

Caso Clínico

Tutores: Dra. Virginia Antelo
Dra. Zaida Arteta

Posgrado: Dra. Thery Alvarez



Caso Clínico 1

SF, 77 años.

Montevideo, niñera.

AP:

- Ex-tabaquista intensa abandona hace 20 años, niega BC
- Colectomizada

AEA:

- Octubre/2018: Diagnóstico LNH-B maduro, en contexto de consulta por bronquitis aguda con hemograma linfocitosis 36500 sin alteraciones de otras series + esplenomegalia GI + síndrome poliadenomegálico.
- IF de sangre periférica: Compatible LNH-B maduro
- Sin requerimiento terapéutico en esa oportunidad (LNH indolente) control cada 3 meses en policlínica de hematología que cumple.



Caso Clínico 1

- Junio/2019: Dolor tipo puntada de lado HI de aparición brusca de intensidad moderada, pérdida de peso. Hemoglobina 10mg/dL. Eco abdomen: Aumento de esplenomegalia.
- Planteo Hematología: LNH-B maduro con infiltración medular, pérdida peso>10% en 6 meses, leucemizado por progresión linfocitosis y anemia.
- Conducta: Inicio de tratamiento con CHOP
- Valoración previa a inicio tratamiento:
 - TAC Tórax 15/7/19: Consolidación perihiliar izquierda, que engloba y oblitera algunos bronquios subsegmentarios. Extenso derrame pleural.
 - PET-TC: Compromiso nodal supra e infradiafragmático asociado a infiltración esplénica.
 - Serologías: VIH, VHC VDRL negativo

Caso Clínico 1

Serología de Hepatitis B

Ag de Superficie de Hepatitis B	Reactivo
Ac de Superficie de Hepatitis B	No reactivo
Ac Anti-Core de Hepatitis B	Reactivo
Ac IgM Anti-Core de Hepatitis B	No reactivo
Ag E de Hepatitis B	No reactivo
Ac Anti-Antígeno E de Hepatitis B	No reactivo

- Linfoma B esplénico de la zona marginal con criterio de tratamiento
- Dado perfil VHB activo sin tratamiento se decide suspender quimioterapia hasta valoración por infectología



Caso Clínico 1

- Infectología 16/8/19:
- Perfil hepático:
 - TGO/TGP: 11 / 5 U/L
 - BT/BD: 0.33 / 0.15 mg/dL
 - FA: 5 U/L
 - GGT: 30 U/L
- CV VHB: No detectable
- 21/08/19 Inicio profilaxis Tenofovir disoproxil fumarato 300mg VO c/día
- 23/08/19 Inicia tratamiento con CHOP sin R



Caso Clínico 2

- SF, 61 años, Ciudad del Plata.
- AP:
- Ex tabaquista.
- Tricoleucemia diagnosticada en enero 2017, debuta con complicación infecciosa infección de piel y partes blandas (IPPB). Nunca tratamiento oncoespecífico por decisión de la paciente.
- Aspergilosis pulmonar enero 2017, profilaxis con voriconazol cumplimiento irregular.
- Múltiples ingresos por infecciones de piel y partes blandas en los últimos dos años.



Caso Clínico 2

Serología de Hepatitis B	27/12/17	17/05/19
Ag de Superficie de Hepatitis B	Reactivo	Reactivo
Ac de Superficie de Hepatitis B	No reactivo	No reactivo
Ac Anti-Core de Hepatitis B	Reactivo	Reactivo
Ac IgM Anti-Core de Hepatitis B		No reactivo
Ag E de Hepatitis B	No reactivo	
Ac Anti-Antígeno E Hepatitis B	Reactivo	Reactivo



