

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

Felipe Radtke Becker

**HEPATITE FULMINANTE POR
REATIVAÇÃO DE HBV DURANTE USO DE
CLORAMBUCIL
– RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Gastroenterologia.

Orientador(a): Prof. Dr. Alexandre Araújo

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Becker, Felipe Radtke
HEPATITE FULMINANTE POR REATIVAÇÃO DE HBV DURANTE
USO DE CLORAMBUCIL - RELATO DE CASO / Felipe Radtke
Becker. -- 2023.
13 f.
Orientador: Alexandre Araújo.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em
Gastroenterologia, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Hepatite por HBV. 2. Reativação. 3. Clorambucil.
4. Terapia Imunossupressora. I. Araújo, Alexandre,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

A reativação do vírus da hepatite B (HBV) é sempre um temor no uso de terapias imunossupressoras. Esta pode acontecer até mesmo em pacientes com sorologia HBsAg não reagente e carga viral do HBV no sangue periférico indetectável, já que o vírus permanece latente na forma de ccc-DNA no hepatócito. Relata-se aqui um caso de reativação do HBV após uso de Clorambucil em monoterapia no tratamento de uma paciente com Leucemia Linfocítica Crônica

Palavras-chave

Hepatite por HBV; Reativação; Clorambucil; Terapia Imunossupressora

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino de 66 anos e branca, aposentada (trabalhava como empregada doméstica) e viúva iniciou em 2021 quadro de astenia e emagrecimento e esplenomegalia. Realizou exames complementares que demonstraram leucocitose. Foi encaminhado ao Ambulatório de Hematologia do Hospital e Clínicas de Porto Alegre (HCPA), onde foi diagnosticada com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC).

Em sua história médica pregressa, paciente havia tido diagnóstico de hepatite C crônica e recebeu tratamento com interferon peguilado e ribavirina em 2006. Além disso, apresentava marcadores sorológicos compatíveis com hepatite B resolvida (anti-HBC total reagente, HBSAG não reagente, anti-HBS reagente). Em relação a possíveis sianis de hepatopatia crônica, apresentava apenas esplenomegalia no exame físico, que poderia estar relacionada à neoplasia hematológica. Desconhecia qualquer investigação à época do diagnóstico ou do tratamento sobre o grau de fibrose hepática ou manifestação extra-hepática. Tinha história de transfusão sanguínea em 1988 após abortamento.

O plano terapêutico era o uso de Clorambucil e Rituximab. Tendo em vista o histórico de HCV e HBV, foi optado por iniciar tratamento apenas com Clorambucil e solicitada avaliação no ambulatório de Gastroenterologia. Seus exames laboratoriais pré-tratamento eram os seguintes (23/08/2021): Hb 10,5 / Leuc 83990 / Plaquetas 190000 / BT 0,5 / TGO 19 / TGP 18 / GGT 16 / FA 81 / Alb 4,4. Sua ecografia abdominal demonstrava apenas esplenomegalia, sem outras alterações sugestivas de hepatopatia crônica.

A paciente consultou com a Gastroenterologia em 14/03/2022, já em uso de Clorambucil, e foi orientada a iniciar Entecavir, bem como coletar novos laboratoriais para avaliar possível reativação. Os novos exames demonstraram aumentos das transaminases (18/03: AST 244 / ALT 382 / BT 1,0) e carga viral do HCV não detectável. O Serviço de Hematologia decidiu pela suspensão do Clorambucil o que acarretou em melhora dos exames (27/04/22: TGO 55 / TGP 70 / BT 1,2). A paciente ainda não havia obtido o Entecavir quando retornou no dia 29/06 com piora importante dos exames relacionados à LLC e normalização das transaminases (Hb 8,1 / Leuc 125.940 / Plaquetas 204000 / BT 1,2 / TGO 42 / TGP 38), sendo optado por reiniciar Clorambucil, mesmo sem Entecavir. Tal retorno implicou novamente em piora laboratorial (11/07: Hb:8,5 / Leuc 37 140 / Plaquetas 190mil / TGO 270 / TGP 464) e sintomas como aumento do volume abdominal, edema de membros inferiores, plenitude pós-prandial, dispneia e ortopneia, além de colúria, náuseas e icterícia. Novos exames foram solicitados pela

Gastroenterologia que revelaram grande piora da função hepática (01/08: Hb 11,0 / Leuc 2890 / PlaQ 139 mil / BT 21,9 / BD 17,1 / Cr 0,71 / Ur 44 / Alb 2,4 / GGT 64 / ALT 599 / AST 405 / TP INR 1,51) e ascite (Tomografia de abdômen - 02/08/22: Volumosa quantidade de líquido livre. Proeminência em número e tamanho dos linfonodos retroperitoneais, mesentéricos e junto ao hilo. Fígado com dimensões normais e moderado edema periportal. Esplenomegalia. Pequeno derrame pleural bilateral, maior à direita). O Clorambucil foi suspenso e a paciente foi encaminhada para a emergência.

