

KRONİK B HEPATİTLİ BİR OLGUDA EPSTEIN-BARR VİRUS SÜPERENFEKSİYONUNA BAĞLI POLİKLONAL AKTİVASYON*

POLYCLONAL ACTIVATION DUE TO EPSTEIN-BARR VIRUS
SUPERINFECTION IN A CASE WITH CHRONIC HEPATITIS B

**Saliha BAKIR ÖZBEY¹, Reşit MISTIK¹, Emel GÜRCÜOĞLU¹
Barbaros ORAL², Güher GÖRAL²**

ÖZET: Primer Epstein-Barr virus (EBV) enfeksiyonu sıklıkla çocukluk döneminde asemptomatik olarak geçirilmekte ve virus B lenfositlerinde latent olarak kalmaktadır. Bu raporda, EBV reaktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan poliklonal yanıt sonucu, akut hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu serolojisini taklit eden ve geçici otoantikor pozitiflikleri ile seyreden bir kronik B hepatiti olgusu sunulmaktadır. Elli altı yaşında bir erkek hastanın, halsizlik ve sağ üst kadranda ağrı şikayeti üzerine yapılan tetkiklerinde, karaciğer enzimlerinde yükseklik (AST: 187 U/L, ALT: 569 U/L), HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBe pozitifliği ile anti-HBc IgM, HBeAg ve anti-HBs negatifliği saptanmıştır. Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HBV-DNA'nın 405.974 kopya/mL olarak belirlenmesi üzerine hasta izleme alınmıştır. Altı ay sonraki tetkiklerinde, karaciğer enzim düzeylerinin daha da yükseldiği (AST: 352 U/L, ALT: 609 U/L) ve önceki pozitif HBV belirleyicilerine ek olarak anti-HBc IgM ile anti-HBs'nin de pozitifleştiği belirlenmiştir. Süperenfeksiyon varlığı düşünülerek yapılan testlerde CMV IgM ve Paul-Bunnell testi negatif; EBV anti-VCA IgM ve IgG, anti-EBNA IgM ve IgG, anti-p22 IgM ve IgG ve anti-EA IgM pozitif olarak bulunmuştur. Hastanın izlemi sırasında yüksek düzeyde otoantikor pozitifliği [romatoid faktör (42.200 U/ml), anti-nükleer antikor (1/100) ve anti-Ro-52] ve total IgG, IgM ve IgA düzeylerinde artış olduğu da saptanmıştır. İlerleyen aylarda transaminaz, total immünoglobulin ve HBV-DNA düzeyleri belirgin olarak gerilemiş, 20. ayda eski HBV serolojik profilinin tekrar kazanıldığı (HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBe pozitif, anti-HBc IgM ve anti-HBs negatif, HBV-DNA: 6984 kopya/mL) ve diğer patolojik bulguların normale döndüğü görülmüştür. Sonuç olarak kronik B hepatiti seyrinde her ALT yükselmesi HBV enfeksiyonunun alevlenmesi olarak yorumlanmamalı, karşılaşılan olağandışı serolojik bulguların diğer viral etkenlerle oluşan süperenfeksiyonlara bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Hepatit B virus, Epstein-Barr virus, kronik hepatit B, poliklonal aktivasyon, süperenfeksiyon.

* XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (14-18 Mart 2007, Belek, Antalya) sunulmuştur.

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa. (salihaozbey@mynet.com)

