

Hepatit A Geçiren Hastada Akut Ürtiker ve Guillain-Barre like Sendromun Birlikteliği

*Nelgin Esenrodoplu GERENLİ, **Feray GÜVEN, ***Nihan UYGUR, ***Ümit AKYÜZ,
****Aysu SAY

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

*Asistan Doktor **Klinik Şef Muavini ***Uzman Doktor ****Klinik Şefi.

Yazışma Adresi: Nihan Uygur, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Çocuk İntaniye Servisi İstanbul

Tel: 0-216-391 06 80 / 1442

ÖZET

Hepatit A'nın nadir görülen ekstrahepatik manifestasyonları: ürtikeriyal deri lezyonları, vaskülitler, artrit, artralji, hemolitik anemi, trombositopeni, kriyoglobulinemi, Guillain-Barre Sendromu ve polimiyozit'tir. Burada nadir ekstrahepatik manifestasyonlardan ürtikeriyal döküntü, Guillain-Barre-like Sendrom'un birlikte izlendiği anikterik Hepatit A enfeksiyonu geçiren 4.5 yaşındaki bir erkek hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Hepatit A , Ürtiker, Guillain-Barre Sendromu.

SUMMARY

Acute hepatitis A virus HAV infection accompanied by urticaria and Guillain-Barre Like Syndrome : Case report

Hepatitis A infection (HAV) may present with extrahepatic manifestations rather than causing typical hepatitis. These are: urticarial rash, vasculitis, arthritis, transient arthralgia, hemolytic anemia, thrombocytopenia, cryoglobulinemia, Guillain-Barre Syndrome and polymyositis. We report a case of 4.5 years old boy with a rare association of acute HAV infection and urticarial rash accompanied by Guillain-Barre like Syndrome.

Key words: Hepatitis A, Urticaria, Guillain-Barre like Syndrome.

GİRİŞ

Hepatit A enfeksiyonu, Hepatit A virüsü (HAV) ile oluşan, inkubasyon periyodu 5 ile 40 gün arasında değişen akut inflamatuvar karaciğer hastalığıdır. Hastalık sıklıkla preikterik ve ikterik fazlar olmak üzere iki klinik dönem şeklinde seyrederek. Başvuru şikayetleri genelde halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, bulantı, kusmadır ve preikterik dönemde bu semptomlar ön plandadır. İkterik dönemde ise skleralarda ve ciltte sararma, çay rengi idrar görülür. Nadir olarak ilk semptom sarılık olabilir. Çocuklarda hastalık çoğunlukla ikterik faz görülmezsizin seyrederek. Hastalıkta sıra ile klinik, biyokimyasal ve histolojik iyileşme olur, tam iyileşme 6-12 ay sürebilir. HAV enfeksiyonu bazı vakalarda tipik Hepatit A tablosundan farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Hepatit A'nın nadir görülen ekstrahepatik manifestasyonları arasında ürtikeriyal döküntülü lezyonlar, vaskülitler, artrit, geçici artralji, hematolojik bozukluklar, akut tubuler nekroz, Guillain-Barre Sendromu, polimiyozit sayılabilir. Yazımızda nadir görülen ekstrahepatik manifestasyonlardan ürtikeriyal döküntü ve Guillain-Barré like sendrom tablosunun birlikte izlendiği anikterik hepatit A geçiren bir vakayı sunduk (1,2,3).

