

Akut A Hepatiti Seyri Sırasında Hemolitik Kriz

HEMOLYTIC CRISE DURING AN ACUTE HEPATITIS A

Galip ERSÖZ*, Ulus S AKARCA**, Yücel BATUR***

* Uz.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

** Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

*** Prof.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, İZMİR

ÖZET

24 yaşındaki erkek hasta idrar renginde koyulaşma ve sarılık şikayeti ile başvurmuştur. 2 yaş civarında hemolitik kriz nedeniyle yapılan tetkikler sonucu glikoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği tanısı konmuştur. Bulunduğu bölgede viral hepatit salgını olan hastaya müracaatından 7 gün önce üşüme, titreme, ateş nedeniyle gittiği hekim tarafından bactrim tablet önerilmiştir. Daha sonra akut viral A hepatiti ile birlikte hemoliz kriz gelişmiş ve hastanın kan bilirubinleri aşırı derecede yükselmiştir. Hastada anemi ile birlikte fulminan akut hepatit izlenimi alınmıştır. Klinik gözlem sırasında anemisi ve genel durum düzelme gösterirken hastada nüks hepatit gelişmiş ve hastalığın başlangıcından yaklaşık 3 ay sonra hastalık tamamen iyileşmiştir. Hasta akut A hepatiti esnasında hemolitik atak ve rekürren hepatit gibi iki ender özelliği bir arada göstermesiyle literatürde rastlanmayan ilginç bir vaka olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Viral hepatit A, G6PD yetersizliği, Hemoliz

T Klin Gastroenterohepatoloji 1996, 7:189-191

Toplumumuzun %90'ı hayatının bir döneminde hepatit A virusu (HAV) ile infekte olmaktadır. Birçok endemik hastalıkta olduğu gibi infeksiyon genellikle çocukluk yaşlarında alınır ve çoğunlukla asemptomatik ve iyi bir seyir gösterir (1). İleri yaşta, alkol alanlarda, başka karaciğer hastalığı bulunanlarda hastalık daha ağır ve uzun seyredebilir (2).

Akut A hepatitinin seyri esnasında glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan kişilerde hepatitin üzerine hemoliz eklenmesiyle kolestaz olmaksızın beklenenin çok üzerinde bilirubin düzeyleri görüldüğü bildirilmiştir. Aşırı ikter ve anemi bu hastaların klinik bulgularının daha ağır görünmesine yol açmaktadır (3-8).

Burada çok derin bir ikter ile başvuran G6PD eksikliği olan akut A hepatitli bir hasta sunulmuştur. Akut hepatit esnasında hemolitik olayın klinik tabloya karıştığı bu vaka rekürren A hepatiti gelişmesi yönüyle de ilginç bulunmuştur.

Geliş Tarihi: 14.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Galip ERSÖZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD, Bornova, İZMİR

T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7

SUMMARY

A 24 years old patient, who had been diagnosed G6PD deficiency when he was 2 years old admitted to our hospital with icteric situation. He came from a town that a viral hepatitis endemia was recently reported. He admitted to his family doctor, 7 days ago, with shaking and shivering and advised to use Co-trimoxazol (Bactrim) tablets. After that he had an haemolytic crisis together with acute hepatitis A infection. He had very high bilirubin levels and severe anemia that clinical follow up, after improvement of his anemia symptoms and general recovery he had a recurrent hepatitis attack and 3 months later from the beginning of the symptoms he had complete recovery.

During the course of an acute hepatitis A infection a haemolytic crisis and recurrent hepatitis are very rare clinical conditions and as far as we know there is no report in the literature.

Key Words: Viral hepatitis A, G6PD deficiency, Haemolysis

T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7:189-191

VAKA

Yirmidört yaşında erkek hasta idrar renginde koyulaşma ve sarılık şikayeti ile başvurdu.

iki yaşında anemi ve sarılık nedeniyle incelendiğinde G6PD eksikliği saptanan hastanın uzun süre şikayeti olmamış. Onaltı yaşında phenoxymethyl penicilin (Cliacil®) kullandıktan sonra gelişen bir hemolitik atak dışında önemli bir hastalık tanımlamıyor.

