

## Sirozlu hastada HBsAg/Anti-HBs serokonversiyonu

### HBsAg/Anti-HBs seroconversion in cirrhotic patient

Muhammet GÜLHAN<sup>1</sup>, Muhammet Fatih TOPUZ<sup>2</sup>, Pınar YILDIZ-GÜLHAN<sup>3</sup>, Olgun ÖZTÜRK<sup>4</sup>, Serdar GÜL<sup>5</sup>

#### ÖZET

Kronik hepatit B, siroz ve hepatoselüler kanser gibi ciddi ve ölümcül hastalıklara neden olabilir. Kronik hepatit B hastalarında genellikle HBsAg varlığını devam ettirir. Spontan ya da tedavi altında Anti-HBs serokonversiyonu nadir de olsa görülebilir ve tedavi altında ise tedaviyi sonlandırma kriteri olarak düşünülür. Bu olgu sunumunda, Anti-HBs pozitifliği olan ancak siroz olduğunu bilmeyen 63 yaşındaki erkek hastadan bahsedilmiştir. Hasta polikliniğimize uzun yıllardır yaptırmadığı takiplerine tekrar başlamak için başvurdu. İlk muayenesinde 20 yıldır hepatit B hastası olduğu ve 2 yıl tedavi aldığı sonrasında takiplerini bıraktığı öğrenilmiştir. Fizik muayenesi normal olan hastanın yapılan kan tahlillerinde Anti-HBs'nin pozitif olduğu ve trombositopenisi olduğu tespit edilmiştir. Hastanın yapılan radyolojik incelemelerinde batın ultrasonografi (USG) bulgularının siroz ile uyumlu olduğu görülmüştür. Anti-HBs pozitif olan hastanın siroz etiyolojisi açısından incelemek amacıyla özgeçmişini irdelendiğinde; 19 yıl önce yapılan biyopsinin siroz olarak rapor edildiği görülmüştür. Hastanın siroz nedeninin hepatit B olduğu ve siroz hastalığı geliştikten sonra HBsAg/Anti-HBs serokonversiyonu olduğu anlaşılmıştır. Daha önce interferon tedavisi alan ve HBV-DNA'sı düşük titre de pozitif olarak devam eden hastaya tenofovir tedavisi

#### ABSTRACT

Chronic hepatitis B infection can lead to serious and mortal illnesses such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. HBsAg usually persists in chronic Hepatitis B patients. Spontaneous or being treated Anti-HBs seroconversion can be rarely observed and considered to be the endpoint of treatment if he is being treated. In this case study, it is mentioned that 63 years old patient who does not know that he has cirrhosis but Anti-HBs positive. The patient applied to our clinic to take some regular follow-ups which have not been taken for many years. In his first examination it was learned that the patient has been hepatitis positive for 20 years and stopped follow-ups after taking two years medical treatment. The patient's whose physical examination is normal and it was detected that Anti-HBs positive and thrombocytopenia in blood tests. It was shown that abdominal ultrasonography findings conform with cirrhosis. When it was investigated patient's earlier results with Anti-HBs positive to search in terms of cirrhosis etiology, his previous biopsy was reported as cirrhosis 19 years ago. The cause of cirrhosis is hepatitis B. HBsAg /Anti-HBs seroconversion developed after cirrhosis. The tenofovir treatment was started to patient who has low titer HBV DNA and treated with interferon previously. The Anti-HBs positivity can

<sup>1</sup>Tosya Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kastamonu

<sup>2</sup>Tosya Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Kastamonu

<sup>3</sup>Tosya Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kastamonu

<sup>4</sup>Tosya Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Kastamonu

<sup>5</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kırıkkale



İletişim / Corresponding Author : Muhammet GÜLHAN

Tosya Devlet Hastanesi 37300 Kastamonu - Türkiye

Tel : +90 505 861 48 01 E-posta / E-mail : mustafamg@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25.05.2016

Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.25932

Gülhan M, Topuz MF, Yıldız-Gülhan P, Öztürk O, Gül S. Sirozlu hastada HBsAg/AntiHBs serokonversiyonu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(4): 341-346

başlanmıştır. Siroz etiyojisi araştırılan hastalarda Anti-HBs pozitifliği klinisyeni Hepatit B hastalığından uzaklaştırabilir. Hikayesi derinleştirilmeyen hastalar yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Siroz etiyojisi araştırılan hastalarda herhangi bir neden bulunamazsa ve hasta Anti-HBs pozitif ise HBV-DNA testi yapılması akılda tutulmalıdır. Literatürde benzer şekilde siroz hastalığı geliştikten sonra HBsAg/Anti-HBs serokonversiyonu görülen hasta ile ilgili yayın bulunmadığından bu olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler :** Hepatit B, siroz, Anti-HBs serokonversiyonu

detract the specialists from hepatitis B infection when cirrhosis etiology is investigated in patients. The patient whose previous anamnesis was not detailed can be misdiagnosis. HBVDNA test should be considered when the cirrhosis etiology is investigated in Anti-HBs positive patient with cirrhosis. It was presented this case because there is no HBsAg/Anti-HBs seroconversion after cirrhosis published before.

**Key Words:** Hepatitis B, cirrhosis, Anti-HBs seroconversion

## GİRİŞ

Hepatit B karaciğer hastalığına neden olan bir virüstür ve dünya üzerinde 240 milyondan fazla insanı etkilediği düşünülmektedir. (1). Hepatit B, siroz ve hepatoselüler karsinomunun (HCC) en önemli nedenidir ve halen dünya çapında ölümlere neden olmaktadır (2). Kronik hepatit B klinik olarak akut enfeksiyondan altı ay sonrasında HBsAg pozitifliğinin devam etmesi şeklinde tanımlanmaktadır (3).

Perinatal bulaşan hepatit B virüsünün doğal seyrinde üç faz bildirilmiştir. Birincisi immüntolerans fazıdır ve hastalarda HBeAg pozitifliğinin bulunması, HBV-DNA düzeyinin yüksek olması, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normal olması, minimal histolojik aktivite olması şeklinde tanımlanmıştır. Hastalar bu dönemde asemptomatiktir. İkinci faz; immünkliens fazı olarak adlandırılmış ve bu dönemin genellikle 15 ile 35 yaşlarında olduğu düşünülmüştür. Bu dönemde viral replikasyonun düşük olduğu, ALT seviyelerinin yüksek seyrettiği ve karaciğerde inflamatuvar aktivitenin bulunduğu bildirilmiştir. HBeAg/AntiHBe serokonversiyonu bu dönemde yıllık %10 civarında gelişebilir ve bu durumun genellikle

bir ALT alevlenmesi sonrası gelişmektedir. Üçüncü faz olan düşük replikasyon fazında HBsAg varlığını sürdürürken HBeAg kaybolmaktadır. Bu aşamada hastalar genellikle asemptomatiktir, HBV-DNA tespit edilebilir düzeydedir ve karaciğer hastalığı inaktif olarak kalmaktadır. Hastaların çoğu bu aşamada kalsa da bazı hastalarda karaciğer hasarının ilerlediği ve siroz ve HCC geliştiği gösterilmiştir (4). HBsAg kaybının çok nadir görüldüğü bildirilmiştir ve olduğu takdirde hastalık için kür göstergesi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (5,6). Daha önceki çalışmalarda kronik HBV enfeksiyonunda HBsAg kaybının yılda 0.5 ile 1.4 arasında olduğunu gösterilmiştir (7,8).