OLGU

Olgumuz, 4.5 yaşında erkek hasta, bize yüzde, el ve ayaklarda şişme, kızarıklık, halsizlik şikayeti ile başvurdu. Anamnezinden 3-4 gün önce dudaklardan başlayarak el ve ayaklara yayılan şişme ve halsizlik olduğu, şikayetlerinin son 24 saatte giderek belirginleştiği öğrenildi. İlaç alım hikayesi ve farklı allerjik besin alımı hikayesi yoktu. Özgeçmişinden şimdiye kadar benzer bir döküntü, allerjik hastalık, ekzema, atopik dermatit gibi hastalık geçirmediği ve yakın zamanda aşılama öyküsü olmadığı öğrenildi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede vücut ağırlığı 20 kg (75-90 persantil), boy 112 cm (75-90. persantil) olan hastanın vital parametreleri normal sınırlarda idi. İncelemede ikter, siyanoz gözlenmedi; yüzde yaygın ürtikeriyal döküntü ile birlikte dudaklarda şişlik, her iki üst ve alt ekstremitede yaygın şişliğin eşlik ettiği eritemli ürtikeriyal lezyonlar izlendi. Batın muayenesinde midklaviküler hatta kosta kenarını 2 cm geçen hepatomegali saptandı, Traube alanı kapalı idi. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu. İlk başvuruda AST 836 U/l, ALT 276 U/l, total protein 5.6 mg/dl, albumin 2.7 mg/dl, total bilirubin 0.24 mg/dl, direkt bilirubin 0.0 mg/dl, LDH 1581 U/l, GGT 34 U/l olarak saptandı. Kan glikozu, üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, Mg, P, CRP, PT,

PTT tetkiklerinde bozukluk saptanmayan hastanın tam idrar tahlili ve tam kan sayımı da normal sınırlar içerisindeydi. Serolojik incelemede HBsAg negatif, total Anti-HBs negatif, Anti-HBc IgM negatif, Anti-HCV negatif, Anti-HAV IgM pozitif ve Anti-HAV IgG pozitif saptandı. Serum C3 ve C4 normal, IgG 713 mg/dl, IgM 867 mg/dl, IgA 65.7 mg/dl, IgE 158 U/ml (yaşa göre normal düzeylerde) tespit edildi. Serumda Altop paneli (DPC® USA) ile bakılan, sık rastlanan besin ve inhalen allejenlere karşı spesifik antikorlar negatif bulundu. Batın ultrasonografisinde hepatosplenomegali ile birlikte dalak ve karaciğerde homojen ekojenite artışı izlendi, karaciğer ve dalak kraniyokaudal uzunlukları sırası ile 123 mm ve 100 mm saptandı. Yapılan kulak-burun-boğaz konsültasyonunda patoloji saptanmadı. Yatak istirahatine alınan hastaya oral difenhidramin tedavisi başlandı. Bir hafta içinde hastanın ürtikeriyel bulguları azalan, serum AST ve ALT düzeyleri normalin iki katına inen hasta taburcu edildi. Taburcu olduktan 10 gün sonra vücutta yaygın, ilk yatışındaki döküntülere benzeyen eritemli ürtikeriyel cilt bulguları nedeniyle başvuran hasta tekrar interne edildi. Yapılan fizik muayenesinde cilt lezyonlarının ilk yatışından daha yaygın olduğu, alt ekstremitelerde ödem ve ses kısıklığının olduğu saptandı.

Serum AST (189 U/l) ve ALT (109 U/l) düzeyleri dışında diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreleri normal sınırlar içindeydi. Batın ultrasonografisinde karaciğer ve dalak kraniyokaudal uzunlukları üst sınırlarda saptandı (karaciğer 115 mm, dalak 95mm). Oral difenhidramin ve prednizolon (2mg/kg) tedavisi başlanan hastanın yatışının 3.gününde yaygın ödemi, ürtikeryal döküntüleri azaldı ve ses kısıklığı düzeldi.

Dördüncü günde her iki alt ve üst ekstremitede simetrik kuvvet kaybı ve güçsüzlük başlayan hastanın kas gücü 3/5, kaslarda dokunma ile ağrı ile hassasiyet, derin tendon reflekslerinde azalma saptandı. Nörolojik bulguların başlamasından 2 gün sonra yüz mimiklerinde azalma, salya akıtma ve yutma güçlüğü ile birlikte dört ekstremitede de derin tendon refleksleri lakayt, plantar refleks lakayt, vibratuvar ve pozisyon duyusu, ısı ve dokunma duyusu her dört ekstremitede de ileri derecede azalmış, sfinkter kusuru

