

Hematolojik ve Kardiyovasküler Komplikasyonlara Neden Olan Hepatit A Enfeksiyonu

Dr. Ayhan Gazi KALAYCI, Dr. Ayhan DAĞDEMİR, Dr. Recep SANCAK
Dr. Kemal BAYSAL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
SAMSUN

- ✓ Çocukluk çağında, viral enfeksiyonlardan sonra ya da bu enfeksiyonlar sırasında trombositopeni görülebilmektedir. Viral hepatitlerin seyri sırasında tek başına trombositopeni ile seyreden veya aplastik anemi gelişen birkaç olgu bildirilmiştir. Viral hepatitlerin kardiyovasküler komplikasyonları konusunda ise yeterli bilgi birikimi yoktur. Akut hepatitli hastalarda hipotansiyon, disritmiler ve bradikardi gibi kardiyovasküler komplikasyon gösteren olgular bildirilmiştir, fakat bu olguların büyük bir çoğunluğu erişkin yaş grubundadır. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda akut hepatit A enfeksiyonu ile birlikte hematolojik ve kardiyovasküler komplikasyon gösteren iki olguyu rapor ettik. Bu olgulardan biri purpurik döküntülerle kendini gösteren bir trombositopeni olgusu, diğeri ise trombositopeni ve şiddetli bradikardi ile seyreden olgu idi ve vakaların ikisinde de hematolojik ve kardiyovasküler komplikasyonlar spesifik tedavi vermeksizin düzelmişti.

Anahtar kelimeler: Hepatit A enfeksiyonu, trombositopeni, aplastik anemi, bradikardi

- ✓ **Hematologic and Cardiovascular Complications in Acute Viral Hepatitis A Infection**
Thrombocytopenia may occur during or following a variety of viral infections. There are a few reports of thrombocytopenic purpura and aplastic anemia during the course of acute viral hepatitis. The cardiovascular complications of viral hepatitis are not widely recognized. Profound hypotension and a variety of dysrhythmias have been reported in association with viral hepatitis, but most of these cases were described in adult patients. Therefore, we report the cases of two children showed hematologic and cardiovascular complications associated with acute viral hepatitis A. One patient have severe thrombocytopenia presented with purpuric rash, and other patient have thrombocytopenia and severe bradycardia who had complete hematologic and cardiovascular recovery without therapy.

Key words: Hepatitis A infection, thrombocytopenia, aplastic anemia, bradycardia, dysrhythmia

Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi, viral hepatitlerde de trombositopeni gelişebilmektedir⁽¹⁻⁶⁾. Trombositopeni görülen olguların büyük bir kısmını hepatit B vakaları oluşturmaktadır. Hepatit A seyrinde trombositopeni görülen tek bir erişkin vaka bildirilmiştir⁽⁴⁾. Çocukluk çağında ise trombositopeni ile seyreden hepatit A vakası rapor edilmemiştir.

Viral hepatitlerin kardiyovasküler komp-

likasyonları konusunda yeterli bilgi birikimi yoktur. Akut hepatitli hastalarda hipotansiyon, disritmiler ve bradikardi gibi kardiyovasküler komplikasyon gösteren olgular bildirilmiştir⁽⁷⁻⁹⁾. Çocukluk yaş grubunda akut hepatit sırasında kardiyovasküler ve hematolojik komplikasyonlar aynı hastada tanımlanmamıştır.