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ABSTRACT: Primary infection with Epstein-Barr virus (EBV) often occurs subclinically during childhood, resulting in a latent infection of B lymphocytes. In this report, a chronic hepatitis B case who presented with a serologic profile mimicking acute hepatitis B virus (HBV) infection and exhibiting transient autoantibody positivities because of the polyclonal activation of B cells due to EBV reactivation has been presented. The test results of 56 years old male patient who suffered from fatigue and pain on the right upper quadrant, revealed high levels of liver enzymes (AST: 187 U/L, ALT: 569 U/L), positivity of HBsAg, anti-HBc IgG and anti-HBe, and negativity of anti-HBc IgM, HBeAg and anti-HBs. Since HBV-DNA level was found 405,974 copies/mL by quantitative real time polymerase chain reaction (PCR), the patient was taken into follow-up. At the 6th month AST and ALT levels further elevated (352 U/L and 609 U/L, respectively), and anti-HBc IgM and anti-HBs became positive in addition to the previous positive markers of HBV. With the suspicion of superinfection, further laboratory investigations yielded negative results in CMV-IgM and Paul Bunnell test, while positive results in EBV anti-VCA IgM and IgG, anti-EBNA IgM and IgG, anti-p22 IgM and IgG and anti-EA IgM. In the follow-up period high levels of autoantibody positivities [rheumatoid factor (42.200 U/ml), anti-nuclear antibody (1/100) and anti-Ro-52] together with increased levels of total IgG, IgM and IgA were detected. In the following months, the levels of transaminases, total immunoglobulins and HBV-DNA have distinctively decreased, and in the 20th month the previous HBV profile regained (HBsAg, anti-HBc IgG and anti-HBe positive, anti-HBc IgM and anti-HBs negative, HBV-DNA: 6984 copies/ml) and the other pathological test results returned to normal. As a result, ALT increases seen during the course of chronic hepatitis B should not always be considered as HBV manifestations and the unusual serologic patterns should be evaluated as a consequence of superinfection with various viral agents.

Key words: Hepatitis B virus, Epstein-Barr virus, chronic hepatitis B, polyclonal activation, superinfection.

GİRİŞ

Dünyada erişkin nüfusun yaklaşık %90-95'i Epstein-Barr virusu (EBV) ile, ortalama %30'u da hepatit B virusu (HBV) ile (düşük endemik bölgelerde %20, orta endemik bölgelerde %20-60, yüksek endemik bölgelerde %70, tümünde ortalama 1/3'ü enfekte, %5'i HBsAg taşıyıcısı) enfektedir. EBV'nun tipik klinik sendromu enfeksiyöz mononükleozisdir. Olguların %80-90'ında karaciğer fonksiyon testleri anormaldir, ancak kendini sınırlayan bir hepatit görülür. Enfeksiyöz mononükleoziste EBV ile enfekte B lenfositlerin aktivasyonu poliklonal antikor cevabına neden olur. HBsAg taşıyıcılığı ise aktif (ALT yüksek, HBV-DNA pozitif) veya inaktif olarak seyredir^{1,2}. Bu çalışmada kronik HBV enfeksiyonu zemininde gelişen, hepatit ve poliklonal antikor yanıtıyla seyreden akut bir EBV süperenfeksiyonu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Ellialtı yaşındaki erkek hasta, halsizlik ve sağ yan ağrısı yakınmaları nedeniyle bir devlet hastanesinde yaptırdığı tetkiklerinde AST: 187 U/L, ALT: 569 U/L, HBsAg pozitif, anti-HBs negatif olarak saptanmış ve fakültemiz gastroenteroloji polikliniğine sevk edilmiştir. Fakültemizde yapılan tetkiklerinde HBsAg ve anti-HBe pozitif; anti-HBs, anti-HBc IgM, HBeAg, anti-HCV, anti-

HIV (Architect, Abbott, ABD) ve anti-delta (Murex, Abbott ABD) negatif olarak bulunmuştur. Hastanın HBV-DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR; Artus, Qiagen, Hamburg) ile 405.974 kopya/mL olarak tespit edilmiş ve takibe alınmıştır. Dört ay sonra yapılan tetkiklerinde AST: 449 U/L (referans aralığı: 0-40), ALT: 1024 U/L (referans aralığı: 0-43), total bilirubin: 0,58 mg/dL (referans aralığı: 0.2-1.1), HBsAg, anti-HBs (11.5 U/mL), anti-HBc IgG ve anti-HBe pozitif; anti-HBc IgM ve HBeAg'nin negatif olduğu belirlenmiştir. Altı ay sonraki kontrol tetkiklerinde HBsAg, anti-HBs (38.8 U/mL), anti-HBc IgM, anti-HBc IgG ve anti-HBe pozitif, HBeAg negatif AST: 352 U/L, ALT: 609 U/L olarak saptanmış ve hasta uzamış akut hepatit B ön tanısıyla gastroenteroloji polikliniğinden enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiştir.

