompleksowego leczenia tych chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Fwu CW, Chien YC, You SL, i in. Hepatitis B Virus Infection and Risk of Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Non-Hodgkin Lymphoma: A Cohort Study of Parous Women in Taiwan. *Hepatology* 2011; 53: 1217-1225.
2. Cornberg M, Jaroszewicz J, Manns MP, i in. Treatment of chronic hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 4: 451-65.
3. Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathologie Biologie* 2010; 4: 258-266.
4. Huang CF, Lin SS, Ho YC, i in. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. *Cell Mol Immunol* 2006; 2: 97-106.
5. Flisiak R. *Wirusowe Zapalenia Wątroby*. Wielka Interna, Gastroenterologia część I (red. A. Dąbrowski. Medical Tribune, Warszawa 2010: 475-497.
6. Dunn C, Brunetto M, Reynolds G i in. Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK cell-mediated liver damage. *J Exp Med* 2007; 3: 667-80.
7. Baumert TF, Thimme R, von Weizsäcker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 1: 82-90.
8. Park SC, Jeong SH, Kim J, i in. High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Korea. *J Med Virol* 2008; 6: 960-966.
9. Wu JM, Huang YH, Lee PC, i in. Fatal Reactivation of Hepatitis B Virus in a Patient Who Was Hepatitis B Surface Antigen Negative and Core Antibody Positive Before Receiving Chemotherapy for Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 496-498.
10. Aomatsu T, Komatsu H, Yoden A, i in. Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an HBV carrier. *Eur J Pediatr* 2010; 2: 167-171.
11. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, i in. Steroid-Free Chemotherapy Decreases Risk of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBV-Carriers With Lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320-1328.
12. Yeo W, Chan TC, Leung NW, i in. Hepatitis B Virus Reactivation in Lymphoma Patients With Prior Resolved Hepatitis B Undergoing Anticancer Therapy With or Without Rituximab. *J Clin Oncol* 2008; 27: 605-611.
13. Koo YX, Tan DS, Tan IB, i in. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer* 2010; 1:115-121.
14. Pei SN, Chen CH, Lee CM, i in. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 255-262.
15. Ji D, Cao J, Hong X, i in. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/ HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. *Eur J Haematol* 2010; 3: 243-250.
16. Thiriot-Bidault A, Ben Mansour J, Lambotte O, i in. Evolution fatale après reactivation d'une hépatite chronique virale occulte dans les suites d'une chimiothérapie pour lymphome chez un malade porteur de l'anticorps anti HBc isole. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 1028-1031.
17. Takahashi T, Koike T, Hashimoto S, i in. A case of lamivudine-sensitive de novo acute hepatitis B induced by rituximab with the CHOP regimen for diffuse large B cell Lymphoma. *Hepatology Int* 2009; 3: 316-322.
18. Tsutsumi Y, Shigematsu A, Hashino S, i in. Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. *Ann Hematol* 2009; 88: 375-377.
19. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, i in. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13-23.
20. Cheung WI, Chan HLY, Leung VKS, i in. Reactivation of hepatitis B virus infection with persistently negative HBsAg on three HBsAg assays in a lymphoma patient undergoing chemotherapy. *J Clin Virol* 2010; 47: 193-195.

21. Holodniy M. Entecavir as prophylaxis against hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for lymphoma. *International Journal of Infectious Diseases* 2010; 14: e265–e266.
22. Fujimoto K, Endo T, Nishio M, i in. Complete remission of splenic marginal zone lymphoma after an acute flare-up of hepatitis B in a hepatitis B virus carrier. *Int J Hematol* 2009; 5: 601–604.
23. Chung YL, Tsai TY. Promyelocytic Leukemia Nuclear Bodies Link the DNA Damage Repair Pathway with Hepatitis B Virus Replication: Implications for Hepatitis B Virus Exacerbation during Chemotherapy and Radiotherapy. *Cancer Res* 2009; 10: 1672–1685.
24. Kojima H, Abei M, Takei N, i in. Fatal reactivation of hepatitis B virus following cytotoxic chemotherapy for acute myelogenous leukemia: fibrosing cholestatic hepatitis. *Eur J Haematol* 2002; 69: 101–104
25. Power JP, El Chaar M, Temple J, i in. HBV reactivation after fludarabine chemotherapy identified on investigation of suspected transfusion-transmitted Hepatitis B virus. *J Hepatol* 2010; 4: 780–787.
26. Orlando R, Tosone G, Tiseo D, i in. 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: 282–284.
27. Wang F, Xu R, Luo H, i in. Clinical and prognostic analysis of hepatitis B virus infection in diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer* 2008; 8:115-126

Otrzymano: 24.11.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 3.01.2012 r.

Adres do korespondencji:

Dr hab.med. Tadeusz Wojciech Łapiński
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
15-540 Białystok, ul.Żurawia 14