

EPSTEIN-BARR VIRUS'A BAĞLI AKUT KOLESTATİK HEPATİT: İKİ OLGU

CHOLESTATIC HEPATITIS DUE TO EPSTEIN-BARR VIRUS: TWO CASES

Nebahat DİKİCİ² ve Onur URAL²

¹Konya Numune Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği;

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; Konya

Anahtar Sözcükler: Epstein-Barr Virüs, sarılık, hepatit

Keywords: Epstein-Barr Virus, icterus, hepatitis

Geliş: 03 Eylül 2009

Kabul: 22 Eylül 2009

ÖZET

Epstein Barr Virus (EBV) akut hepatitin nadir nedenlerinden biridir ve sıklıkla ateş, boğaz ağrısı, adenopati triadı ile karakterize enfeksiyöz mononükleoz nedenidir. Bu yazıda, karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeylerinde yükseklik bulunan ve akut kolestatik hepatit etkeni olarak EBV saptanan 25 ve 26 yaşlarında iki olgu sunulmuştur.

SUMMARY

A rare cause of acute hepatitis is Epstein Barr Virus (EBV). The main disease caused by EBV is Infectious mononucleosis characterized by sore throat, fever, and adenopathy triad. We report here two patients, 26- and 27-year-old, presenting with elevated liver function tests and bilirubin. In both patients EBV was determined as the cause of acute cholestatic hepatitis.

GİRİŞ

Epstein-Barr Virus (EBV), Herpetoviridea ailesinin bir üyesi olup genellikle adolesan ve genç erişkinlerde yüksek ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati ve lenfomonositoz ile seyreden enfeksiyöz mononükleoz tablosuna yol açarlar. Nadiren; nazofaringeal karsinoma, Burkitt lenfoma, immun sistemi baskılanmış hastalarda görülen lenfoproliferatif hastalıklardan sorumludurlar (1, 2).

Epstein-Barr Virus'a bağlı orta derecede hepatit bulguları sık görülmesine karşın, kolestatik seyreden hepatit formu nadiren izlenmektedir. Sarılık olguların yaklaşık %5'inde izlenmektedir (1-4).

Bu makalede EBV'e bağlı kolestatik seyreden iki hepatit olgusunu sunduk.

OLGULAR

Olgu 1

Yirmi yaşında, ev hanımı olan kadın hastada, bize başvurusundan yedi gün önce ateş, gözlerde ve vücutta sararma, halsizlik, idrar renginde koyulaşma ve baş

dönmesi yakınmaları başlamış. Fizik muayenesinde genel durum orta, bilinç açık, koopere, skleralar ve deri ikterik, farinks hiperemik, kan basıncı: 130/80 mmHg, ateş: 37.8° C, nabız: 76/dk idi. Karın muayenesinde epigastrium ve sağ hipokondriak bölge hassasiyeti vardı, Murphy bulgusu pozitif idi. Diğer sistem muayene bulguları normaldi. Laboratuvar bulguları olarak; AST: 2790 U/L (normal:10-30 U/L), ALT: 1542U/L (normal:7-27 U/L), alkalin fosfataz: 81 U/L (normal:38-145 U/L) idi. Total bilirubin: 3.69 mg/dl (normal: 0.2-1.2 mg/dl), direkt bilirubin: 1.59 mg/dl (normal: 0-0.4 mg/dl) idi. Tam kan sayımı normaldi. Karın ultrasonografisinde safra kesesi lümeninde milimetrik boyutta multipl kalküller vardı. Kese duvarı minimal kalın, koledok ve santralde intrahepatik safra yolları belirgin idi. Bu bulgularla hastaya akut kolestatik öntanısı ile Genel Cerrahi Servisi'nde antibakteriyel tedavi başlanan hastanın Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği konsültasyonu ile yapılan serolojik incelemelerinde, anti-HAV-IgM, HBsAg, antiHBs, anti-HCV, HCV-RNA, ANA, AMA, SMA, anti-HIV, CMV-IgM, Toxlasma IgM, anti HEV-IgM negatif idi. Epstein-Barr Virus-VCA-IgG, EBV-

EBNA-IgM ve IgG negatif idi. Monospot testi ve EBV-VCA-IgM pozitif saptandı. Bu bulgular akut EBV infeksiyonu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kliniğimizde yatığı süre içinde AST, ALT, bilirubin ve alkalen fosfataz düzeyleri normal sınırlara düştü, sarılığı kayboldu. Sekiz hafta sonraki takibinde negatif olan EBV-VCA-IgG testi pozitifleşti. Bu sonuç kolestatik seyreden bu olguda etkenin EBV olduğunu doğruluyordu.

