

Uzamış sarılık, azotemi ve lökopeni ile giden akut viral B hepatiti

Prolonged jaundice, azotemia and leucopenia in a patient with acute type B virus hepatitis

Dr. Adurrahman KADAYIFÇI, Dr. Serap ARSLAN, Dr. Mustafa BENEKLİ,
Dr. Mehmet ARSLAN, Dr. Cemil SAVAS

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara

ÖZET: Akut viral B hepatitinin seyri sırasında bazı vakalarda uzamış sarılık ve kolestaz görülebilmekte nadir olarak da çeşitli ekstrahepatik bulgular saptanmaktadır. Akut viral B hepatitinin hem uzamış sarılık hemde azotemi ve myelotoksitesite ile seyrettiği bir vaka tartışılmaktadır. Hastanın yakın izlemi ve destekleyici tedavi prognozunu iyi olmasına katkıda bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: **Akut viral B hepatiti, uzamış sarılık, azotemi, myelotoksitesite**

SUMMARY: Prolonged jaundice and cholestasis rarely occurs in the course of acute hepatitis B. Extra-hepatic findings often associated with circulating immune complexes were also reported in some cases of acute hepatitis B. A patient with acute hepatitis B complicated with prolonged cholestasis, azotemia and myelotoxicity is presented in this report. Close monitoring and conservative management of the patient has improved the prognosis.

Key words: **Acute viral B hepatitis, prolonged jaundice, uremia, myelotoxicity**

AKUT viral B hepatitinin (AVBH) klinik seyri ikterik, anikterik veya fulminant formlarda olabilir. Hastaların yaklaşık %90'ında enfeksiyon hasar bırakmadan 4 haftada tamamen düzelir, ancak %10 vakada HBs antijenemisi devam eder ve kronik hepatit gelişebilir (1). AVBH'de nadiren sarılık 2-6 ay kadar devam etmekte ve uzamış kolestaz tablosu ortaya çıkmaktadır. Dolaşan immün komplekslerle ilişkili olarak poliarterit, glomerulonefrit, polimiyalgi romatika, esansiyel miksed kryoglobulinemi ve myokardit gibi ekstrahepatik bulgular hastalığın akut döneminde görülebilen komplikasyonlardır. Aplastik anemi veya hematolojik hücre serilerinden birinin süpresyonu nadir olarak bildirilmekte ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir (2).

Bu makalede AVBH'nin seyri sırasında nadir görülen bu komplikasyonlardan uzamış kolestaz, azotemi ve lökopeninin birlikte görüldüğü bir hasta tartışılmaktadır.