olmadığı saptandı. Yapılan nöroloji konsültasyonunda tablonun viral miyopati, nöropati, poliomyelit veya Guillain-Barre Sendromu (Hepatit A'ya bağlı) ile ayırıcı tanısının yapılması gerektiği vurgulandı. Ayırıcı tanı için yapılan CPK düzeyi normal sınırlarda, EMG bulguları üst ve alt ekstremitelerde mikso periferik nöropati ile bir arada bulunduğu miyopatinin eşlik ettiği patoloji ile uyumlu bulundu, sinir ileti hızları ise median duyuusal sinir ileti hızı 43.5m/sn, median motor sinir 45.5m/sn, ulnar duyuusal sinir 38.7m/sn, ulnar motor sinir 45.7m/sn, tibial sinir 44.9m/sn, fibular sinir 44.0m/sn, sural duyuusal sinir 35.4m/sn olarak saptandı. Yapılan lomber ponksiyonda BOS basıncı normal, BOS şekeri 52 mg/dl (eşzamanlı kan şekeri 75 mg/dl), BOS proteini 14 mg/dl, BOS klorürü 119 mg/dl bulundu, hücre saptanmadı. Gaita kültüründe patojen bakteri üremedi.

Hastadan ardışık gaita örnekleri alınarak İstanbul Sağlık Müdürlüğü'nde polio açısından negatif olarak değerlendirildi. Ürtiker nedeniyle başlanan 2mg/kg metilprednizolon tedavisine devam edildi, şikayetlerin ve bulguların başlangıcından 10 gün sonra hastanın kas gücü yerine geldi (5/5), kaslardaki ağrı ve hassasiyeti kayboldu, hasta yürümeye ve diğer fiziksel aktiviteleri gerçekleştirmeye başladı, kortikosteroid tedavisi azaltılarak kesildi. Kontrole gelmek üzere taburcu edilen hastada serolojik olarak Anti-HAV- IgM 1 ay sonra negatifleşti 1.5 yıl süresince aylık kontroller ile izlenen hastada benzer cilt ve nöromusküler bulgular gelişmedi.

TARTIŞMA

Genelde Hepatit A enfeksiyonu selim seyreden geçici, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hepatit B ve C'nin aksine ekstrahepatik manifestasyonlar Hepatit A da sık gözlenmez, hepatik komplikasyonlar da nadirdir. Yakın zamanda yapılan bildirimler bu manifestasyonların o kadar da seyrek görülmediğini göstermektedir.

Bir çok yayında tekrarlayan hepatit A, kolestatik hepatit A, fulminant hepatit A vakaları bildirilmiştir (1-5). Hepatit A virüsünün hücrelerde daha çok sitopatik etki ile hasar meydana getirdiği bilirse de, immun kompleks oluşumuna bağlı vaskulit, artrit, kriyoglobülinemi, ürtiker gelişebileceği gösterilmiştir.

Deri döküntüleri Hepatit A enfeksiyonu sırasında meydana gelen nadir bir bulgudur ve hastaların %1'de görülür. Hepatit B ve C vakalarının ise %5-7'sinde döküntü görülebilir (5). Genelde döküntüler akut hastalıktan önce eritematöz, makülopapüler, peteşiyel veya ürtikeriyel plaklar şeklinde gözlenir ve bu bulguların patogeneğinde Hepatit B enfeksiyonundakine benzer şekilde immün komplekslerin rol oynadığı öne sürülmektedir (5-8). Dan ve arkadaşların yayınladıkları vakada da immünfluoresan çalışma yaparak ciltte İgG, İgM ve kompleman C3 biriktiğini göstermişlerdir (7).

Bizim hastamızda da hepatit semptomlarından önce tüm vücutta yaygın ürtiker mevcut idi. Hasta bu nedenle interne edildikten sonra karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptandı. Difenhidramin tedavisine cevap veren döküntü 3-4 gün içerisinde kayboldu, fakat 10 gün sonra tekrar daha yaygın bir şekilde ortaya çıkarak bifazik bir seyir gösterirken, tedaviye difenhidramin'e ilaveten kortikosteroid de eklendi, ürtikeryel döküntü 10 gün içerisinde geriledi. Hepatit A sırasında vaskulit ve kriyoglobulinemi birkaç vakada tarif edilmiştir. Bizim vakamızda ürtikeriyel bulgular olmasına karşın kriyoglobulinemi bulguları saptanmadı(8).

