



HBsAg Serokonversiyonu Gelişen HIV/HBV Koinfeksiyonu: Bir Olgu Sunumu

HIV/HBV Coinfection with HBsAg Seroconversion: A Case Report

Yasemin ÇAKIR¹(iD), Bekir TUNCA²(iD)

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Makale atfı: Çakır Y, Tunca B. HBsAg serokonversiyonu gelişen HIV/HBV koinfeksiyonu: Bir olgu sunumu. FLORA 2024;29(1):145-149.

ÖZ

Antiretroviral tedavinin kullanıma girmesi, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ile ilişkili ölüm oranlarını azaltmış, HIV enfeksiyonu kronik bir hastalık haline gelmiştir. Ancak HIV ile yaşayan bireylerde koinfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlar önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bulaş yollarının benzer olması nedeni ile HIV ve viral hepatit birlikteliğine sık rastlanmaktadır. HIV enfeksiyonu ve hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu birbirinin seyri olumsuz yönde etkilemektedir. Bu makalede, HBsAg serokonversiyonu gelişen, HIV-HBV koinfeksiyonu olan bir hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: HBV; HIV; Koinfeksiyon

ABSTRACT

HIV/HBV Coinfection with HBsAg Seroconversion: A Case Report

Yasemin ÇAKIR¹, Bekir TUNCA²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sivas, Türkiye

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Türkiye

Mortality rates associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection have declined with antiretroviral therapy, transforming HIV infection into a chronic disease. However, coinfections and opportunistic infections remain significant contributors to mortality and morbidity in individuals living with HIV. Since the transmission routes are similar, the coexistence of HIV and viral hepatitis infections is common. Human immunodeficiency virus infection and hepatitis B virus (HBV) infection affect the course of each other negatively. In this study, a patient with HIV-HBV co-infection who developed HBsAg seroconversion is presented.

Key Words: HBV; HIV; Coinfection

Geliş Tarihi/Received: 23/03/2023- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 24/10/2023

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 22.03.2024

GİRİŞ

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), *Retroviridae* ailesinin Lentivirüs alt genusuna ait bir ribonukleik asit (RNA) virüsüdür. Virüsün ana hedefi başlıca yardımcı T hücreleri (CD4 T lenfositler) olmak üzere monositler, doku makrofajları ve natural killer (NK) hücreleri gibi immün sistem elemanlarıdır^[1]. Hastalığın temel bulaş yolu homoseksüel cinsel temas olmakla beraber, heteroseksüel cinsel temas, ortak enjektör kullanımı ve perinatal bulaş diğer bulaş yollarıdır. Sağlık Bakanlığı Kasım 2022 verilerine göre ülkemizde 34.453 HIV pozitif birey ve 2177 edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) vakası mevcuttur^[2].

Antiretroviral tedavi (ART) ile HIV tanılı hastaların yönetiminde büyük adımlar atılmış ve HIV ölümcül bir hastalıktan kronik bir infeksiyon hastalığına dönüşmüştür. Ancak koinfeksiyonlar bu hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. HIV ile yaşayan bireylerin yaklaşık %10'u ortak bulaş yolları nedeniyle hepatit B virüsü (HBV) koinfeksiyonuna sahiptir^[3]. HIV-HBV koinfeksiyonu, kronik HBV infeksiyonuna kıyasla kronik HBV'nin siroz, son dönem karaciğer hastalığı veya hepatoselüler karsinoma ilerlemesini hızlandırmaktadır^[4]. Bu yazıda, HIV-HBV koinfeksiyonu olan bir hastada anti-HBs oluşumu ile sonuçlanan HBsAg serokonversiyonu olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 30 yaşında erkek hasta, polikliniğimize anti-HIV pozitifliği sebebiyle dış merkezden yönlendirildi. Western Blot yöntemi ile çalışılan HIV doğrulama testi pozitif sonuçlanan hastanın ilk vizitte bakılan anti-HBs negatif, HBsAg ve anti-HBc Ig G, anti-HAV Ig G pozitif saptandı. HIV-RNA, CD4 T lenfosit sayısı, HBV deoksiribonukleik asit (DNA), anti-HBc IgM ve delta antikor tetkikleri istendi. HBV DNA= 1940 IU/mL delta antikor negatif, HBeAg pozitif, anti-HBc IgM negatif saptanan hastanın öyküsünde daha önce bilinen HBV infeksiyonu öyküsü, annede ve kardeşlerde HBV infeksiyonu öyküsü yoktu. Eski tetkiklerde herhangi bir HBsAg sonucu görülmezken, ılımlı alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliğinin birkaç yıldır benzer düzeyde seyrettiği görüldü. Mevcut