Na chegada, os laboratoriais revelavam piora ainda maior da função hepática (03/08: FA 151 / Hb 11,7 / Leuc 3170 / PlaQ 120000 / BT 22,8 / BD 16,8 / Cr 0,83 / AST 360 / ALT 568 / INR 1,56 / Ur 50 / Bica 23 / K 3,3 / Na 134), sendo levantadas as hipóteses de hepatite aguda padrão hepatocelular por reativação do HBV ou hepatite medicamentosa pelo Clorambucil.

Foi optado por manter o Entecavir e solicitar novas sorologias (04/08: HBeAg não reagente / HBSAG reagente / ANTI-HBe reagente / Anti-HBs Não Reagente / AntiHBc total Não Reagente / Anti-HBC IgM não reagente) além de realizar paracentese (04/08: bacterioscópico negativo / BAAR negativo / 424 células (88% linfócitos) / proteínas totais 1,6 / Gradiente albumina soro-ascite 1,3).

Tendo em vista a soroconversão de HBSAG NR para HBSAG R concluído o diagnóstico de reativação do HBV por Clorambucil e optado por manter o Entecavir. A carga viral no HBV era de 358.311 UI/ml com log de 5,55 conforme material coletado em 08/08.

Houve piora clínica progressiva devido à insuficiência hepática (tabela 1). Devido à neoplasia hematológica ativa, estava contra-indicado o transplante hepático tendo evolução para óbito no dia 12/08/2022.

REVISÃO DO TEMA

A história natural do HBV se desenvolve a partir da interação do vírus com o sistema imune do hospedeiro (figura 1). É sabido que mesmo havendo resposta sorológica (clareamento do HBSAG), o vírus permanece no núcleo do hepatócito sob a forma de cccDNA (covalently closed circular DNA) (figura 2). Nesse estado, em situação de imunossupressão, o HBV reativar e voltar a proliferar, causando aumento de aminotransferases, hepatite fulminante e até mesmo morte. (1)

Antes de iniciar uma terapia imunossupressora, o status sorológico do HBV (HBSAG, anti-HBC total e anti-HBS) sempre deve ser avaliado. No caso de uso de corticóide, consideramos como risco o uso de prednisona 20mg/dia (ou equivalente) por mais de 4 semanas.

Todo paciente com HBSAG ou anti-HBC reagentes e que irão se submeter a terapias de alto risco devem ter a sua carga viral aferida por PCR-DNA.

Quando há reativação do HBV, alguns indivíduos podem permanecer assintomáticos e ter exames laboratoriais hepático próximos do normal. Outros podem ter aumento das aminotransferases e sintomas relacionados à doença hepática, inclusive com falência hepática e morte.

Nos indivíduos HBSAG positivos, os critérios para reativação são os seguintes, conforme a AASLD: 1) Com HBV Basal: $\uparrow \geq 2$ log; 2) Sem HBV basal: $\uparrow \geq 3$ log; 3) HBV basal não disponível: $\uparrow \geq 4$ log. Nos indivíduos HBSAG negativos e anti-HBC total positivos, considera-se reativação: 1) HBV detectável; 2) Soro-reversão. O conceito de *flare* envolve $ALT \geq 3x$ basal e > 100 U/L.

Todo paciente com reativação do HBV, fazendo uma reativação ou não, deve ser tratado com Tenofovir ou Entecavir.

Relatos de reativação do HBV têm sido descritos para pacientes recebendo quimioterapia para tratamento de tumores hematológicos e de órgãos sólidos (2, 3, 4, 5).