Artralji akut hepatit geçiren hastaların %10'unda mevcuttur, belirgin artrit ise sadece 3 vakada rapor edilmiştir, bu vakaların ikisinde ise artrit kriyoglobulinemi ile birlikte görülmüştür. Bizim hastamızda da artralji olmasına rağmen artritin eşlik etmediği ortopedi konsültasyonu ile de desteklendi (9).

Akut inflamatuvar polinöropati – Guillain-Barré Sendromu (GBS), kazanılmış motor dominant komponenti olan, her yaş ve cinse göre mevsimsel veya iklimsel ayırım göstermeyen akut demiyelinizan polinöropatidir. Vakaların 2/3'ünde 1-3 hafta öncesinden geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu veya akut gastroenterit var iken, Campylobacter jejuni'nin önemli prekürsör ajan olabileceği son araştırmalarda öne sürülmüştür. Akut Hepatit A'dan sonra ise bu sendrom nadir görülmektedir. GBS'nin teşhis kriterlerinde her dört ekstremitede de görünen ilerleyici simetrik güçsüzlük ve arefleksinin yanında, klinik destekleyici bulguların yani birkaç gün veya en fazla 4 hafta içinde progresyon gösteren polinöropati, bulguların rölatif simetri

göstermesi, hafif sensoriyel bozukluk, kranial sinir tutulumu (genelde fasiyal), otonomik disfonksiyon, ateş yokluğu, bu bulguların 2-4 hafta içerisinde düzelmesi, laboratuvar olarak BOS'ta 10 hücre/mm³, ten az hücre, yüksek BOS proteini ve sinir iletiminde yavaşlamanın elektrodiagnostik olarak gösterilmesi sayılır (3). Ono ve arkadaşları Hepatiti A'dan sonra meydana gelen GBS'nin özelliklerini şu şekilde özetlemişlerdir: 1) erkek hasta çoğunluktadır 2) hepatit başlamasından nöropatik semptomların görülme aralığı genelde 14 günden azdır 3) sıklıkla fasiyal sinir paralizisi eşlik eder 4) eklem pozisyon duygusu ve vibratuvar duyu çoğunlukla bozuktur 5) hepatic disfonksiyonun şiddetinden bağımsız nöropatik semptomlarda sekelsiz iyileşme görülür(2).

Bizim hastamızda akut semptomlarının başlamasından 10 gün sonra kas güçsüzlüğü, global hipotonisite, hipo ve arefeksi her dört ekstremitede de mevcut, hastanın duyuasal muayenesinde vibrasyon, ısı ve ağrı duyarında azalma saptandı. Hastamızda bu bulgular asendan olarak ilerledi ve en son yüz mimiklerinde azalma, salya akıtma gibi semptomlar ile fasiyal sinir tutulumu baş gösterdi, yutma gücüğü olmasına rağmen bu bulgular ilerlemedi, respiratuvar kaslarda, laringeal kaslarda tutulum olmadı. EMG'de sinir ileti hızlarında azalma saptandı, hem periferik sinir hemde kas tutulumu ile giden Hepatit A'ya bağlı polinöropati düşünüldü, poliyomiyelit lehine bulgu yoktu. Yapılan lomber ponksiyonda hücre saptanmadı, protein normal buldu, albüminositolojik dissosiyasyon yoktu.

Hastamızda, 2. haftanın sonunda taburcu olurken bilateral fasiyal paralizisi tamamen iyileşmiş, ancak hafif güçsüzlük ve yürüme gücüğü devam etmekteydi. Daha sonra yapılan kontrollerde nörolojik sekel kalmadığı gözlemlendi. Hastamızın anamnezi, klinik seyri, EMG bulguları GBS ile uyumluluk göstermekteydi.