Kronik enfeksiyonun seyrinde nadiren spontan HBsAg kaybı görülebilmektedir (9). HBsAg pozitif 4.061 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, 24'ü asemptomatik taşıyıcı, 7'si kronik hepatit hastası, 7'si siroz hastası, 9'u HCC olan toplam 47 hastada (%1,2) spontan HBsAg seroklirensinin olduğu bildirilmiştir (10). HBsAg kaybı olan 189 non-sirozik hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların üçünde siroz geliştiği

belirtilmiştir (5). HBsAg klirensinin nedenlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada 548 hasta incelenmiş ve bunların 40'ında seroklirens geliştiği bildirilmiştir. Seroklirensin 40 yaş üstünde olmak ve düşük HBV-DNA düzeyine sahip olmak ile ilişkili olduğu söylenmiştir (11).

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında nadir de olsa spontan HBsAg klirensi olabilmektedir. Daha önceki yayınlarda batı toplumlarında %0.5 - 2/yıl, Asya ülkelerinde ise %0.05 - 0.8/yıl arasında görüldüğü bildirilmiştir (7,12-14).

Türkiye viral hepatit tanı ve tedavi rehberinde; saptanabilir HBV-DNA düzeyi olan sirozlu hastaların HBeAg düzeyine bakılmaksızın ALT düzeyleri normal olsa bile tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir (15).

Hepatit B serolojisi yıllar içinde daha iyi anlaşılmasına rağmen halen bizleri şaşırtmaya devam etmektedir. HBsAg kaybı sonrası siroz ve HCC vakaları bildirilmesine rağmen siroz gelişen hastada HBsAg kaybı ve Anti-HBs oluşmasına dair bir veri bulunmamıştır. Literatürde benzer şekilde siroz hastalığı geliştikten sonra HBsAg/ Anti-HBs serokonversiyonu görülen hasta ile ilgili yayın bulunmadığından bu olgu sunulmaya değer görülmüştür.

## OLGU

Yaklaşık 20 yıldır hepatit B hastası olduğu bilinen 63 yaşında erkek hasta, 2014 yılı Mayıs ayında enfeksiyon hastalıkları polikliniğimize takip amaçlı başvurdu. Uzun zamandır herhangi bir merkezde takiplerini yaptırmayan hastanın ilk değerlendirmesinde muayenesinin normal olduğu görüldü. Hastanın yapılan kan tahlillerinde HBsAg negatif Anti-HBs pozitif olarak tespit edildi. Uzun süredir takibi olmayan ve trombositopenisi (85000 K/ $\mu$ L) olan

hastanın polikliniğimize ilk kez başvurusu olması nedeniyle hastadan HBV DNA tetkiki de istendi. HBV DNA sonucu  $1,06 \times 10^2$  kopya/ml gelen hastanın kontrol kan tetkiklerinde trombositopenisinin devam ettiği ve hastanın geriye yönelik incelemesinde trombosit değerlerinin uzun zamandır düşük olduğu görüldü. Hastanın yapılan batın USG'si karaciğer parankimi hafif heterojen-granüler görünümde, konturları hafifçe lobule, uzun boyutu 12 mm boyutunda olup boyutunda küçülme (Sirotik parankimal değişiklikler) şeklinde rapor edildi. Hastanın siroz olduğu düşünüldü ancak Anti-HBs pozitifliği nedeniyle siroz nedeni olarak hepatit B öncelikli olarak düşünülmedi. Hastanın özgeçmiş siroz etiyojisi açısından sorgulandığında; hastadan sözel olarak daha önce karaciğer biyopsisi yapıldığı ve sonucunun temiz çıktığı bilgisi alındı. Hikayesi derinleştirilen hastanın daha önce bir yıl interferon sonrasında iki yıl kadar lamivudin tedavisi aldığı öğrenildi. Hasta, öncesinde 15 günde bir 75 cc alkol kullandığını ifade etti.