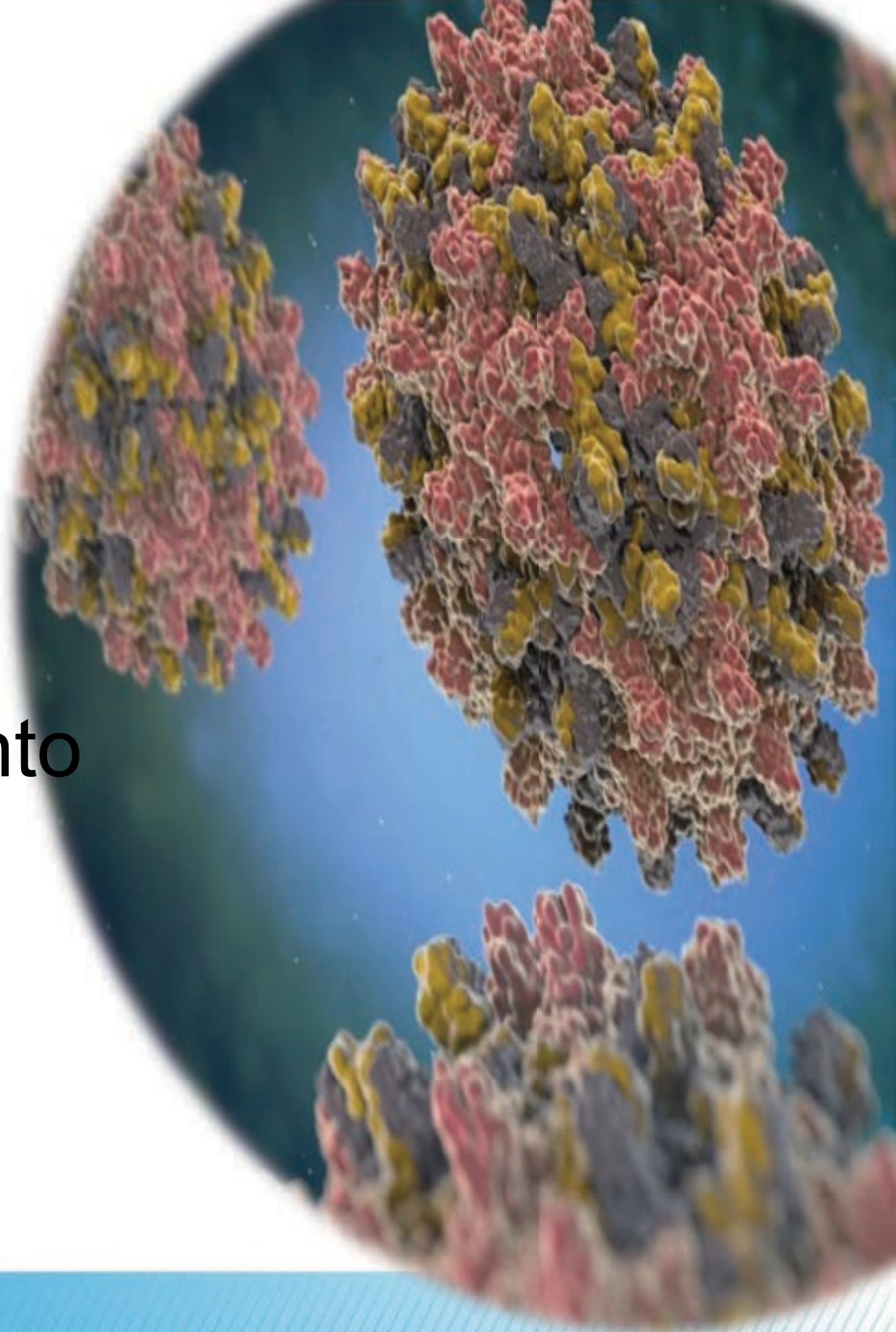
Caso Clínico 2

Fecha	1/6/18	28/1/19	4/2/19	30/7/19
CV VHB	747	813	299	13
Log	2,87	2,91	2,48	1,11

- Perfil hepático:
 - BT: <0.15 mg/dL
 - FA: 92 U/L
 - GGT: 38 U/L
 - TGO/TGP: 12 / 11 U/L
- Inicia TDF 300mg VO cada día el 24/07/19
- Inicia Cladribina (2Cda) el 26/7/19

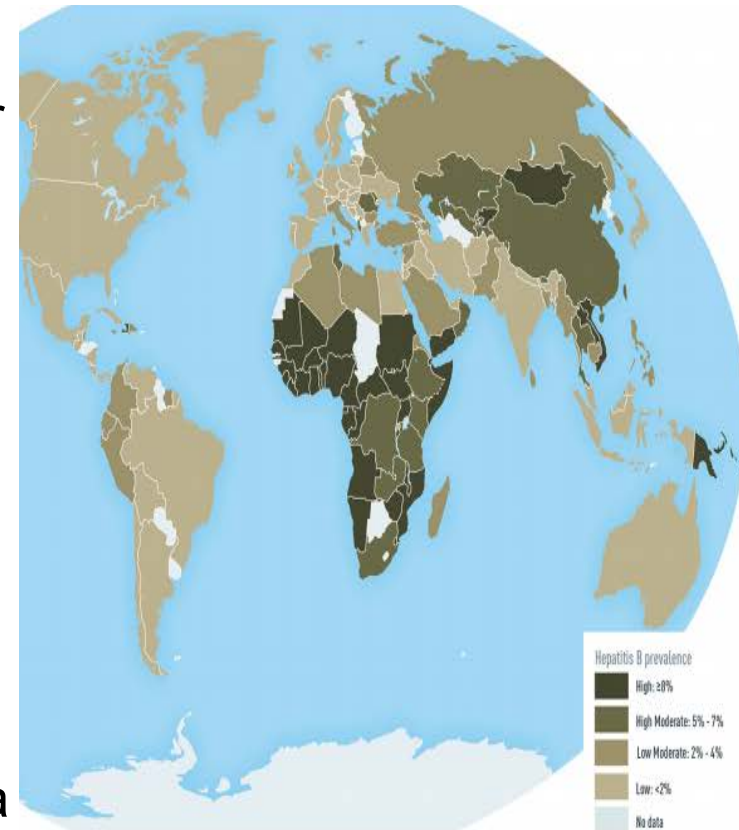
Revisión Bibliográfica

Profilaxis VHB en pacientes con tratamiento inmunosupresor



Virus Hepatitis B

- Familia Hepadnaviridae. Virus ADN pequeño con genoma bicatenario, circular
- Infecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo.
- OMS estima que en 2015, 257 millones de personas vivían con infección crónica por VHB.
- Estimado de 887 000 muertes, principalmente por cirrosis y carcinoma hepatocelular.
- Si bien no existen datos epidemiológicos propios, Uruguay se encuentra en un área geográfica de baja prevalencia.



Seeger C. Virology. 2015

WHO. Global Hepatitis Report, 2017.

Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Elsevier. 8ed



Virus Hepatitis B

- Familia Hepadnaviridae Virus ADN

TABLA 146-1 Tasas mundiales de seroprevalencia y modos de transmisión de la hepatitis B

<i>Característica</i>	<i>Alta</i>	<i>Intermedia</i>	<i>Baja</i>
Tasa de portadores (%)	>8	2-7	<2
Distribución	Sudeste asiático, China, esquimales de Alaska, África Subsahariana, Oriente Medio excepto Israel, Haití, República Dominicana	Europa Oriental y Meridional, Mediterráneo, Asia Central, Latinoamérica, Israel	Estados Unidos, Canadá, Europa Occidental, Australia, Nueva Zelanda
Edad al adquirir la infección	Perinatal y primera infancia	Infancia	Edad adulta
Modo de transmisión	Materna y perinatal	Percutánea	Sexual y percutánea

geografía de baja prevalencia.

Seeger C. Virology. 2015

WHO. Global Hepatitis Report, 2017.

Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Elsevier. 8ed



Historia Natural VHB

Virus penetra en el hepatocito – ADNccc – núcleo se transcribe: ARN – se traduce en el citoplasma produce nuevos virus – infecta otros hepatocitos

Durante la replicación viral se expresan varios antígenos en el interior del hepatocito, pasando al torrente sanguíneo

El sistema inmune reconoce estos Ag como extraños y desencadena una respuesta inmune celular y humoral.