Müracaatından 7 gün önce üşüme, titreme, ateş yakınmaları ile başvurduğu hekim tarafından trimetoprim-sulfametoksazol (Bactrim®) tavsiye edilmiş. Bundan birgün sonra idrar renginde kızarma ve cildinde belirgin sararma ortaya çıkmış. Son 15 gün içinde kız kardeşi ve bir yeğeni sarılık geçiren hastanın yaşadığı mahallede de sarılık geçirenlerin olduğu bildirilmiştir.

Kliniğe başvurduğunda ateş 37°C, nabız 108/dk, kan basıncı 130/80 mmHg idi, Fizik muayenesinde ileri derecede bitkin ve sararmış olduğu görüldü. Şuuru açık, deri ve mukozaları soluk idi. Döküntü veya lenfadenopati saptanmadı. Baş, boyun ve akciğer muayenesinde bir patoloji bulunmadı. Kalpte taşikardi, mitral ve mezokardiyak odaklarda 2/6 kısa midsistolik üfürüm dışında patoloji yoktu. Karın muayenesinde karaciğer kot

kavsinden itibaren 2 cm palpe edilmekteydi. Dalak kosta kenarında hissedildi. Nörolojik ve muskulo-skeletal sistem muayeneleri normal bulundu.

Hemoglobin 8.2 g/dl, lökosit 38500/mm³, trombosit 306000/mm³, lökosit formülünde nötrofil %72, lenfosit %11, monosit %13, eosinofil %3, bazofil %1 olarak bulundu. Eritrosit morfolojisinde anizositoz, poikilositoz, anizokromi, yer yer polikromatik eritrositler görüldü. Retikülosit oranı %15 bulundu, idrar tetkikinde eser proteinüri, ürobilinojen (+), bilirubin (+++) saptandı. Açlık kan şekeri, serum üre, kreatinin ve elektrolit değerleri normal bulundu. Total bilirubin 52 mg/dl, direkt bilirubin 28 mg/dl, AST 310 U/ml, ALT 581 U/ml, alkalen fosfataz 15 KAÜ, LDH 3648 U/ml idi. Serum albumini 4 g/dl, globulin 2.1 g/dl, protrombin zamanı 14" (N=12") olarak tesbit edildi. Hepatit virusları serolojik göstergelerinden yalnız anti-HAV IgM pozitif bulundu. Hastada klinik gözlem esnasında böbrek yetmezliği veya başka bir komplikasyon gelişmedi. Anemisi nedeniyle iki ünite kan transfüzyonu yapıldı. Yirmi gün sonra yapılan kontrol tetkiklerinde serum total bilirubini 8.1 mg/dl, direkt bilirubini 5.2 mg/dl, AST 65 U/ml, ALT 131 U/ml olarak bulundu. Albumin, globulin, üre, kreatinin, protrombin zamanı, alkalen fosfataz, hemoglobin, hematokrit trombosit değeler normal bulundu. Lökosit 9900/mm³ idi. Periferik kan yaymasında eritrositlerde hafif anizositoz, anizokromi, poikilositoz saptandı. Bu esnada genel durumu da düzelen hastanın hastalığının birinci ayında halsizlik, kırgınlık, artralji yakınmaları üzerine yapılan tetkiklerinde tekrar ALT (784 U/ml) ve ALT (790 U/ml), total bilirubin (12.4 g/dl), direkt bilirubin (9.7/ml) değerlerinde yükselme olduğu gözlemlendi. Total kan sayımı normal bulundu. Antinükleer antikor, antimitokondriyal antikor ve anti düz adele antikorları negatif bulundu. Bu sırada yapılan karaciğer biopsisinde akut hepatite uygun olarak özellikle portal zonlarda hücre infiltrasyonu ve limiting platede erozyonlar görülmüştür. Hiçbir ilaç verilmeyen hastanın başlangıcından itibaren serum ALT ve bilirubin değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Hemolitik süreç sona erdikten sonra yapılan tetkiklerde G6PD düzeyinin azalmış olduğu saptandı. Hastalığın üçüncü ayında hastanın şikayetleri tamamen düzelmiş, transaminaz ve bilirubin değerleri normal seviyelere inmiştir.