Bu nedenle çocukluk yaş grubunda akut hepatit A enfeksiyonu ile birlikte hematolojik

ve kardiyovasküler komplikasyon gösteren iki olguyu sunmayı ve literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu 1:

T.K., on yaşında erkek hasta. Bir gün önce başlayan ve özellikle alt ekstremitelerde görülen döküntü ve morluklar nedeniyle hastaneye getirildi. Başka bir şikayeti olmayan hastanın bir hafta önce iki gün kadar süren ateşi ve halsizliği olmuş. Bu dönemde kısa süreli burun kanaması olmuş fakat tekrarlamamış. Özellikle bacaklarında olmak üzere vücudunda küçük döküntüler ve çarpma sonucunda bazı bölgelerde morarmalar olduğu görülmüş. Fizik incelemede özellikle alt ekstremitelerde çapları 1-3 cm arasında değişen ekimozlar ve az sayıda peteşial döküntüler vardı. Karaciğer kot altında normal kıvamda palpe edildi. İkter, lenfadenopati ve hepatosplenomegali yoktu. Laboratuvar incelemede Hb 14.6 gr/dl, BK 4.400/mm³, Hct %45 ve trombosit 22.000/mm³ idi. Periferik yaymada %54 parçalı, %42 lenfosit, %4 monosit vardı. Kemik iliği incelemesinde megakaryosit sayısının arttığı görüldü.

Bu bulgularla hastaya idiopatik trombositopenik purpura (ITP) tanısı konularak yüksek doz metilprednizolon 30 mg/kg/gün, peroral başlandı. Hastanın yatışından sonra yeni döküntüsü olmadı ve var olan döküntüler solmaya başladı. Tedaviye başladıktan bir gün sonra skleralarda ikter saptandı ve orta klavikuler çizgide kosta kenarını 2 cm geçen yumuşak ve hafif ağırlı karaciğer palpe edildi. Laboratuvar incelemede; T. bilirubin 4.8 mg/dl, D. bilirubin 2.6 mg/dl, ALT 3000 (7-46) U/L, AST 970 (8-46) U/L, GGT 185 (11-80) U/L, anti-HAV IgM ve IgG pozitif; HBsAg, anti-HBs, anti HBc total, HBeAg ve anti-HBe negatif bulundu. Sitomegalovirus (CMV) ve Epstein Barr virus (EBV) antikörleri negatif, PT, PTT, elekt-

rolitler, total protein ve albumin normal olarak saptandı.

Hepatit A enfeksiyonu olduğu anlaşılan ve tek gün steroid tedavisi almış olan hastanın metilprednizolon tedavisi kesildi. Hastanın döküntüleri solmaya devam etti ve yatışından on gün sonra tamamen kayboldu. Trombosit sayısı, yatışının ikinci gününde 57.000/mm³, dördüncü gününde 200.700/mm³, altıncı gününde 268.000/mm³ idi. Yatışından iki hafta sonra trombosit sayısı normal (391.000/mm³) olan hastada daha sonra trombositopeni tekrarlamadı. Hastanın hepatit A tablosu 4-6 hafta içinde klinik ve biyokimyasal olarak düzeldi. İki ay sonra yapılan kontrol muayenesi normaldi, karaciğer enzimleri normale dönmüştü ve trombosit sayısı 300.200/mm³ idi. Anti-HAV IgM negatif, IgG ise pozitif.

Olgu 2:

K.Ç., beş yaşında erkek hasta. İki gün önce başlayan ateş, öksürük, halsizlik ve solukluk yakınmaları olmuş. İlk götürüldüğü sağlık kurumunda hemoglobin çok düşük saptanınca hastanemize refere edilmiş. Sistem muayenesinde konjunktiva ve ciltte solukluk, skleralarda ikter, taşikardi, takipne, apekte 2/6 dereceden sistolik üfürüm ve kot kenarını 2 cm geçen hepatomegali saptandı. Laboratuvar incelemede Hb 2.4 gr/dl, BK 9.900/mm³, Hct %8 ve trombosit 619.000/mm³ idi. MCV 55.7 fl, RDW %30.2, retikülosit %3.28, düzeltilmiş retikülosit %0.5, direk coombs negatif, T.bilirubin 3.1 mg/dl, D. bilirubin 2.4 mg/dl, ALT 337 U/L, AST 1180 U/L, GGT 40 U/L, ALP 1014 U/L, T. protein 5.7 g/dl, albümin 2.8 g/dl, PT ve PTT normal idi. Serum demiri 16 µg/dl, demir bağlama kapasitesi 532 µg/dl ve transferrin saturasyonu %6 saptandı. Serolojik incelemede HBsAg, anti-HBs, anti HBc total, HBeAg, anti-HBe, anti HCV, CMV, tok-