Respuesta inmune eficaz: Destrucción hepatocitos infectados
Respuesta inmune insuficiente: Cronificación

La replicación del virus B no es directamente citotóxica para las células. Esto explica el hecho de que a pesar de la alta replicación viral los portadores de virus B pueden estar asintomáticos y presentar daño hepático mínimo.

Mandell. *Enfermedades Infecciosas*. Elsevier. 8ed
Álvarez B. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010



Historia Natural VHB

1era Fase *Inmunotolerancia*

- ↑ CV
- HBsAg+
HBeAg+
- Pobre respuesta immune
- Transaminasas normales
- Duración: Edad adquirida

2da Fase *Immunoactiva*

- ↑ Actividad Sistema inmune
- ↑ transaminasas
↑ Inflamación
- ↓ CV
- Hep B aguda sintomática
- Hep crónica
HBeAg +

3era Fase *Seroconversión*

- HBeAg a Anti-Hbe
- 3 resultados posibles:
- Portador Inactivo
- Serorreversión a HBeAg+
- Hepatitis crónica HBeAg -

4ta Fase *Resolución*

- Eliminación de HBsAg y desarrollo de Anti-HBs

Antígeno de superficie HBsAg:

- Proteína en la superficie del VHB, detectado en niveles altos en suero en infección aguda o crónica. Indica que la persona es contagiosa. Utilizado en vacuna VHB

Anticuerpo de superficie (anti-HBs):

- Recuperación e inmunidad de la infección por el VHB. Se desarrolla en personas que ha sido vacunada con éxito contra VHB.

Anticuerpo anti-Core (anti-HBc):

- Aparece al inicio de los síntomas en la hep B aguda y persiste de por vida. Indica infección previa o en curso en un marco de tiempo indefinido.

Anticuerpo IgM contra Antígeno Core (IgM anti-HBc):

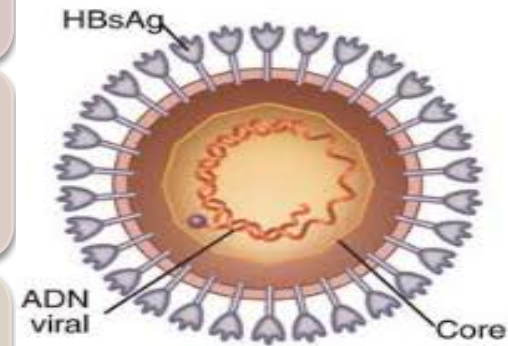
- Infección reciente con el virus de hepatitis B (<6 meses).

Antígeno E (HBeAg):

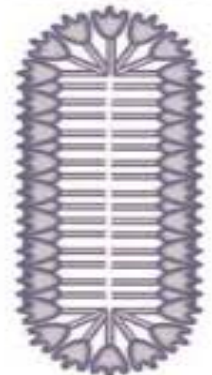
- Replicación y altos niveles de VHB. Es un producto secretado del gen de la nucleocápside que se encuentra durante la hep B aguda y crónica.

Anticuerpo anti-E (anti-HBe):

- La seroconversión es predictor del aclaramiento en quienes reciben tto. Se produce temporalmente en aguda o más constante durante o después exacerbaciones.



Virus incompleto



<https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm>

Anticuerpos y biomarcadores de antígenos para la infección por VHB

Clinical state	HBsAg	Total Anti-HBs	Total anti-HBc
Chronic infection	Positive	Negative	Positive
Acute	Positive	Negative	Positive (IgM anti-HBc)
Resolved infection	Negative	Positive	Positive
Immune (immunization)	Negative	Positive	Negative
Susceptible (never infected and no evidence of immunization)	Negative	Negative	Negative

Abara WE et al. Ann Intern Med. 2017



Reactivación VHB

- La replicación viral y el desarrollo de enfermedad hepática dependen del equilibrio entre los mecanismos virales que promueven la persistencia y el control inmunitario del huésped.
- En caso de inmunosupresión se pierde el control inmunitario, y esto da lugar a una reactivación de la replicación del VHB con el potencial de brotes graves de hepatitis, a menudo en el momento en que se restaura la función inmunitaria.
- La reactivación tiene consecuencias clínicas variables, que van desde aumentos asintomáticos de la CV hasta brotes de hepatitis potencialmente fulminantes e incluso mortales

*Seetharam, A. Curr Hepatology Rep. 2014
Shouval, D. Semin Liver Dis. 2013*



Reactivación VHB

- Puede tener dos consecuencias importantes en pacientes con quimioterapia:
 - Hepatitis aguda, algunos casos grave como fallo hepático agudo.
 - Retraso o suspensión de la quimioterapia
- En el contexto de un TOS genera un incremento de la mortalidad y aumento del riesgo de fallo del injerto
- Trasplante de MO suele manifestarse como hepatitis grave y de una forma más tardía, 1 a 3 años tras el trasplante
- Para intentar evitar estos eventos clínicos desfavorables la recomendación actual es realizar un cribado serológico del VHB a todos los pacientes que van a someterse a tratamientos de quimioterapia, inmunosupresores y tratamientos biológicos

Terapia inmunosupresora con altos riesgo de reactivación VHB

Immunosuppressive regimens known to increase risk of hepatitis B virus reactivation

HBsAg-positive	HBsAg-negative
	Anti-HBc positive
Corticosteroids	Anti-CD20 (<i>e.g.</i> , rituximab)
Anti-CD20 (<i>e.g.</i> , rituximab)	HSCT
HSCT	Anti-TNF
Anti-TNF	TACE for hepatocellular carcinoma
Anthracyclines	Methotrexate
TACE for hepatocellular carcinoma	
Methotrexate	
Ustekinumab	
Tyrosine kinase inhibitors	

