

Hepatit A ve Epstein-Barr Virüs Koinfeksiyonu

Kenan HIZEL¹, Arzu ALTUNÇEKİÇ¹, Özlem GÜZEL¹, Dilek ARMAN¹,
Esin ŞENOL¹, Fatma ULUTAN¹, Firdevs AKTAŞ¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Her biri ayrı hepatit tablosu oluşturabilen hepatit A virüsü (HAV) ve Epstein-Barr virüs (EBV) ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağından itibaren sık görülen etkenlerdir. Neden oldukları tabloların ayırıcı tanısı, laboratuvar testlerinde saptanan yalancı pozitiflikler nedeni ile kimi zaman güç olabilir. Bu yazıda farklı bulaş yolları olmasına karşın gelişen bir HAV ve EBV koinfeksiyonu sunulmuş, laboratuvar tanıda karşılaşılan güçlükler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit A virüs, Epstein-Barr virüs, koinfeksiyon.

SUMMARY

Coinfection with Hepatitis A and Epstein-Barr Viruses

Hepatitis A virus (HAV) and Epstein-Barr virus (EBV) which can cause distinct clinical pictures of acute hepatitis, are prevalent pathogens during early childhood in developing countries. Differential diagnosis of these two, may be difficult and confusing because of laboratory difficulties and false positivity in serologic testing. In this manuscript a case of HAV and EBV coinfection, in spite of their different transmission ways, has been presented and difficulties in laboratory diagnosis is discussed.

Key Words: Hepatitis A virus, Epstein-Barr virus, coinfection.

GİRİŞ

Akut viral hepatitler dünyada yaygın görülen bir hastalık olup, etyolojisinde pek çok virüs yer almaktadır. Önde gelen etkenlerinden olan hepatit A virüsü (HAV) sıklıkla dışkı-ağız yoluyla bulaşmakta ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde erken çocukluk çağından beri oldukça sık görülmektedir. HAV birincil olarak karaciğerde inflamasyona yol açarken, diğer organlarda belirgin bir hasar yaratmamaktadır. Hastalığın başlangıç

dönemindeki ateş, halsizlik gibi yakınma ve lenfadenopati gibi bulgular ise başka infeksiyonlarla karıştırılmasına neden olabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde yine genç yaşlarda sık görülen, ancak HAV infeksiyonundan farklı olarak solunum sekresyonlarıyla bulaşan Epstein-Barr virüs (EBV) infeksiyonu da benzer yakınmalar ve akut hepatite ortaya çıkabilmektedir. Her iki hastalığın tanısında büyük oranda serolojik testlerden yararlanılmakta, zaman zaman ortaya çıkabilen



yanlış pozitif sonuçlar ise tanıda güçlükler ve dahası bu iki hastalığın birbirine karışmasına neden olabilmektedir (1,2).

İnfeksiyon hastalıklarının tanısında karmaşaya neden olabilen diğer bir durum da konağın aynı anda farklı iki virüsle infeksiyonudur. Akut hepatite neden olan koinfeksiyon tabloları bilinmektedir, ancak bu durum sıklıkla aynı yolla bulaşan etkenlerle olmaktadır. Bu çalışmada, farklı bulaş yolları olmasına karşın HAV ve EBV koinfeksiyonunun saptandığı bir akut hepatit olgusu sunulmuş ve tanıda karşılaşılan güçlükler tartışılmıştır.

OLGU

Yirmi yaşında erkek hasta, Ocak 2002 tarihinde özellikle geceleri 38°C'ye kadar ulaşan ateş, boynunda şişlik ve halsizlik yakınmalarıyla infeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurdu. Öyküsünden yaklaşık 10 gündür bu yakınmalarının olduğu ve başlangıçta kullandığı beş günlük oral sefuroksimden fayda görmediği öğrenildi. Sistem sorgusunda boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, gece terlemesi, karında rahatsızlık hissi ve kabızlık belirlendi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Çevresinde benzer hastalık ya da şüpheli temas tanımlamıyordu. Başvuru sırasında ateş 37.6°C, nabız 88/dakika, tansiyon 140/70 mm/Hg olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde; orofarenks ve tonsiller hiperemik, her iki submandibüler, servikal ve aksiller bölgede en büyüğü 3 x 2 cm olmak üzere birden fazla hareketli, ağrılı lenfadenopatiler saptandı. Solunum ve kardiyovasküler sistemler doğal olup, trabe dışta kapalıydı. Ciltte döküntü izlenmedi. Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit 7500/mm³, nötrofil %42, lenfosit %50 (%28 atipik lenfosit), monosit %8 ve Hb 15.8 g/dL idi. Kan biyokimyası; AST 89 IU/L, ALT 55 IU/L, ALP 249 U/L, GGT 31 IU/L ve bilirubin (total/direkt) 0.8/0.1 mg/dL idi. Serolojik incelemelerde; C-reaktif protein, romatoid faktör (RF), heterofil antikor, brusella aglutinasyonu, CMV-IgM, rubella-IgM ve toksoplazma-IgM negatif saptandı. EBV-VCA IgM ise pozitif bulundu. Üst batin ultrasonografisinde karaciğer üst sınırdaki ve dalak büyüklüğü (16 cm) gözlemlendi.

