

HBsAb 且 HBcAb 阳性的非霍奇金淋巴瘤患者 HBV 再激活 1 例并文献复习

HBV reactivation in a HBsAb and HBcAb double positive non-Hodgkin's lymphoma patient: a case report and literature review

李卓¹ 李子坚¹ 马婷¹ 吕莹¹ 牟晓丽¹ 席亚明¹

【关键词】 非霍奇金淋巴瘤;乙肝病毒;再激活

Key words non-Hodgkin's lymphoma; hepatitis B virus; reactivation

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.03.019

【中图分类号】 R733.4 【文献标志码】 B

在我国非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者中,乙肝病毒(HBV)感染率远高于普通人群,普通人群 HBsAg 阳性率约为 7.18%^[1],而 NHL 患者 HBsAg 阳性率为 12%~30%^[2-4]。淋巴瘤患者在治疗过程中可发生 HBV 再激活,这与性别、年龄、免疫抑制剂、细胞毒性药物、基础的肝功能状态以及 HBV 感染状态等多种因素有关^[4-7]。大部分的 HBV 再激活发生在 HBsAg 阳性患者中,在 HBcAb 阳性且 HBsAg 阴性的既往感染者中仅有 <1%~2% 的患者发生 HBV 再激活^[5],目前仅有个别案例报道在 HBsAb 且 HBcAb 阳性的患者中发生 HBV 再激活^[8]。我院收治 1 例 HBcAb 且 HBsAb 阳性的 NHL 患者,未进行预防性抗 HBV 治疗,但在 6 次化疗后出现 HBV 再激活,现报告如下。

1 病例资料

患者,男,77 岁,既往体健,2012 年 3 月 30 日主因“发现腹股沟肿物 1 年,进行性增大 1 个月”就诊。入院体检:双侧腹股沟可触及多个大小不等肿大淋巴结,质硬、表面光滑、无压痛,活动度良好,无融合,右侧最大约 6.0 cm×2.5 cm,左侧最大约 2.0 cm×1.0 cm。血常规:WBC $3.75 \times 10^9/L$,Hb 128 g/L,PLT $121 \times 10^9/L$ 。生化:ALT 16 U/L,AST 19 U/L,ALB 43.8 g/L,TBIL 11.8 $\mu\text{mol/L}$,DBIL 4.7 $\mu\text{mol/L}$,IBIL 7.1 $\mu\text{mol/L}$,BUN 7.81 mmol/L,CREA 117.6 mmol/L,LDH 263.6 U/L。凝血功能:PT 10.3 s,APTT 33.7 s,INR 0.9。HBV 血清学标志物:HBsAb 阳性,HBcAb 阳性,HBsAg 阴性,HBcAg 阴性,HBcAb 阴性,HBV DNA $<1.000\text{E}+03$ (最低检测值 $<1.000\text{E}+03$ IU/ml)。腹股沟淋巴结活检示:CD3、CD5 滤泡间区+,CD20 弥漫+,CD23(-),cyclinD1(-),CD10(-),BCL-6(-),Mum-1 散在+,CD138(-),CD38 散在+,CD21FDC(+),ki-

67(+)10%,BCL-2 滤泡间+,CD79a 弥漫+,CD43(+)。骨髓活检:骨髓造血组织增生活跃,未见淋巴瘤细胞浸润。PET-CT 示:腹膜后、盆腔内、双侧腹股沟多发淋巴结 FDG 代谢增高,考虑淋巴瘤。诊断为淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤 II 期 A 组。患者于 2012-08—2013-02 共接受 6 个周期的 R-CHOP(利妥昔单抗 700 mg d1,环磷酰胺 1.2 g d2,表柔比星 100 mg d2,长春新碱 2 mg d2,泼尼松 100 mg d2~6)方案化疗,化疗后复查达完全缓解。化疗前后均未接受抗病毒治疗,化疗期间复查 HBV 血清学标志物持续为 HBsAb 阳性,HBcAb 阳性,HBsAg 阴性,HBcAg 阴性,HBcAb 阴性。肝功能:AST 波动于 8~60 U/L,ALT 波动于 6~50 U/L,DBIL 波动于 2.2~11.3 $\mu\text{mol/L}$,IBIL 波动于 5.19~23.9 $\mu\text{mol/L}$ 。末次化疗结束 2 周后患者因“发热、气促 6 d,胸痛 3 d”再次入院,体检:T 38.2℃,P 120 次/min,R 18 次/min,BP 118/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。双肺呼吸音粗,可闻及弥漫性干湿性啰音,全身淋巴结无肿大。查 HBV 血清学标志物:HBsAg、HBsAb、HBcAg、HBcAb、HBcAb 均为阴性。血常规:WBC $0.92 \times 10^9/L$,ANC $0.34 \times 10^9/L$,Hb 97 g/L,PLT $83 \times 10^9/L$ 。生化:AST 15 U/L,ALT 19 U/L,ALB 25.6 g/L,TBIL 16.94 $\mu\text{mol/L}$,DBIL 8.56 $\mu\text{mol/L}$,IBIL 8.38 $\mu\text{mol/L}$,BUN 10.61 mmol/L,CREA 170.1 mmol/L,LDH 120 U/L。PCT>100 ng/ml。胸片:双肺多发小片状及右肺心膈角区片状高密度影,考虑炎症。诊断为化疗后粒细胞缺乏并肺部感染,给予抗感染、扩容利尿、维持电解质平衡等治疗后好转出院。2014 年 9 月 19 日患者因“腹泻伴发热、咳嗽、咳痰 1 周”入院,体检:T 36.5℃,P 86 次/min,R 20 次/min,BP 126/78 mmHg。贫血貌,左耳后、右颈前淋巴结肿大,双肺呼吸音粗,可闻及弥漫性湿性啰音。查 HBV 血清学标志物:HBsAg 阳性,HBcAb 阳性,HBsAb、HBcAg、HBcAb 均为阴性。血常规:WBC $2.64 \times 10^9/L$,Hb