Seto, WK. *World J Hepatol* 2015



Terapia inmunosupresora con altos riesgo de reactivación VHB

Tipo de droga	Droga	Riesgo de rVHB HBsAg positivo	Riesgo de rVHB HBsAg negativo anti-HBc positivo
Anti-CD20	Rituximab	Alto	Alto
Derivados de las antraciclinas	Doxurubicina	Moderado	Moderado
Anti-TNF	Infliximab Etanercept	Moderado	Moderado
Inhibidores de citoquinas	Abatacept	Moderado	Moderado
Inhibidores de la tirosin Kinasa	Imatinib Nilotinib	Moderado	Moderado
Corticoides	Dosis alta Dosis moderada Dosis baja	Alto Moderado Bajo	Desconocido Moderado Bajo
Inmunosupresores tradicionales	Azatioprina 6-mercaptopurine Metotrexate	Bajo	Bajo

Barneix, C. RUMI. 2016

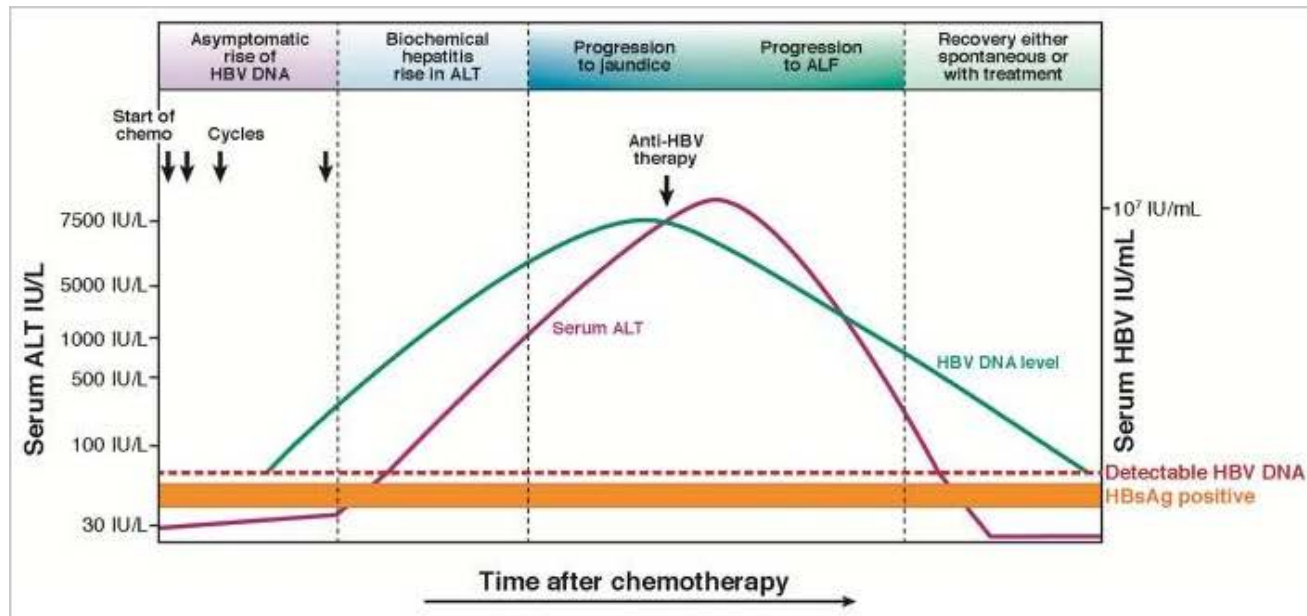


Riesgo de Reactivación VHB

Pacientes con riesgo de reactivación:

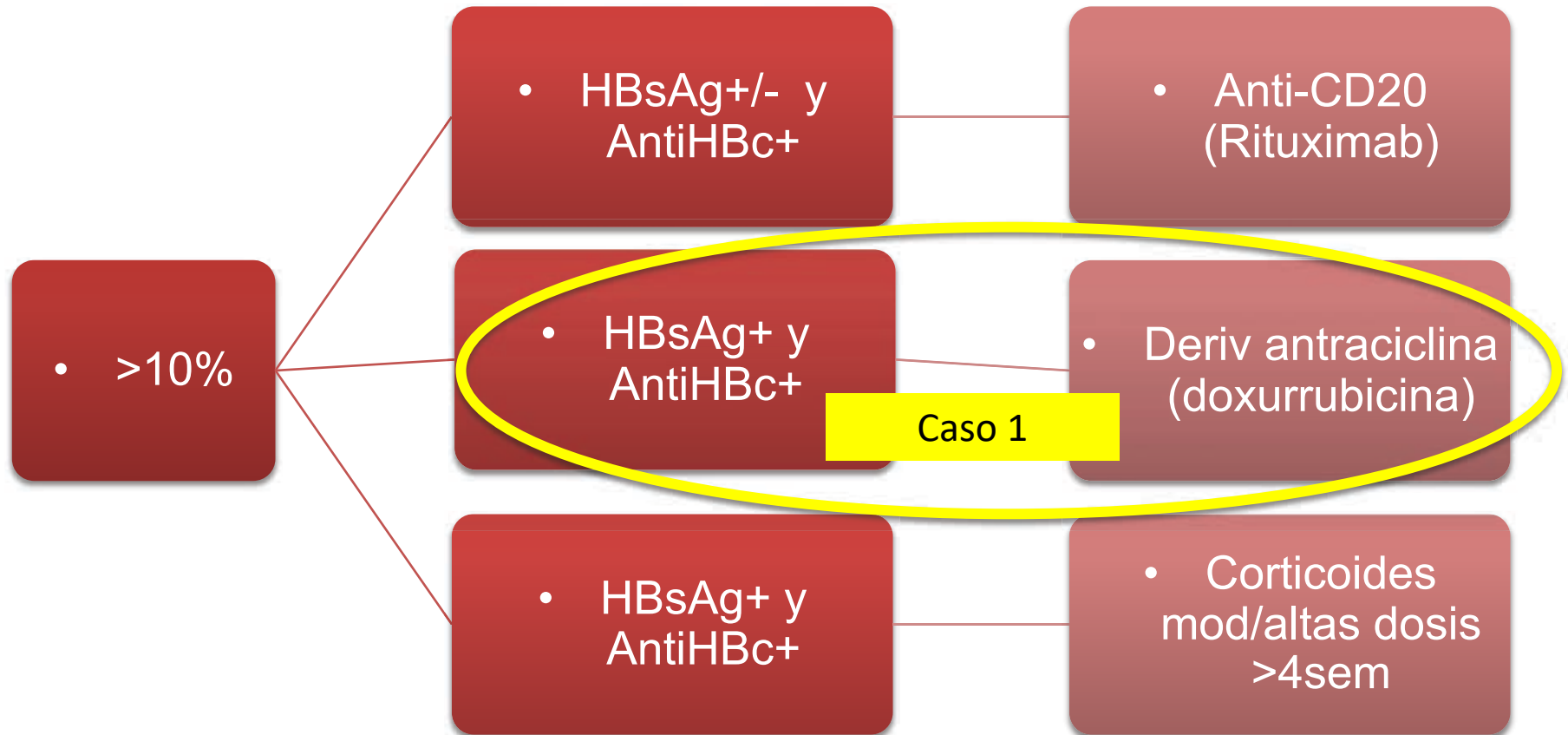
- Hepatitis B crónica inactiva (HBsAg + y CV VHB indetectable)
- Infección resuelta (HBsAg -, antiHBs y antiHBc +)