Hastanın hepatit belirteçleri geriye yönelik olarak incelendiğinde 2009 yılına kadar HBsAg değerleri pozitif iken eden Anti HBs değerlerinin de 2010 yılına kadar negatif seyrettiği görüldü. 2010 yılı sonrası 2014'e kadar hastanemizde hepatit sonucu bulunmayan hastanın 2014 yılında ilk kontrolünde Anti HBs serokonversiyonunun olduğu tespit edildi. 2015 yılı şubat ayında tekrar edilen HBV-DNA sonucu  $10^2$  kopya/ml olarak tespit edildi. Hastanın HBV DNA pozitifliği düşük te olsa devam ettiği için hastaya tenofovir tedavisi başlandı. Hastadan daha önce yapılan biyopsi sonucu sorgulandığında biyopsinin 1999 yılında yapıldığı ve hepatit B'ye bağlı siroz (fibrozis:4/6 HAİ:14/18) ile uyumlu olduğu görüldü. Hastada Anti-HBs oluşumunun siroz hastalığı geliştikten sonra ortaya çıktığı düşünüldü. Trombosit değerleri düşük seyrettiği için hastaya tekrar biyopsi yapılmadı.

## TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonlarının yaklaşık %25'i siroz ya da hepatoselüler karsinoma ilerlemektedir (16). Yüksek serum HBV DNA düzeylerinin HCC ve siroz gelişimi için risk oluşturduğu bildirilmiştir (17). Olgumuzun iki kez bakılan HBV-DNA düzeyi düşük düzeyde pozitif seyretmiştir.

Hepatit B tedavisinde ideal bitiş noktası olarak Anti HBs oluşup oluşmamasına bakılmaksızın HBsAg kaybı olarak değerlendirilmektedir. Fakat HBsAg kaybı olan hastalarda da siroz gelişimi olduğu bildirilen çalışmalar mevcuttur. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HBsAg kaybı olan 189 non-sirotik hastanın üçünde siroz geliştiği bildirilmiştir (5).

Mevcut antiviral tedavi altında serokonversiyon gelişimi oldukça nadir görüldüğünden siroz ve komplikasyon gelişiminin önlenmesi için temel yaklaşım tarzı HBV-DNA'nın serumda ölçülemeyecek düzeylere indirilmesi olarak düşünülmektedir (18-20).

HBeAg negatif hastalarda interferon ya da oral antiviral kullanımı sonrası HBsAg kaybı nadir de olsa görülebilmektedir. Beş yıl Lamivudin kullanımı ile HBeAg negatif hastalarda %1,9 ile %11,7 arasında HBsAg kaybı bildirilmiştir (21,22). İnterferon kullanımı sonrası 3 yıl sonunda %9, 5 yıl sonunda %12 HBsAg kaybı olduğu bildirilen çalışmalar mevcuttur (23-25).

Hastamıza 15 yıl önce biyopsi yapılmış, sonrasında hasta bir yıl interferon tedavisine müteakip iki yıl kadar lamivudin tedavisi almış sonra kendi isteği ile tedavisini bırakmıştır. Uzun zaman düzenli takip olmayan hastanın hastanemizde yapılan tetkiklerinde 2009 yılına kadar HBsAg değerinin pozitif devam ettiği tespit edilmiştir. Hastanın 2014 yılında Anti-HBs değerlerinin pozitif olduğu saptanmıştır. Hastaya iki kez bakılan HBV-DNA tetkikinde ise düşük düzey pozitiflik saptanmıştır. Hastanın önceki tetkiklerinden siroz yapabilecek nedenlerin araştırıldığı fakat herhangi bir bulguya rastlanmadığı görülmüştür. Biyopsi sonucu sirozun hepatit B'ye bağlı geliştiğini anlaşılmıştır. Hastanın siroz olduktan sonra Anti-HBs geliştirdiği görülmüştür. Literatürde siroz gelişimi sonrası Anti-HBs oluşumu ile ilgili bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu olgu, siroz etyolojisi araştırılan hastalarda Anti-HBs pozitifliğinin hepatit B hastalığını ekarte etmede yanıltıcı olabileceğini göstermek amacıyla sunulmuştur. Sirozlu hastalarda hepatit B tanısı dışlanırken HBV-DNA gibi ileri tetkikler gerekebileceği belirtilmiştir.