TARTIŞMA

Viral hepatit A başka sağlık sorunu olmayan erişkinlerde ortalama 6 hafta içinde iyileşmekte ve nadiren

hastalık 3 aydan daha fazla süre devam etmektedir (1). Akut A hepatitinde hastalığın şiddetli seyretmesine neden olan risk faktörleri içinde en önemlisi hastalığın alındığı yaştır. Yaş ilerledikçe mortalité artmaktadır (9). infeksiyon alındığında karaciğerde başka bir hastalığın mevcudiyeti HAV infeksiyonunun kliniğini ağırlaştırabilmektedir. Alkoliklerde, HIV dahil multipl viral infeksiyon riski taşıyan homoseksüel erkeklerde ve iv ilaç bağımlılarında hepatit A daha ağır seyretmektedir. Gebelikte bazı bölgelerde infeksiyonun kliniğini ağırlaştırılan faktörler arasında saptanmıştır (2,10,11).

Takdim edilen vakada akut A hepatitinin klinik seyirindeki değişikliğe hastada mevcut olan G6PD eksikliği neden olmuştur. Akut A hepatitinin prodrom belirtileri bakteriyel bir infeksiyon gibi değerlendirilmiş ve hastanın Bactrim alması önerilmiştir. Bu dönemde gelişen hemoliz tablosu ile viral hepatitin ikterli dönemi aynı zamana rastlamış ve kolestaz olmaksızın çok yüksek bilirubin değerlerine ulaşılmıştır. G6PD eksikliği olan kişilerde sulfonamidlerin hemoliz krizine neden olabileceği çok iyi bilinmektedir. Bu olguda hemolizin nedeni Bactrim kullanımı olabilir. Ancak akut A hepatitinin de başka bir neden olmaksızın G6PD eksikliği olanlarda hemolize neden olabileceği bildirilmiştir (5,12-14).

Wanachiwanawin ve ark viral hepatitlerin seyri sırasında akut hemoliz gelişen G6PD eksiklikli 9 hastayı incelemişlerdir. Hastalardan birisi dışında hepsinde ateş nötrofil lökositoz olduğundan, son derece yüksek SGOT seviyeleri ile birlikte şiddetli hiperbilirubinemi geliştiğinden bahsetmişlerdir. Bu hastaların üçünde böbrek yetmezliği gelişmiş, sonuçta bütün hastalar tamamen iyileşmiştir (15). Agarwal ve ark akut viral hepatitli ve hemolizli 5 hasta sunmuşlardır. Hastaların 4'ünde G6PD eksikliği doğrulanmıştır. Hastalarda genel olarak çok yüksek bilirubin seviyeleri gözlemlenmiş, 3 hastada akut böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bir vaka akut böbrek yetmezliği ve hepatik komadan ölmüştür (16). Huo ve ark G6PD eksikliği bulunan kronik hepatit B enfeksiyonlu, akut viral hepatit A geçirdiği sırada aldığı sulfonamid grubu ilaca bağlı akut hemoliz geçiren bir vaka yayınlamışlardır. %85 mg/dl'e kadar yükselen bilirubin seviyeleri kaydedilen hasta bir ay içinde tamamen iyileşmiştir (17). Veglio ve ark (13), Peyramond ve ark (14) viral hepatit A geçiren G6PD eksikliğine bağlı hemoliz gelişen birer hasta yayınlamışlardır. Her ikisi de hemolize viral hepatitin neden olduğunu düşünmüş ve bu hastalarda klinik tablonun ağır seyredebileceğinden bahsetmişlerdir (13,14). Bizim has-

Tablo 1. Hastanın laboratuvar değerleri

Tarih	26.10.1994	17.11.1994	26.11.1994	6.12.1994	30.12.1994	25.1.1995
SGOT U	310	65	784	403	31	20
SGPT U	581	131	790	875	95	30
T.Bil. mg/dl	52	8.1	12.4	20.7	1.772	1.10
D.Bil. mg/dl	28	5.2	9.7	17.4	1.08	0.4
Hemoglobin	8.2 gr	12	16.1 gr		15.9	16.1
Retikülosit %	15	5	5			
Lökosit	38500	9900	9200			

tamızda da bilirubin ve laktik dehidrogenaz seviyeleri çok yükselmiş, nötrofilik lökositöz gözlenmiş, ancak böbrek yetmezliği gelişmemiştir.

