



**Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina**

**Reactivação do Vírus da hepatite B em doente com
Doença de Crohn sob terapêutica com Infliximab**

Caso clínico

Inês Filipa Casação Estalagem

TRABALHO FINAL DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Orientadora: Dr.^a Paula Moura dos Santos

Clínica Universitária de Gastrenterologia

2015-2016

Índice

ABREVIATURAS	3
RESUMO	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
CASO CLÍNICO	9
DISCUSSÃO	14
HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS.....	14
PRIMEIROS CASOS DE REACTIVAÇÃO	15
REACTIVAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B - DEFINIÇÃO.....	16
CLASSIFICAÇÃO DA REACTIVAÇÃO QUANTO À GRAVIDADE.....	16
PAPEL DO TNF- α NA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B.....	17
FASES DA REACTIVAÇÃO.....	18
MECANISMOS DA REACTIVAÇÃO.....	18
RISCO DE REACTIVAÇÃO.....	19
RECOMENDAÇÕES PARA A PROFILAXIA DA REACTIVAÇÃO.....	20
MENSAGENS FINAIS.....	22
AGRADECIMENTOS	23
BIBLIOGRAFIA	24
ANEXO 1 – ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE REACTIVAÇÃO DO VHB CONSOANTE OS FÁRMACOS UTILIZADOS⁹	26
ANEXO 2 – ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE REACTIVAÇÃO DO VHB CONSOANTE OS FÁRMACOS UTILIZADOS⁷	27

ABREVIATURAS

ADN-VHB: ácido desoxirribonucleico do Vírus da Hepatite B

AgHBe: antigénio HBe

AgHBs: antigénio HBs

ALT: alanina aminotransferase

AMA: anticorpo anti-mitocôndria

ANA: anticorpos anti-nucleares

ASMA: anticorpo anti-músculo liso

AST: aspartato aminotransferase

Anti-HBc IgM: anticorpo anti-HBc IgM

Anti-HBs: anticorpo Anti-HBs

Anti-MPO: anticorpo anti-citoplasma do neutrófilo (MPO)

Anti-VCA: anticorpo anti “viral-capsid antigen”

c-ANCA: anticorpo anti-citoplasma do neutrófilo (PR3)

CD8: grupo de diferenciação 8

CHLN-HSM: Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

DII: doença inflamatória intestinal

EASL: European Association for the Study of the Liver

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

FA: fosfatase alcalina

GGT: gamaglutamiltransferase

HLA: antigénio leucocitário humano

HBe: antigénio HBe

HBV: hepatitis B virus

IFN- γ : interferão gama

IgA: imunoglobulina A

IgG: imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

INR: international normalized ratio

ml: mililitros

PCR: proteína c reactiva

TNF- α : factor de necrose tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor)

UI: unidade internacional

VHB: vírus da Hepatite B

RESUMO

A reactivação do VHB tem sido descrita em doentes sob terapêutica imunossupressora ou quimioterapia. Uma doente do sexo feminino, 48 anos, com doença de Crohn e com história prévia de hepatite aguda por VHB, a realizar terapêutica imunossupressora com Azatioprina e Infliximab surge com um quadro de icterícia. Foram realizadas serologias que demonstraram “reverse seroconversion”, i.e., reaparecimento do AgHBs, com elevação das transaminases e carga viral do VHB de 122000000 UI/ml. Previamente à introdução do Infliximab, a doente fez o anti-TNF Adalimumab e enquanto fazia este fármaco assistiu-se ao desaparecimento do anticorpo anti-HBs e ao surgimento de carga viral detectável.

Este caso reflecte a importância da monitorização de doentes com história prévia de infecção pelo VHB a fazerem terapêutica com anti-TNF, em que o diagnóstico precoce de perda de imunidade para o VHB deve levar à adopção de medidas terapêuticas (anti-virais) que evitem episódios de hepatite aguda, que podem em alguns casos ser graves.

Palavras-chave: reactivação, hepatite B, infliximab, doença de Crohn

ABSTRACT

HBV reactivation has been described in patients under immunosuppression or during chemotherapy. This is the case of a 48 year old female, with Crohn's disease and history of acute hepatitis B. While taking Azathioprine and Infliximab she appeared with jaundice. She showed reverse seroconversion, with conversion to HBsAg-positive status, elevation of ALT and AST and an HBV DNA level of 122000000 IU/ml. Before starting therapy with Infliximab, the patient was already taking Adalimumab, another anti-TNF. While she was taking Adalimumab, she turned anti-HBs negative and her serum HBV DNA became detectable.

This case reinforces the role of HBV screening in patients under anti-TNF therapies with previous history of HBV infection, since in such cases the early diagnosis of HBV reactivation should prompt therapeutic measures (antiviral therapy) to prevent episodes of acute hepatitis, that can have a poor outcome in some patients.

Keywords: reactivation, hepatitis B, infliximab, Crohn's disease

INTRODUÇÃO

A Hepatite B é uma patologia que afecta milhões de pessoas no mundo. Segundo as estimativas mais recentes, existem 240 milhões de portadores do vírus da Hepatite B (VHB) no mundo¹, entre os quais aproximadamente 620000 morrem anualmente por hepatite aguda ou doenças que dela advêm². Em Portugal, estima-se que aproximadamente 1 % da população seja AgHBs positiva³. A baixa prevalência em Portugal traduz a introdução da vacina contra o VHB no Plano Nacional de Vacinação, desde 1995⁴.

