

УЧЕСТАЛОСТ И ОСОБИНЕ ХЕПАТИТИСА В КОД ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД МАЛИГНИХ БОЛЕСТИ

Нада ЈОВАНОВИЋ, Драгана ЈАНИЋ, Лидија ДОКМАНОВИЋ, Дејан ШКОРИЋ, Јелена ЛАЗИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Учесталост инфекција вирусом хепатитиса В, који се јавља као компликација трансфузије крвних производа или неким другим начином преношења, различита је код деце с малигним болестима. Циљ рада је био да се утврди учесталост инфекције вирусом хепатитиса В код деце с малигним болестима, испитају клиничке манифестације и ток вирусног хепатитиса и анализира утицај инфекције хепатитиса В на хемиотерапију. У студију су укључени болесници лечени од малигнитета на Универзитетској дечјој клиници у Београду у периоду од 1997. до 2003. године. *HBsAg* је одређен код свих болесника код којих је у току лечења дошло до повећања трансаминаза, као и код оних болесника код којих је у току лечења дошло до иктеруса. Од 2001. године *HBsAg* је одређиван рутински, на почетку болести, а пре почетка хемиотерапије, као и по завршетку хемиотерапије. Испитано је 244 деце с малигнитетом (137 дечака и 107 девојчица). *HBsAg* на почетку болести испитан је код 113 болесника, а дијагностикован је код два болесника (1,7%). У овој групи болесника *HBsAg* је поново одређен у току или после хемиотерапије код 58 болесника (51%), а код 17 (29%) је потврђен. У групи од 123 болесника који нису испитани на почетку болести *HBsAg* је одређен у току или после хемиотерапије код 66 болесника (51%). Налаз *HBsAg* је био позитиван код 36 болесника (55%). Није било статистички значајне разлике у оболевању ове две групе испитаника ($\chi^2=3,27$; $p>0,05$). *HBsAg* је утврђен код 53 болесника (22% од укупног броја болесника и 43% од испитаних болесника). Иктерични облик болести је забележен код девет болесника, а код једног болесника се јавио фулминантни хепатитис са леталним исходом. Неопходно је дуго-трајно надгледање и лечење ових болесника будући да је дугорочна прогноза неизвесна.

Кључне речи: хепатитис В; малигнитет; деца

УВОД

Преживљавање деце с канцером се повећало у последњим деценијама 20. века захваљујући бројним чиниоцима, међу којима се издваја интензификација цитостатске терапије. Примену мијелосупресивних цитостатских протокола прати примена већег броја трансфузија крвних производа, које носе ризик од оболевања од преносивих болести, као што су инфекција вирусом хепатитиса В (*HBV*), вирусом хепатитиса С (*HCV*) и *HIV* [1, 2]. Ризик од оболевања зависи, пре свега, од учесталости ових инфекција међу даваоцима крви, као и од сензитивности метода за одређивање ових вируса у крвним производима [1-4]. Лоша епидемиолошка ситуација погодује настанку ове инфекције у болничким условима, с обзиром на то да се инфекција може пренети и руковањем нестерилним иглама и другим медицинским материјалом, као и пљувачком [6].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди учесталост инфекције вирусом хепатитиса В код деце оболеле од малигнух болести, да се испитају клиничке манифестације и ток инфекције овим вирусом код испитаника и анализиран утицај инфекције на спровођење цитостатске терапије.

МЕТОД РАДА

У студију су укључени болесници лечени од малигнитета на хематолошком одељењу Универзитет-

ске дечје клинике у Београду у периоду од 1. јануара 1997. до 31. децембра 2003. године. *HBsAg* је одређиван код свих болесника код којих је у току лечења дошло до повећања трансаминаза (*ALT*) на вредности два пута веће од нормалних, као и код болесника код којих је дошло до иктеруса. *HBsAg* и *HBеAg* су одређивани у београдским лабораторијама; највећи број болесника је испитан у вирусолошкој лабораторији Института за инфективне болести Клиничког центра Србије у Београду, потом у приватним лабораторијама, а код мањег броја болесника *HBsAg* је одређиван у регионалним лабораторијама Србије и Црне Горе. Од јануара 2001. године *HBsAg* је одређиван код све деце, рутински, на почетку болести, а пре почетка хемиотерапије, као и по завршетку хемиотерапије. У статистичкој обради података коришћен је χ^2 -тест.