soplazma ve EBV antikorları negatif, anti-HAV IgM ve IgG pozitif bulundu. Kemik iliği incelemesinde megakaryosit sayısı artmıştı. Eritrosit süspansiyonu verilerek hastanın anemisi düzeltildi. Yatışından itibaren transaminaz değerleri düşmeye başladı ve 20 gün sonra hem ALT hem de AST değerleri tamamen normal düzeye indi. Yatışından bir hafta sonra trombosit sayısı düşmeye başladı ve yaklaşık 15 gün süreyle 50.000-60.000/mm³ arasında seyrettikten sonra tekrar normal değerlere yükseldi. Trombositopeni olduğu dönemde hastanın kalp tepe atım sayısı 40-50/dk arasında seyretti. KIBAS bulguları yoktu ve göz dibi muayenesi normaldi. Kalp tepe atımının çok düşük olduğu zamanlarda atropin enjeksiyonu uygulandı ve 10-12/dk arasında artışlar elde edildi. Bu dönemde çekilen EKG'de sinüs bradikardisini düşündüren bulgular saptandı. (EKG: normal aks, hız 38/dk, V3 ve V4'de daha belirgin olan ST çökmesi anemiye sekonder anteroseptal iskemiye bağlı olabileceği düşünüldü, V2, V3, V4, V5 ve aVL'de belirgin T inversiyonu, kalp bloğu yok). Yapılan EKO'da kardiyak fonksiyonlar normal bulundu. Bradikardi olduğu dönemde hastanın herhangi bir semptomu olmadı ve arrest gözlenmedi. Bradikardi atakları giderek azaldı ve 15. günden sonra bradikardi gözlenmedi. Karaciğer enzimleri, trombositopeni ve kalp tepe atımı normale dönen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Bir ay sonra yapılan kontrol muayenesinde patolojik bulgu yoktu, karaciğer enzimleri ve nabız sayısı normaldi.

TARTIŞMA

Trombositopeni, çeşitli viral enfeksiyonların seyri sırasında veya bu enfeksiyonları takiben görülebilmektedir⁽¹⁰⁾. Enfeksiyöz hepatitlerin %10-16'sında trombositopeni görüldüğü belirtilmişse de yayımlanan vakalar

arasında trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altında olanlar oldukça azdır⁽²⁾. Trombositopeni görülen vakaların çoğunun B hepatiti seyrinde olduğu saptanmıştır^(2,5). Hepatit A'ya bağlı trombositopeni ise sadece erişkin hastalarda rapor edilmiştir⁽⁴⁾. Olgu 1, çocukluk yaş grubunda trombositopeni gelişen ve buna bağlı belirgin klinik bulgular gösteren ilk hepatit A vakasıdır.

Hepatit A'da görülen trombositopeni mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hepatitli hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların kanında trombosit antikorları saptanmıştır^(4,11). Bu antikörlerin trombosit yüzeyine yapışarak immun kompleksler oluşturduğu ve trombositlerin retikuloendotelial sistemde yıkıldığı belirtilmektedir⁽¹²⁾. Olgumuzun kemik iliği incelemesinde megakaryosit sayısındaki artış bu hipotezi destekler niteliktedir.