Polikliniğimize başvuran hastanın özgeçmişinde 10 yıldır diabetes mellitus, hipertansiyon hastalığı ve 3 yıl önce mide kanaması nedeniyle kan transfüzyonu öyküsü mevcuttur. Devam eden halsizlik ve sağ yan ağrısı şikayeti olan hastanın yapılan fizik muayenesinde patolojik muayene bulgusu saptanmamıştır. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu normal, parenkim ekojenitesi difüz homojen artmış olarak değerlendirilmiştir. Tetkiklerinde AST: 344 U/L, ALT: 558 U/L, AFP: 22.6 ng/mL (referans aralığı: 0,05-5,5), PT: 13.3 sn (referans aralığı: 10-15), aPTT: 12.7 sn (referans aralığı: 20-31), protrombin aktivitesi: %91.9 (referans aralığı: 70-130), protein elektroforezinde; albümin: %36.9 (referans aralığı: 52-65), α_1 globulin: %6.1 (referans aralığı: 2-5), α_2 globulin: %12 (referans aralığı: 4-12), β globulin: %11.2 (referans aralığı: 8-18), γ globulin: %33.9 (referans aralığı: 8-20) olarak izlenmiştir. Hastada anti-nükleer antikor (ANA; Euroimmun, Lübeck) pozitifliği (1/100) belirlenmiş; ANA profilinde anti-Ro-52 (Euroimmun, Lübeck) pozitif, AMA, ASMA ve anti LKM-1 (Euroimmun, Lübeck) negatif olarak saptanmıştır. HBV için lamuvidine direnci araştırılmış ve negatif homozigot "wild type" olduğu bulunmuştur. Romatoid faktör (RF): 42.200 U/mL (referans aralığı: <9.9), IgG: 3620 mg/dL (referans aralığı: 700-1600), IgA: 1070 mg/dL (referans aralığı: 70-400) ve IgM: 1160 mg/dL (40-230) (Dade Behring, GmbH, Marburg) değerlerindedir. Yapılan ileri testlerde sitomegalovirus IgM (Vidas, bioMérieux, Fransa) ve Paul-Bunnell testi negatif bulunmuş; buna karşın EBV anti-VCA IgM ve IgG, anti-EBNA IgM ve IgG, anti-p22 IgM ve IgG ve anti-EA IgM pozitif, anti-EA IgG negatif (Euroimmun, Lübeck) olarak tespit edilmiştir. Bu serolojik profil EBV reaktivasyonu olarak değerlendirilmiştir.

Polikliniğimizde takibe alınan hastanın kontrol laboratuvar incelemelerinde aminotransferazları gerilemiş, iki ay sonraki poliklinik kontrolünde halsizlik şikayeti kaybolmuştur. Yapılan tetkiklerinde AST: 52 U/L, ALT: 85 U/L, HBV-DNA PCR: 449.303 kopya/mL olarak saptanmıştır. Üç ay sonraki tetkiklerinde ise AST: 26 U/L, ALT: 19 U/L, AFP: 3.5 ng/mL, RF: 1010 U/mL, IgG: 1690 mg/dL, IgA: 736 mg/dL, IgM: 136 mg/dL'ye gerilerken, HBsAg ve anti-HBs (14.4 U/mL) pozitif, anti-delta ve anti-HCV negatif, HBV-DNA: 12.386 kopya/mL olarak belirlenmiştir. Beş ay sonraki kontrol laboratuvar incelemesinde beyaz küre: 7100/mm³ (referans aralığı: 5200-12400), hemoglobin: 15.4 g/dL (referans aralığı: 12-18), trombosit: 225.000/mm³ (referans aralığı: 150.000-350.000), AST: 25 U/L, ALT: 20 U/L, HBsAg, ve anti-HBe pozitif, anti-HBs, anti-HBc IgM, HBeAg, anti-

delta, anti-HCV ve ANA negatif olarak izlenmiştir. Bu dönemde hastada RF: 552 U/mL, IgG: 1510 mg/dL, IgA: 541 mg/dL, IgM: 81 mg/dL ve HBV-DNA PCR 6984 kopya/mL olarak saptanmıştır. Hastanın takibi sırasındaki laboratuvar verileri Tablo I'de görülmektedir. Hasta halen kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle takip edilmektedir.

Tablo I. Olgunun Takibi Sırasındaki Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Bulguları	Zaman					
	0	4.ay	10.ay	12.ay	15.ay	20.ay
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBs	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
Anti-HBc IgM	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Negatif
Anti-HBc IgG		Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
HBeAg	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Anti-HBe	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
EBV antikorları*			Pozitif			
AST (U/L)	187	449	344	52	26	25
ALT (U/L)	569	1024	558	85	19	20
RF (U/mL)			42.200		1010	552
IgG (mg/dL)			3620		1690	1510
IgA (mg/dL)			1070		736	541
IgM (mg/dL)			1160		136	81
ANA			Pozitif			Negatif
HBV-DNA (kopya/ml)	405.974			449.303	12.386	6984

* Anti-VCA IgM ve IgG, anti-EBNA IgM ve IgG, anti-p22 IgM ve IgG, anti-EA IgM.

