

# ATİPİK SEYREDEN HEPATİT A OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Aylin ÇOLPAN, Nurcan BAYKAM, Ayşe ERBAY, Şebnem EREN, Önder ERGÖNÜL, Başak DOKUZOĞUZ

## ÖZET

Akut hepatit A tanısıyla izlenen 106 olgunun 4 (%3.7) 'ünde atipik klinik tablo gözlenmiştir. Bu çalışmada akut hepatit A enfeksiyonu sırasında atipik klinik seyir gösteren ve izlemi yapılabilen 3 olgu sunulmuştur. Olgulardan birinde relaps saptanırken ikinci olguda relapsla birlikte kolestatik form eşlik etmiştir. Üçüncü olguda uzamış bir klinik seyir gözlenmiş ve yapılan karaciğer biopsisinde kronik hepatiti düşündüren bulgulara rastlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** hepatit A, atipik seyir

## SUMMARY

### EVALUATION OF HEPATIT A CASES WHICH ARE ATIPIC

Atypical clinical course was observed 4 of 106 (3.7%) cases with acute hepatitis A infection. We present 3 of cases with atypical clinical form whom follow up was completed. Relapsing hepatitis was observed in the first case and cholestasis was accompanied relapsing hepatitis in second one. A prolonged clinical course was observed in the third case and histological examination of liver biopsy revealed chronic hepatitis.

**Key words:** Hepatitis A, atypical course

## Giriş

Hepatit A virüsü (HAV) genellikle asemptomatik seyreden veya kendini sınırlayan akut bir enfeksiyona neden olmaktadır. Hastalık normal seyrinde kısa sürelidir ve yaşam boyu süren bağışıklıkla sonlanır. Yetişkin hastaların % 20 'sinden fazlasında atipik klinik gözlenmektedir (1,2). Atipik Hepatit A enfeksiyonu, hastalık seyrinde kolestatik hepatit, alevlenen (relapsing) veya uzamış hepatit ve fulminant hepatit görülmesi olarak tanımlanmaktadır (1,2,3). Kronik hepatite neden olmadığı bilinen hepatit A enfeksiyonunun otoimmün mekanizmaları tetikleyerek otoimmün kronik hepatit ile sonlanabildiği bildirilmektedir (4,5). Bütün bu atipik klinik formlar içinde en sık alevlenen (relapsing) hepatit gözlenmektedir. Relaps dönemi çoğunlukla ilk enfeksiyondan daha hafif geçmekte ve tedaviye gerek olmadan iyileşme gözlenmektedir. Atipik seyir gösteren 3 hepatit A olgusunu sunmayı ve konuyla ilgili literatürü gözden geçirmeyi değerlendirmeyi amaçladık.

## Olgular

### Olgu1:

16 yaşında erkek hasta, gözaklarında sarılık, halsizlik, bulantı-kusma yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenesinde vücut ısısı 37.5°C, cilt ve skleralar ikterik, karaciğer kosta kenarında 4 cm ele geliyordu.

Başvurduğunda AST 650 U/L, ALT 1010 U/L, total bilirubin 200

Umol/L, indirek bilirubin 51 Umol/L idi. Batın ultrasonografisinde; karaciğer normal boyutun üstünde, safra kesesi duvarı kalın ve perikolesistik sıvı saptandı. Hepatit B virus (HBV), Hepatit C virus (HCV), Sitemegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Toxoplasma ve Rubella için yapılan serolojik tetkikler negatif, antiHAV IgM antikor pozitif olarak saptandı. Klinikte yaklaşık üç hafta izlenen hasta AST 56 U/L ve ALT 118 U/L değerleriyle taburcu edildi. Hasta taburcu edildikten 6 hafta sonra sarılık, karaciğer enzimlerinde yükselme saptanması üzerine tekrar kliniğe yatırıldı. Laboratuvar incelemesinde AST 220 U/L, ALT 527 U/L ALP 392 U/L total bilirubin 86.4 Umol/L saptandı (grafik 1). AntiHAV IgM pozitifliği devam eden hastanın fizik muayenesinde karaciğer kosta kenarında 1cm ele geliyordu. Yapılan hemostaz testleri normal bulundu. Batın ultrasonografisi normaldi. Bu dönemde antiHEV, antinükleer antikor negatif saptandı. Hasta üç hafta izlendikten sonra poliklinik kontrolü ile taburcu edildi. Hastanın karaciğer enzimleri enfeksiyonun başlangıcından 6 ay sonra normal düzeylere indi. AntiHAV IgM pozitifliği 7 ay devam etti. AntiHAV IgG 5. aydan itibaren pozitif saptandı. Hasta relapsing hepatit A olarak değerlendirildi.