La profilaxis se definirá a partir del grupo de riesgo de reactivación (alto, moderado o bajo)



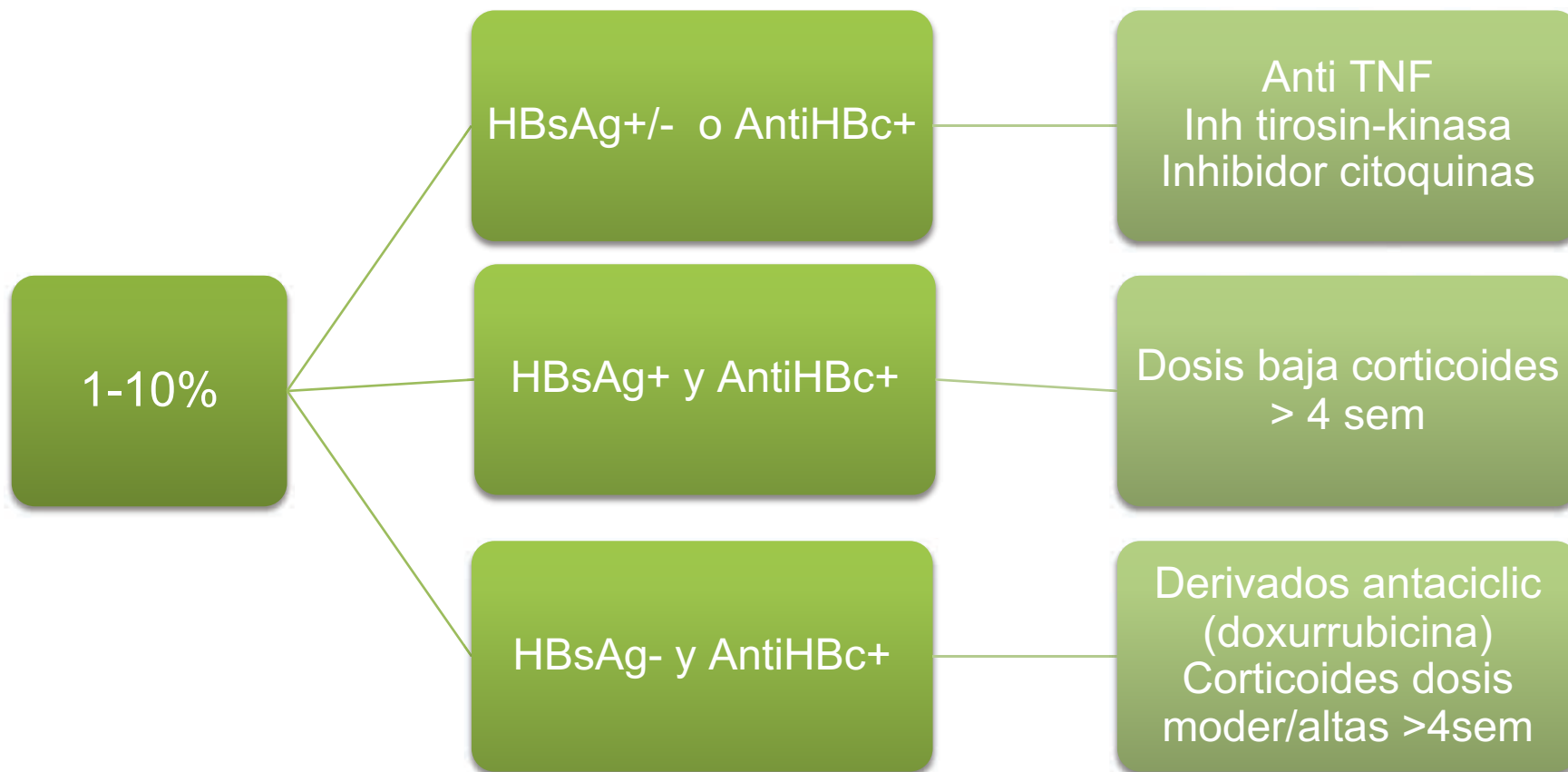
Mandell. *Enfermedades Infecciosas*. Elsevier. 8ed
Rohit L. *Gastroenterology*, 2017.