O VHB é transmitido essencialmente por contacto com sangue contaminado ou outros fluidos corporais, por via percutânea ou mucosas. Clinicamente o vírus pode manifestar-se através de infecção aguda, crónica, cirrose ou por carcinoma hepato-celular. A probabilidade de evoluir para uma infecção crónica está relacionada inversamente com a idade, ou seja, quanto mais jovem for o indivíduo, maior é a probabilidade de progredir para uma infecção crónica. Na infecção perinatal, 80 a 90 % das crianças desenvolve infecção crónica. Este risco diminui à medida que a idade aumenta, verificando-se uma incidência de 30% em crianças dos 1 aos 6 anos e de menos de 5% em adultos^{5,6}. A infecção pelo VHB é diagnosticada pela presença de antígeno HBs (AgHBs) no sangue e na maioria das doentes também pela detecção de ADN-VHB, sendo possível detectar níveis tão baixos quanto 10 UI/ml. Todos os pacientes desenvolvem o anticorpo anti-HBc (anti-HBc), que persiste mesmo após o desaparecimento do AgHBs. Já o anticorpo anti-HBs (anti-HBs) representa imunidade ao VHB, podendo estar presente quer em indivíduos vacinados quer em indivíduos com infecção prévia⁷.

Tabela 1. Interpretação dos resultados das serologias do VHB⁸

AgHBs	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	Anti-HBs	Interpretação
-	-	-	-	Susceptível
-	+	-	+	Imune após infecção
-	-	-	+	Imune após vacina do VHB
+	+	+	-	Infecção aguda
+	+	-	-	Infecção crónica
				Interpretação incerta, com 4 possibilidades:
				I. Infecção resolvida (mais comum)
				II. Anti-HBc falsamente positivo, logo indivíduo susceptível
				III. Infecção crónica de “baixo nível”
				IV. Infecção aguda em resolução
-	+	-	-	

A reactivação define-se pelo aumento abrupto da replicação do VHB, acompanhada normalmente por elevação das aminotransferases. Esta pode ocorrer tanto em indivíduos com AgHBs no sangue como em indivíduos anti-HBc positivo e AgHBs negativo, sendo que nestes últimos se designa de “reverse seroconversion”⁹. Como referido na tabela 1, os doentes AgHBs negativo e Anti-HBc positivo podem ter infecção resolvida, contudo, alguns destes doentes podem ainda apresentar ADN VHB no fígado, sendo assim considerados portadores ocultos¹⁰.

A primeira vez que se constatou a ocorrência de reactivação do VHB foi há 50 anos atrás, em doentes submetidos a quimioterapia e transplante^{11,12}. Actualmente, o espectro de contextos clínicos nos quais pode ocorrer este fenómeno é muito mais abrangente, devido à introdução de fármacos imunomoduladores, de que são exemplo os anti-TNF¹³.

No campo das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), os anti-TNF constituem armas terapêuticas fundamentais na doença moderada a grave. Por este motivo, torna-se importante discutir nestes doentes, a questão da reactivação da hepatite B após indução de um estado de imunossupressão com esta classe de fármacos.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 48 anos de idade, caucasiana, residente em Lisboa, florista.

Há 11 anos (Março de 2004), durante a investigação de quadro de diarreia crónica, é submetida a fibroscopia que apresentava úlceras aftóides e cuja histologia (“processo inflamatório crónico, granulomatoso, activo”) foi compatível com doença de Crohn. A avaliação por colonoscopia mostrou doença de Crohn ileo-cólica e que exibia um comportamento inflamatório (Classificação de Montreal: A2, L3, B1)¹⁴. Por este motivo iniciou Messalazina (2 g/dia), permanecendo com a toma deste fármaco em remissão clínica.

Em Setembro de 2006, apresenta quadro caracterizado por icterícia progressiva, prurido, colúria, hipocolia, desconforto abdominal nos quadrantes abdominais superiores e contexto epidemiológico positivo (relações sexuais sem uso de método de barreira com parceiro que refere história prévia de hepatite aguda), pelo que é internada no Serviço de Gastrenterologia do Hospital de Santa Maria. Analiticamente, apresentava elevação da aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina, fosfatase alcalina (FA) e apenas um discreto aumento da gamaglutamiltransferase (GGT).

Tabela 2. Avaliação analítica no episódio agudo de Hepatite B			
Parâmetro	Resultado	Unidade	Valor Referência
AST	1097	UI/L	15-37
ALT	636	UI/L	12-78
LDH	797	UI/L	84-246
Bilirrubina total	17,4	mg/dl	0,2-1,00
FA	317	UI/L	46-116
Gama-GT	82	UI/L	5-55

Foram realizadas serologias, cujo resultado é apresentado na tabela abaixo.

Tabela 3. Serologias do VHB no episódio agudo de Hepatite B	
AgHBs	+
AgHBc	+
anti-HBc IgM	+

Com estes dados, é feito o diagnóstico de hepatite aguda B.

A doente teve alta, mantendo o mesmo perfil serológico. Após a alta passa a ser seguida em consulta de Hepatologia e de DII do CHLN-HSM.

Em Abril de 2007 o seu perfil serológico era o seguinte:

Tabela 4. Serologias do VHB - Abril 2007	
AgHBs	-
AgHBe	-
Anti-HBs	-
Anti-HBc	+
Anti-HBe	+

Por manutenção da ausência do anti-HBs, foi tomada a decisão de instituir terapêutica antiviral com Lamivudina (1cp/dia).

Em Dezembro de 2007 é suspensa a terapêutica com Lamivudina. A doente apresentava o mesmo perfil serológico e ADN-VHB indetectável.

Tabela 5. Serologias do VHB - Dezembro 2007	
AgHBs	-
Anti-HBs	-
Anti-HBc	+
ADN-VHB	Indetectável

A partir daqui, para controlo da doença de Crohn, faz terapêutica com Messalazina (2,4 g/dia) e Azatioprina 125 mg/dia, com ajustes frequentes da terapêutica em consulta.

Por manter os mesmos resultados serológicos e carga viral do VHB indetectável, apesar da ausência do anti-HBs, considera-se a sua infecção resolvida.