РЕЗУЛТАТИ

У току седмогодишњег периода лечено је 244 деце – 137 дечака (56%) и 107 девојчица (44%) – узраста од три месеца до 18 година (просечно 7,17 година; медијана седам година). Од леукемије или лимфома боловало је 161 дете (112 деце од акутне леукемије, 31 дете од Хочкиновог лимфома и 18 деце од нехочкинског лимфома), а од солидних тумора 83 деце (18 деце од Вилмсовог тумора, 26 од неуробластома, а 39 од осталих тумора) (Табела 1).

HBsAg је на почетку болести испитан код 115 болесника. Налаз *HBsAg* је код два болесника (1,7%) био позитиван. У овој групи болесника *HBsAg* је поново одређен у току или после хемиотерапије код 58 болесника (51%) и код 17 (29%) је утврђен (Табела 2). У

ТАБЕЛА 1. Дијагнозе код болесника.
TABLE 1. Patient diagnoses.

Дијагноза Diagnosis	Број болесника (%) Number of patients (%)
Акутна лимфобластна леукемија Acute lymphoblastic leukaemia	93 (38.1)
Акутна мијелоидна леукемија Acute myeloid leukaemia	19 (7.8)
Хочкинова болест Hodgkin's disease	31 (12.7)
Нехочкински лимфом Non-Hodgkin's lymphoma	18 (7.3)
Неуробластом Neuroblastoma	26 (10.6)
Вилмсов тумор Wilms' tumour	18 (7.3)
Друге дијагнозе Other diagnoses	39 (16.0)
Укупно Total	244 (100)

групи од 129 болесника који нису испитани на почетку болести *HBsAg* је одређен у току или после хемиотерапије код 66 болесника (51%). Налаз *HBsAg* је био позитиван код 36 болесника (55%) (Табела 2). Статистичком обрадом није утврђена статистички значајна разлика учесталости *HBV* инфекције код болесника код којих је на почетку одређен *HBsAg* у односу на болеснике код којих *HBsAg* није одређен на почетку болести ($\chi^2=3,27$; $p>0,05$). *HBsAg* је, дакле, утврђен код 53 болесника, што чини 22% укупног броја болесника и 43% испитаних болесника. Од 92 испитана болесника с акутним леукемијама и лимфомима налаз *HBsAg* је био позитиван код 37 (40%), а од 32 испитана болесника са солидним туморима налаз *HBsAg*

је био позитиван код 16 болесника (50%). Није испитано 118 болесника, од чега је 37 болесника умрло, а 15 деце је изузето из процеса надгледања. Није утврђена статистички значајна разлика у оболевању од *HBV* инфекције код болесника с акутним леукемијама и лимфомима у односу на болеснике са солидним туморима ($\chi^2=0,37$; $p>0,05$).