bulgular ile hastada ön planda akut HBV infeksiyonu düşünülmemekle beraber tanı tam olarak dışlanamadı. Hasta yakın takibe alınarak ileri tetkikleri istendi. HIV-RNA= 290.000 kopya/mL, CD4 T lenfosit sayısı= 186/mm³, aspartat aminotransferaz (AST)= 33 U/L, ALT= 128 U/L olan hastaya HIV-HBV koinfeksiyonu tanısı ile tenofovir disoproksil fumarat 245 mg (TDF), emtrisitabin 200 mg (FTC) ve dolutegravir 50 mg (DTG) başlandı. Tedavi sonrası birinci ay kontrolünde HIV-RNA negatif, HBV DNA= 2500 IU/mL, CD4 T lenfosit sayısı 290/mm³ olarak sonuçlanan hasta üç ay sonra çağrıldı. Ancak COVID-19 pandemisi nedeniyle hasta antiretroviral tedavisinin dördüncü ayında polikliniğimize başvurdu ve bakılan tetkiklerinde AST= 140 U/L, ALT= 372 U/L saptandı. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde ilaçlarını düzenli kullandığı, yeni başlanan herhangi bir ilaç, alkol kullanımında artma (sosyal içici), bitkisel ilaç kullanımı ve madde kullanımı olmadığı öğrenildi. Mevcut bulgularla HBV alevlenme ve HBV tedavi yanıtızlığı/direnci ön tanıları ile anti-HBc IgM, HBV DNA, anti viral direnç, HIV-RNA ve CD4 T lenfosit sayısı tetkikleri çalışıldı. İstenen tetkiklerinden HIV-RNA negatif, CD4 T lenfosit sayısı 400/mm³ olarak sonuçlandı. HBV DNA 12.400 IU/mL olarak sonuçlandı. HBV DNA artışının bir logaritmadan az olması viral sıçrama tanımı için yeterli olmadığından test hatası olabileceği de düşünülerek tekrar çalışıldı. Bu süreçte hasta yakın takip edildi. Hastanın başvuru tarihinden itibaren klinik takibi süresince laboratuvar değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Takiplerindeki en yüksek değerleri; AST= 253 U/L, ALT= 794 U/L olarak sonuçlanan, tenofovir ilaç direnci saptanmayan, anti-HBc IgM= negatif, HBV DNA= negatif sonuçlanan hastadan AST, ALT yüksekliği etiyolojisi açısından hepatobiliyer ultrasonografi (USG), toksoplazma IgG, M, sitomegalovirus (CMV) IgG, zührevi hastalıkları araştırma laboratuvarı [venereal disease research laboratory (VDRL)], brusella rose bengal, otoimmün hepatit markerları, tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin (T4), hepatit C virüs (HCV) RNA, hepatit D virüs (HDV) RNA istenerek hasta ayırıcı tanı açısından gastroenteroloji bölümüne danışıldı. Bakılan tetkiklerinde karaciğer fonksiyon

Tablo 1. Aylara göre laboratuvar değerleri

Parametreler	İlk tanı	ART 4. hafta	ART 16. hafta	ART 17. hafta	ART 20. hafta	ART 24. hafta	ART 48. hafta
AST (U/L)	33	28	140	253	127	39	27
ALT (U/L)	128	71	372	794	466	159	22
HIV-RNA (IU/mL)	290.000	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
HBV DNA (IU/mL)	1940	2500	12.400	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
CD4 T lenfosit	186	290	400	552	598	632	721
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
Anti-Hbs	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Anti-HBe	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ART: Antiretroviral tedavi.