Em Maio de 2010 ocorre seroconversão, passando a doente a apresentar o anti-HBs.

Tabela 6. Serologias do VHB - Maio 2010	
AgHBs	-
Anti-HBs	+
Anti-HBc	+

Por manter actividade clínica e endoscópica sob terapêutica com Azatioprina, em Novembro de 2010 foi-lhe prescrita terapêutica biológica com Adalimumab (anticorpo anti-TNF- α). Apesar da escalada de terapêutica, a doente não apresentou resposta ao tratamento pelo que a administração de Adalimumab passou de quinzenal a semanal. Manteve-se a administração da Azatioprina.

Em 2012, a doente teve dois internamentos por agravamento clínico. No seguimento destes eventos, em Outubro do mesmo ano é feito o switch para Infliximab. Mesmo sob terapêutica com dois imunossupressores (Infliximab e Azatioprina), a resposta à alteração do esquema terapêutico foi apenas parcial. As últimas serologias disponíveis antes da realização do switch tinham sido realizadas em Julho de 2012 e eram as seguintes:

AgHBs	-
Anti-HBs	-
AgHBe	-
Anti-HBe	-
Anti-HBc	+
Anti-HBc IgM	-
ADN-VHB	Detectável (< 20 UI/ml)

Como se verifica, o anti-HBs passou a ser negativo e o ADN-VHB detectável.

Em Setembro de 2013 a doente recorre às urgências do HSM com tosse e febre (39°C). Sem outras queixas ou achados no exame objectivo, foi colocada a hipótese diagnóstica de pneumonia, pelo que se instituiu terapêutica empírica com Azitromicina.

Passadas 4 semanas, em Outubro de 2013, a doente recorre ao Centro Ambulatório de Gastrenterologia por icterícia. Para esclarecimento do quadro, foi feita avaliação analítica, com os seguintes resultados:

Tabela 8. Avaliação analítica - Outubro de 2013			
Parâmetro	Resultado	Unidade	Valor Referência
AST	137	UI/L	15-37
ALT	240	UI/L	12-78
Gama-GT	79	UI/L	5-55
Bilirrubina	Total	1,26	mg/dl
	Directa	0,2	mg/dl
FA	108	UI/L	46-116
PCR	1,28	mg/dl	<0,3
Hemoglobina	13,5	g/dl	12 – 15,3
Leucócitos	4,76	x10 ⁹ /L	4,0 – 11,0
Neutrófilos	62,3	%	1,9 – 75
Plaquetas	316	x10 ⁹ /L	150 – 450
INR	0,98		0,8 – 1,2
Albumina	3,6	g/dl	3,7 – 5,8
Creatinina	0,65	mg/dl	0,5 – 1,1
Ureia	27	mg/dl	10 – 50

Por alteração das provas hepáticas e para esclarecimento do quadro, foram realizadas serologias e despiste de fenómenos de auto-imunidade. Abaixo apresentam-se os resultados:

Tabela 9. Exames serológicos	
AgHBs/AgHBe	+
Anti-HBs	-
ADN-VHB	122000000 UI/ml
Anti-VHA IgM/IgG	-/+
Anti-VHC	-
Chlamydia pneumoniae IgG/IgA	+
Vírus Herpes simplex tipo 1 IgM/IgG	-/+
Coxiella burnetii IgM/IgG	-
Legionella IgM/IgG	-
Mycoplasma pneumoniae IgM/IgG	-/+
Vírus Epsein-Barr (anti-VCA) IgM/IgG	-/+
Citomegalovírus IgM/IgG	-/+
ANA/AMA/ASMA/c-ANCA/anti-MPO	-

Com base nos dados apresentados, concluiu-se que a doente sofreu reactivação do VHB, com reaparecimento do antígeno HBs e aproximadamente 122000000 UI/ml de ADN-VHB.

Por este motivo, a terapêutica imunossupressora (Azatioprina e Infliximab) foi suspensa e iniciada a toma de Entecavir (inibidor da transcriptase reversa).

Em Junho de 2014, após toma continuada de Entecavir, a doente fez seroconversão do VHB (provas hepáticas normais, antígeno HBs negativo, anti-HBc e anti-HBe positivos e ADN VHB negativo), pelo que foi reconsiderada a reintrodução da terapêutica imunossupressora. Assim, foi reavaliada através de colonoscopia a necessidade de reiniciar imunossupressão e por manter também doença activa do ponto de vista clínico, a doente reiniciou a imunossupressão, com a toma de Azatioprina 125 mg/dia. A terapêutica com Entecavir foi continuada.

DISCUSSÃO

Hipóteses diagnósticas

Após um episódio de pneumonia, para o qual foi medicada com Azitromicina, a doente deste caso clínico surge 4 semanas depois com icterícia. Como hipóteses diagnósticas, perante este quadro temos por um lado a reactivação da hepatite B e por outro lado hepatotoxicidade. Para além da antibioterapia com Azitromicina, esta doente estava sob terapêutica imunossupressora com Infliximab e Azatioprina. Todos estes fármacos podem explicar o quadro descrito e é imperativo incluí-los nas hipóteses diagnósticas deste episódio. Contudo, equacionar um caso de hepatotoxicidade associado à Azatioprina nesta doente é pouco provável, visto que a doente já fazia este fármaco desde 2007.