Иктерични облик инфекције вирусом хепатитиса *B* дијагностикован је код девет болесника (17%); четири болесника су оболела од акутне леукемије, три од Вилмсовог тумора, један болесник од Хочкинове болести, а један од гонадобластома (Табела 3). Од четворо деце с акутном леукемијом и иктеричним обликом инфекције вирусом хепатитиса *B* код два детета су били неопходни интравенска супортивна терапија и одлагање хемиотерапије у трајању од 20 дана и 21 дан. Код оба детета нивои трансаминаза су били више од 20 пута веће у односу на нормалне вредности; највеће вредности билирубина код оба детета биле су $280 \mu\text{mol/l}$, а лабораторијски је забележено снижење укупних протеина и продужено ПТ и ПТТ време код оба болесника. Анти-*HBcIgM* је испитан код једне болеснице и налаз је био позитиван. Налаз *HBsAg* је био позитиван код оба детета. Код једног болесника обустављена је примена метотрексата у фази одржавања за акутну лимфобластну леукемију због перзистентно повећаних вредности трансаминаза. Код једног детета с акутном леукемијом и иктеричним обликом вирусног хепатитиса *B* клиничка слика је била блага. Најзад, код четвртог болесника из ове групе, иако се болест јавила по завршетку хемиотерапије, дошло је до попуштања синтетске функције јетре. После шест месеци од настанка иктеруса урађена је биопсија јетре и дијагностикована цироза.

ТАБЕЛА 2. Број болесника код којих је у току и по завршетку хемиотерапије утврђен позитиван налаз *HBsAg*.
TABLE 2. *HBsAg*-positive patients during and after chemotherapy.

Група испитаника Group of patients	Број болесника Number of patients	Болесници испитани на <i>HBsAg</i> (%) <i>HBsAg</i> -tested patients (%)	<i>HBsAg</i> + (%)
A	113	58 (51)	17 (29)
B	129	66 (51)	36 (55)
Укупно Total	244	125 (51)	53 (43)

A – група болесника код којих је *HBsAg* испитан на почетку болести; B – група болесника код којих *HBsAg* није испитан на почетку болести
A – group of children in whom *HBsAg* was tested at the beginning of illness; B – group of children in whom *HBsAg* was not tested at the beginning of illness

ТАБЕЛА 3. Болесници с иктеричним обликом хепатитиса *B*.
TABLE 3. Patients with icteric form of hepatitis B.

Период Period	Број болесника Number of patients	Дијагноза (број болесника) Diagnosis (number of patients)
У току хемиотерапије During chemotherapy	3	Акутна лимфобластна леукемија (2) Acute lymphoblastic leukaemia (2) Вилмсов тумор (1) Wilms' tumour (1)
По завршетку хемиотерапије After completing chemotherapy	6	Акутна леукемија (2) Acute leukaemia (2) Хочкинова болест (1) Hodgkin's disease (1) Вилмсов тумор (2) Wilms' tumour (2) Гонадобластом (1) Gonadoblastoma (1)

Код једног детета оболелог од Вилмсовог тумора испољиле су се клинички и лабораторијски знаци хепатитиса без знакова попуштања синтетске функције јетре, са повећањем трансаминаза (*ALT* и *AST*) до 20 пута у односу на нормалне вредности. Хемиотерапија је одложена за десет дана. Болест се код једног детета с Вилмсовим тумором јавила пет месеци по завршетку терапије, манифестовала се као акутни фулминантни облик болести и завршила летално. Код трећег болесника с Вилмсовим тумором иктерични облик болести, који се јавио два месеца по завршетку хемиотерапије, имао је благ клинички ток. Код детета оболелог од Хочкинове болести и болесника са гонадобластомом јавио се благ иктерични облик болести такође током шест месеци од завршетка хемиотерапије (Табела 3).

Код остала 44 болесника код којих се није испољио иктерус забележено је повећање нивоа трансаминаза од два до 20 пута у односу на нормалне вредности, и то је била једина манифестација болести. Од ових болесника 28 је примало хемиотерапију, а 16 је завршило с хемиотерапијом. Није било потребе за одлагањем хемиотерапије у овој групи болесника. Анализом медицинске документације утврђено је да су сви болесници код којих је налаз *HBsAg* био позитиван бар једном примили трансфузију неког крвног производа. Деца код које налаз *HBsAg* није био позитиван такође су бар једном примила трансфузију неког крвног производа.