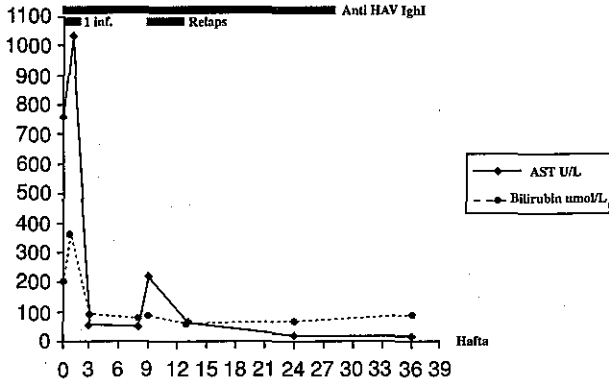
### Olgu 2:

12 yaşında bayan hasta sarılık nedeniyle kliniğe başvurdu. Laboratuvar incelemesinde AST:860 U/L, ALT:910 U/L, total bil:100

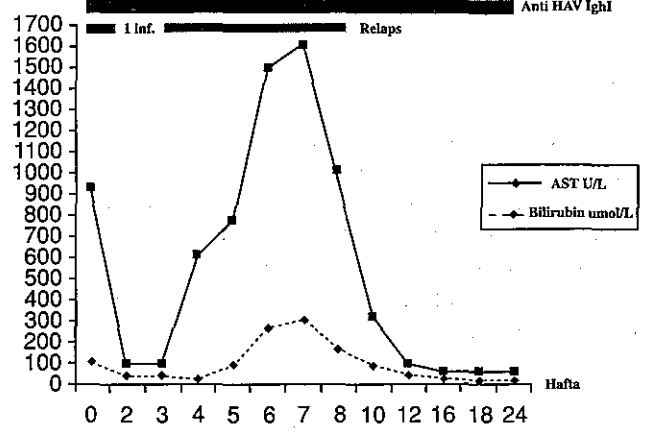
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği.

Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu'nda (9-11 Kasım 2000 Ankara) Poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Grafik 1: Olgu 1'in biyokimyasal ve klinik seyri



Grafik 2: Olgu 2'nin biyokimyasal ve klinik seyri.



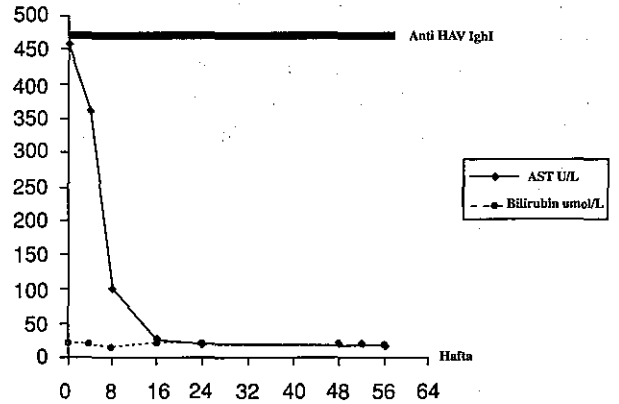
Umol/L, anti-HAVIgM pozitif saptandı. İki hafta içinde enzim değerleri normal düzeye düşen hasta taburcu edildi. 1 ay sonra idrar renginde koyulaşma, sarılık yakınmaları ile tekrar kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde, vücut ısısı 36 °C cilt ve skleralar subikterikti. Organomegali saptanmadı. Hastanın laboratuvar incelemesinde AST 598 U/L, ALT 913 U/L, total bilirubin 18 Umol/L idi. Batın ultrasonografisi ve hemostaz testleri normal olarak saptandı. Serolojik testlerden CMV IgM, EBV IgM, Rubella IgM, Toxo IgM negatif saptanırken antiHAV IgM pozitif idi. Hastanın klinik izlemi sırasında hepatomegalisi gelişti. İfterinde artma saptanan hastanın kaşıntısı oldu. İnfeksiyonun 8. haftasında karaciğer enzimlerinde, bilirubin değerlerinde hızlı artış ile AST 1600 U/L, ALT 2110 U/L, total bilirubin 261 Umol/L, ALP 818 U/L saptandı (grafik 2). Bu dönemde genel durumda bozulma, bulantı-kusma, kaşıntıda artma olması üzerine hepatic prekoma olarak değerlendirildi. Elisa ile sadece antiHAVIgM ve IgG pozitifliği saptanırken HCV RNA, HBV DNA, antiHEV negatif saptandı. Ayrıca antiSMA, antikardiyolipin IgM ve IgG antikorları pozitif bulundu. Ancak yapılan iki kontrolde bu göstergelerin negatif olduğu görüldü. Uygulanan destek tedavi ile genel durumunda hızlı düzelmeye saptandı. Karaciğer enzimleri 4. ayda normal düzeye indi. Hastada antiHAV IgM pozitifliği 6. ayda negatifleşti. Hasta kolestazla seyreden relapsing hepatit A olarak değerlendirildi.