A Azitromicina pertence à classe antibiótica dos macrólidos, é derivada da eritromicina. A eritromicina foi o primeiro macrólido descrito a provocar hepatite colestática. Os novos macrólidos têm menor risco de hepatotoxicidade, contudo, a Azitromicina, Claritromicina e Roxitromicina são uma excepção, pois associam-se a lesão hepática. A lesão hepática induzida por fármacos é usualmente idiossincrática, sem relação com a dose e com diferentes tipos de latência. No caso particular da Azitromicina, esta é metabolizada no fígado, atingindo neste órgão concentrações 25 a 200 vezes superiores que em circulação. Pensa-se que a lesão hepática induzida por esta se deva a reacções de hipersensibilidade, com alterações imunológicas que culminam em colestase ductal¹⁵. Os sintomas que dominam o quadro de hepatotoxicidade provocada pela Azitromicina são fadiga, náuseas, dor abdominal, prurido e icterícia, que surgem normalmente até 3 semanas depois da toma¹⁶. Sabe-se também que a hepatotoxicidade associada à Azitromicina surge mais frequentemente em indivíduos com doença hepática crónica¹⁷.

O Infliximab pertence à classe dos anti-TNF- α . Esta classe de fármacos pode considerar-se recente, visto apenas ter sido aprovada para comercialização em 1998. Assim, está ainda sobre escrutínio a nível de farmacovigilância. Apenas após a sua introdução no mercado se associaram a estes fármacos fenómenos de hepatotoxicidade, sendo que estes não eram contemplados nos efeitos adversos inicialmente descritos¹⁸. Dos estudos que têm sido publicados sobre esta temática, verifica-se que o fármaco desta classe que mais se associa a lesão hepática é o Infliximab¹⁹. Apesar destes fármacos se poderem associar quer a lesão colestática quer a lesão hepatocelular, o padrão de lesão que mais se observa é o segundo tipo, associado a autoimunidade. Esta autoimunidade pode ser confirmada quer por serologias com títulos elevados de anticorpos antinucleares e anticorpos anti-

músculo liso, quer por biópsia hepática com abundância de células plasmáticas e pseudo-rosetas de hepatócitos. O tempo de latência para a ocorrência de lesão hepática após início de terapêutica com agentes anti-TNF- α é muito variável (até 156 semanas)¹⁸.

Para esclarecimento do quadro, foram pedidas análises cujos resultados foram transcritos acima. Pela ausência de ANA e anticorpo anti-músculo liso, excluiu-se a hipótese de hepatite autoimune provocada pelo Infliximab.

Com base nas serologias, verificou-se que a doente sofreu reactivação da Hepatite B, caracterizada pela presença de AgHBe, AgHBs e carga viral do VHB muito elevada.

Primeiros casos de reactivação

Remontam 40 anos os primeiros casos descritos na literatura referentes à reactivação do VHB. Os casos descritos de reactivação ocorreram durante o tratamento de neoplasias (leucemia e coriocarcinoma) com agentes citotóxicos e após cirurgias de transplantação de órgãos. Nos primeiros casos reportados em 1975, em 3 doentes a realizar imunossupressão foi observado o aparecimento de AgHBs e a ocorrência de hepatite aguda fulminante após suspensão dos agentes citotóxicos¹². Curiosamente, apesar de os doentes referidos no estudo terem estado mais de 6 meses com o AgHBs positivo, a hepatite aguda fulminante só surge passados alguns meses. Os autores apontam vários factores para que isto aconteça. Primeiro o facto de os agentes citotóxicos alterarem as respostas imunológicas ao VHB. Em segundo, que nos doentes com leucemia sob terapêutica citotóxica, se verifica diminuição dos títulos de anti-HBs e diminuição dos leucócitos, coincidente com o aparecimento de AgHBs. Quando a terapêutica citotóxica é suspensa o anti-HBs reaparece e o AgHBs desaparece. Nos doentes em que já existia AgHBs antes do tratamento, este aumenta ainda mais durante o mesmo, atingindo um pico quando os leucócitos atingem o valor mais baixo²⁰. Num artigo publicado em 1977, após seguimento de 6 doentes transplantados ao longo de 8 anos, verificou-se o aparecimento de AgHBs ao fim de 8, 11 e 52 semanas após o início da imunossupressão. Em dois deles os níveis de anti-HBc tornaram-se indetectáveis com o início da imunossupressão e só voltaram a ser detectados com o aparecimento do AgHBs¹¹. Mais recentemente, em 2003, surgiram os primeiros casos de reactivação do VHB com inibidores do TNF- α , nomeadamente o Infliximab. Apenas em 2006 e 2008 surgem casos de reactivação com Etanercept e Adalimumab, respectivamente, no entanto estes foram aprovados para comercialização mais tarde que o Infliximab²¹.

Reactivação do vírus da hepatite B - definição

A reactivação do vírus da hepatite B é definida como o reaparecimento ou aumento súbito do número de cópias de ADN VHB¹³, que se associa frequentemente a um aumento das aminotransferases e por vezes por icterícia⁷. A reactivação pode ser definida de diferentes formas, consoante o estado serológico do doente em questão. Em doentes AgHBs positivos, a reactivação é definida como o reaparecimento de ADN-VHB ou por um aumento de 10 vezes relativamente ao valor inicial de ADN-VHB. A hepatite aguda, que por vezes ocorre semanas após a reactivação, é definida como uma elevação de 2 a 3 vezes do valor da ALT inicial. Nestes doentes, verifica-se que a reactivação do VHB ocorre em 14 a 50% dos doentes sob terapêutica imunossupressora ou durante a realização de quimioterapia no contexto de doença oncológica, com uma mortalidade de 5 a 12%²². A mortalidade no contexto de reactivação é superior à que se verifica nos casos de hepatite aguda e semelhante à que se observa nas hepatites causadas por fármacos¹³. Já nos doentes antigénio HBs negativo e anti-HBc positivo, considera-se reactivação quando se constata a ocorrência de “reverse seroconversion, *i.e.*, o doente volta a ser antigénio HBs positivo⁹. Nestes ocorre reactivação em <5% dos casos^{10,23}. É exactamente esta segunda definição que define a reactivação do VHB na doente deste caso clínico, visto que a doente era antigénio HBs negativa previamente ao início da terapêutica com Infliximab. Como já foi referido acima, os primeiros casos descritos de reactivação com este fármaco surgiram em 2003. Em ambos os estudos que referem este fenómeno, os doentes em que ocorreu reactivação apresentavam o AgHBs positivo e encontravam-se a realizar terapêutica para doenças reumáticas, nomeadamente, Artrite Reumatóide e Doença de Still^{24,25}.