TARTIŞMA

Herpesviridae ailesinde yer alan ve insan herpes virus tip 4 olarak bilinen EBV, genellikle yaşamın ilk birkaç yılında ve asemptomatik olarak geçirilen enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk döneminde %90-95 EBV seropozitifliği saptanırken, endüstrileşmiş toplumlarda seropozitiflik beş yaşına kadar ancak %50'lere ulaşır. Yaş ilerledikçe semptomatik enfeksiyon ihtimali artar. Enfeksiyöz mononükleozlu hastaların çoğu komplikasyonsuz olarak 2-3 haftada düzelir. Görülen komplikasyonlar ise genellikle kendini sınırlar, ancak seyrek olarak fatal olgular bildirilmiştir¹. Olguların %90'ında heterofil antikor pozitifliği vardır. EBV anti-VCA IgM pozitifliği veya anti-VCA IgG titresinde 4 kat artış akut EBV enfeksiyonu tanısını koydurur. Anti-EBNA ve bir viral kapsid antijeni olan p22'ye karşı antikor pozitifliği ise enfeksiyonun ileri dönemlerinde ortaya çıkar^{1,3}. Olguların %80-90'ında hepatit görülür. Hepatik aminotransferazlar genellikle normalin dört katına kadar yükselmekle birlikte AST: 1700 U/L, ALT: 1000 U/L'ye ulaşabilir. Hepatomegali %10-15 olguda ortaya çıkar, olguların %5'inde kolestaz ve hemolize ikincil olarak gelişen sarılık oluşabilir^{1,4}. EBV'una bağlı ikterik hepatit ve fulminan karaciğer yetmezliği nadir görülmekle birlikte literatürde olgu sunumları bulunmaktadır⁵⁻⁷.

Olgumuzun ilk başvurusunda ALT yüksekliği ve HBV-DNA pozitifliği, seroloji ile birlikte değerlendirildiğinde kronik hepatit B enfeksiyonunun akut alevlenmesi olarak yorumlanmış, anti-HBc IgM'in negatif olması nedeniyle akut HBV enfeksiyonu ekarte edilmiştir. Olgunun takibi sırasında ortaya çıkan anti-HBs pozitifliği (HBsAg ve anti-HBs birlikteliği) mutant bir suşla süperenfeksiyonu düşündürmüştür. Literatürde HBsAg ve anti-HBs pozitifliğinin birlikte olduğu mutant suş olguları bildirilmektedir^{8,9}. HBsAg'nin koruyucu antikor oluşturan komponenti majör proteininin "a" grup determinantında (124-147. aminoasitler arasında) bulunur. Bu determinant bütün alt tiplerde ortak olarak yer alır. Ortak "a" determinantı yoksa belirli bir alt tipten HBsAg taşıyıcısı farklı bir alt tip ile enfekte olabilir ya da ilk enfeksiyon sırasında oluşan anti-HBs antikorlarının defektif olması halinde diğer bir alt tipte de enfeksiyon gelişebilir. Akut HBV enfeksiyonlarının erken dönemlerinde immün yanıtın bozuk olduğu veya renal hastalığı olan (özellikle hemodiyaliz hastalarında) olgularda da bu birliktelik görülebilir^{9,10}. Olgumuzun immün yetmezlik ve renal hastalık öyküsü yoktur. Kronik HBV enfeksiyonlarının akut alevlenmesi sırasında da aktif immün yanıtın bir göstergesi olarak anti-HBc IgM pozitifliği görülebilir^{10,11}. Hastamızda başlangıçta olmayan ancak takipleri sırasında saptanan anti-HBc IgM pozitifliğinin de kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmesine veya EBV enfeksiyonuna bağlı poliklonal bir cevap olabileceği düşünülmüştür.

