

Epstein-Barr virus enfeksiyonuna ikincil gelişen hepatik yetmezlik: Bir vaka takdimi

Nur Arslan¹, Hakkı Akman², Murat Sayan³, Yeşim Öztürk¹, Benal Büyükgebiz⁴

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatrici Uzmanı, ²Pediatrici Araştırma Görevlisi, ³Mikrobiyoloji Uzmanı, ⁴Pediatrici Profesörü

SUMMARY: Arslan N, Akman H, Sayan M, Öztürk Y, Büyükgebiz B. (Department of Pediatrics, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Hepatic failure secondary to epstein-barr virus infection: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 47-49.

Although Epstein-Barr virus (EBV) infects more than 95% of the world's population, development of hepatic failure is a rare complication. However, mortality rate of hepatic failure due to EBV is high. A two-year-old boy was admitted to the hospital because of abdominal swelling and fatigue. On the physical examination macular lesions which blanched with pressure, hepatomegaly and multiple lymph nodes were noted. Epstein-Barr virus viral capsid antigen IgM and IgG were positive. The patient was lost because of hepatic failure on the fourth day of the admission despite supportive treatment. Clinical findings and laboratory investigations of the patient are discussed.

Key words: Epstein-Barr virus, hepatic failure.

ÖZET: Epstein-Barr virus (EBV) dünya nüfusunun %95'ten fazlasını enfekte etmesine rağmen, bu enfeksiyon ile birlikte akut hepatik yetmezlik gelişmesi çok seyrek görülür. Ancak gelişen karaciğer yetmezliğinin mortalitesi yüksektir. Bu yazıda sunduğumuz iki yaşındaki erkek hasta karın şişliği ve halsizlik şikayetiyle getirildi. Fizik muayenesinde tüm vücutta basmakla solan maküler lezyonlar, hepatomegali ve multiple lenf nodları vardı. Hastanın serolojik incelemelerinde EBV viral kapsid antijeni IgM ve IgG pozitif bulundu. Yatışının dördüncü gününde hepatik yetmezlik gelişen hastaya destek tedavileri verildi, ancak tedavilere yanıt vermeyen hasta kaybedildi. Bu yazıda hastanın klinik ve laboratuvar bulguları tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Epstein-Barr virus, karaciğer yetmezliği.

Epstein-Barr virus (EBV) kuvvetli B lenfotropizmi gösteren bir γ -herpes virusudur¹. Bu virus, enfeksiyöz mononükleoz, nazofarinks karsinomu, Burkitt lenfoma, Hodgkin hastalığı, transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık ve "human immunodeficiency virus (HIV)" serolojisi pozitif olan hastalarda "oral hairy leukoplakia" tablosuna yol açabilmektedir^{1,2}. Epstein-Barr virus enfeksiyonları genellikle semptomsuz seyrederek veya tipik klinik bulgularla ortaya çıkar³. Hastaların yarısından fazlasında klasik triad olan lenfadenopati, ateş ve farenjit vardır². Epstein-Barr virus enfeksiyonlarının %10'unda hepatomegali görülürken, aminotransferaz düzeylerinde yükselme %80, klinik olarak saptanabilen sarılık ise

%5 oranında bulunur^{3,4}. Dünya nüfusunun %90'ından fazlasını enfekte etmesine rağmen, EBV enfeksiyonu sonucunda hepatik yetmezlik gelişmesi çok seyrek, ancak gelişen karaciğer yetmezliğinin mortalitesi yüksektir^{2,4}. Bu yazıda, EBV enfeksiyonuna bağlı hepatik yetmezlik gelişen iki yaşında erkek hasta klinik ve histopatolojik bulguları ile tartışılmıştır.

Vaka Takdimi

İki yaşında erkek hasta, ilk kez bir hafta öncesinde fark edilen karın şişliği ve halsizlik şikayetleri ile getirildi. Öyküsünden daha önce benzer yakınması olmayan hastanın, kısa bir süre önce başka bir sağlık merkezinde yapılan muayenesinde hepatomegali ve lenfadenopati