Classificação da reactivação quanto à gravidade

Perante o diagnóstico de reactivação podemos classificá-lo quanto à sua gravidade. Se a reactivação do VHB ocorrer sem elevação das aminotransferases e sem manifestações clínicas, mas apenas com aumento dos níveis de ADN VHB, é designada de “silenciosa”. É a mais comum e por ser assintomática, ocorre frequentemente sem ser diagnosticada. Depois podemos falar de reactivação ligeira, moderada e severa. A primeira caracteriza-se pelo aumento das aminotransferases, mas sem icterícia ou sintomas. Na segunda já existe evidência de icterícia e sintomas que denotam lesão hepática, tais como, cansaço e colúria. Na reactivação severa surgem sintomas de insuficiência hepática, nomeadamente, coagulopatia, encefalopatia hepática ou ascite⁷. Podemos classificar o episódio de

reactivação na doente do caso clínico como moderada, pois a doente para além de ter elevação das aminotransferases, apresentava-se icterica.

Papel do TNF- α na infecção pelo vírus da hepatite B

Na infecção aguda pelo VHB, o hepatócito é levado a produzir as proteínas virais. Estas são processadas a nível intracelular e são apresentadas ao organismo pelo complexo HLA (Human Leukocyte Antigen) classe I. Os linfócitos T citotóxicos (CD8+) ligam-se ao complexo HLA classe I e através de co-estimulação, tem início a resposta imunitária. Parte da resposta consiste na produção de citocinas, nomeadamente, IFN- γ , TNF- α , e interleucina 10 (IL-10)²¹. Alguns estudos reportam um efeito sinérgico entre o IFN- γ e o TNF- α , visto que o TNF- α estimula células T direccionadas ao VHB, que inibem a expressão de genes do mesmo, através da secreção de IFN- γ , que por sua vez induz a apoptose dos hepatócitos infectados²³. A importância destas citocinas pode ser exemplificada pelo facto de alguns polimorfismos, que conduzem à diminuição da produção de TNF- α , estarem presentes em populações com maior risco associado de progredir para infecção crónica por VHB (alemã, chinesa e coreana). Para além de ser extremamente importante na fase aguda da infecção pelo VHB, o TNF- α apresenta também um papel relevante na fase crónica da doença. A presença de quantidades elevadas de TNF- α a nível intra-hepático associa-se a expressão aumentada do complexo HLA classe I e a um aumento da resposta dos linfócitos T CD8⁺ contra o VHB. Daqui se deduz o risco de reactivação associado ao uso de inibidores do TNF- α . O fármaco desta classe que se associa a maior risco de reactivação é o Infliximab^{21,23}. Este facto depende em grande parte da sua forma de administração, visto ser o único que é administrado por via endovenosa, atingindo assim concentrações mais elevadas no organismo. Por esta via de administração, apresenta uma grande biodisponibilidade que leva à eliminação de grandes quantidades de TNF- α , quer solúvel, quer transmembranar. Não é apenas a sua forma de administração que o torna diferente dos restantes fármacos da sua classe, mas também a sua composição. O Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico e quando comparado com os restantes inibidores do TNF- α demonstrou ser o mais imunogénico (maior taxa de formação de auto-anticorpos e de anticorpos contra o fármaco, após a terapêutica) e o maior indutor de apoptose dependente do TNF- α transmembranar²¹.

Fases da reactivação

Quando falamos em reactivação do VHB, podemos dividi-la em 3 fases. A primeira é o aumento da replicação do VHB. Isto sucede pouco tempo após início da imunossupressão ou quimioterapia. Esta fase pode ser detectada pelo aumento do ADN VHB. Em indivíduos que não exibiam AgHBe antes da reactivação, este pode surgir no soro. A segunda fase corresponde ao aparecimento das manifestações clínicas da reactivação, tendo início quando é suspensa ou diminuída a imunossupressão e quando se verifica lesão dos hepatócitos ou hepatite. Nesta fase pode haver diminuição dos níveis de ADN VHB. Por último, a terceira fase corresponde à recuperação¹³.

Tabela 10: Fases da reactivação do VHB (Adaptado de Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. Hepatology. 2009)¹³

Fase	Características	Manifestações clínicas/analíticas	Comentários
1	Aumento da replicação viral	ADN-VHB AgHBe AgHBs	Aumento maior que 1 log ₁₀ UI/ml Em doentes AgHBe negativo Seroconversão “reversa”
2	Doença activa	ALT Sintomas Icterícia	Aumento maior que 3 vezes o valor basal Indicadores de lesão mais severa
3	Recuperação	ADN-VHB ALT AgHBs	Retorno aos valores basais Retorno aos valores basais Pode desaparecer mais tarde

Mecanismos da reactivação

Apesar de se desconhecerem os mecanismos subjacentes à reactivação do VHB, esta deverá ser despoletada pela perda do controlo imunitário sobre a replicação viral. Um exemplo disso é a administração de fármacos imunossupressores, como aqueles que são usados na quimioterapia. Quando se administram estes fármacos, a função linfocitária é suprimida e muitas vias efectoras implicadas na produção de citocinas inibidoras dos vírus (IFN- γ e o TNF- α), são inibidas. Isto permite que haja um aumento da replicação viral e expressão das proteínas virais na superfície dos hepatócitos infectados. Quando estas terapêuticas são interrompidas, o sistema imunitário recupera a sua função e a função linfocitária melhora. Isto leva a que os linfócitos T citotóxicos reconheçam as

proteínas virais expressas à superfície dos hepatócitos, fenómeno que conduz a graus variados de lesão hepática e necrose (figura 1)⁷.