Alto Riesgo de Reactivación



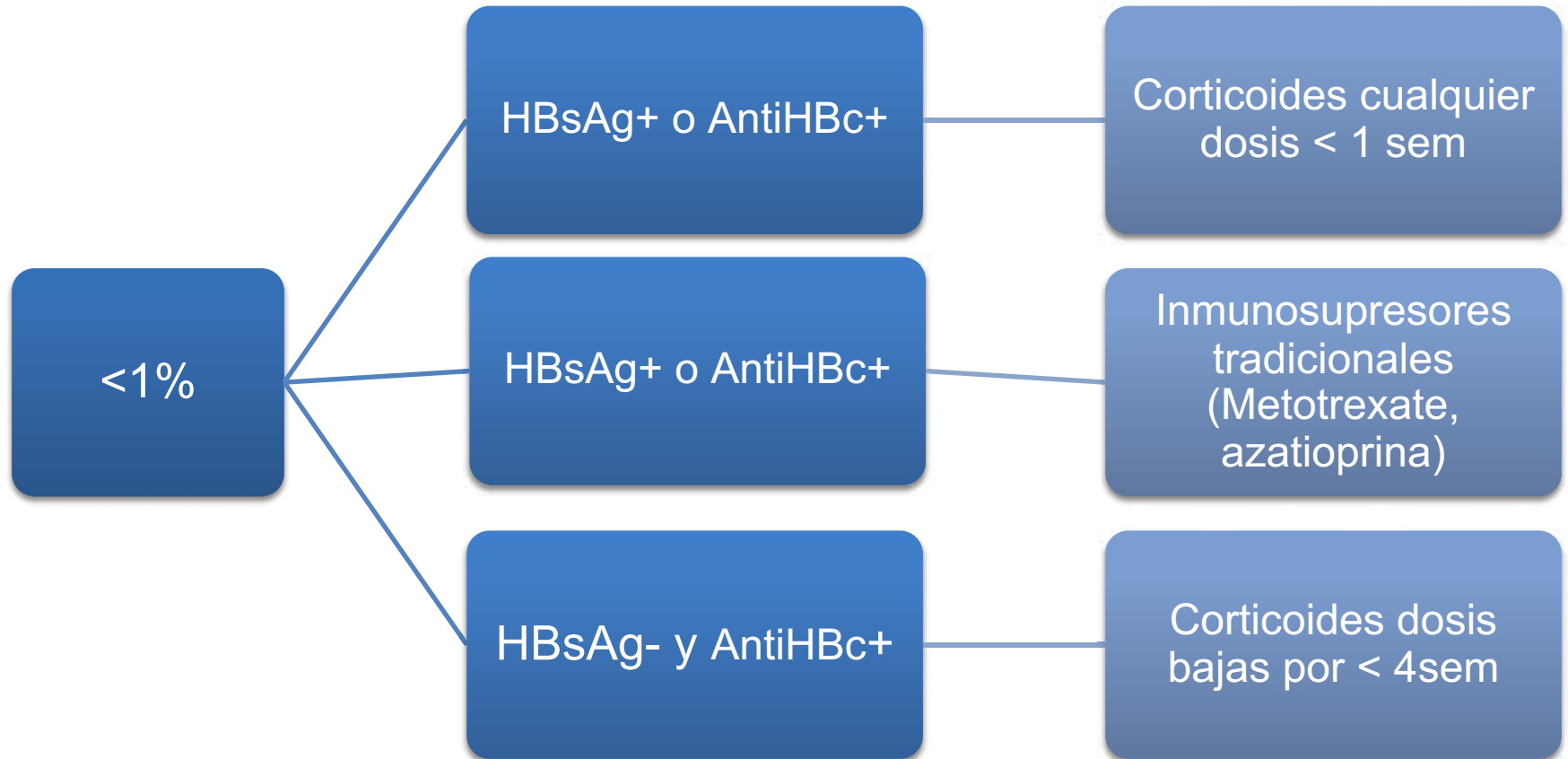
Rajender K et al. AGA Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus. Gastroenterology, 2015

Moderado Riesgo de Reactivación



Rajender K et al. AGA Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus. Gastroenterology, 2015

Bajo Riesgo de Reactivación



Rajender K et al. AGA Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus. Gastroenterology, 2015

Profilaxis

- Pacientes con HBsAg positivo 2 situaciones:
 - CV mayor a 2.000 UI/mL y transaminasas elevadas: Tratamiento hepatitis B crónica.
 - CV menores a 2.000UI/mL y sin alteraciones hepatograma: De acuerdo al riesgo de reactivación
- EASL y AASLD: Alto riesgo → profilaxis con AN durante los tratamientos inmunosupresores y hasta 6 meses.
- Anti-CD20 (Rituximab) se deben tratar por 12 meses.
- Riesgo moderado →profilaxis con AN, la duración no mayor a 6 meses.
- Bajo riesgo → no recomiendan profilaxis. Seguimiento CV y funcional hepático.

Lok, AS. Hepatology. 2009

Huang H, et al. JAMA. 2014

Reddy KR, et al. Gastroenterology. 2015



Profilaxis

- Pacientes con HBsAg - y Anti-HBc +:
 - Alto riesgo o carga viral (CV) detectable → igual que HBsAg+
 - Moderado riesgo puede considerarse tratamiento o seguimiento
 - Bajo riesgo no está indicado profilaxis. Seguimiento con CV y funcional hepático.
- Lamivudina es el más estudiado para prevenir reactivación VHB en pacientes que recibirán tratamiento inmunosupresor, no es de 1era línea actualmente en pacientes que deben recibir terapia prolongada > 6-12 meses por su baja barrera genética
- Recomiendan entecavir o tenofovir como terapias 1era línea por alta barrera a la resistencia.