¹ 兰州大学第一医院血液科(兰州,730000)

通信作者:席亚明,E-mail:xiyaming02@163.com

56 g/L, PLT 77×10^9 /L。生化: AST 26 U/L, ALT 14 U/L, ALB 34.2 g/L, TBIL 27.6 μ mol/L, DBIL 11.3 μ mol/L, IBIL 16.3 μ mol/L, BUN 10.64 mmol/L, CREA 114.9 mmol/L, LDH 204.7 U/L。PCT 9.41 ng/ml。考虑疾病复发,但患者及家属拒绝进一步检查及治疗,给予抗感染、化痰、增强免疫等治疗后好转出院。2014 年 10 月 29 日患者因“发热 10 余天,恶心、呕吐 2 d”入院。体检: T 36.9℃, P 96 次/min, R 20 次/min, BP 124/68 mmHg。贫血貌,左耳后、右颈前淋巴结肿大,双肺触觉语颤增强,可闻及广泛干湿性啰音。查 HBV 血清学标志物: HBsAg 阳性, HBeAg 阳性, HBsAb、HBeAb、HBcAb 均为阴性, HBV DNA 8.180×10^6 (最低检测值 $< 5.00 \times 10^2$ copies/ml)。血常规: WBC 4.73×10^9 /L, Hb 41 g/L, PLT 121×10^9 /L。生化: AST 31 U/L, ALT 19 U/L, ALB 30.7 g/L, TBIL 16.3 μ mol/L, DBIL 5.2 μ mol/L, IBIL 11.1 μ mol/L, BUN 7.3 mmol/L, CREA 99 mmol/L, LDH 290 U/L。PCT 0.734 ng/ml。诊断考虑为: ①淋巴瘤进展; ②病毒性肝炎再激活; ③肺部感染。患者及家属拒绝进一步检查及治疗,给予抗感染、恩替卡韦抗病毒、红细胞输注等对症治疗后好转出院。院外继续恩替卡韦抗病毒治疗,随访肝功能持续正常。

2 讨论

《中国淋巴瘤合并 HBV 感染患者管理专家共识》指出: 对于 HBsAg 阳性患者, 血清 HBV DNA 由不可测变为可测或超过基线水平 ≥ 1 个对数级, 或 HBeAg 阴性患者血清 HBeAg 转阳被认为 HBV 再激活; 对于 HBsAg 阴性/HBcAb 阳性患者, 血清 HBsAg 转阳, 或血清 HBV DNA 由不可测变为可测认为 HBV 再激活^[4]。

HBV 再激活临床表现不一, 轻者可单纯表现为肝酶增高, 严重者可出现肝衰竭征象。淋巴瘤患者发生 HBV 再激活一方面增加患者肝炎发病率及相关病死率, 另一方面会导致有效淋巴瘤治疗的中断, 间接影响患者生存及预后。在发生 HBV 再激活的淋巴瘤患者中, 68%~71% 化疗延迟、中断或提前终止, 而未发生 HBV 再激活的淋巴瘤患者类似情况的发生率仅 19%~33%^[4]。根据病毒学状况不同, HBV 再激活的防治策略亦不同。

HBsAg 阳性为已知的 HBV 再激活的高危因素, 故对 HBsAg 阳性患者进行预防性抗病毒治疗已成为共识^[4,9-10]。然而, 对于 HBsAb 且 HBcAb 阳性 (HBsAb 为保护性抗体, 阳性表示对 HBV DNA 有免疫力; HBcAb 是既往 HBV 感染的标志, 并不反映病毒实际感染状态) 的患者是否预防性抗病毒治疗仍存在争议。