Olgu 2

Yirmi-yedi yaşında, işçi, erkek, dört gün önce başlayan gözlerde ve vücutta sararma, halsizlik, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma yakınmaları ile başvuran hasta kliniğimize yatırıldı. İlaç alım hikayesi yok, sigara ve alkol kullanımı vardı. Öz ve soy geçmişi özellik göstermiyordu. Fizik muayenesinde genel durum orta, bilinç açık, koopere, ateş: 36.3° C, nabız: 80/dk, kan basıncı:100/60 mm Hg idi. Diğer sistem muayeneleri özellik göstermiyordu. Laboratuvar bulguları AST: 1601 U/L (normal: 0-35 U/L), ALT: 2270U/L (normal: 0-45 U/L), alkalen fosfataz: 565 U/L (normal: 80-300 U/L) idi. Total bilirubin:19.48 mg/dl (normal: 0.2-1.2 mg/dl), direkt bilirubin: 10.34 mg/dl (normal: 0-0.4 mg/dl) idi. Tam kan sayımı normaldi. Karın ultrasonografisi normal idi. Serolojik incelemelerde anti-HCV, anti-HIV, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HAV IgM, HBeAg, anti-HBe, anti-Delta negatif, anti-HBc IgG, anti-HBs, anti-HAV IgG pozitif idi. CMV IgM: (-), CMV IgG: (+), ANA, Anti-Ds DNA: (-), anti-HEV IgM, IgG: (-), EBV VCA IgM ve IgG: (+) idi. Bu bulgularla hasta EBV'e bağlı kolestatik hepatit olarak değerlendirildi. Takiplerinde AST, ALT, bilirubin ve alkalen fosfataz düzeyleri normal sınırlara düştü, sarılığı kayboldu.

TARTIŞMA

Primer EBV infeksiyonu çoğunlukla belirtisiz ve çocukluk çağında geçirilir, yaş ilerledikçe belirtili seyretme olasılığı artar. Bizim toplumumuzda erişkin yaş grubunda %80-86 seropozitiflik saptanmıştır. Virus insandan insana orofarinks salgıları ile temas sonucu, nadiren damlacık infeksiyonu şeklinde bulaşır (1, 2).

Epstein-Barr Virus infeksiyonu sırasında en sık gözlenen bulgular ateş, boğaz ağrısı ve lenfadenopatidir. Karaciğer tutulumu sık izlenir ve bu olguların % 80-90'ında kendiliğinden düzelen karaciğer enzim yüksekliği olur (1, 2). Kronik karaciğer hastalığına neden olmayan EBV, nadiren kolestatik sarılığa yol açabilir. Epstein-Barr Virus infeksiyonlu olguların yaklaşık %5'inde sarılık görülebilir (1-4).

Literatür taraması sonucu erişkinde EBV'ye bağlı kolestatik hepatitli 12 olguya rastladık (4-12). Bu olguların dağılımı bizim olgularımızla birlikte Tablo 1' de verilmiştir.

Verilen 12 olgunun beşi kadın, yedisi erkekti. Yaşları 19-68 arasında değişen erişkinlerdi. Başvuru şikayetleri genellikle sarılık, halsizlik, idrar renginde koyulaşma, bir kısmında ateş idi. Bizim iki olgumuzda da benzer şikayetler var idi.

Epstein-Barr Virus infeksiyonunda, fizik muayenede hastaların yaklaşık %50-60'ında splenomegali ve %6-14'ünde hepatomegali görülür (13). İncelediğimiz 12 olgunun yedisinde saptanmıştır. Bizim birinci olgumuzda ateş saptanırken ikinci olgumuzda ateş normaldi. Skleralar ve deride ikter ortak bulguydu, bazı olgularda farinks hiperemisi ve servikal lenfadenopati izlenmiştir. Karın muayenesinde yedi olguda hepatomegali saptanmıştır. Bizim olgularımızda hepatosplenomegali izlenmedi, birinci olgumuzda epigastrium ve sağ hipokondriak bölgede hassasiyet vardı, Murphy bulgusu pozitif idi.