Klasik GBS'de BOS hücre yoktur, proteini yüksek ve albuminositolojik dissosiyasyon mevcuttur, fakat hastalık başlangıcında BOS'ta protein düzeyi normal olabilir. Bizim vakamızda ise ilk ve takip lomber ponksiyonlarda BOS proteini normal sınırlar içerisinde bulundu, proteinde yükselme olmadı. Bunu, ilk LP'nin semptomların erken

döneminde yapılmasına; ilk ve takip eden LP'lerin yapıldığı dönemlerde hastanın kortikosteroid tedavisi altında olmasına bağladık. Lee ve arkadaşlarının yayınladığı benzer bir vakada yine erken dönemde LP ve immünoterapi yapıldığı için hastanın BOS proteini yükselmemiş, semptomlar hafif seyretmiştir.(10) Enterovirüs ailesinin oluşturduğu infeksiyonlar sırasında miyozit, dermatomyozit, polimiyozit özellikle altta yatan immün yetmezlik varlığında ortaya çıkan komplikasyonlardır, özellikle Coxsackie A ve B, Echovirüslerle sık görülmelerine karşın aynı aileden olan HAV ile birlikteliği rapor edilmemiştir

Hastamızın anamnezinde, klinik ve laboratuvar incelemelerinde immün yetmezliği düşündürecek bulguya rastlamadık. Miyozit ayrıacı tanısı için bakılan serum total CPK düzeyleri normal olup, idrarda myoglobinüri yoktu (1). Ekstrahepatik bulgular ile seyreden Hepatit A'nın nadir görülmesi, vakamızda hem ürtike-riyel döküntü hem de Guillain-Barré like sendromunun birlikte bulunması, çocuklarda ve özellikle küçük yaşlarda benzer vaka literatürde rapor edilmemiş olması nedeniyle bu hastayı sunduk.

KAYNAKLAR

1. Morag A, Ogra PL, Enteroviruses in Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HP, eds Nelson Textbook of Pediatrics, 16. Ed, Philadelphia WB Saunders Co 2000, s.956-964
2. Ono S, Chida K, Takasu T: Guillain-Barre syndrome following fulminant viral hepatitis A. Intern Med. 1994 Dec;33(12):799-801
3. Fenichel GM, Acute İnflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre syndrome) in Clinical Pediatric Neurology; 3. ed W.B.Saunders Company 1997, s199
4. Snyder D, Pickering LK; Viral Hepatitis in Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HP, eds Nelson Textbook of Pediatrics, 16. Ed, Philadelphia WB Saunders Co 2000, s.768-776
5. Dollberg S, Berkun Y, Gross-Kieselstein E. Urticaria in patients with hepatitis A virus infection. Pediatr Infect Dis J. 1991 Sep;10(9):702-3.
6. Islam S; McDonald JA: Sensory neuropathy in the prodromal phase of hepatitis A and review of the literature J Gastroenterol Hepatol 2000 Jul;15(7):809-11
7. Dan M, Yaniv R. Cholestatic hepatitis, cutaneous vasculitis, and vascular deposits of immunoglobulin

M and complement associated with hepatitis A virus infection. : Am J Med. 1990 Jul;89(1):103-4.

8. Ilan Y, Hillman M, Oren R, Zlotogorski A, Shouval D. Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persisting cholestatic hepatitis A virus infection. Am J Gastroenterol. 1990 May;85(5):586-7

9. İnman RD, ve ark: Arthritis, vasculitis and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection. Ann Intern Med.1986;105:700-703

10. Lee DK, Do JK, Kim YJ: Guillain-Barre like syndrome associated with acute renal failure and thrombocytopenia following acute viral hepatitis A. : J Korean Med Sci. 1997 Apr;12(2):151-6.

11. Endoh J, Ogasawara N, Mushimoto M. Guillain-Barre syndrome following acute hepatitis A Rinsho Shinkeigaku. 1991 Feb;31(2):210-2.