本例患者存在保护性抗体 HBsAb, 化疗前及

化疗期间未预防性使用抗病毒药物治疗, 但化疗期间复查 HBsAg 均为阴性, 化疗后半个月复查 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 均为阴性, 发生了 HBsAb 及 HBcAb 血清学转换, 提示其保护性抗体消失。化疗后 19 个月复查 HBsAg 阳性, HBcAb 阳性, 患者发生了 HBsAg 及 HBcAb 的血清学转换, 此后 1 个月再次复查 HBV 血清学标志物 HBsAg、HBeAg 均为阳性, HBV DNA 高水平复制。患者明确发生了 HBV 再激活。

纵观该患者疾病进程, 其 HBV 再激活具有特征性表现: 首先, 化疗及免疫抑制治疗导致免疫力下降, 引起原有抗体消失; 之后, HBsAg 及 HBcAb 相继转阳, HBV DNA 水平急剧升高。HBcAb 再次转阳, 提示患者免疫功能的部分恢复, 此时患者虽然肝功能仍正常, 如不及时干预, 可能会在免疫功能恢复后发生活动性肝炎^[11]。

HBsAb 且 HBcAb 阳性的患者 HBV 再激活虽为小样本事件, 亦有导致肝衰竭等严重后果的报道^[8], 提示此类患者亦应引起医务工作者的重视。文献报道, HBsAg 阴性/HBcAb 阳性患者及老年患者 HBV 再激活大多发生在化疗结束后^[4,12], 发作最晚的病例报道为化疗结束后 23 个月^[13]。而且, 从 HBV DNA 可测到肝炎发作的中位时间为 18.5 周 (一般 12~28 周)^[14]。预防性抗病毒治疗可能会导致过度治疗, 病毒变异产生耐药性, 增加药物毒副作用。因此, 结合此病例及已有文献, 我们认为此类患者应在化疗中尤其是化疗结束后加强肝功能、HBV 血清学标志物及 HBV DNA 的连续监测, 化疗期间至少每个化疗周期检测一次肝功能、HBV 血清学标志物及 HBV DNA, 化疗结束后至少每 3 个月检测一次肝功能、HBV 血清学标志物及 HBV DNA。检测应持续到化疗结束后至少 2 年, 一旦出现 HBV 再激活, 立即启动抗病毒治疗。

参考文献

- [1] 李兰娟, 任红. 传染病学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 22-33.
- [2] Wang F, Xu RH, Han B, et al. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers[J]. Cancer, 2007, 109: 1360-1364.
- [3] Wang YH, Fan L, Wang L, et al. Efficacy of prophylactic lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2013, 21: 1265-1271.
- [4] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会肝病学会. 中国淋巴瘤合并 HBV 感染患者管理专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(11): 988-993.

- [5] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22: 1170–1180.
- [6] Huang YH, Lin HC, Lee SD. Management of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation [J]. *J Chin Med Assoc*, 2012, 75: 359–362.
- [7] Tsutsumi Y, Ogasawara R, Kamihara Y, et al. Rituximab administration and reactivation of HBV[J]. *Hepat Res Treat*, 2010, 2010: 1–8.
- [8] Sarrecchia C, Cappelli A, Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb[J]. *J Infect Chemother*, 2005, 11: 189–191.
- [9] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会肿瘤医师考核委员会. 淋巴瘤免疫化疗 HBV 预防和治疗中国专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(10): 935–941.
- [10] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, Version 1, 2015[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13: 326–362.
- [11] Xu L, Tu Z, Xu G, et al. Epirubicin directly promotes hepatitis B virus (HBV) replication in stable HBV-expressing cell lines: a novel mechanism of HBV reactivation following anticancer chemotherapy [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9: 1345–1350.
- [12] Salpini R, Colafranceschi L, Bellocchi MC, et al. Hepatitis B surface antigen genetic elements critical for immune escape correlate with hepatitis B virus reactivation upon immunosuppression [J]. *Hepatology*, 2015, 61: 823–833.
- [13] Kim EB, Kim DS, Park SJ, et al. Hepatitis B virus reactivation in a surface antigen-negative and antibody-positive patient after rituximab plus CHOP chemotherapy[J]. *Cancer Res Treat*, 2008, 40: 36–38.
- [14] Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131: 59–68.

(收稿日期: 2015-06-27)

2016 年《临床血液学杂志》专栏征稿通知

自 2016 年起《临床血液学杂志》围绕各期主题征集自然来稿, 现提前将 6 期主题公布如下, 欢迎对该主题有兴趣的作者积极撰写相应文章, 参与该项活动。

1 期: 血栓与止血; 2 期: 急性淋巴细胞白血病; 3 期: 噬血细胞综合征; 4 期: 骨髓瘤; 5 期: T 细胞淋巴瘤; 6 期: 溶血性贫血。

请登录武汉协和医院杂志社官方网站 <http://www.whuhzss.com> 进行投稿, 并在稿件中注明“××专题相关文章”, 稿件通过审理后将安排在相应专栏发表。如有疑问可电话咨询: 027-85726342-8019, 欢迎广大读者踊跃投稿!

《临床血液学杂志》编辑部