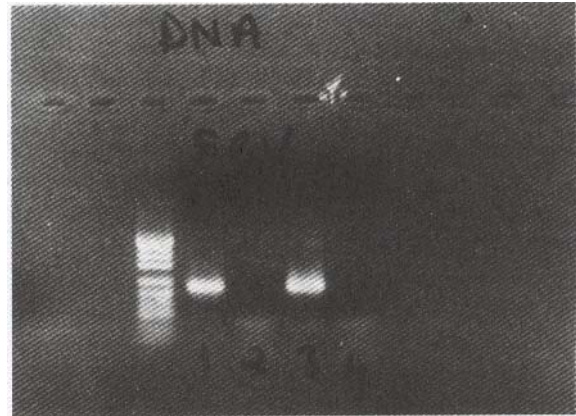
saptandığı, “Monospot” testinin pozitif bulunduğu, periferik yaymasında atipik lenfositlerinin görüldüğü; özgeçmişinde biri lösemiden olmak üzere iki kardeş ölüm öyküsü olması nedeniyle de hastanemize gönderildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde antropometrik ölçümleri normal sınırlarda olan hasta hastaneye getirildiğinde, geçirdiği konvülsiyon nedeniyle yapılan diazepam sonucu uykuya eğilimliydi. Bilateral kolların ve bacakların ekstansör yüzlerinde daha belirgin olmak üzere tüm vücutta, basmakla solan maküler lezyonlar vardı. Her iki ön servikal ve inguinal bölgelerde şişer, aksiller bölgelerde birer adet 1x1 cm boyutlarında lenf nodları palpe ediliyordu. Oskültasyonla sağda daha belirgin olmak üzere her iki hemitoraksta da solunum sesleri azalmıştı. Karın muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyet vardı; defans, “rebound” saptanmadı, karaciğer 7 cm ele geliyordu, dalak palpabe edilemedi. Diğer sistem muayeneleri ve göz dibi incelemesi normaldi. Tam kan sayımı normal olan hastanın periferik yaymasında %26 oranında virosit görüldü. Karaciğer fonksiyon testlerinden aspartat aminotransferaz (AST 591 U/L) ve alanin amino transferaz (ALT 283 U/L) yüksek, diğerleri normal sınırlarda idi. Ön-arka akciğer grafisinde bilateral plevral efüzyon vardı. Karın ultrasonografisinde karaciğer uzun aksı 140 mm (boya göre karaciğer boyutunun üst sınırı 105 mm), karaciğer parankimi normal ekojenitede, dalak uzun aksı 85 mm (boya göre dalak boyutunun üst sınırı 85 mm) olarak bulundu. Serolojik incelemelerinde Epstein-Barr virus viral kapsid antijeni (EBV VCA) IgM ve IgG pozitif; sitomegalovirus, hepatit A, B ve C virus serolojileri negatif bulundu.

Klinik ve biyokimyasal olarak stabil seyreden hastanın yatışının dördüncü gününde sarılığı ortaya çıktı. Laboratuvar incelemelerinde aminotransferaz, bilirübin ve amonyak düzeylerinde hızlı yükselme (AST 1364, ALT 477 U/L, direkt bilirübin 4.9 mg/dL, amonyak 140 mg/dL) ve protrombin zamanında uzama (28 sn) saptandı. Akut hepatik yetmezlik geliştiği düşünülerek hastanın hemodinamik açıdan stabilize edilmesi amacıyla sıvı ve elektrolit desteği sürdürüldü. Koagulopati ve trombositopeni nedeniyle hastaya taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonları yapıldı. İntestinal amonyak üretimini azaltmak için laktuloz başlandı ve protein alımı kesildi. Ateş yükseklikleri olan hastanın kan kültürleri

alınarak sefotaksim tedaviye eklendi. Akut hepatik yetmezlik tablosunun beşinci günü konfüzyonu beliren, verilen anti asit tedaviye rağmen üst gastrointestinal sistem kanaması ortaya çıkan ve solunum sıkıntısı başlayan hasta entübe edildi. Ancak asidoz, anüri ve hipotansiyon gelişen hasta kaybedildi. Karaciğerden alınan nekropsi materyalinin patolojik incelemesinde; parankim içerisinde yer yer sinüzoidlerde mononükleer hücre infiltrasyonu, nekroz ve steatoz, arada apoptotik ve nekrotik hepatositler görüldü ve EBV enfeksiyonuyla uyumlu olarak değerlendirildi. Karaciğer dokusunda yapılan EBV-DNA PCR “polimerase chain reaction” çalışmasında pozitif sonuç elde edildi (Şekil 1).

Tartışma

Epstein-Barr virus enfeksiyonları, akut fulminan hepatik yetmezliğin seyrek görülen nedenlerinden biridir². Epstein-Barr virus enfeksiyonunun yol açtığı fulminan hepatik yetmezlik, genellikle 3000 enfeksiyöz mononükleoz hastasında bir görülen “sporadik fulminan enfeksiyöz mononükleoz” tablosunun bir komponenti olarak ortaya çıkar¹. Bu tablo



Şekil 1. EBV DNA nested PCR ile çoğaltıldı (209 bp). Reaksiyon negatif ve pozitif kontrollerle denetlendi.

Epstein-Barr virus primerleri;
dış primerleri EB-3 (109332-109351)
5'-AAGGAGGGTGGTTTGGAAAG-3',
EB-4 (109609-109628)
5'-AGACAATGGACTCCCTTAGC-3',
iç primerleri EB-1 (109353-109372)
5'-ATCGTGGTCAAGGAGGTTCC-3',
EB-2 (109542-109561)
5'-ACTCAATGGTGTAAAGACGAC-3' olarak düzenlendi¹¹.
Resimde görülen hastalar; 1: Hastamız, 2: EBV negatif başka bir hasta, 3: EBV pozitif kontrol, 4: EBV negatif kontrol.