Reddy KR, et al. Gastroenterology. 2015
Zhang MY, et al. Oncotarget. 2016



Guía Profilaxis Hemato-Oncología

Ag HBs	Ac HBs	Ac HBc	Carga viral	Conducta
Negativo	Positivo	Positivo	No necesaria en caso de realizar Profilaxis	Profilaxis con Lamivudina * o Seguimiento con carga viral mensual e inicio con tenofovir si se positiviza *
Negativo	Negativo	Positivo	Negativa	De ser posible dar 1 dosis de vacuna VHB y retestear. Si Anti HBs +. Entonces falso positivo. Completa vacunación Si no positiviza Anti HBs entonces hepatitis B oculta. Dar lamivudina o tenofovir
			Positiva	CV < 2000 UI/ml y QT no intensiva y corta duración de inmunodepresión: lamivudina o tenofovir CV > 2000 UI/ml o QT intensiva o Rituximab: tenofovir
Positivo	Negativo	Positivo	Positiva	Si tiene hepatitis activa : Contraindicado Rituximab y QT intensiva
				Transaminasas normales: Tenofovir y proceder a QT/ Rituximab

Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation

Min-Yue Zhang^{1,*}, Gui-Qi Zhu^{2,3,*}, Ke-Qing Shi^{2,4}, Ji-Na Zheng^{2,3}, Zhang Cheng^{2,3}, Zhuo-Lin Zou⁵, Hong-Hui Huang¹, Fang-Yuan Chen¹, Ming-Hua Zheng^{2,4}

- Se incluyeron 52 artículos. 3892 participantes.
- Resultados:
 - Para la reactivación del VHB, el tratamiento profiláctico con NA fue significativamente superior a la ausencia de profilaxis
 - La intervención más efectiva (tenofovir)
 - La intervención menos efectiva (lamivudina).
 - Los resultados sugirieron que entecavir redujo el riesgo de hepatitis relacionada con el VHB (probabilidad pronosticada, 83%), muerte relacionada con el VHB (68%) y todas las causas de hepatitis (97%) de manera más eficaz. Ocupa el segundo lugar en disminución de todas las causas de muerte (34%).