testleri (KCFT)'ndeki yüksekliğini açıklayacak bir etiyoloji saptanmadı ve hastaya karaciğer biyopsisi planlandı ancak hasta kabul etmediği için biyopsi yapılamadı. Hastada mevcut bulgularla KCFT yüksekliğini açıklayacak bir etiyoloji saptanmadı ve ilaca bağlı KCFT yüksekliği ön tanısı ile DTG tedavisi kesildi, TDF/FTC'ye devam edildi ve lopinavir/ritonavir (LPV/r) 200 mg/50 mg tedavisi başlandı. Hastanın tedavisi değiştirildiği dönemde hastanın Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ödemesi ile ilgili bir sorun yaşaması nedeniyle yeni ilaç raporu çıkarılmadı ve o dönem polikliniğimizde antiretroviral ilaç lopinavir/ritonavir bulunması nedeniyle tedaviye eklendi ve hasta yakın takip edildi. Takiplerinde ilaç değişiminin birinci haftasında AST= 127 U/L, ALT= 466, dördüncü haftasında AST= 39 U/L, ALT= 159 U/L'ye gerilediği görüldü ve KCFT yüksekliği DTG'ye bağlı hepatotoksisite olarak değerlendirildi ve ART rejimi tekrar düzenlendi. Hastanın LPV/r tedavisi sonrası ishal ve bulantı şikayetleri olması, sınırda bir kreatin yüksekliği olması ve uzun süre tedavi alacak olması da göz önüne bulundurularak tenofovir alafenamid fumarat 25 mg, emtristabin 200 mg, biktgravir 50 mg (TAF/FTC/BTG) tedavisi başlandı. AST, ALT tamamen normale gerileyen hastanın takiplerinde ART'nin 48. haftasında bakılan HBsAg negatif anti-HBe pozitif saptandı. Antiretroviral tedavinin 60. haftasında bakılan anti-HBs= 5, 72. haftasında bakılan anti-HB= pozitif olarak sonuçlandı.

TARTIŞMA

HIV ile yaşayan bireylerde HBV ve HCV prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğu bilinmektedir. Hepatit B virüs enfeksiyonuna bağlı karaciğer hasarı, HIV ile yaşayan bireyler arasında AIDS ile ilişkili olmayan morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir^[5,6]. HIV-HBV koinfeksiyonu HBV infektivitesinde, HBV reaktivasyonunda, siroz, hepatoselüler karsinom ve karaciğer ilişkili mortalite riskinde artış ile ilişkilidir^[7-10]. Bununla birlikte, HBV'nin HIV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi halen tartışılmaktadır. Hepatit B virüsünün AIDS'e gidişi hızlandırdığını ve mortaliteyi arttırdığını gösteren çalışmalar olsa da HBV enfeksiyonunun AIDS gelişme riski veya mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur^[11,12]. Antiretroviral tedavi, HIV-HBV ile koinfekte hastaların yaşam süresini arttırırken HBV enfeksiyonunun uzun vadeli sonuçlarının ortaya çıkmasına izin vermiştir. Hepatit B virüs enfeksiyonu, ART alan koinfekte kişiler arasında artan ilaca bağlı hepatotoksisite riski ile ilişkilidir. Antiretroviral tedavi tarafından indüklenen immün yeniden yapılanma (IRIS), HBV enfeksiyonunu sidetlendirerek karaciğer fonksiyon testlerinde artışa yol açabilmektedir^[5].

Hastaya HBV tanısı da olduğu için TDF içeren ART rejimi başlanmış ve takiplerinde ilk haftalarda ALT yüksekliği ve HBV DNA gerilemekteyken ilerleyen haftalarda ALT, AST yüksekliği saptanmıştır. HIV-RNA negatif, CD4 T

lenfosit sayısı normal değerlere yaklaşırken karaciğer fonksiyonlarının bozulması; ART ile hücrel immün yanıtta iyileşme ve tenofovir etkinliği ile HBV replikasyonunun baskılandığını ve hücrel immün yanıtın infekte hepatositlere sitolitik etkisinin karaciğer fonksiyon testlerindeki bu yükselmeye neden olabileceğini düşündürmüştür.