Kronik HBV enfeksiyonunun seyrinde birçok farklı nedenle akut hepatit oluşabilir. Bunlara örnek olarak diğer viruslarla oluşan (A, C, D, E, CMV, EBV) akut enfeksiyonlar, alkol, ilaç ve iskemiye bağlı akut karaciğer hasarı verilebilir¹¹. Olgumuzda EBV'na karşı saptanan antikor profili (anti-VCA IgM ve IgG, anti-EBNA IgM ve IgG, anti-p22 IgM ve IgG, anti-EA IgM pozitifliği) virusun reaktivasyonuna bağlı akut EBV süperenfeksiyonunu düşündürmüştü, aminotransferaz düzeylerindeki yüksekliklerin nedeninin de buna bağlı olduğu fikri oluşmuştur.

EBV ile enfekte B hücrelerinin aktivasyonu poliklonal antikor üretimi ile sonuçlanır. IgM yapısındaki heterofil antikor titrelerindeki artışın yanı sıra, sıklıkla soğuk aglütininler, kriyoglobulinler, anti-i antikor, ANA, RF gibi birçok antikorun üretimi uyarılır. Bunlara bağlı olarak da çeşitli otoimmün sendromların oluşumu hızlanabilir^{1,12}. Olgumuzda da yüksek RF ve immünoglobulin (Ig) düzeyleri ile ANA, anti-HBc IgM ve anti-HBs pozitifliklerinin poliklonal antikor yanıtından kaynaklandığı düşünülmüştür. Daha sonra otoantikor titrelerinin ve Ig düzeylerinin düşmesi ve anti-HBc IgM ve anti-HBs pozitifliklerinin negatifleşmesi bu düşüncemizi desteklemiştir. Olgumuzda başlangıçtaki ALT ve HBV-DNA yükseklikleri, kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenmesini akla getirdiyse de, izlem sırasında ALT'nin daha fazla yükselmesi ve sonra düşmesi, HBV-DNA yükünün gerilemesi ve akut EBV enfeksiyonunu destekleyen IgM seropozitifliği iki farklı olasılığın da söz konusu olabileceğini ortaya koymuştur. Bunlar; spontan olarak ve/veya akut EBV süperenfeksiyonunun oluşturduğu interferens sonucu aktif HBV enfeksiyonunun inaktif hale gelmesidir.

Sonuç olarak kronik HBV enfeksiyonu seyrinde her ALT yükselmesi HBV enfeksiyonunun alevlenmesi olarak yorumlanmamalı, hastalığın seyri sırasında başka viral etkenlerin de enfeksiyon yapabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Johannsen EC, Schooley RT, Kaye KM. Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis), pp: 1801-20. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, diseases burden and vaccine prevention. J Clin Virol 2005; 34:1-3.
3. Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG: Antibodies against antigens of Epstein-Barr-Virus (EBV) (IgG) Test instructions for the EBV-Profile 2 EUROLINE. Lübeck.
4. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 263-8.
5. Mendez-Sanchez N, Uribe M. Infectious mononucleosis hepatitis: a case report. Ann Hepatol 2004; 3: 75-6.
6. Feranchak AP, Tyson RW, Narkewicz MR, Karrer FM, Sokol RJ. Fulminant Epstein-Barr viral hepatitis: orthotopic liver transplantation and review of the literature. Liver Transpl Surg 1998; 4: 469-76.
7. Hinedi TB, Koff RS. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult. Dig Dis Sci 2003; 48: 539-41.
8. Yukimasa N, Ohkushi H, Fukasawa K, Fukuchi K, Takagi Y, Gomi K. Hepatitis B virus gene mutations in the sera of three patients with coexisting hepatitis B surface antigen and anti-surface antibody. Rinsho Byori 2000; 48: 184-8.
9. Lu HY, Zeng Z, Xu XY, Zhang NL, Yu M, Gong WB. Mutations in surface and polymerase gene of chronic hepatitis B patients with coexisting HBsAg and anti-HBs. World J Gastroenterol 2006; 12: 4219-23.
10. Mistik R, Yılmaz E, Akalın H, Göral G. Bursa bölgesinde hepatit B enfeksiyonundaki olağandışı serolojik profiller prevalansı. Viral Hepatit Derg 2000; 1: 43-4.
11. Danalıoğlu A, Beşışık F. Hepatit göstergelerini nasıl yorumlamalıyız? Olağan dışı profiller nelerdir? Türkiye Tıp Derg 2004;11: 175-81.
12. Winnie GB. Mononucleosis and Epstein-Barr virus infection. eMedicine. Available at: <http://www.emedicine.com>. Accessed November 19, 2005.