### Olgu 3:

16 yaşında erkek hasta, gözlerinde sararma, bulantı-kusma yakınmalarıyla kliniğe başvurdu. Özgeçmişinden 2 yıldır güreş sporu yaptığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ısısı 36°C olup, karaciğer kot kenarında 2 cm ele geliyordu. Batın ultrasonografi incelemesi normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde AST 457 U/L, ALT 480 U/L, total bilirubin 21.3 Umol/L, antiHAV IgM (+), diğer hepatit markerları (EBV, HBV, HCV, CMV) negatif

saptanırken immunolojik markerlardan anti smooth muscle antikor (ASMA) ve anti-skin antikor (ASA) pozitif saptandı. HBV DNA, HCV RNA negatif bulundu. Hastanın yatışından sonraki takiplerinde karaciğer enzimlerinde düşme gözlenmedi. İki ay yatarak izlenen hastanın karaciğer enzimlerinin düşmemesi ve persistans göstermesi üzerine yapılan karaciğer iğne biyopsisi sonucunda; portal aralıklarda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, infiltrasyonun yer yer limiting plate'i aşarak hepatositleri sardığı, sinuzoidlerde hafif dilatasyon ve kupffer hücrelerinin sayısında artış olduğu gözlemlendi. Hastanın bu bulguları kronik hepatiti göstermekle birlikte klinik olarak kronikleşmeyi düşündüren bulgular saptanmadı. İkinci ayın sonunda AST 109 U/L, ALT 269 U/L değerleriyle taburcu edildi. Hastanın yapılan poliklinik takiplerinde karaciğer enzimleri hastalığın başlangıcından 4 ay sonra normal düzeye indi. AntiHAV IgM pozitifliği 13 ay devam ederken, antiHAV IgG 3. ayda pozitifleşti. Bir yıl sonunda önerilen karaciğer biyopsi kontrolü hasta tarafından kabul edilmediği için yapılamadı. Daha önce pozitif saptandı.

Grafik 3: Olgu 3'ün biyokimyasal ve klinik seyri.



nan antiSA ve ASMA markerlarının kontrollerinin negatif olduğu gözlemlendi. Yapılan uzun süreli izlenimde relaps gözlenmedi. Hasta uzamış hepatit A olarak değerlendirildi.

### Tartışma:

Akut hepatit A infeksiyonu seyrinde görülen atipik seyir, kolestatik hepatit, alevlenen veya uzamış hepatit (relapsla seyreden), fulminant hepatit şeklinde olabilir ve bazen bu formların birden fazlası bir arada bulunabilir. Daha önceki bildirimlerde relaps gözlenen hepatit A infeksiyon oranı %3 ile %20 arasında saptanmıştır. Kliniğimizde 1996-1999 yılları arasında izlediğimiz 106 akut hepatit A olgularından 4'ünde (%3.7) atipik klinik tespit edilmiştir(6). Bizim saptadığımız oran daha önce bildirilen oranlarla uyumlu bulunmuştur.

Akut hepatit A infeksiyonunda relaps için literatürde bazı predispoze eden faktörler bildirilmektedir. Hastalıkta yeterince istirahat etmeme, başlangıç infeksiyon sırasında steroid tedavisi alınması ve alkol kullanımı bildirilen faktörlerdir(1,7,8,9,10). Buna göre üçüncü olgumuzun güreş sporu yapması uzamış hepatite neden olabilecek risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Relaps görülen hastalarda infeksiyonun başlangıcı (initial infection) diğer akut hepatit A kliniğinden farklı değildir. Relaps gözlenen hastalarda bu sürecin 10 gün ile 3 ay arasında sürdüğü çoğu zaman 3 haftadan az olduğu bildirilmektedir. Bu süre sonunda genellikle transaminaz ve bilirubin değerleri düşer fakat normal düzeylere inmez. Bu remisyon döneminin 3 haftadan az sürdüğü daha sonra relaps gözlemlendiği bildirilmektedir (1,2). Birinci olgumuzda 6 hafta sonra, ikinci olgumuzda 2 hafta sonra relaps gözlenmiştir. Relaps fazında klinik genellikle başlangıçtaki infeksiyona göre daha hafif seyir göstermekte, daha hafif olabildiği gibi bazı hastalarda asemptomatik ve anikterik olabilmektedir. Transaminaz değerleri relaps sırasında daha yüksek veya düşük saptanabilir. Relaps gözlenen iki olgumuzdan birinde AST değeri başlangıç infeksiyon değerlerine göre yüksek, diğerinde düşük saptanmıştır. Relaps sırasında ALP, GGT ve kolesterol değerleri yükselerek belirgin kolestatik tablosu görülebilir. İkinci olgumuza benzer şekilde literatürde, birincil infeksiyondan daha ağır seyirli kolestatik seyreden ve kortikosteroid tedavisi ile hızlı bir iyileşme gözlenen bir olgu bildirilmiştir (11). Bildirilen gebe bir vakada relaps görülen hepatit A infeksiyonu fulminan seyrederek fatalite ile sonuçlanmıştır (2).