sıklıkla çocukluk yaş grubunda gelişir ve tablonun belirginleşmesinden sonraki ortalama yaşam süresi dört haftadır⁵. Karaciğer yetmezliği mortaliteyi belirleyen en önemli faktördür. Ancak bazı hastaların dalak rüptürü nedeniyle kaybedildiği de yayınlarda belirtilmiştir^{1,3}. Hastalığın laboratuvar bulguları lenfositoz ve Downey hücreleri görülmesidir. Hastalık ilerledikçe lökosit, hemoglobin ve trombosit sayılarında azalma görülür. Serum transaminaz ve bilirübin düzeylerinde yükselme ve dehidratasyonun tabloya eklenmesi hepatik tutulum olduğunun göstergeleridir^{1,6}. Yaygın damar içi pıhtılaşma sıklıkla görülür. Masif hepatik nekroz ve fulminan hepatik yetmezlik nedeniyle ölüm gelişir¹. Hastamızda da getirildiği sırada hepatomegali, lenfadenopati ve deri döküntüleri vardı. Laboratuvar incelemelerinde ise transaminaz yüksekliği ve periferik yaymada virositlerin saptanması dışında patolojik bulgu tespit edilmemişti. Hastanın izlemleri sırasında karaciğer enzimleri ve bilirübin düzeylerinde yükselme, protrombin zamanında uzama ve trombositopeni bulguları gelişti.

Epstein-Barr virus enfeksiyonuna bağlı gelişen fulminan hepatiti olan hastaların karaciğerlerinin patolojik incelemelerinde, portal infiltrasyon ve hepatosellüler nekroz belirgindir⁶. Hastamızın postmortem karaciğer dokusunun patolojik incelemesinde de, yer yer sinüzoidlerde mononükleer hücre infiltrasyonu, nekroz ve steatoz, arada apoptotik ve nekrotik hepatositler görüldü ve karaciğer dokusunda PCR yöntemi ile EBV gösterildi.

Literatürde, karaciğer yetmezliğine bağlı gelişen mortalitenin %87 civarında olduğu belirtilmektedir⁷. Halen EBV enfeksiyonuna ikincil gelişen hepatik yetmezliğin tedavisi tartışmalıdır. Destek tedavisine ek olarak asiklovir ve prednizolon kombinasyonun verilebileceği ve bu tedavi ile iyi yanıtlar alınabileceği bildirilmiştir^{8,9}. Asiklovir fosforile şekli ile EBV genomunun replikasyonunu inhibe eder. Asiklovirin fosforilasyonu, EBV ile enfekte hücrelerde zayıf olmasına rağmen, bu ilacın EBV DNA polimeraza sensitif olduğu ve inhibisyon etkisini gösterebildiği bilinmektedir⁹. Fulminan hepatik yetmezlikte karaciğer transplantasyonu iyi seçilmiş vakalarda başarıyla uygulanmakta ve mortaliteyi azaltmaktadır¹⁰. Literatürde EBV enfeksiyonuna ikincil gelişen fulminan hepatik yetmezlikli bir vakaya transplantasyon

uygulandığı ve iyi yanıt alındığı gösterilmiştir⁷. Karaciğer transplantasyonunun yapılma zamanı başarıyı belirleyen en önemli faktördür¹⁰. Bunun yanında, kontrol edilemeyen enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonu, malignite, ciddi kardiyopulmoner hastalıklar transplantasyon için kontrendikasyon oluşturmaktadır¹⁰. Hastamızda antibiyotik tedavisine rağmen düşmeyen ateş vardı, ancak alınan kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Bununla birlikte hastamızda transplantasyon yapılamadı.

Sonuç olarak, EBV enfeksiyonlarına sekonder gelişebilen fulminan hepatik yetmezlik, destek tedavisinin en üst düzeylerde verildiği merkezlerde bile mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Fulminan hepatik yetmezliğin en etkili tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Transplantasyon için engel oluşturacak bir problem yoksa hastalar erken dönemde ameliyata alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Markin RS. Manifestations of Epstein-Barr virus-associated disorders in liver. *Liver* 1994; 14: 1-13.
2. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-492.
3. Shaw NJ, Evans JH. Short reports. Liver failure and Epstein-Barr virus infection. *Arch Dis Child* 1988; 63: 432-445.
4. Jenson HB. Epstein-Barr virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Textbook of Pediatrics* (16th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2000: 977-981.
5. Risdall RJ, McKenna RW. Virus associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis (Abstract). *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
6. Markin RS, Linder J, Zuerlein K, et al. Hepatitis in fatal infectious mononucleosis. *Gastroenterology* 1987; 93: 1210-1217.
7. 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: 469-476.
8. Anderson J, Ernberg I. Management of Epstein-Barr virus infections. *Am J Med* 1988; 85(Suppl): 107-115.
9. Baumgarten E, Herbst H, Schmitt M, Seeger H, Schulte-Overberg U, Henze G. Life-threatening infectious mononucleosis: Is it correlated with virus-induced T cell proliferation? *Clin Infect Dis* 1994; 19: 152-156.
10. Vogt DP, Henderson JM. Liver transplantation: patient selection and postoperative management. In: Brandt LJ (ed). *Clinical Practice of Gastroenterology*. Philadelphia: Current Medicine, Inc, 1999: 1018-1028.
11. Cinque P, Brytting M, Vago L, et al. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 1993; 342: 398-401.