Epstein-Barr Virus hepatitinde AST, ALT değerlerinde genellikle iki-üç kat yükseklik izlenir (13). Olguların %60'ında alkalen fosfataz artışı, %40'ında hafif düzeyde bilirubin artışı görülebilirken sarılık nadiren oluşur. Olguların yaklaşık %5'inde izlenir (1, 4, 13). Karaciğer fonksiyon bozukluğu ikinci haftada ortaya çıkar ve genellikle iki ile altı hafta içinde düzelir (4, 13). Bizim olgularımızda AST, ALT ve bilirubin değerlerinde belirgin yükselme, alkalen fosfatazda yükseklik izlenmiştir ve takiplerinde iki-üç hafta içinde laboratuvar değerleri normal sınırlara inmiştir.

Klinik bulgular, lenfomonositozun olması, atipik lenfositlerin izlenmesi ile EBV infeksiyonu düşünülen hastalarda Paul Bunnell, Monospot test yanında EBV spesifik serolojik incelemeler (VCA, EA ve EBNA'ya karşı oluşan antikorların gösterilmesi) yapılarak tanı konulur (1, 2). İncelediğimiz olgularda tanı primer akut hepatit virus serolojilerinin negatif olması, klinik bulgular, ultrasonografi bulguları, karaciğer enzim yüksekliği ve sekiz olguda EBV-VCA IgM pozitifliği, dört olguda monospot test ve anti-EBV-IgM pozitifliği ile konulmuştur. Bizim olgularımızda primer akut hepatit virus serolojileri negatif idi ve EBV-VCA IgM pozitif olması ile tanı konuldu. Birinci olgumuzda Monospot test pozitifliği vardı ve sekizinci hafta kontrolünde EBV-VCA IgG serokonversiyonu gösterildi.

Tablo 1. Epstein-Barr VVirus'a bağlı kolestatik hepatit izlenen olgular

Literatür	Hasta Yaş-Cinsiyet	Peak AST	Peak ALP	Peak T.bil.	Serology	Karın ultrasonografisi
4	19-E	246	496	6.1	Monospot test, AntiEBV-IgM (+)	Hepatomegali, difüz hiperekojenite ve periportal ödem
	21-E	294	369	6.0	Monospot test (+)	Hepatosplenomegali, porta hepatiste adenopati
7	68-E	1553	147	34	EBV-VCA-IgM (+)	Kolesistektomili, koledok çapı:9 mm
8	50-E	217	3105	15.2	EBV-VCA-IgM (+)	SK duvarında kalınlaşma Hepatosplenomegali, safra kesesi duvarında kalınlaşma
	31-E	338	1463	14.4	EBV-VCA-IgM (+)	
					Monospot test (+)	
12	60-E	162	348	9	EBV-VCA-IgM (+)	
					EBV-VCA-IgM (+)	
10	22-K	78	1440	1,6	Monospot test, AntiEBV-IgM (+)	Hafif splenomegali
	37-K	164	919	2,2	Monospot test, AntiEBV-IgM (+)	
5	21-K	30	172	12,4	Monospot test (+)	Normal.
					EBV-VCA IgM (+)	
6	20-E	60	272	4	Monospot test (+)	Karaciğer ekojenitesinde azalma.
					EBV-VCA IgM (+)	
9	29-K	287	1014	15,5	EBV-VCA-IgM (+)	Hepatosplenomegali, difüz hipoejojenite, SK duvarında kalınlaşma
11	22-K	412	210	8.4	EBV-VCA-IgM (+)	Kolesistit ve perikolesistit bulguları, SK duvarında kalınlaşma.
Olg-u-1	26-K	2790	163	8.26	Monospot test (+)	Kolelitiasis, SK duvarında kalınlaşma, koledok ve intrahepatik safra yolları belirgin.
					EBV-VCA-IgM (+)	
Olg-u-2	27-E	1601	565	19.48	EBV-VCA-IgM (+)	NORMAL

T.bil: Total bilirubin, SK: Safra kesesi

Karın ultrasonografik incelemesinde hepatosplenomegali, porta hepatitise adenopati ve periportal ödem izlenebilir. Safra kanallarında hafif genişleme görülebilir, ancak tıkanma nadirdir (4). Verilen olgularda safra kesesi duvarında kalınlaşma, hepatosplenomegali izlenen non-spesifik bulgularıdır. Bizim birinci olgumuzda saptanan intrahepatik safra yollarında belirginleşme diğer olgularda yoktu.