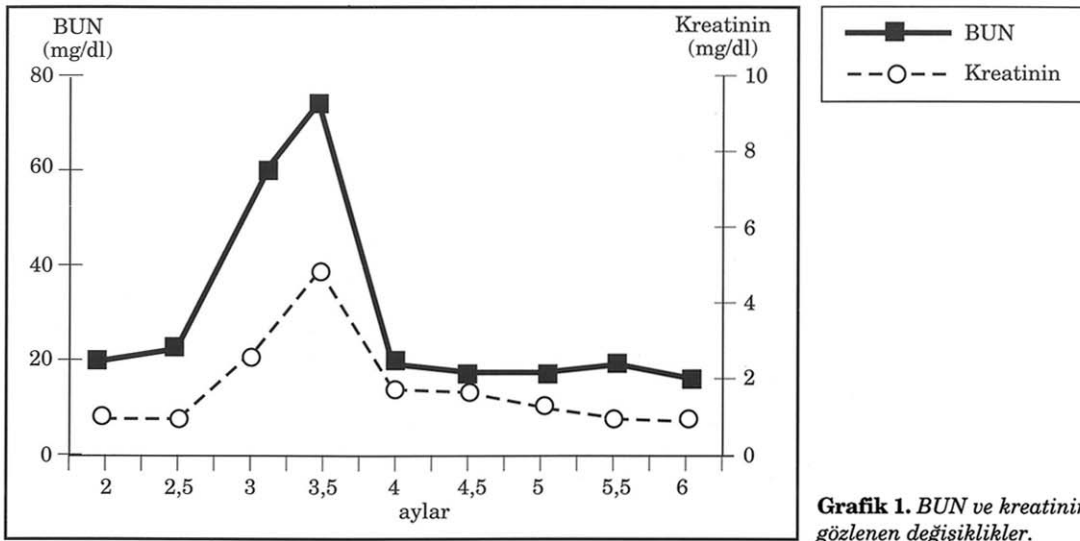
OLGU

Otuzsekiz yaşındaki erkek hasta 2 aydır devam

eden sarılık nedeniyle başvurdu. Yapılan klinik ve serolojik değerlendirmelerde hastanın AVBH enfeksiyonu geçirmekte olduğu belirlendi. Başvuru sırasında ALT ve AST değerleri 472 ü/L ve 389 ü/L olarak saptandı ve daha önce başka bir merkezde tesbit edilen değerlere göre progressif olarak azalmaktaydı, ancak bilirubin yüksekliğinin devam ettiği gözlemlendi (Total/Direk;52/33mg/dl). Hastanın gelişindeki Hb;14gm/dl, Lökosit; 9600 mm³, BUN;23mg/dl, kreatinin;0.7mg/dl, multistik kullanılarak yapılan idrar analizi ve idrar mikroskopisi normal olarak belirlendi. Hastanın 1 ay sonraki kontrolünde (hastalığın 3. ayı) BUN;60mg/dl, kreatinin;2.8mg/dl'ye yükseldiği ve hiperbilirubineminin devam ettiği gözlemlendi (T/D;48/34mg/dl) (Grafik 1,2). İdrar analizi ve mikroskopisi normaldi, esbah yöntemi ile proteüri saptanmadı ve kan albumin değerleri normaldi. Yatırılarak izleme alınan hastanın abdominal sonografi, ERCP ve serolojik testlerinde hiperbilirubinemiye açıklayacak bir başka neden bulunamadı. Ursodeoksikolik asit 2x250mg başlanan hastanın izleminde bilirubin ve üre yüksekliği hafif azalmakla beraber devam etti, Hb 8mg/dl'ye kadar düştü. Hastalığın 4. ayında 15 gün süreyle hastada lökopeni gelişti ve lökosit

Bu olgu XI. Ulusal Gastroenteroloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Geliş tarihi: 27.1.1996, Kabul tarihi: 26.2.1996
Türk Gastroenteroloji Dergisi, 1996



Grafik 1. BUN ve kreatinin değerlerinde gözlenen değişiklikler.

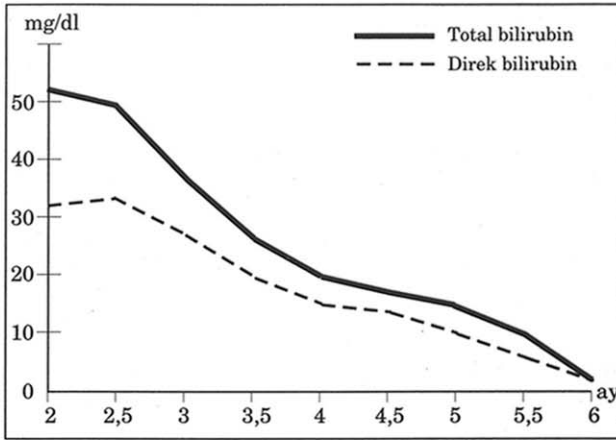
sayısı 500mm³'e kadar indi (Grafik 3). Hastanın bu dönemde 38.2 ° C'nin üzerinde seyreden ateşi oldu ve nötropeni nedeniyle odak gösterilememesine rağmen ampirik antibiyotik tedavisi uygulandı. Kemik iliği aspirasyon incelemesi normosellüler ve promyelositlerde artış (lökopeninin düzelme fazında), karaciğer biyopsisi akut viral B tipi zedelenme ve kolestaz ile uyumlu bulgular içeriyordu. Hastalığın 5. ayından itibaren bilirubin, üre ve kreatinin değerlerinin belirgin olarak azalmaya başladığı gözlemlendi ve 6. ayındaki kontrolünde karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal, Hb;11mg/dl, lökosit; 6000mm³, HBsAg düşük titrede pozitif olarak belirlendi. Klinik olarak hastanın tüm semptomları kayboldu ve sarılığı düzeldi. Hastanın taburcu olduktan 4 ay sonra yapılan son kontrolünde tüm klinik ve biyokimyasal parametreleri normal, HBs Ag negatif olarak bulundu.