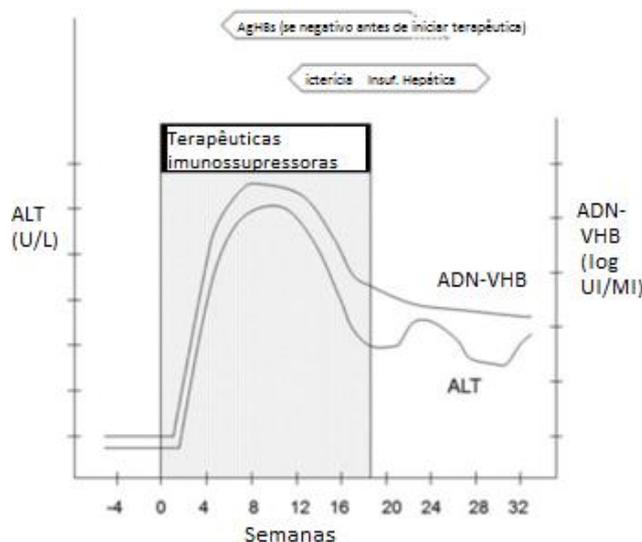


Figura 1. Alterações serológicas e bioquímicas associadas à reactivação do VHB (adaptado de Di Bisceglie et al, 2015)⁷.

Risco de reactivação

Existem vários fármacos que podem levar à reactivação do VHB, podendo inclusive, ser agrupados consoante o seu risco potencial de provocar este fenómeno. Desta forma temos 3 grupos, os de alto risco (reactivação expectável em >10% dos casos), os de risco moderado (reactivação expectável em >1% dos casos, mas <10%) e os de baixo risco (reactivação expectável em <1% dos casos)⁹ (anexo 1). Di Bisceglie et al propuseram outra estratificação do risco de reactivação do VHB, nomeadamente, com os grupos de risco, muito alto, alto, moderado, baixo e sem efeito conhecido⁷ (anexo 2). Ambos os grupos de autores apresentam a estratificação do risco considerando dois grupos diferentes de doentes, nomeadamente, os doentes antigénio HBs positivos, *i.e.*, com infecção activa, e os doentes antigénio HBs negativo e anticorpo anti-HBc positivo (cuja presença de infecção não se pode excluir – *vide* tabela 1). O primeiro grupo de doentes apresenta maior risco relativamente ao segundo – *vide* ANEXO 1. Nesta doente, quando ocorreu a reactivação, esta estava sob terapêutica imunossupressora, nomeadamente, Azatioprina e Infliximab. Quanto ao primeiro fármaco, a Azatioprina, este pertence ao grupo de baixo risco de reactivação do VHB. No entanto, o Infliximab (anti-TNF- α) apresenta já um risco moderado de conduzir a reactivação do VHB. Contudo, nos doentes antigénio HBs negativo (caso da doente deste caso clínico), este risco é apenas de 1%,

em comparação com doentes com antígeno HBs positivo, que apresentam um risco de 1 a 10%. Relativamente aos anti-TNF- α , pensa-se que o seu risco de reactivação do VHB se possa dever em parte ao facto de serem frequentemente administrados em associação com outros fármacos imunossupressores das categorias de baixo risco⁹. Comparado com os restantes inibidores do TNF- α , como já foi referido, o Infliximab é aquele que se associa mais frequentemente a reactivação do VHB^{21,23}.

Recomendações para a profilaxia da reactivação

Tendo conhecimento do risco de reactivação associado à maioria dos fármacos imunossupressores, existem várias questões a ponderar antes de os iniciar. Em 2014 a European Crohn's and Colitis Organisation emitiu um consenso que versa sobre a prevenção, diagnóstico e actuação em infecções oportunistas no contexto de DII. Todos os doentes com DII devem ser avaliados quanto ao estado serológico do VHB, avaliando a presença dos seguintes antígenos e anticorpos: AgHBs, anti-HBc e anti-HBs. Se os doentes forem seronegativos para o VHB, devem ser vacinados. Caso sejam AgHBs positivos, devem realizar terapêutica antiviral profilática com análogos de nucleósidos/nucleótidos, de preferência duas semanas antes da introdução de fármacos imunossupressores, tais como, Azatioprina, corticosteróides ou inibidores do TNF- α ²⁶. Di Bisceglie et al recomendam ainda a profilaxia em doentes com antígeno HBs negativo e anti-HBc positivo, que sejam submetidos a terapêutica de alto risco (terapêutica anti-CD20, transplante de medula óssea ou células estaminais ou de órgãos sólidos)⁷. O primeiro fármaco a ser usado para este efeito foi a Lamivudina. A Lamivudina é um antiviral da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleósidos, com grande actividade antiviral contra o VHB, bom perfil de segurança, bem tolerado e barato. Contudo, em doentes com ADN VHB superior a 2000 UI/ml e que necessitem uso prolongado e repetido, deverá ser usado um antiviral de elevada potência e baixa taxa de resistência, tal como o Entecavir (análogo de nucleósido) ou o Tenofovir (análogo de nucleótido)²⁷. Isto porque com a Lamivudina, e em particular quando usada por períodos superiores a um ano, surgem frequentemente estirpes resistentes (20% de resistência à Lamivudina ao fim de 1 ano e 30% ao fim de 2, em doentes imunocompetentes, esperando-se dos imunodeprimidos uma taxa maior de resistência). Por este motivo, a AGA (American Gastroenterological Association) recomenda que se use Entecavir (da mesma classe que a Lamivudina), pois provou-se que com este fármaco há redução do