Não existem, porém, relatos de reativação associada ao uso de Clorambucil isoladamente, somente quando em conjunto com outras drogas como corticoide (6) e Fludarabina (7)

O risco de reativação em pacientes submetidos a tratamento imunossupressor é inicialmente avaliado a partir da sorologia para HBSAG. Os pacientes HBSAG positivos são os de maior risco, sendo a número de cópias o fator principal. Os pacientes com HBSAG negativo (e anti-HBC positivo) também estão em risco de reativação. A maioria

dos relatos são em pacientes usando agentes anti-CD 20 ou submetidos a transplante de medula (2, 3, 4, 5).

O segundo fator a ser avaliado é o tipo de terapia imunossupressora. Os agentes anti-CD20 (Rituximab e Ofatumumab) encontram-se entre aqueles de maior risco (10, 11, 12, 13, 14), ainda mais acentuado quando acompanhado de outras medicação, como o esquema R-CHOP - rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaurrubicina, oncovin, e prednisona (2, 4).

Outros fatores também tem influência, mas não são tão determinantes: sexo masculino, idade > 50 anos, fibrose avançada, HIV, HBeAg positivo, anti-HBS negativo, ALT elevada, replicação viral, HBV DNA > 2000 U/L.

São considerados pacientes de alto risco (>10% de chance de reativação) aqueles pacientes HBSAG positivos que irão fazer uso de algum anti-CD20 ou transplante de medula óssea. Também são considerados de alto risco aqueles HBSAG positivos que usarão corticoide em doses alta por mais de 4 semanas ou uso de agente anti-CD52.

São considerados de risco moderado (1-10% de chance) aqueles HBSAG positivos que irão fazer uso de quimioterapia citotóxica sem corticóide, anti-TNF, ou medicações imunossupressoras para transplante de órgão sólido. Estão nessa categoria também aqueles HBSAG negativos, porém anti-HBC positivos, que receberão anti-CD20 ou transplante de medula ósseas.

Pacientes de baixo risco (<1% de risco) são o grupo HBSAG positivo que irá receber metotrexato ou azatioprina. Além desses, também se incluem os pacientes HBSAG negativos e anti-HBC positivos que vão receber doses altas de corticoide por mais de 4 semanas ou anti-CD52.

Por fim, na categoria de muito baixo risco, encontram-se os indivíduos HBSAG negativo e anti-HBS positivo que serão submetidos a quimioterapia citotóxica com corticoide, anti-TNF, metotrexato ou azatioprina.

Todo o paciente que houver reativado o HBV, deve ser tratado com Tenofovir ou Entecavir, tendo em vista que o risco de hepatite fulminante e falência hepática pode chegar a 25-50% (15, 16).

Já a necessidade de parada da imunossupressão deve ser avaliada caso a caso, pesando-se a gravidade da reativação do HBV e a gravidade da doença que ensejou a necessidade de imunossupressão.

Em relação a profilaxia de reativação, isto é, uso de anti-viral 7 dias antes do início da terapia imunossupressora e permanência até 6-12 meses da parada da mesma, está

indicada de forma sólida nos pacientes de risco alto. Quanto aos pacientes de risco moderado, a posição na literatura é heterogênea, com alguns autores e sociedades permitindo a monitorização, que deve ser feita com HBV DNA e laboratorial hepático a cada 1-3 meses, e outros indicando a profilaxia. Já os pacientes de baixo risco podem ser todos monitorizados. Se durante a monitorização for preenchido algum dos critérios de reativação viral, está indicado o tratamento preemptivo.

Figuras e tabelas:

	fev/22	mar/22	abr/22	jun/22	jul/22	01/ago	06/ago	09/ago
AST	21	244	55	42	270	405	362	356
ALT	21	382	70	38	464	599	510	540
BT	1	1	1,2	1,2	1,2	21,9	21,5	20,7
TP	1,09		1,09			1,51	1,78	2,01
ALB	4,4		3,7			2,4		
FA	81					152		
GGT	16					64	84	