TARTIŞMA

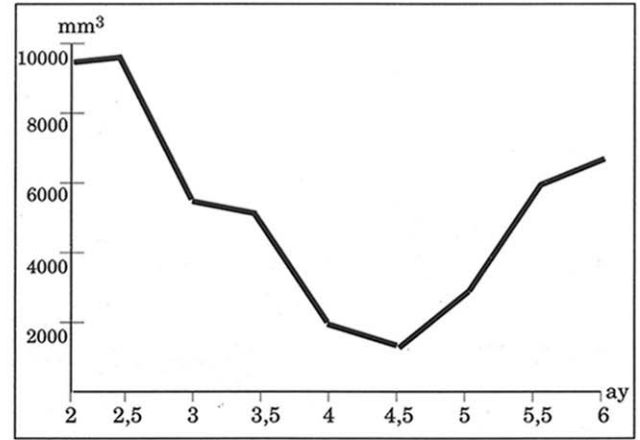
Bu vaka kliniğimize başvurduğu sırada sarılığı 8 haftadır devam etmekte olup kolestatik hepatit tablosundaydı. Kolestatik hepatit akut viral hepatitlerin seyri sırasında derin ve uzamış sarılığı ifade etmek için kullanılmaktadır. İktirik tip hepatiti takiben bilirubin progressif olarak artmaya devam etmekte ve 36 mg/dl'ye kadar yükselmektedir. Sarılık 2-6 ay kadar sürmekte ve genellikle klinik, biyokimyasal ve histolojik olarak tam düzelme görülmektedir. Karaciğer enzimlerinde orta derecede bir yükseklik devam etmektedir ve histolojik olarak AVBH'nin özelliklerine ek olarak intrasellüler kolestaz mevcuttur.

Kolestatik tip viral hepatitin ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonlarından ayırımı çok önemlidir. Şüphe edilen vakalarda abdominal sonografi ve ERCP ayırıcı tanıda çok yararlıdır. Kolestatik tip hepatit en çok A tipi viral hepatitlerin seyri sırasında görülmektedir (3). B ve C tipi hepatitlerde ise nadir olarak bildirilmektedir (4). Bu vakada abdominal sonografi, ERCP ve karaciğer biyopsisinde uzamış kolestazı açıklayacak başka bir neden gösterilememiştir. Bilirubin düzeyleri 2. aydan itibaren azalmaya başlamış ancak 6. aya kadar yükseklik devam etmiştir (Grafik 2). Ursodeoksikolik asit toksik safra asitlerini ve bilirubin düzeylerini azaltarak intrahepatik kolestazda yararlı olmaktadır (5). AVBH'ne bağlı uzamış sarılığın tedavisinde kullanımı ile ilgili literatür bilgisi saptanmamıştır. Bununla beraber hiperbilirubinemiye bağlı komplikasyonları azaltabileceği ve iyileşmeyi hızlandıracağı düşünüldüğü için bu vakada uygulanmıştır ancak klinik olarak etkinliğini gösterebilmek için kontrollü çalışmalara gerek vardır.

Hastanın başvuru sırasında böbrek fonksiyon testleri normal olmasına rağmen 1 ay sonraki (hastalığın 3. ayı) kontrolünde BUN ve kreatinin değerleri progressif olarak artmaya başlamış ve BUN 75 mg/dl, kreatinin 5.2 mg/dl'ye kadar yükselerek 2 ay içerisinde tekrar normale inmiştir (Grafik 1). AVBH'de dolaşan immün komplekslere bağlı olarak glomerülonefrit ve nefrotik sendrom nadir olarak bildirilmekte ancak insidansı tam olarak bilinmemektedir (6). Bu vakalarda belirgin proteinüri ve hipoalbuminemi değişmez bir bulgudur (7). Böbrek biyopsisinde en



Grafik 2. Total bilirubin ve direk bilirubin düzeylerinin seyri.



Grafik 3. Lökosit sayısının hastalığın seyri sırasındaki değerleri

sık membranöz nefropati daha nadir olarakta mesangioproliferatif glomerulonefrit bildirilmektedir (7). Bizim vakamızda böbrek biyopsisi yapılmamış olmakla beraber klinik seyir ve laboratuvar bulguları glomerulonefrit ile uyumlu değildir.

Bilirubinün karaciğerden metabolizmasının bozulması böbreklerin ekskresyonda önemli bir rol almasına yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar böbreğin 8 mg/dl serum bilirubin düzeyine kadar normal glomerül fonksiyonunu sürdürdüğünü daha yüksek değerlerde ise bu fonksiyonun bozulmaya başladığını bildirmektedir (8). In vitro ve in vivo çalışmalar bilirubin ve safra asitlerinin nefrotoksik ajanlar olduğunu ve böbreklerde primer olarak tübüller üzerinde toksik etki oluşturduğunu göstermiştir (8). Hastada bilirubin düzeylerindeki azalmayla beraber böbrek fonksiyonlarının da düzelmesi ve daha sonra rekürrens göstermemesi hiperbilirubinemiye bağlı nefrotoksisitenin azotemiden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Hastalara bu süre içerisinde gerekli sıvı desteğinin yapılması ve hiperbilirubinün azaltılmasına yönelik farmakolojik tedavi nefrotoksisiteye bağlı böbrek yetmezliğinin en iyi şekilde kontrolünü sağlayacaktır.