risco de reactivação e de hepatite aguda. No entanto, se o custo do Entecavir for muito elevado, pode em determinadas circunstâncias considerar-se o uso da Lamivudina, nomeadamente, em doentes com carga viral indetectável e cuja duração do tratamento antiviral seja inferior a 6 meses²⁸. Após término da terapêutica imunossupressora, a terapêutica antiviral deve ser continuada por 6 meses ou mais se o doente tiver uma carga viral superior a 2000 UI/ml²⁶. Outros autores defendem que a terapêutica seja continuada por 12 meses, independentemente da carga viral²⁷. Nos doentes AgHBs negativos, mas com anticorpo anti-HBc positivo deve ser determinado o ADN-VHB e, se este último for detectável, deverão ser tratados à semelhança dos doentes antigénio HBs positivos. Por último, nos doentes com antigénio HBs negativo e anti-HBc positivo, mas com ADN VHB indetectável (independentemente do estado do anti-HBs) devem ser monitorizados durante a terapêutica os valores da ALT e do ADN-VHB e instituída terapêutica com os análogos de nucleósidos logo que se confirme reactivação, antes que haja elevação da ALT²⁷. Não há consenso relativamente aos intervalos entre cada monitorização (entre 1 a 6 meses), contudo, recomenda-se que a monitorização continue por pelo menos 6 meses após cessação da terapêutica imunossupressora devido ao risco de reactivação mais tardia²⁸. Previamente à instituição da terapêutica imunossupressora, a doente do caso clínico era antigénio HBs negativa, anticorpo anti-HBc positiva e tinha ADN-VHB detectável. Assim, como foi referido, nesta doente a atitude deveria ser a mesma que naqueles com AgHBs positivo, ou seja, instituição de terapêutica profilática antiviral. Contudo, avançou-se com a terapêutica, conciliando a mesma com monitorização do ADN-VHB. Quando foi detectada a reactivação do VHB a terapêutica imunossupressora foi interrompida de imediato e a doente iniciou terapêutica antiviral com Entecavir. Foram precisos 9 meses de terapêutica com antiviral até haver novamente seroconversão. A partir daí a doente continuou a realizar o antiviral, mas retomou a terapêutica imunossupressora.

Em alternativa à terapêutica antiviral profilática previamente ao início de terapêutica imunossupressora, pensou-se se seria igualmente eficaz a monitorização dos valores de ADN-VHB durante o tratamento e só no caso de se demonstrar reactivação do VHB, instituir terapêutica antiviral. Apesar da segunda opção permitir a detecção da reactivação e instituição de terapêutica precocemente, a terapêutica profilática é mais eficaz pois conduz a taxas mais baixas de reactivação. Outro problema da segunda opção seria no estabelecimento de um intervalo adequado para a realização das análises. Por fim, o custo acrescido de análises regulares ao longo de todo o tratamento com fármacos

imunossupressores é também um factor determinante no parecer dado pela AGA (American Gastroenterological Association), que não recomenda este método²⁸.

Durante o tratamento com imunossupressores, deve ser feito controlo analítico para despistar reactivação do VHB. Mas quais são os marcadores mais adequados para este efeito? Segundo a ECCO, os doentes a realizar terapêutica imunossupressora e que não têm indicação para profilaxia devem ser monitorizados através da AST/ALT, ADN-VHB e serologias. Contudo, não recomendam um intervalo para as monitorizações²⁶. A única diferença entre as recomendações da ECCO e da European Association for the Study of the Liver (EASL) é que esta última recomenda a monitorização apenas com transaminases e ADN-VHB, com intervalos de 1 a 3 meses²⁷.

No caso apresentado, passados 4 anos da infecção aguda pelo VHB, a doente sofre seroconversão, passando a apresentar anti-HBs. Durante terapêutica com Adalimumab, este anticorpo desaparece, e o ADN VHB torna-se detectável. Portanto, quando é feito o switch do Adalimumab para o Infliximab, a doente já apresentava um padrão serológico que devia ter alertado para o risco de reactivação do VHB. Foi durante a toma de Infliximab que ocorre a reactivação do VHB, com “reverse seroconversion” (reaparecimento do AgHBs), aumento das transaminases e carga viral elevada. Para evitar o fenómeno de reactivação, quando o ADN-VHB se tornou detectável de novo, deveria ter sido instituída terapêutica antiviral profilática, antes da introdução do Infliximab.

Mensagens finais

É importante reforçar o valor da vacinação. Antes de iniciar terapêuticas imunossupressoras importa primeiro esclarecer se os doentes estão vacinados contra o vírus da hepatite B. Aqueles que não estão deverão ser vacinados. Nos que estão vacinados, deve ser investigado se o anticorpo anti-HBs está presente em títulos que confirmam protecção, caso contrário deverão receber reforço da vacina. Nos restantes, AgHBs positivos ou AgHBs negativos/anti-HBc positivos, deverão ser seguidas as recomendações para a profilaxia e monitorização dos doentes ao longo da terapêutica.

Por último, não é demais reforçar que mesmo nos indivíduos AgHBs negativos e anticorpo anti-HBc positivos existe risco de reactivação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dr.^a Paula Moura dos Santos por todo o apoio que me concedeu, sem o qual este trabalho não seria possível. Gostaria também de agradecer à Dr.^a Sofia Vitor pelo material que me forneceu. Ao Serviço de Gastrenterologia devo uma palavra especial por me ter autorizado a consultar o processo clínico da doente deste caso clínico e pela disponibilidade constante. Por fim, não posso deixar de agradecer à minha família pelo seu incentivo, amizade, paciência e ajuda na superação dos obstáculos que ao longo do meu percurso foram surgindo.