Atipik klinik seyir gösteren hepatit A olgularında relaps ve persistans görülmesinin nedeni olarak iki olasılık ileri sürülmektedir. Birincisi viral infeksiyonun persistans göstermesi, diğeri primer HAV infeksiyonuna verilen anormal immun yanıtıdır. Persistans HAV infeksiyonu teorisinde, virus ile infeksiyonun devam ettiği ve semptomlarda aralıklı olarak reaktivasyon meydana geldiği bunun ise devamlı antijenik uyarım sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Relaps sırasında dışkıda HAV ekskresyonunun devam etmesi bunu desteklemektedir(12). Relaps sırasında dışkıda HAV atımının de-

vam etmesi bu dönemde bulaştırıcılığın halen olduğunu göstermektedir(13). Glikson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada relaps sırasında kanda PCR ile HAV RNA'nın pozitif bulunması vireminin devam ettiğini göstermiştir. Relaps nedenin viral değişikliklere bağlı veya konak mekanizmalara bağlı gelişebileceği düşünülmekle birlikte öne sürülen hiçbir neden kesinlik kazanmamıştır(12,14,15). İmmun teoride; HAV infeksiyonuna karşı verilen konak immun cevabındaki değişikliklerin relaps nedeni olabileceği ileri sürülmektedir. İmmuniteye bağlı klinik ve laboratuvar manifestasyonlar sıklıkla sadece relaps döneminde görülmekte veya daha geç ortaya çıkmaktadır. Relaps sırasında anti HAV pozitifliği ile birlikte geç olarak cryoglobulinemi tespiti ve immun kompleks ilişkili hastalıkların klinik bulgularının ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir. Bütün bu olaylarda anti HAV antikorunun rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır. Özellikle immuniteye bağlı reaksiyonların kadınlarda daha çok görüldüğü bildirilmektedir(2, 16).

Relapsla seyreden Hepatit A infeksiyonu sırasında bir takım immunolojik belirleyicilerin pozitifleştiği bildirilmektedir. Özellikle romatoid faktör (RF) pozitifliği sık görülmüş ve yoğun poliklonal B hücre aktivasyonuna veya dolaşımdaki immun komplekslerin yüksek seviyede olmasına bağlı olabileceği vurgulanmıştır(2). Bizim olgularımızın hiçbirinde RF pozitifliği saptanmazken diğer immunolojik belirleyicilerde geçici pozitifleşme gözlenmiştir.

Üçüncü olgumuzda yapılan karaciğer biopsisinde kronik hepatiti düşündüren histopatolojik değişiklikler dikkat çekicidir. Yapılan bir çalışmada bir hepatit A salgını sırasında izlenen 130 olgunun 11 tanesinde akut infeksiyondan 14 hafta sonra transaminaz yüksekliği saptanmış bu hastalardan 7 tanesinin karaciğer biyopsilerinde piecemal nekrozu gözlenmiştir. Altı hastaya 9 ay sonra yapılan kontrol karaciğer biyopsileri sonucunda bulguların değişmediği, fakat hastaların biyokimyasal ve klinik olarak iyileştikleri gözlenmiştir(17). Başka bir çalışmada yine relaps gözlenen 6 hastanın 2 tanesinde 6 ay sonra yapılan karaciğer biyopsilerinde kronik hepatiti düşündüren histopatolojik bulgular gözlenmiştir. Bu hastaların birinde ise kronik aktif hepatit tablosu sırasında ikinci bir transaminaz yükselmesi saptanmış fakat 2 ay içinde klinik ve biyokimyasal iyileşme gözlenmiştir(18). Bütün bu bildirimlerde atipik seyir sırasında görülen kronik histopatolojik değişiklikler uzun süreli takip edilmiş ve hastaların biyokimyasal ve klinik olarak iyileştikleri gözlemlendikten sonra kronik hepatit bulgularına rastlanmamıştır.Yalnız bir vakada akut hepatit A infeksiyonu sonrasında portal hipertansiyon ile birlikte olan kronik hepatit tablosu bildirilmiştir(19). Bizim olgumuz kontrol karaciğer biyopsi yapılmasını kabul etmediği için ikinci bir histopatolojik değerlendirme yapılamamıştır.