ДИСКУСИЈА

Инфекција вирусом хепатитиса *B* код деце оболеле од малигних болести је тешка компликација која може компромитовати онколошко лечење. Удаљена прогноза ових болесника је такође тешка и са значајним психосоцијалним импликацијама с обзиром на могућу појаву тешке, хроничне и потенцијално леталне болести [6]. Учесталост инфекције вирусом хепатитиса *B* код деце оболеле од малигних болести је различита, зависи од распрострањености ове инфекције у општој популацији, начина тестирања донора, епидемиолошке ситуације у болницама, вакцинације, а износи 10-20% у развијеним земљама, односно 80% у земљама где је висока инциденција *HBV* инфекције у општој популацији, као што су Египат и Саудијска Арабија [1-10]. У нашој земљи не постоје подаци о учесталости ове инфекције код деце са малигнитетом. Наша студија не утврђује сасвим прецизно учесталост *HBV* инфекције будући да нису сва деца испитана на овај вирус на почетку болести и по завршетку лечења. С обзиром на то да се нивои трансаминаза редовно контролишу и да се *HBsAg* рутински одређује на почетку болести, а пре започињања хемиотерапије, почев од јануара 2001. године, верујемо да смо код већине деце могли да откријемо ову инфекцију. Присуство *HBsAg* код два детета (1,7%) пре почетка хемиотерапије одражава учесталост хроничног клицоноштва у општој популацији, која је у нашој земљи 2-6% [11]. Једно од ово двоје деце је претходно болнички лечено и примало је производе крви. Испитивање *HBsAg* код деце са малигнитетом у

току и по завршетку хемиотерапије показује врло велику учесталост (43%). Када је реч о Европи, учесталост *HBV* код деце са канцером је 27% у Напуљу, 30% у Пољској, док је у земљама као што су Никарагва и Египат инциденција оболевања 10%, односно 24% [1-6]. Кебуди (*Kebudi*) и сарадници [1] су у својој студији спроведеној у периоду 1994-1995. године утврдили учесталост позитивног налаза *HBsAg* од 10% и позитивног налаза у серуму на *HBV* од 20% (*HBsAg+*, односно анти-*HBs*, анти-*HBc*), мада ови турски аутори наводе значајно већу учесталост у претходном периоду (1986-1989): од 40% за *HBsAg* и серопозитивност на *HBV* до 50%. Ову разлику објашњавају, пре свега, применом *ELISA* теста за откривање *HBsAg* носилаца међу даваоцима крви. Група италијанских аутора [6] је такође утврдила значајно смањење учесталости *HBV* инфекције крајем деведесетих година 20. века, а као главни разлог за то навели су систематске вакцинације целокупног становништва, пре свега новорођенчади. Како је у нашој студији одређиван само *HBsAg*, нису могла да буду забележена деца оболела од *HBV* код које је дошло до сероконверзије. У питању је вероватно мали број болесника, с обзиром на то да хемиотерапија доводи најчешће до значајног пада имунитета, те највећи број болесника остаје хроничан носилац *HBsAg*.

Како деца с леукемијом примају интензивнију хемиотерапију са већим бројем трансфузија крвних производа него деца оболела од солидних тумора, неки аутори закључују да деца с акутном леукемијом чешће оболевају од *HBV* [1-6]. У нашој студији 40% испитане деце с акутним леукемијама и лимфомима оболело је од *HBV* у односу на 50% испитане деце оболеле од солидних тумора, мада није утврђена статистички значајна разлика између ове две групе болесника. То упућује на размишљање да трансфузија крвних производа и деривата није једини пут преношења крви у посматраној популацији и да други путеви преношења имају значајну улогу у оболевању од инфекције изазване вирусом хепатитиса *B*.

Већина аутора описује благ клинички ток *HBV* инфекције код деце с малигним обољењима [6-8]. У нашој студији код једног болесника се развио акутни фулминантни хепатитис са смртним исходом. Смртни исходи су описани у студијама других аутора. Севинир (*Sevinir*) и сарадници [3] описују болесника са фулминантним хепатитисом од 23 деце са позитивним налазом *HBsAg*. Резултати других аутора су слични [7].