A todos dedico o meu trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30(12):2212-2219.
2. Goldstein ST. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International Journal of Epidemiology* 2005;34(6):1329-1339.
3. Lecour H. Hepatite vírica: epidemiologia e diagnóstico [Tese de doutoramento]. 1983.
4. Rodrigues L, Barreiro P. Avaliação Do Programa Nacional de Vacinação - 2º Inquérito Nacional Portugal Continental. Direcção-Geral de saúde; 2004.
5. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;20(4):992-1000.
6. McMahon BJ, Alward W, Hall DB, Heyward WL, Bendert TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: Relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *The Journal of Infectious Diseases*. 1985;151(4):599-603.
7. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent FDA warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anti-cancer drugs: Just the tip of the iceberg? *Hepatology*. 2014:703-711.
8. Mast E, Margolis H, Fiore A, Brink E, Goldstein S, Wang S, Moyer L, Bell B AM. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. 2005; 1-23.
9. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):221-244.
10. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(8):983-989.
11. Nagington J. Reactivation of hepatitis b after transplantation operations. *Lancet (London, England)*. 1977;1(8011):558-560.
12. Galbraith RM, Williams R, Eddleston ALWF, Zuckerman AJ, Bagshawe KD. Fulminant Hepatic Failure in Leukaemia and Choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet*. 1975;306(7934):528-530.
13. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49:156-165.
14. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology.

- Canadian journal of gastroenterology. 2005;19:5-36.
15. Lockwood AM, Cole S, Rabinovich M. Azithromycin-induced liver injury. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2010;67(10):810-814.
 16. Martinez MA, Vuppalanchi R, Fontana RJ, et al. Clinical and Histologic Features of Azithromycin-Induced Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(2):369-376.
 17. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 889 Patients with Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1340-1352.
 18. French JB, Bonacini M, Ghabril M, Foureau D, Bonkovsky HL. Hepatotoxicity Associated with the Use of Anti-TNF- α Agents. *Drug Safety*. 2015.
 19. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al. Liver Injury From Tumor Necrosis Factor- α Antagonists: Analysis of Thirty-four Cases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(5):558-564.
 20. Wands JR, Church CM, Roll FJ, Maddrey WC. *Gastroenterology*. 1975.
 21. Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clinical rheumatology*. 2010;29(9):1021-1029.
 22. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis care & research*. 2010;62(6):749-754.
 23. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor (TNF)-Targeted Therapy. *Medicine*. 2011;90(6):359-371.
 24. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cheroui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *Journal of rheumatology*. 30(7):1624-1625.
 25. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(7):686-687.
 26. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(6):443-468.
 27. European Association for the Study of the Liver. Revised Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2012;57(8):167-185.
 28. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-219.

ANEXO 1 – ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE REACTIVAÇÃO DO VHB CONSOANTE OS FÁRMACOS UTILIZADOS⁹

Risk group	HBVr drug risk estimates (HBsAg positive or anti-HBc positive)	Potential disorders for treatment
High-risk group (>10%)	B cell-depleting agents such as rituximab and ofatumumab <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 30%–60% (A) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: >10% (A) 	Lymphoma/leukemia, rheumatoid arthritis, idiopathic thrombocytopenic purpura, cryoglobulinemia
	Anthracycline derivatives such as doxorubicin and epirubicin <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 15%–30% (A) 	Breast, ovarian, uterine, and lung cancers; lymphoma and leukemias; transarterial chemoembolization
Moderate-risk group (1%–10%)	Corticosteroid therapy for ≥4 wk <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: >10% (B) (moderate/high dose^a) 	Inflammatory bowel disease, vasculitis, sarcoidosis, autoimmune disorders
	TNF- α inhibitors: etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (B) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C) 	Inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis
	Other cytokine inhibitors and Integrin inhibitors: abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (C) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C) 	Plaque psoriasis, inflammatory bowel disease
	Tyrosine kinase inhibitors: imatinib, nilotinib <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 1%–10% (B) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: 1% (C) 	Chronic myelogenous leukemia, gastrointestinal stromal tumors
	Corticosteroid therapy for ≥4 wk <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: 1–10% (C) (low dose^a) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: 1–10% (C) (moderate/high dose^a) 	Inflammatory bowel disease, vasculitis, sarcoidosis, autoimmune disorders
	Anthracycline derivatives: doxorubicin and epirubicin <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: 1%–10% (C) 	Breast, ovarian, uterine, and lung cancers; lymphoma and leukemias; transarterial chemoembolization
Low-risk group (<1%)	Traditional immunosuppressive agents: azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: <1% (A) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A) 	Inflammatory bowel disease, psoriasis, sarcoidosis, autoimmune liver disease, arthritis
	Intra-articular corticosteroids <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: <<1% (A) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A) 	Arthritis
	Corticosteroid therapy for ≤1 wk <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg positive/anti-HBc positive: <1% (B) ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: <<1% (A) 	Asthma, contact dermatitis
	Corticosteroid therapy for ≥4 wk <ul style="list-style-type: none"> ◦ HBsAg negative/anti-HBc positive: <1% (B) (low dose^a) 	Inflammatory bowel disease, vasculitis, sarcoidosis, autoimmune disorders

ANEXO 2 – ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE REACTIVAÇÃO DO VHB CONSOANTE OS FÁRMACOS UTILIZADOS⁷

Therapy	HBsAg-Positive	HBsAg-Negative, Anti-HBc-Positive
Anti-CD20 Hematopoietic stem cell transplantation	Very high [†]	Moderate
High-dose corticosteroids* Other cytokine inhibitors (e.g., anti-CD52)	High	Low
Combination cytotoxic chemotherapy [†] (without corticosteroids) Anti-tumor necrosis factor Anti-rejection therapy for solid organ transplant recipients	Moderate	Rare
Methotrexate Azathioprine	Low	Rare
Androgen deprivation therapy Estrogen and progesterone blockers	No known effect	No known effect