Hepatitli ve sirozlu hastalarda trombosit antikorları saptanmış olmasına rağmen trombosit antikörlerinin trombosit sayısı ile korelasyon göstermediği belirlenmiştir^(2,13,14). Ancak, immun trombositopenik purpuralarda trombositopeni düzeldiği halde serumda trombosit antikörlerinin devam ettiği daha önce de gösterilmiş ve remisyonun, trombosit yapımı ve yıkımı arasındaki denge ile sağlandığı bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

Olgu 1'de görülen trombositopeninin hızla düzelmesi verilen steroid tedavisine bağlı olabilir. Çocukluk çağında steroid denenmemiş olmasına rağmen literatürde steroid tedavisinden yarar gördüğü bilinen erişkin vakalar vardır⁽¹⁶⁾. Ancak ilaç kullanılmadan kısa sürede spontan olarak düzelen trombositopeni vakaları da bildirilmiştir^(2,6). Olgu 2'de ise trombositopeninin karaciğer enzim düzeylerinin düşmeye başlamasından sonra görülmesi ilgi çekici olmuştur. Ayrıca trombositopeni olduğu dönemde hastada bradikardi gelişmesi iki olayında benzer me-

kanizma ile ortaya çıktığını düşündürmektedir. İkinci olgunun başlangıçta saptanan anemisi demir eksikliğine bağlandı. Hemolitik anemi nedenlerine yönelik yapılan incelemeler normal bulundu.

Viral hepatitli hastalarda kalp hızının yavaşladığı ilk kez 1952 yılında rapor edilmiş⁽¹⁷⁾, daha sonra akut ve kronik hepatit seyrinde bradikardi ve hipotansiyon geliştiği belirlenmiştir⁽¹⁸⁾. Akut viral hepatit seyrinde sinüs bradikardi oranının %25'lere kadar çıkabildiği ve egzersizle kaybolduğu rapor edilmiştir⁽¹⁹⁾. Semptomatik bradikardi ise nadirdir. Arnon ve Ehrlich⁽⁹⁾, akut hepatit B ve orak hücreli anemili 7 yaşında erkek hastada pacemaker takılmasını gerektirecek boyutta önemli bir bradikardi ve atrioventriküler disosiyasyon saptamışlardır. Benzer şekilde Kontaxis ve ark⁽²⁰⁾ bradikardi, tam kalp bloğu ve senkop gelişen ve medikal tedaviye yanıt vermediği için pacemaker takılan 9 yaşında bir enfeksiyöz hepatit olgusu rapor etmişlerdir. Viral hepatitli vaka serilerinde yapılan çalışmalarda hastaların %18-30'unda farklı kardiyak disritmi epizotları saptanmış ve bu nedenle hastanede yatan viral hepatitli hastaların bu yönden izlenmeleri gerektiği önerilmiştir^(7,21).

Viral hepatitlerde görülen bradikardinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bilirubinün vagal merkezler aracılığı ile sinoatrial düğümü deprese ettiği ve atropin uygulanması ile etkinin geri döndüğü düşünülmüştür^(9,19,22). Bradikardili olgumuzda atropinden yanıt almamız bu düşünceyi desteklemektedir. Bazı çalışmalarda ise viral hepatitli hastalarda hiperbilirubinemi gelişmeden önce bradikardi saptandığından ve atropinden iyi yanıt alınmadığından vagal süpresyon hipotezi destek bulmamıştır^(8,23). Ayrıca bradikardinin viral hepatitle ilişkili olmayan sarılıkların bir özelliği olmadığı da belirlenmiştir (24). Fatal seyirli viral hepatitlerin

nekropsisi çalışmalarında değişik oranlarda myokardit saptanmış fakat virüsün direk kardiyak invazyonu gösterilememiştir^(7,25,26).

Sonuç olarak fizyopatoloji ne olursa olsun akut hepatit A enfeksiyonunda görülmesi olası hematolojik ve kardiyovasküler komplikasyonların mutlaka hatırdan tutulması ve semptomatik olgularda tedavinin yapılması gereklidir.