Иктерични облик хепатитиса код наших болесника је чешће запажен код деце која су завршила с хемиотерапијом. Познато је да *HBV* инфекција у току хемиотерапије обично не доводи до уништавања ћелија јетре, већ у току хемиотерапије настаје вирусна репликација због имунотолеранције [1]. Завршетак хемиотерапије може довести до опасности од поновне активације хроничне инфекције код носилаца *HBsAg* с тешким, па и фаталним компликацијама [6, 7]. Према већини протокола, значајно повећање нивоа трансаминаза (више од 20 пута од нормалних вредности) захтева или одлагање хемиотерапије, или потпуну обуставу примене хепатотоксичног лека. Само код једног болесника од 53 терапија

је прекинута. Наиме, код једне болеснице с акутном лимфобластном леукемијом у фази одржавања обу-стављена је примена метотрексата. Код осталих бо-лесника са *HBV* инфекцијом није било потребе за ко-рекцијом дозе хепатотоксичних лекова, нити њихо-вим укидањем. Повећање нивоа трансминаза најче-шће није типична одлика хроничне *HBV* инфекције код деце, за разлику од *HCV* инфекције [4, 6, 7]. Пове-ћање је најчешће пролазно, мада не треба искључити ни могућност поновне активације инфекције [7].

Досад су најпотпуније податке о удаљеној прогно-зи ових болесника дали Утили (*Utili*) и сарадници 1999. године. Они су надгледали 89 деце с вирусним хепатитисом који су заражени у току хемиотерапи-је, и то од осам до 20 година, с просечним временом надгледања од 13 година. Од 46 болесника код којих је налаз *HBsAg* и *HBeAg* био позитиван, код 13 испи-таника (28%) се спонтано изгубио *HBeAg* и напра-вио сероконверзију у *HBeAt*, у просеку шест година по завршетку хемиотерапије (3-9 година). Од прео-стала 33 болесника код 22 је забележено стално по-већање *ALT* и код њих је урађена биопсија јетре. Вр-ло мале промене су утврђене код 15 болесника, код шест је дијагностикован благ хронични хепатитис, а код једног детета су се јавили знаци тешког хронич-ног хепатитиса. Сличне резултате су 2002. године приказали и пољски аутори [8]. Узевши у обзир чи-њеницу да је број болесника са спонтаним клирен-сом *HBeAg* мали, за ове болеснике се препоручује не-ки од модалитета лечења интерфероном, односно ла-мивудином [12].

ЗАКЉУЧАК

Деца оболела од малигних обољења често оболева-ју од инфекције изазване вирусом хепатитиса *B*. Ре-зултати наше студије показују да је инциденција обо-левања од ове инфекције код деце са малигнитетом 43%. Неопходно је дуготрајно надгледање и лечење ових болесника, с обзиром на то да је дугорочна прог-ноза неизвесна. Овом студијом се не откривају начин и пут преношења инфекције, већ системске мере: пре