Kronik hepatit B infeksiyonu HBV replikasyonu ile konak immün yanıtı arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan bir tablodur ve infeksiyonunun doğal seyri beş faza ayrılarak tanımlanmaktadır. Faz 1; serum HBeAg pozitifliği, çok yüksek HBV DNA düzeyleri, normal ALT düzeyleri ile karakterize "HBeAg pozitif kronik HBV infeksiyonu" (immün toleran faz), faz 2; serum HBeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyleri ve artmış ALT düzeyleri ile karakterize "HBeAg pozitif kronik hepatit" (immün klirens), faz 3; serumda anti-HBe antikorlarının bulunduğu, HBV DNA düzeylerinin <2000 IU/mL olduğu ve normal alt değerleri ile karakterize "HBeAg negatif kronik HBV infeksiyonu" (inaktif taşıyıcı), faz 4; saptanabilir düzeyde anti-HBe düzeyleri, persistan veya dalgalanma gösteren orta veya yüksek düzey serum HBV DNA ve dalgalı seyir gösteren veya persiste eden ALT yüksekliği ile karakterize "HBeAg negatif kronik infeksiyon" (reaktivasyon dönemi) ve faz 5; serum HBsAg negatifliği ve anti-HBc pozitifliği ile karakterize "okült HBV infeksiyonu" olarak tanımlanmaktadır^[13]. Çoğu olguda bu fazlar tam olarak belirlenememekle beraber bu fazlar ardışık olmak zorunda değildir. Olgumuzun takibinde anti-HBe oluşumunun görülmesi ile aslında ilaç kesildikten sonra KCFT'nin normale gelmesinin kronik HBV infeksiyonunun immün klirens fazına denk geldiğini, KCFT yüksekliğinin ilaca bağlı olmadığını düşündürmüştür. Antiviral tedavinin 48. haftasında oluşan HBsAg kaybı ve sonrasında saptanan anti-HBs oluşumu bu immün klirens dönemini desteklemektedir.

Kronik hepatit B takibinde HBsAg kaybı, "fonksiyonel tedavi" olarak adlandırılır ve optimal tedavinin son noktası olarak kabul edilir. Hepatit B virüs tedavisinde kullandığımız nükleos(t)id analogları (NA) ile HBV replikasyonu baskılanmakta ve hastalığın ilerlemesi yavaşlamaktadır ancak mevcut tedaviler ile kür mümkün değildir^[13]. Kovalent olarak kapalı dairesel HBV DNA (cccD-

NA)'nın hepatositlerde kalıcılığından dolayı kronik HBV infeksiyonunun doğal seyrinde HBsAg serokonversiyonu nadiren meydana gelmektedir. HBsAg serokonversiyonu ile ilişkili immün mekanizmalar henüz aydınlatılmış değildir. İmmün ve viral faktörler dahil olmak üzere birçok faktör HBsAg serokonversiyonu ile ilişkilidir^[14]. HBsAg kaybının ana avantajı, antiviral tedavinin güvenli bir şekilde kesilmesine izin vermesidir. Sonuç ne olursa olsun, infekte hepatositlerin çekirdeğinde silinmez bir HBV infeksiyonu izi kalmaktadır ve herhangi bir immüsupresyon durumunda bu hastalarda HBsAg kaybından sonra da HBV reaktivasyonu ortaya çıkabilmektedir^[15].