Geliş tarihi : 22.06.2000

Yayına kabul tarihi : 03.10.2000

Yazışma adresi:

Dr. Ayhan Gazi KALAYCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Lightsey AL Jr. Thrombocytopenia in children. *Pediatr Clin North Am* 1980; 27: 293-308.
2. Anlar B, Mudur A, Dilmen U, Altay Ç. Enfeksiyöz hepatit ve trombositopeni. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1982; 25: 365-369.
3. Stockman JA, Alan R, Ezekowitz B. Clotting Abnormalities and Thrombocytopenia: Hematologic Manifestations of Systemic Diseases. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1993; 1852.
4. Ibarra H, Zapata C, Inostroza J, et al. Immune thrombocytopenic purpura associated with hepatitis A. *Blut* 1986; 52: 371-375.
5. Romero R, Kleinman RE. Thrombocytopenia associated with acute hepatitis B infection. *Pediatrics* 1993; 91: 150-152.
6. Korman SH. Thrombocytopenic purpura during the incubation of hepatitis B. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 975-976.
7. Bell H. Cardiac manifestations of viral hepatitis. *J Am Med Assoc* 1971; 218: 387-391.
8. Gordon SC, Patel AS, Veneri RJ, Keskey KA, Korotkin SM. Acute type A hepatitis presenting with

- hypotension, bradycardia, and sinus arrest. *J Med Virol* 1989; 28: 219-222.
9. Arnon R, Ehrlich R. Hepatitis, bradycardia and the use of a cardiac pacemaker. *J Am Med Assoc* 1974; 228: 1024-1025.
 10. Baranski B, Young N. Hematologic consequences of viral hepatitis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 167-183.
 11. Hasdal O, Özsoylu Ş, Koçak N. Platelet antibodies in viral hepatitis. *Turk J Pediatr* 1987; 29: 163-166.
 12. Herman KH, Gerlich WH. Immunology of hepatitis B virus infections. *Rheumatol Int* 1989; 9: 167-173.
 13. Barrison IG, Knight ID, Viola L, et al. Platelet associated immunoglobulins in chronic liver disease. *Br J Haematol* 1981; 48: 347-350.
 14. Kleinman Y, Friedman G. Transient autoimmune thrombocytopenia associated with acute infectious hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1982; 29: 144-145.
 15. Morse BS, Giuliani D, Nussbaum M: Quantitation of platelet-associated IgG by radial immunodiffusion. *Blood* 1981; 57: 809-811.
 16. Laursen HB. Thrombocytopenia complicating infectious hepatitis. *Acta Hepatogastroenterol* 1975; 22: 102-105.
 17. Christiansen EG, Warburg M. Heart rate during acute and chronic hepatitis: an electrocardiographic study. *Acta Medicine Scandinavia* 1952; 142(suppl. 226): 349-357.
 18. Geill T. Studies on jaundice: occurrence of bradycardia and hypotension. *Hospitalstidende* 1930; 73; 749.
 19. Hoagland CL, Shank RE. Infectious hepatitis: A review of 200 cases. *J Am Med Assoc* 1946; 130: 615-621.
 20. Kontaxis AN, Dukas N, Kafkas P, Samaras K. Complete heart block in a child following infectious hepatitis. Treatment with permanent pacing. *J Cardiocascular Surg* 1971; 12: 501-502.
 21. Weston MJ, Talbot IC, Howorth PJN, Mant AK, Capildeo R, Williams R. Frequency of arrhythmias and other cardiac abnormalities in fulminant hepatic failure. *British Heart J* 1976; 38: 1179-1188.
 22. Dehn H, Feil H, Rinderknecht RE. Electrocardiographic changes in cases of infectious hepatitis. *Am Heart J* 1946; 31: 183-190.
 23. Das KM, Das PC. Electrocardiographic changes in viral hepatitis and their correlation with the levels of serum bilirubin and transaminases. *Indian Heart J* 1969; 21: 105-113.
 24. Song E, Segal I, Hodgkinson J, Kew MC. Sinus bradycardia in obstructive jaundice: Correlation with total serum bile acid concentrations. *South African Med J* 1983; 64: 548-551.
 25. Saphir O, Amromin GD, Yakoo H. Myocarditis in viral hepatitis. *Am J Med Sci* 1956; 231: 168-176.
 26. Lyon E. Myocarditis in virus diseases of man. *Medical Record N.Y.* 1947; 160: 403-408.