свега, вакцинација целокупног становништва (не са-мо новорођенчади), епидемиолошка истраживања, те рационална примена производа и деривата крви, који у значајној мери могу смањити учесталост ове инфекције код деце с малигним болестима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kebudi R, Ayan I, Ilmaz G, Akici F, Gorgun O, Badur S. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus infection in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med Ped Oncol* 2001; 34:102-5.
2. Allain JP, Candotti D, Soldan K, et al. The risk of hepatitis B virus infection by transfusion in Kumasi, Ghana. *Blood* 2003; 101: 2419-24.
3. Sevinir B, Meral A, Gunay U, Ozkan T, Ozuysal S, Sinirtas M. Increased risk of chronic hepatitis in children with cancer. *Med Ped Oncol* 2003; 40:104-10.
4. Visona K, Baez F, Taylor L, et al. Impact of hepatitis B and hepatitis C virus infection in a hematology-oncology unit at a children's hospital in Nicaragua, 1997 to 1999. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(3):622-6.
5. Styczynski J, Wysocki M, Kolatn S, Kurylak A. Epidemiologic aspects and preventive strategy of hepatitis B and viral infections in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(11):1042-9.
6. Utili R, Yampino R, Bellopede P, et al. Dual or single hepatitis B and C virus infections in childhood cancer survivors: Long term Follow-up and effect of interferon treatment. *Blood* 1999; 94:4046-52.
7. Meir H, Balawi I, Nayel H, El Karakasy H, El Haddad A. Hepatic dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: Relation to hepatitis infection. *Med Ped Oncol* 2001; 36:469-73.
8. Koltan S, Wysocki M, Koltan A, et al. Course of viral hepatitis B and combined B and C hepatitis in children treated for neoplastic disease. *Med Sci Monit* 2002; 8(4):CR274-9.
9. Meral A, Sevinir B, Gunay U, et al. Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in children with cancer. *Med Ped Oncol* 2000; 35:47-51.
10. El-Sayed M, Shanab G, Karim AM, et al. Lamivudine facilitates optimal chemotherapy in hepatitis B virus-infected children with hematological malignancies: A preliminary report. *Ped Hem Oncol* 2004; 21:145-56.
11. Renko Zabos A, Lendjel T. Učestalost prisustva površinskog anti-gena virusa hepatitisa B kod dobrovoljnih davalaca krvi u službi za transfuziju krvi. *Bilten za hematol i transf* 1992; 20(2-3):112-5.
12. Lackner H, Moser A, Benesh M, et al. Serological and molecular response on combined antiviral treatment in children with chronic hepatitis B after pediatric malignancy. *J Clin Virol* 2002; 2(3): S73-9.

FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF HEPATITIS B INFECTION IN CHILDREN WITH MALIGNANT DISEASES

Nada JOVANOVIĆ, Dragana JANIĆ, Lidija DOKMANOVIĆ, Dejan ŠKORIĆ, Jelena LAZIĆ
University Children's Hospital, Belgrade

INTRODUCTION Hepatitis B, a complication of blood transfusion or other means of transmission, occurs with variable frequency in children with malignant diseases.

OBJECTIVE The objective of this study was to determine the frequency of hepatitis B virus infection in children with malignant diseases, to investigate the clinical course of the illness, and to analyse the influence of hepatitis on cytotoxic treatment.

METHOD The study included children diagnosed and treated for malignant diseases at the University Children's Hospital in Belgrade from 1997 to 2003. HBs Ag was analysed in all patients who had elevated transaminases of twice normal value, in children who had icterus, and in one group of patients treated routinely after 2001 before, during, and after therapy.

RESULTS A total of 137 male and 107 female children who had malignancies were treated. From 113 children who were evaluated for the presence of HBs Ag at the beginning of treatment, 2 (1.7%) were HBsAg+. In this group of patients HBsAg was tested in 58 (51%) children during and after chemotherapy, and HBsAg was discovered in 17 (29%) of them. Of 123 children, in whom

HBsAg was not tested at the beginning of their illness, 36 (55%) out of 66 (51%) tested patients were HBsAg+. No statistical difference between those two groups of patients was ascertained ($\chi^2=3.27$, $p>0.05$). In summary, the presence of HBsAg was discovered in 53 patients, 22% out of 244 patients and 43% of tested patients. Nine patients had the icteric form of illness, with one case proving fatal due to fulminating hepatitis.

CONCLUSION Taking into consideration the uncertain long-term prognoses of these patients, follow-up and treatment is essential.

Key words: hepatitis B; paediatric oncology; cancer

Nada JOVANOVIĆ
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Tel: 011 20 60 693; 20 60 694
E-mail: nada.jovanovic@udk.bg.ac.yu