Hepatit A infeksiyonunun otoimmun kronik hepatit gelişmesini tetiklediği birçok çalışmada vurgulanmaktadır (4,5). Buna dayanarak atipik hepatit A seyrinde görülen kronik değişikliklerin bu tetiklemeye bağlı gelişebileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak atipik hepatit A genellikle hafif seyretmekte ve sadece destek tedavisi ile iyileşmektedir. Relaps ile seyreden hepa-

tit A seyri sırasında, vireminin ve dışkıdan virus atılımının devam etmesi sonucu bu hastaların bulaştırıcılıklarının devam ettiği unutulmamalıdır. Relapsın patogeneğinde, vireminin devamlı olduğu ve sürekli antijenik uyarımlara cevap veren immün mekanizmaların rol oynadığı düşünülmele birlikte kronikleşmeyi ve atipik klinik seyri açıklamak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR:

1. Koff RS. Viral Hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver, 7th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993:440-560.
2. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kapsa R, Shouval D. Relapsing Hepatitis A: review of 14 cases and literature survey. Medicine (Baltimore) 1992; 71: 14-23
3. Forbes A, Williams R. Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. British Med. Bulletin (1990) Vol.46, No.2, pp.303-318
4. Vento S, Garofano T, Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. Lancet 1991; 337: 1183-7.
5. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am. J. Gastroenterol. 1994; 89: 106-8.
6. Taşdelen N, Çelikbaş A, Baykam N, Gözüküçük R, Erbay A, Çolpan A, Dokuzoğuz B. Erişkin hepatit A olguları. (Poster sunumu) 5. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu kongre kitabı 2000: P-A2.
7. Weir WRC, Mellor JA, Smith H, Tyrrell DAJ. Significance of hepatic enzyme levels at discharge in acute viral hepatitis. J Infection 1981; 3: 309-15.
8. Blum AL, Stutz R, Haemmerli UP, Schmid P, Grady GF. A fortuitously controlled study of steroid therapy in acute viral hepatitis. Am J Med 1969; 47: 82-100.
9. Schiff L. The use of steroids in liver disease. Medicine 1966; 45: 565-73.
10. Wewalka FG. Protracted and recurrent forms of viral hepatitis. Am J Dis Child 1972; 123: 283-86.
11. Bornstein JD, Byrd ED, Trotter JF. Relapsing hepatitis A: A case report and review of the literature. J Clinical Gastroenterol 28(4): 1999; 355-359.
12. Sjögren MH, Tanno H, Fay O, Sileoni S, Cohen BD, Burke DS, Feighing RJ. Hepatitis A virus in stool during clinical relaps. Ann Intern Med 1987; 106: 221-26.
13. Tanno H, Fay O, Rojman Ja Palzzi J. Biphasic form of hepatitis A virus infections: A frequent variant in Argentina. Liver 1988; 8: 53-57.
14. Gruer LD, McKendrick MW, Beeching NJ, Geddes AM. Relapsing hepatitis associated with hepatitis A virus. Lancet 2:163.
15. Raimondo G, Longo G, Caredda F, Saracco G, Rizetto M. Prolonged polyphasic infection with hepatitis A (letter). J infect Dis 1986; 153: 172-73.
16. Shoenfeld Y, Isenberg D. The mosaic of autoimmunity (the factors associated with autoimmune disease). Research Monographs in Immunology. Vol 12. Amsterdam: Elsevier, 1989 pp 229-42.
17. Routenburg JA, Dienstag JL, Harrison WO, Kilpatrick ME, Hooper RR, Chisari FV, Purcell RH, Fornes MF. Foodborne outbreak of hepatitis A: Clinical and laboratory features of acute and protracted illness. Am J Med Sci 1979 278: 123-37.
18. Jacobson IM, Nath JB, and Dienstag JL. Relapsing viral hepatitis type A. Journ. of Med. Vir. 1985; 16: 163-69.
19. Inoue K, Yoshida M, Yotsuyanagi H, Otsuka T, Sekiyama K, Fujita R. Chronic hepatitis A with persistent viral replication J Med Virol 1996; 50: 322-4.