Sonuç olarak, kronik HBV tanılı hastalarda spontan veya tedavi ile HBsAg serokonversiyonu çok nadir görülen bir durum olmasına rağmen HIV tanılı bir hastada meydana gelen HBsAg serokonversiyonu olması açısından olgumuz dikkat çekicidir. Olgumuz, ART ile immün sistemde meydana gelen iyileşme sonucu karaciğerde oluşan inflamasyona bağlı AST, ALT artışı, ardından HBsAg serokonversiyonu ve iyileşme ile sonuçlanması ile literatüre katkı sağlamaktadır. Diğer taraftan olgumuz özellikle HIV ile yaşayan bireylerde benzer bulaş yolları nedeniyle HBV/HCV gibi viral infeksiyonların taranmasının önemine de dikkat çekmektedir.

Olgumuzun takibinde birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Hastanemizde yapılamaması nedeniyle hepatit B infeksiyonunu karakterize edecek kantitatif s antijen, HBcrAg, HBV RNA gibi testler uygulanamamıştır. Yine olgunun takibinde karaciğer biyopsisi planlanmış ancak hasta onam vermediği için biyopsi yapılamamıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: YÇ

Analiz/Yorum: BT

Veri Sağlama: YÇ

Yazım: BT

Gözden Geçirme ve Düzeltme: YÇ

Onaylama: BT

KAYNAKLAR

1. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. *Infect Dis Rep* 2013;5:26-31 <https://doi.org/10.4081/idr.2013.s1.e6>
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV-AIDS istatistik verileri. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html> (Erişim tarihi: 07.03.2023).
3. Sun HY, Sheng WH, Tsai MS, Lee KY, Chang SY, Hung CC. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: A review. *World J Gastroenterol* 2014;20:14598-614. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14598>
4. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS* 2017;31:2035-52. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001574>
5. Cheng Z, Lin P, Cheng N. HBV/HIV coinfection: Impact on the development and clinical treatment of liver diseases. *Front Med* 2021;8:713981. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713981>
6. Sarmati L, Malagnino V. HBV infection in HIV-driven immune suppression. *Viruses* 2019;11:1077. <https://doi.org/10.3390/v11111077>
7. Pittman C, Plitt S, Birse T, Doucette K, Romanowski B, Cooper R, et al. Prevalence and correlates of HIV and hepatitis B virus coinfection in northern Alberta. *Canadian J Infect Dis Med Microbiol* 2014;25:8-13. <https://doi.org/10.1155/2014/971546>
8. Hu J, Liu K, Luo J. HIV-HBV and HIV-HCV coinfection and liver cancer development. *Cancer Treat Res* 2019;177:231-50 https://doi.org/10.1007/978-3-030-03502-0_9
9. Rajbhandari R, Jun T, Khalili H, Chung RT, Ananthakrishnan AN. HBV/HIV coinfection is associated with poorer outcomes in hospitalized patients with HBV or HIV. *J Viral Hepat* 2016;23:820-9. <https://doi.org/10.1111/jvh.12555>
10. Chun HM, Mesner O, Thio CL, Bebu I, Macalino G, Agan BK, et al. Infectious disease clinical research program HIV working group. HIV outcomes in hepatitis B virus coinfecting individuals on HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:197-205. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000142>
11. Kouamé GM, Boyd A, Moh R, Badje A, Gabillard D, Ouattara E, et al. Higher mortality despite early anti-retroviral therapy in human immunodeficiency virus and hepatitis B virus (HBV)-coinfecting patients with high HBV replication. *Clin Infect Dis* 2018;66:112-20. <https://doi.org/10.1093/cid/cix747>
12. Umutesi J, Nsanzimana S, Yingkai Liu C, Vanella P, Ott JJ, Krause G. Long-term effect of chronic hepatitis B on mortality in HIV-infected persons in a differential HBV transmission setting. *BMC Infect Dis* 2022;1:500. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07477-1>
13. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
14. Tout I, Loureiro D, Mansouri A, Soumelis V, Boyer N, Asselah T. Hepatitis B surface antigen seroclearance: Immune mechanisms, clinical impact, importance for drug development. *J Hepatol* 2020;73:409-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.013>
15. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: Just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61:703-11. <https://doi.org/10.1002/hep.27609>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yasemin ÇAKIR

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Sivas, Türkiye

E-posta: yasemincakir2553@gmail.com