AVBH'nin seyri sırasında çeşitli hematolojik bozukluklar görülebilmektedir. Aplastik anemi ve pansitopeni çok nadir olarak görülmekte ve genellikle fatal seyretmektedir (9). Hemolitik anemi, agranulositoz ve trombositopeni nadir olarak, hafif ve orta derecede anemi, makrositoz, lökopeni, atipik lenfositöz ve megaloblastik değişiklikler ise daha sık olarak bildirilen hematolojik bozuk-

luklardır (4). Viral hepatit seyri sırasında karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı dolaşımdaki toksik maddelerin kemik iliğine olan etkisinin myelotoksisiteye yol açabileceği ileri sürülmüştür (10) ancak aplastik aneminin nedeni bilinmemektedir. Bu vakada hastalığın uzamasıyla beraber hemoglobin değerleri progressif olarak azalmış ve yapılan incelemelerde anemiden sorumlu başka bir neden bulunamamıştır. Lökosit sayısı hastalığın 2. ayından itibaren azalmakla beraber nötropeni (polimorfonükleer lökosit <500 mm³) 15 gün kadar sürmüş ve daha sonra lökosit sayısı progressif olarak artmıştır (Grafik 3). Hastada anemi ve lökopeninin birlikte görülmesi hem eritroid hemde myeloid serinin birlikte süprese olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan dolaşımdaki antijen titresinin azalması ve toksik maddelerin karaciğerden eliminasyonu ile bu süpresif etki ortadan kalkmış ve hematolojik parametreler düzelmeye başlamış olabilir. Hastaya kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi lökopeninin düzelmeye başladığı 5.günde yapıldığından normosellüler olarak bulunmuş olabilir, bununla beraber promyelositlerdeki artış ilikte yeni başlayan bir myeloid aktiviteyi yansıtmaktadır. Hastaya nötropenik dönemde sağlanan profilaktik önlemler ve ateşi nedeniyle zamanında başlanan ampirik antibiyotik tedavisi bu dönemde görülebilecek muhtemel ciddi ve ağır bir sistemik enfeksiyonu önlemiştir. Bu vaka akut viral B hepatitinin nadirde olsa sistemik komplikasyonlarla seyredebileceğini ve bu dönemde hastanın yakın izlenerek gerekli destekleyici tedavinin yapılmasının hastaların prognozunu düzeltebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Virus Hepatitis. In: Sherlock S, Dooley J, Editors. Disease of the liver and biliary sistem. 9th ed. London, Oxford. Blackwell Scientific Publications 1993; 260-280.
2. Ockner RK. Acute viral hepatitis. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Editors. Cecil Textbook of Medicine. Volume 1, 18th ed. Philadelphia. Saunders 1988; 818-820.
3. Gordon SG, Reddy KR, Schiff L et al. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. Ann Intern Med 1984;101:635-639.
4. Liver Disease. In: Sheerman DJC, Finlayson NDC, Editors. Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver. New York. Churchill Livingstone 1982;493-494.
5. Heuman DM, Mills AS, AcCall J et al. Conjugates of urso-deoxycholate protect against cholestasis and hepatocellular necrosis caused by more hydrophobic bile salts. Gastroenterology 1991; 100:203-208
6. Combes B, Stastny P, Shoreg J et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement memran. Lancet 1971; 2:234-271.
7. Eknayan G. Glomerular Abnormalities in Liver Disease. In: Epstein M, Editor. The Kidney in Liver Disease. 3rd ed. Baltimore. Willams and Wilkins 1988;154-181.
8. Better OS, Bomzon A. Effects of Jaundice on the Renal and Cardiovascular Systems. In: Epstein M, Editor. The Kidney in Liver Disease. 3rd ed. Baltimore. Willams and Wilkins 1988;508-534.
9. Zulik R, Bako F. Aplastic anemia and infectious hepatitis. Lancet 1971;1:44-47
10. Nagarayu M, Weitzman S, Baumann G. Viral hepatitis and agranulocytosis. Am J Dig Dis 1973;18:247-251.