Tabela 1. Evolução dos exames laboratoriais da paciente

Risco de reativação em pacientes HBsAg positivos	Terapias Imunossupressoras
Alto risco	Agentes depletadores de células B, incluindo rituximabe, ofatumumabe, ustecinumabe, natalizumabe, alemtuzumabe, ibritumomabe, corticosteroides em doses elevadas, antraciclinas, incluindo doxorubicina, epirrubicina, inibidores mais potentes de TNF- α , incluindo infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe, tratamento local para HCC, incluindo TACE.
Risco Moderado	Quimioterapia sistêmica; inibidores de TNF- α menos potentes, incluindo etanercept; terapias baseadas em citocinas, incluindo abatacept, ustecinumabe, mogamulizumabe, natalizumabe, vedolizumabe; inibidores de imunofilina, incluindo ciclosporina; inibidores de tirosina-quinase, incluindo imantinibe, nilotinibe; Inibidores do proteassoma, como bortezomibe; inibidores da histona desacetilase (HDIs); corticosteroides em doses moderadas.
Risco baixo	Antimetabólitos, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato; corticosteroides em baixas doses e curto prazo; injeções intra-articulares de esteroides (risco extremamente baixo).
Risco de reativação em pacientes HBsAg negativos e anti-HBc positivos	Terapias Imunossupressoras
Alto risco	Agentes que depletam células B, incluindo rituximabe, ofatumumabe, ustecinumabe, natalizumabe, alemtuzumabe, ibritumomabe.
Moderado Risco	Corticosteroides em doses elevadas; antraciclinas, incluindo doxorubicina, epirrubicina; inibidores mais potentes de TNF- α , incluindo infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe; quimioterapia sistêmica para câncer, incluindo HCC; terapias baseadas em citocinas, incluindo abatacept, ustecinumabe, mogamulizumabe, natalizumabe, vedolizumabe; inibidores de imunofilina, incluindo ciclosporina; inibidores de tirosina-quinase, incluindo imantinibe, nilotinibe; inibidores do proteassoma, como bortezomibe; inibidores da histona desacetilase (HDIs).
Baixo Risco	Prednisona em doses moderadas e baixas; antimetabólitos, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato.

Tabela 2. Risco de reativação (17)

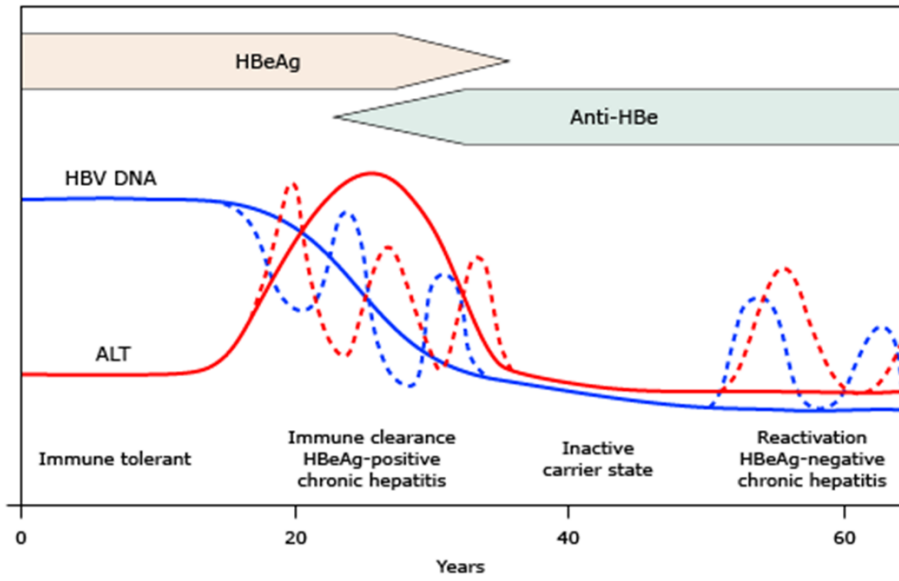


Figura 1. História natural do HBV

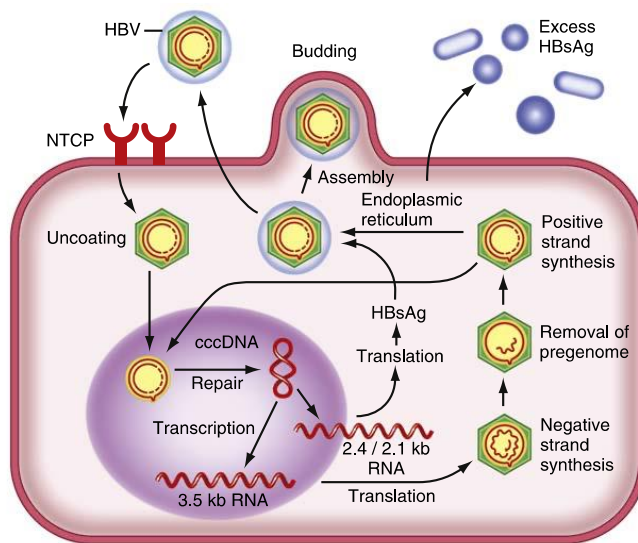


Figura 2. Replicação do HBV

Valores de referência:

Alanina Aminotransferase (ALT): menor que 55 U/L

Albumina (Alb): 3,2 – 4,6 g/ dL

Aspartato Aminotransferase (AST): 5-34 U/L

Bicarbonato (Bica): 23 – 31 mEq/L

Bilirrubina Direta (BD): até 0,5 mg/dL

Bilirrubina Indireta (BI): até 0,7 mg/dL

Bilirrubina Total (BT): 0,3 – 1,2 mg/dL

Creatinina (Cr): 0,57 – 1,11 mg/dL

Fosfatase Alcalina (FA): 40 – 150 U/L

Gama Glutil Transferase (GGT): 8 - 33 U/L

Hemoglobina (Hb): 11,6 – 15,6 g/dL

Leucócitos totais (Leuc): 3,6 – 11,0 x 1000

Plaquetas (Plaq): 150-400 x 100

Potássio (K): 3,5 – 5,1 mEq/L

Sódio (Na): 136 – 145 mEq/L

Tempo de protrombina INR (TP INR): até 1,2

Uréia (Ur) 21 - 43 mg/dL

Referências Bibliográficas:

- 1) Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12(5):562.
- 2) American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. *Gastroenterology.* 2015;148(1):221. Epub 2014 Oct 31.
- 3) Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, Csako G. *Ann Intern Med.* 2008;148(7):519.
- 4) Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. Perrillo RP, Martin P, Lok AS. *JAMA.* 2015 Apr;313(16):1617-8.
- 5) Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. *Ann Intern Med.* 2016 Jan;164(1):30-40. Epub 2015 Nov 24.
- 6) Hepatitis B virus reactivation during chlorambucil and prednisolone treatment in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Sung Min Lim ¹, Jeong Won Jang, Byung Wook Kim, Hwang Choi, Kyu Yong Choi, Soo Jeong Park, Chi Wha Han. *Korean J Hepatol.* 2008 Jun;14(2):213-8.
- 7) HBV reactivation after fludarabine chemotherapy identified on investigation of suspected transfusion-transmitted Hepatitis B virus. J P Power ¹, M El Char, J Temple, M Thomas, D Spillane, D Candotti, J P Allain. *J Hepatol.* 2010 Oct;53(4):780-7.
- 8) Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. Dhédin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, Bernaudin F, Norol F, Cordonnier C, Bobin D, Metreau JM, Vernant JP. *Transplantation.* 1998;66(5):616.
- 9) High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. Lau GK, Leung YH, Fong DY, Au

- WY, Kwong YL, Lie A, Hou JL, Wen YM, Nanj A, Liang R. *Blood*. 2002;99(7):2324.
- 10) Hepatitis B reactivation in a patient receiving radiolabeled rituximab. Soong YL, Lee KM, Lui HF, Chow WC, Tao M, Li Er Loong S. *Ann Hematol*. 2005;84(1):61. Epub 2004 Sep 23.
 - 11) Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, Chan HL, Hui EP, Lei KI, Mok TS, Chan PK. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):605. Epub 2008 Dec 15.
 - 12) Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, Dai MS, Chiu BC, Fintel B, Cheng Y, Chuang SS, Lee MY, Chen TY, Lin SF, Kuo CY. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1170. Epub 2010 Nov 29.
 - 13) 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. Ji D, Cao J, Hong X, Li J, Wang J, Chen F, Wang C, Zou S. *Eur J Haematol*. 2010;85(3):243.
 - 14) Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. *J Clin Virol*. 2013 Jul;57(3):209-14. Epub 2013 Apr 4.
 - 15) Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. Lau GK. *Hepatol Int*. 2008;2(2):152. Epub 2008 Mar 5.
 - 16) Risk of Severe Acute Exacerbation of Chronic HBV Infection Cancer Patients Who Underwent Chemotherapy and Did Not Receive Anti-Viral Prophylaxis. Shih CA, Chen WC, Yu HC, Cheng JS, Lai KH, Hsu JT, Chen HC, Hsu PI. *PLoS One*. 2015;10(8):e0132426. Epub 2015 Aug 14.
 - 17) Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions. Rohit Loomba and T. Jake Liang. *Gastroenterology*. 2017 May ; 152(6): 1297–1309.