Epstein-Barr Virus tedavisi genellikle destekleyicidir ve çoğunda spontan iyileşme izlenir (1, 2, 4). Olguların takiplerinde hepsinin klinik bulgularının düzeldiği, laboratuvar değerlerinin normal sınırlara indiği görüldü. Bizim iki olgumuzun takiplerinde de iki-üç haftalık süre içinde klinik ve laboratuvar iyileşme izlendi.

Epstein-Barr Virus enfeksiyonunun neden olduğu kolestatik patogenezi ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır (9, 14). Epstein-Barr Virus'un hepatik hücrelerde direkt hücre

ölümüne neden olmadığı, anti-oksidatif enzimlere karşı enzimi inhibe eden oto-antikörlerin, manganez süperoksit dismutazın yüksek konsantrasyonunun bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Serbest radikaller hepatik hücrelerde birikmekte ve hasara neden olmaktadır (5, 14). Son zamanlarda EBV'e bağlı hepatit kolestatik önemli bir nedeni olarak tanımlanmıştır. Safra stazından safra kesesi inflamasyonunun sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Bir diğer mekanizmanın ise safra kesesi duvarının direkt invazyonu olabileceği belirtilmiştir (11). Fakat bu hipotezleri destekleyici bilgiler sınırlıdır (9). Histolojik incelemelerde hepatositlerde minimal şişme, vakuolizasyon, periportal alanda infiltrasyon izlenebilir (1, 2, 4, 9).

Erişkin yaşlarda sıklığı azalan enfeksiyonların, nadir de olsa kolestatik hepatite yol açabileceği, serolojik yöntemlerle kolestatik hepatitle kolayca ayırıcı tanısının yapılabileceğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. **Johannsen EC, Schooley RT, Kaye KM.** Epstein-Barr Virus (Infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2005**: 1801-20.
2. **Arman D.** İnfeksiyöz mononükleoz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*'nde, 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**: 696-701.
3. **Shaukat A, Tsai HT, Rutherford R, Anania FA.** Epstein-Barr virus induced hepatitis: An important cause of cholestasis. *Hepatol Res* **2005**; 33: 24-6.
4. **Nancy F.** Epstein-Barr virus hepatitis: case series and review. *Southern Medical Association* **2006**; 99: 544-47.
5. **Schaade L, Meilecke R, Büttgen S, Ritter K.** Manganese superoxide dismutase-inhibiting autoantibodies in cholestatic Epstein-Barr viral hepatitis. *Dtsch Med Wochenschr* **1998**; 123:1478-82.
6. **Demirdal T, Demirturk N.** A rare presentation on EBV hepatitis. *Eur J Gen Med* **2007**; 4: 34-6.
7. **Doğan I, Ergün M, Cindoruk M, Ünal S.** Acute hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection: a case report. *Turk J Gastroenterol* **2007**; 18: 119-21.
8. **Barlow G, Kilding R, Green ST.** Epstein-Barr virus infection mimicking extrahepatic biliary obstruction. *J R Soc Med* **2000**; 93: 316-8.
9. **Hinedi TB, Koff RS.** Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr Virus infection in an adult. *Dig Dis Sci* **2003**; 48: 539-541.
10. **Bernstein CN, Minuk GY.** Infectious mononucleosis presenting with cholestatic liver disease. *Ann Intern Med* **1998**; 128: 509.
11. **Chalupa P, Kapsar M, Holib M.** Acute acalculous cholecystitis with pericholecystitis in a patient with Epstein-Barr Virus infectious mononucleosis. *Med Sci Monit* **2009**; 15:30-3.
12. **Edoute Y, Baruch Y, Lachter J, et al.** Severe cholestatic jaundice induced by Epstein-Barr virus infection in the elderly. *J Gastroenterol Hepatol* **1998**; 13: 821-4.
13. **Karaman Ö, Uslan İ, Çölbay M, Acartürk G, Yüksel Ş, danaloğlu A.** Akut hepatitin nadir sebeplerinden biri Epstein-Barr Virus: Olgu sunumu. *Bakırköy Tıp Dergisi* **2007**; 3:115-7.
14. **Canovic P, Gajovic O, Todorovic Z, Mijailovic Z.** Epstein-Barr Virus hepatitis associated with icterus - a case report. *Med Pregl* **2006**; 59: 179-82.

İLETİŞİM

Prof. Dr. Onur URAL
Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
42090 KONYA
e-posta: onururaimail@yahoo.com