Hastaya bu bulgularla infeksiyöz mononükleoz (İMN) tanısı konuldu ve poliklinikte izleme alındı. Yaklaşık bir hafta sonraki kontrolünde lenf bezlerinde küçülme ve ateşinde düşme gözlenmesine karşın giderek artan bulantı, kusma, sarılık ve idrar renginde koyulaşma nedeniyle hastanın yatırılmasına karar verildi. Hastaneye yatışında yapılan kan biyokimyasında; AST 548 IU/L, ALT 387 IU/L,

ALP 838 U/L, GGT 885 IU/L, bilirubin (total/direkt) 9.3/4.8 olarak saptandı. Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı normaldi. Yenelenen kan tetkiklerinde HBsAg, anti-HBc-IgM ve anti-HCV negatif, anti-HAV IgM pozitif olarak bulundu. Bu dönemde EBV-VCA IgM pozitifliğiyle birlikte EBV-VCA IgG'de zayıf pozitiflik saptandı. Heterofil antikor testi pozitifleşmişti. EBV antinükleer antijen negatifti.

Bu sonuçlarla EBV ve HAV koinfeksiyonu düşünülen hasta, yatışının yedinci gününden sonra genel durumunun düzelmesi, ateşinin hiç olmaması ve transaminaz düzeylerinde gerileme saptanması nedeniyle taburcu edildi. İzlemi ayaktan sürdürülen hastada taburcu edildikten iki ay sonra transaminaz düzeylerinin normal sınırlarda olduğu belirlendi.

TARTIŞMA

Hepatit A virüsü ve EBV infeksiyonları, sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde görülen hastalıklardır (3,4). Türkiye'de her iki mikroorganizma için de seropozitiflik %80'lerin üzerindedir (4,5). HAV özellikle dışkı-ağız yoluyla yayılırken, EBV'de solunum sekresyonlarıyla temas en sık bulaş yoluudur. HAV ve EBV için kuluçka dönemleri sırasıyla iki-altı ve dört-yedi hafta olup birbirine yakındır (3,4). İMN'de boğaz ağrısı, 38-40°C'ye ulaşan ateş ve lenfadenopati önde gelen klinik belirtilerdir. Periferik yaymada saptanan atipik lenfositler diğer viral infeksiyonlarda da görülebilir, ancak formülde %20'nin üzerinde olması İMN için tipiktir. Hastalık boyunca olguların %90'ında karaciğer enzimlerinde iki-üç kat yükselme gözlenir (3). Aminotransferaz değerleri az sayıda olguda 1000'in üzerine çıkabilir (6). HAV infeksiyonundan farklı olarak İMN'de ALP ve LDH enzimlerindeki yükseklik aminotransferaz enzimlerine oranla daha fazladır (7). Belirgin sarılık ise seyrek olup kolestaz ya da hemoliz nedeniyle olduğu düşünülmektedir (6). Sarılıkla aynı anda olan boğaz ağrısı ve ateş İMN'yi HAV gibi diğer akut viral hepatit infeksiyonlarından ayıran bulgulardır. HAV infeksiyonunda ateş olsa bile genellikle birkaç gün içinde normale dönmesi beklenir (4).