Anti-HBs pozitif saptanan ve daha önce aşı olmamış hastaların nasıl takip edileceğine dair fikir birliğine ulaşılmamıştır. Mevcut olgu nedeniyle spontan hepatit B bağışıklığı gelişen hastaların takibi gündeme gelmiştir. Siroz ya da HCC tespit edilen hastalarda Anti-HBs pozitif olsa dahi HBV-DNA araştırılmasının yön gösterici olabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

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;30:2212-9. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.116.
2. Lok ASF. Hepatitis B infection: Pathogenesis and management. *J Hepatology* 2000;32: 89-97. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80418-3.
3. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infectious Diseases* 2002;2: 479-86. doi:10.1016/S1473-3099(02)00345-6.
4. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:25-30. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02097.x.
5. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084-9, 2002. doi:doi.org/10.1053/gast.2002.36026.
6. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. *Antivir Ther* 2010;15: 133-43. doi: 10.3851/IMP1497.
7. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-31. doi: 10.1002/hep.1840130403.
8. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012;55:68-76. doi: 10.1002/hep.24615.
9. Kato Y, Nakao K, Hamasaki K, Kato H, Nakata K, Kusumoto Y et al. Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in chronic carriers, based on a long-term follow-up study in Goto Islands, Japan. *J Gastroenterol* 2000;35:201-5. doi: 10.1007/s005350050331.
10. Nam SW, Jung JJ, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Cho SH et al. Clinical outcomes of delayed clearance of serum HBsAg in patients with chronic HBV infection. *Korean J Intern Med* 2007;22(2):73-8. doi: http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2007.22.2.73.
11. Ferreira SC, Chachá SG, Souza FF, Teixeira AC, Santana RC, Villanova MG, et al. Factors associated with spontaneous HBsAg clearance in chronic hepatitis B patients followed at a university hospital. *Ann Hepatol* 2014;13(6):762-70.
12. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39. doi: 10.1002/hep.21513.
13. Alward WL, McMahon BJ, Hall DB, Heyward WL, Francis DP, Bender TR. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 1985;151:604-9. doi: 10.1093/infdis/151.4.604.
14. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-68. doi: 10.1055/s-2003-37590.
15. Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD). Erişim tarihi: 5 Aralık 2015. Available from: <http://www.vhsd.org>.
16. Carey I, Harrison PM. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1655-66. doi: 10.1517/13543780903241599.
17. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, REVEAL-HBV Study Group. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:72-84. doi: 10.1002/hep.22884
18. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74. doi: 10.1056/NEJMoa013215

19. Harris RA, Chen G, Lin WY, Shen FM, London WT, Evans AA. Spontaneous clearance of high-titer serum HBV DNA and risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cancer Causes Control* 2003;14:995-1000.
20. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428-34. doi: 10.1002/hep.22065.
21. Idilman R, Cinar K, Seven G, Bozkus Y, Elhan A, Bozdayi M, et al. Hepatitis B surface antigen seroconversion is associated with favourable long-term clinical outcomes during lamivudine treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2012;19:220-6. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01542.x. Epub 2011 Oct 19.
22. Fasano M, Lampertico P, Marzano A, Di Marco V, Niro GA, Brancaccio G, et al. HBV DNA suppression and HBsAg clearance in HBeAg negative chronic hepatitis B patients on lamivudine therapy for over 5 years. *J Hepatol* 2012;56:1254-8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.022. Epub 2012 Feb 16.
23. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>.
24. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169-79. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.006. Epub 2009 Mar 19.
25. Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M. Increasing rates of HBsAg clearance and seroconversion in patients with HBeAg-negative disease treated with peginterferon alfa-2a ± lamivudine: results of 5-year post-treatment follow up. *J Hepatol* 2009;50:336 doi: 10.1016/S0168-8278(09)60926-0.