Hastamızda ikerin belirgin olarak azaldığı, transaminazların normale yakın değerlere düştüğü, genel durumunun düzeldiği bir dönemden sonra hastalığın birinci ayında nüks hepatit gelişmiştir. Nüks hepatitte semptomlar iki hafta içinde kaybolmuş, 4 hafta içinde de biyokimyasal testler tamamen normale dönmüştür. Akut A hepatitinde nüks vakaların %3-4 kadarında görülmekte ve ilk ataktan 1.5 ila 18 hafta sonra meydana gelebilmektedir. Nüks sırasında vaskülit, nefrit, kriyoglobulinemi, romatoid faktörde pozitifleşme gibi immünolojik belirtilerin olabildiği gibi bazen fulminan seyirle karşılaşmaktadır. Sunulan vakada akut A hepatitinin nüksü görülmüş, ancak bu esnada ikinci bir hemolitik atak gözlenmemiştir.

Sonuç olarak daha önce G6PD eksikliği saptanan hastada hem hemoliz hem de akut viral hepatit aynı anda oluşmuş ve hastada ileri derecede genel durum bozukluğuna ve transaminazlarla uyuşmayacak derecede kolestatik özellikte olmayan hiperbilirubinemiye yol açmıştır. Daha sonra aynı hastada nüks hepatit gelişmiş ve hastalığın başlangıcından yaklaşık 3 ay sonra hastalık tamamen iyileşmiştir. Hasta akut A hepatiti esnasında hemolitik atak ve rekürren hepatit gibi iki ender özelliği bir arada göstermesiyle literatürde rastlanmayan ilginç bir vaka olarak değerlendirilmiştir. Transaminazlarla uyumsuz, kolestatik özellikleri olmayan hiperbilirubinemi bulunan akut viral hepatitli hastalarda hemolitik bir sürecin de var olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. Oxford, London: Blackwell Scin, Publ, 1993: 260-9.
2. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? Am J Gastroenterol 1995; 90:201-5.
3. Stein M, Tomer Y, Shoenfeld Y. Extreme bilirubinemia in hepatitis A associated with G6PD-deficiency. Harefuah 1990; 119:126-8.
4. Meloni T, Forteleoni G, Porcu A. Acute hemolytic anemia In two G6PD-deficient children with viral hepatitis. Haematologica 1988; 73:397-9.
5. Kasper ML, Miller WJ, Jacob HS. G6P-deficiency infectious haemolysis: a complement dependent innocent bystander phenomenon. Br J Haematol 1986; 63:85-91.
6. Charan VD, Desai N, Choudhury VP. Hyperbilirubinemia following hepatitis A in patient with G6PD deficiency. Indian J Gastroenterol 1993; 12:99-102.
7. Sidi Y, Aderka D, Brok Simoni F, Benjamin D, Ramot B, Pinkhas J. Viral hepatitis with extreme hyperbilirubinemia, massive hemolysis and encephalopathy in a patient with a new G6PD variant. Isr J Med Sci 1980; 16:130-3.
8. Berry E, Melmed RN. Infectious hepatitis and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Isr J Med Sci 1977; 13:600-3.
9. Forbes A, Williams R. Increasing age-an important adverse prognostic factor in hepatitis A virus infection. J Royal Coll Physic 1988; 22:237-9.
10. Reddy KR, Jeffers LJ. Acquired immunodeficiency syndrome and the liver. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 1362-72.
11. H.Mijch AM, Gust ID. Clinical, serologic, and epidemiologic aspects of hepatitis A virus infection. Sem Liv Dis 1986; 6:42-5.
12. Sarkar S, Prakash D, Marwaha RK, Garewal G, Kumar L, Singhl S, Walla BN. Acute Intravascular haemolysis in glucoses-phosphate dehydrogenase deficiency. Ann Trop Paediatr 1993; 13:391-4.
13. Veglio V, Gaiotlno F. Hemolytic crisis due to a G-6-PD deficiency during the course of viral hepatitis A. Minerva-Med 1979; 70:357-60.
14. Peyramond D, Excler JL. Infectious hepatitis, acute hemolysis and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Ann Med Interne Paris, 1983: 659-62.
15. Wanachiwanawin W, Plankijagum A. Severe hyperbilirubinemia In glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients during viral hepatitis. J Med Assoc Thai 1990; 73:552-5.
16. Agarwal RK; Moudgil A, Kishore K, Srivastava RN, Tandon RK. Acute viral hepatitis, intravascular haemolysis, severe hyperbilirubinaemia and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients. Postgrad Med J 1985; 61:971-5.
17. Huo TI, Wu JC, Chiu CF, Lee SD. Severe hyperbilirubinemia due to acute hepatitis A superimposed on a chronic hepatitis B carrier with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Am J Gastroenterol 1996; 91:158-9.