Sunulan olguda boğaz ağrısı, ağrılı lenfadenopati ve uzun süren ateş varlığı ile birlikte periferik yaymada %28 atipik lenfosit varlığı klinik olarak ilk anda İMN'yi akla getirmiş ve başta hafif yüksek olan karaciğer enzimleri bu hastalığın ek bir bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Yapılan EBV-VCA IgM testindeki pozitiflik tanıyı desteklemiştir. An-

çak izlem boyunca hastanın ateş ve lenfadenopati yakınmaları gerilerken, ön plana geçen hepatit tablosu EBV dışında başka bir hepatit etkeninden şüphelenilmesine neden olmuştur. Bu amaçla yapılan tetkiklerde anti-HAV IgM pozitifliği saptanmış ve hepatit tablosunun HAV ve EBV koinfeksiyonuna bağlı olduğuna karar verilmiştir. Hepatit B virüsü ve delta virüsü koinfeksiyonlarında fulminan hepatitin daha sık görüldüğü ya da kronik hepatitli olgularda gelişen HAV infeksiyonunun daha ağır bir klinik tabloya neden olduğu bilinmektedir (7-9). Ancak literatürde bu çalışmadakine benzer bir koinfeksiyonun prognozuyla ilgili veriye rastlanmamıştır. Sunulan olgu ise hastalığı süresince ciddi bir sorunla karşılaşmamış ve yaklaşık 10 haftada tümüyle iyileşmiştir.

Viral infeksiyonların tanısında serolojik yöntemler oldukça sık kullanılmaktadır. Anti-HAV IgM saptanmasında kullanılan RIA ve EIA yöntemleri oldukça duyarlıdır, ancak RF ve antinükleer antikor (ANA) varlığı yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir (10). Bu hastada değerlendirilen RF ve ANA testleri negatif olarak saptanmış ve yanlış pozitiflikten uzaklaşmıştır. Yanlış pozitif serolojik sonuçlar HAV ve EBV infeksiyonları arasında da bildirilmiştir. Naevau ve arkadaşları, inceledikleri 15 HAV infeksiyonlu olgunun dokuzunda EBV-VCA IgM antikorlarını yanlış pozitif bulmuşlardır (2). Fikar ve arkadaşları benzer bir akut hepatit A olgusunu rapor etmiş, ek olarak RF varlığının da yanlış EBV-VCA antikor pozitifliğine yol açabildiğini belirtmişlerdir (1). Her iki yayındaki olguların ortak özelliği EBV antinükleer antijenlerinin de pozitif olmasıdır. EBV nükleer antijenine karşı gelişen bu antikorlar hastalığın geç döneminde ortaya çıkmakta ve yaşam boyu kalmaktadır. Böylece araştırmacılar yayınladıkları olguların EBV ile daha önceden infekte oldukları sonucuna varmışlardır. Bu olguda ise EBV-antinükleer antijenin negatif olması EBV ile ilk kez karşılaştığının kanıtıdır. İMN tanısında kullanılan diğer bir yöntem heterofil antikor testidir. Heterofil antikorlar hastalığın ilk haftasından itibaren serumda bulunabilir, ancak ikinci-üçüncü haftada saptanma olasılığı artar. Bu olguda ise başlangıçta negatif olan test bir hafta sonra yinelenildiğinde pozitif sonuç vermiştir.

Sonuç olarak; farklı bulaş yolları olmasına karşın benzer kuluçka dönemine sahip iki etkenin birbirine yakın dönemlerde alınarak eş zamanlı hastalık geliştirdiğine karar verilmiş ve beklenen bir koinfeksiyon olmaması nedeniyle olgu ilginç bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Fikar RC, McKee C. False positivity of IgM antibody to Epstein-Barr viral capsid antigen during acute hepatitis A infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 413-4.
2. Naveau S, Delfraissy JF, Poitrine A, Poynard T, Chaput JC. Simultaneous detection of IgM antibodies against the hepatitis A virus and the viral capsid antigen of Epstein-Barr virus in acute hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9: 109-12.
3. Shooley RT. Infectious mononucleosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1364-77.
4. Akbulut A. HAV enfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 58-84.
5. Aydemir Ş, Erensoy S. Epstein-Barr virus infeksiyonunun seroprevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 1999; 13: 275-80.
6. Jenson HB. Acute complications of Epstein Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 263-8.
7. Kawai H, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1279-96.
8. Kyrilagkisis I, Cramp ME, Smith H, Portmann B, O'Grady J. Acute hepatitis A virus infection: A review of prognostic factors from 25 years experience in a tertiary referral center. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 524-8.
9. Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000; 7 (Suppl 1): 7-8.
10. Günaydın M. *Viral hepatitlerin laboratuvar tanısı*. Usluer G (editör). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*. Ankara: Modern Tıp Seminerleri, 2002: 58-69.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Kenan HIZEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyoloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Beşevler, ANKARA