Zhang MY et al. Oncotarget, 2016



Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation

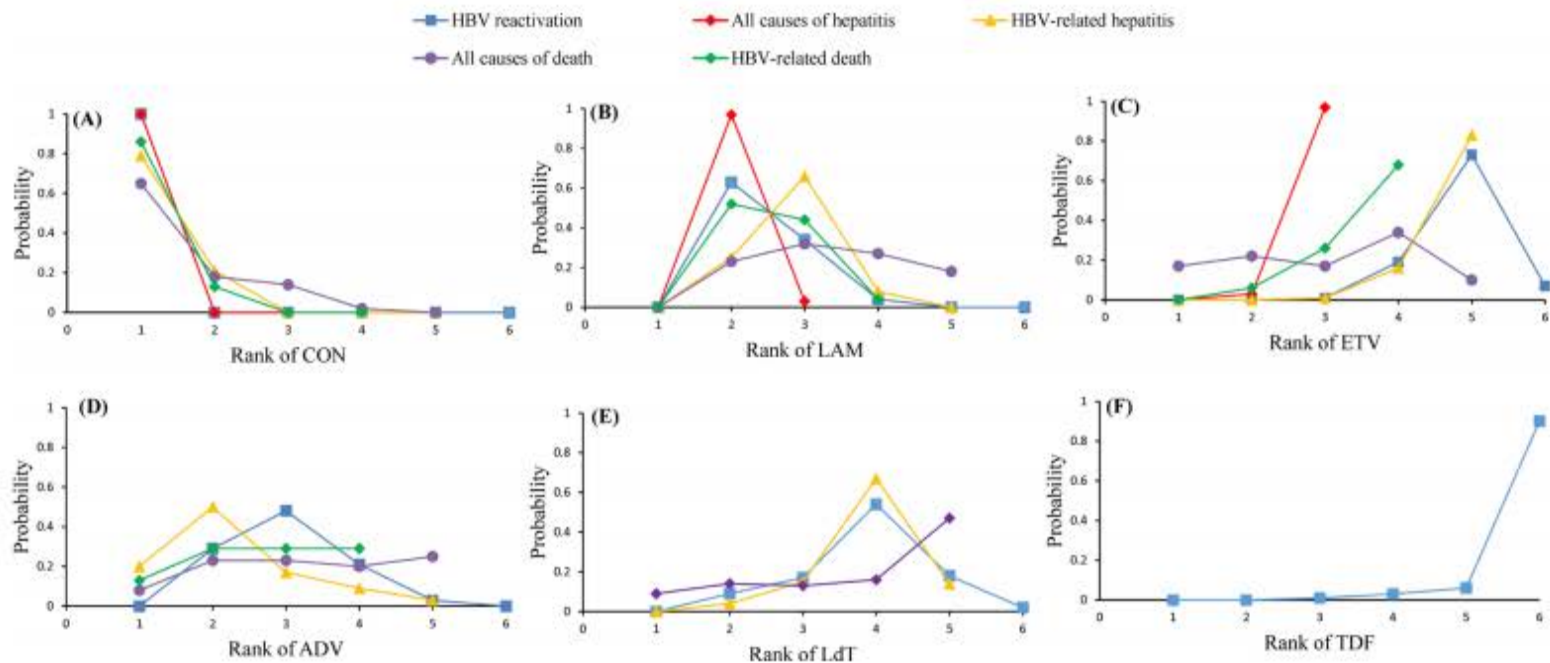


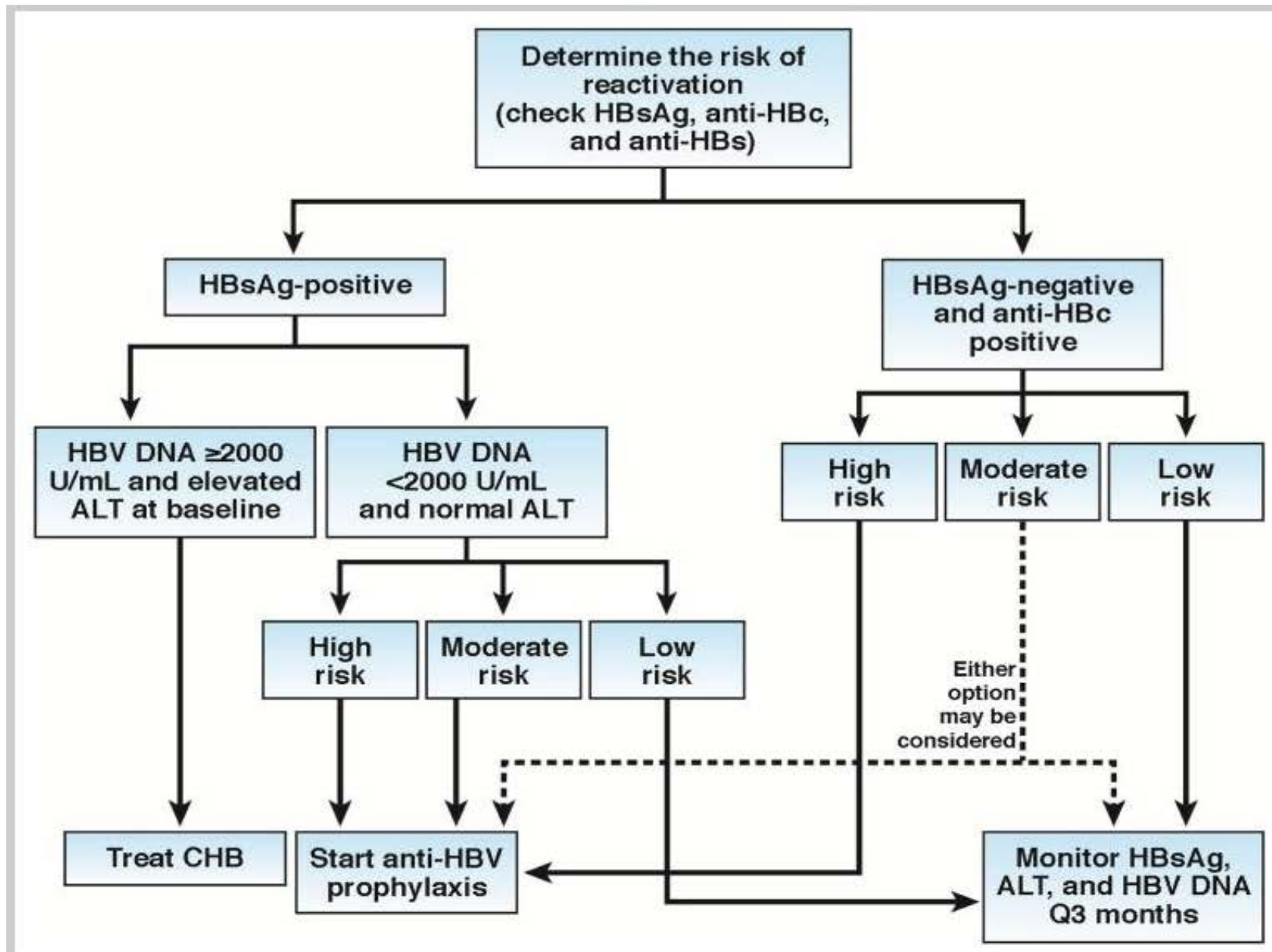
Figure 4: Rankograms showing probability of each strategy having each specific rank (1–6) for HBV reactivation, HBV-related hepatitis, HBV-related death, all causes of hepatitis and all causes of death. Ranking indicates the probability to be the best treatment, the second best, the third best and so on. Rank 1 is worst and rank N is best. (A) Rank of CON; (B) Rank of LAM; (C) Rank of ETV; (D) Rank of ADV; (E) Rank of LdT; (F) Rank of TDF. CON = control (no prophylaxis); LAM = lamivudine; ETV = entecavir; ADV = adefovir; LdT = telbivudine; TDF = tenofovir.

Seguimiento

- La duración de la profilaxis aún no se ha estudiado sistemáticamente en ECA
- Terapia antiviral al menos 6 meses después de la última dosis de quimioterapia inmunosupresora, y en terapias de agotamiento de las células B (Rituximab), hasta 12 meses después de la última dosis.
- La recuperación inmune puede retrasarse y el riesgo de reactivación con rituximab se ha visto hasta un año (incluso 2 años) después de la última dosis.
- Después de la suspensión de la terapia antiviral, realizar CV VHB y transaminasas 3–6 meses después de la interrupción para controlar el ↑ CV VHB, lo que sugiere la reactivación del VHB después de la retirada de la profilaxis

Loomba R, Gastroenterology. 2017
Perrillo RP. Gastroenterology. 2015





Loomba R, Gastroenterology. 2017



Aprendizajes

- A pesar de la eficacia de la vacunación, la infección por VHB sigue representando un enorme problema de salud pública en todo el mundo
- El VHB no es citopático, la lesión hepática se produce como resultado de la respuesta inmunitaria del huésped
- La replicación viral y el desarrollo de enfermedad hepática dependen del equilibrio entre los mecanismos virales de persistencia y el control inmunitario del huésped
- La reactivación del VHB se debe a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infecciones pasadas
- La reactivación puede producirse espontáneamente o secundaria a quimioterapia, inmunomoduladores o inmunosupresores.



Aprendizajes

- La reactivación VHB va desde formas leves hasta hepatitis fulminante y muerte. Por eso es importante el reconocimiento del riesgo de reactivación en forma precoz para realizar un tratamiento oportuno, ya que es una complicación prevenible.
- El tratamiento profiláctico antiviral ha demostrado ser eficaz en los pacientes portadores inactivos y en algunos pacientes con infecciones pasadas de VHB sometidos a ciertos tratamientos inmunosupresores.
- Se recomiendan entecavir o tenofovir como terapias profilácticas ya que tienen una alta barrera a la resistencia, al menos 6 meses después de la última dosis de quimioterapia inmunosupresora, y en terapias con Rituximab hasta 12 meses después de la última dosis.





Muchas gracias

