

Çocuklarda Kolestatik Tip Hepatit A Enfeksiyonu

Dr. Ayhan Gazi KALAYCI, Dr. Fadli DEMİR, Dr. Hasan YILDIRIM,
Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK

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

- ✓ Çalışmamızın amacı çocukluk yaş grubunda kolestatik hepatit A enfeksiyonunun klinik seyirini ve prognozunu değerlendirmektir. Haziran 1998 ile Mayıs 2002 tarihleri arasında akut hepatit A enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 33 çocuk hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Direkt bilirubin düzeyi total bilirubinin %50'sinden fazla ve total bilirubini en az dört hafta süreyle 10 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar kolestatik hepatit olarak tanımlandı. Hastaneye yatırılan hepatit A hastalarından beş hasta (%15.2) kolestatik hepatit tanısı aldı. Bu beş hastanın birinde akut hepatit A enfeksiyonunun iki varyantı olan relapsing ve kolestatik form birlikte mevcuttu. Hastalarda saptanan bulgular uzamış sarılık, kaşıntı ve hepatomegali idi. Tüm vakalarda kolestatik bulgular ön planda idi ve bilirubin düzeyleri 24-45 mg/dL arasında değişiyordu. Üç hastada protrombin zamanı uzundu ve K vitamini tedavisi ile normale döndü. Dört hasta ursodeoksikolik asit, bir hasta ise ursodeoksikolik asit tedavisi yanısıra kısa süreli prednizolon tedavisi aldı. Hastalarda sekelsiz tam iyileşme görüldü. Çocuklarda kolestatik tip hepatit A enfeksiyonu nadir görülen benign bir hastalık formudur. Hepatit A enfeksiyonunun bu nadir formunun bilinmesi, obstrüktif sarılıktan şüphe edilen hastalarda gereksiz invaziv işlemlerin uygulanmasını engelleyebilir.

Anahtar kelimeler: Akut hepatit, kolestatik hepatit, relapsing hepatit, ursodeoksikolik asit

✓ Cholestatic Hepatitis A Infection During Childhood

The aim of this study was to evaluate the clinical evolution and prognosis of cholestatic hepatitis A during childhood. A retrospective study of 33 children hospitalized for acute hepatitis A infection between June 1998 and May 2002 were studied. Cholestatic hepatitis was defined by a direct bilirubin higher than 50% of the total bilirubin and serum bilirubin levels greater than 10 mg/dL during at least 4 weeks. Five cases were identified, which represents 15.2% of all hospitalized hepatitis A cases. One of the five cases had a combination of the two variants of acute viral hepatitis A, the relapsing and cholestatic forms. Physical findings include prolonged jaundice, pruritis and hepatomegally. Cholestatic symptomatology was predominant in all cases with bilirubin values ranging from 24 to 45 mg/dL. Prolonged prothrombin times, corrected with vitamin K, were seen in three of these patients. Four patients were treated with ursodeoxycholic acid, one patient with ursodeoxycholic acid plus short-term prednisone therapy. All patients recovered completely without sequelae. Cholestatic hepatitis is an infrequent and benign form of acute hepatitis A in childhood. Knowledge of this unusual manifestation of hepatitis A may help avoid potentially invasive procedures involved in the evaluation of suspected obstructive jaundice.

Key words: Acute hepatitis, cholestatic hepatitis, relapsing hepatitis, ursodeoxycholic acid.

GİRİŞ

Hepatit A enfeksiyonu, hepatit A virusu (HAV) ile oluşan akut inflamatuvar karaciğer hastalığıdır. Hepatit A enfeksiyonu sıklıkla

çocukluk çağında geçirilir. Hastalık bu dönemde genellikle asemptomatik ve anikterik seyreder. Belirti veren hepatit A sıklığı yaşla artar. Hastalık beş yaş altındaki çocukların

%90'ında asemptomatik ve anikterik seyreden erişkinlerde bu seyir %25-50 oranındadır⁽¹⁾. HAV enfeksiyonu bazı vakalarda tipik hepatit A tablosundan farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Bunlar kolestatik, relapsing ve fulminan hepatit'dir⁽²⁾. Safra akımının azalmasına bağlı olarak geliştiği düşünülen kolestatik hepatit A vakaları tüm olguların %5-10'unu oluşturur. Kolestatik hepatitli hastalarda karaciğer enzimleri normale dönerken sarılık dönemi beklenenden daha uzun sürer. Bu hastalarda kolestaza bağlı kaşıntı, kilo kaybı ve ishal gelişebilir^(3,4). Aileyi ve bazen de doktoru tedirgin edebilen bu atipik tabloyu daha iyi tanımak ve hastalığın çocuklardaki klinik seyrini ve prognozunu belirlemek amacıyla kolestatik hepatit A olgularımızı sunmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Enfeksiyon Kliniğine Haziran 1998-Mayıs 2002 arasında akut hepatit A enfeksiyonu nedeniyle yatırılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların hepsinde anti-HAV IgM pozitifliği. Anti-HAV IgM pozitifliği yanısıra HBsAg pozitif olan, daha önce karaciğer hastalığı öyküsü olan veya hepatotoksik ilaç kullanma öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Aşağıdaki iki kriteri gösteren akut hepatit A enfeksiyonlu hastalar kolestatik hepatit olarak değerlendirildi^(1,4,5).

1. Direkt bilirubin total bilirubin düzeyinin %50'sinden fazla olması.

2. Total bilirubin en az dört hafta süreyle 10 mg/dl'nin üzerinde seyretmeli.

Hemolitik anemi yönünden tam kan sayımı, retikülosit ve direkt Coombs testleri, otoimmün hepatit yönünden ANA, ASMA ve anti-LKM antikörleri uzayan sarılıklı tüm hastalarda çalışıldı.

Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) paket programı kullanılarak Mann Whitney U ve Wilcoxon testleri ile yapıldı. Sonuçlar "Ortalama+SD" olarak verildi ve p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 hastanın 18'i (%54.5) erkek, 15'i (%45.5) kız idi. Hastaların yaş ortalaması 9.1±4.3 yıl (5-17) idi. Tüm hastalarda anti-HAV IgM ve IgG pozitifliği. Beş hasta (%15.2) kolestatik tip hepatit A olarak değerlendirildi. Tipik hepatit A tablosu şeklinde seyreden ve kolestatik hepatit kriterleri taşımayan 28 hastada karaciğer enzim düzeyleri ile bilirubin düzeylerinin hızla azaldığı ve karaciğer enzimlerinin 26±19 gün ve bilirubin 12±22 günde tamamen normale döndüğü görüldü. Kolestatik tip hepatit A enfeksiyonu olan hastaların üçü kız, ikisi erkek ve yaş ortalaması 9.6±4.0 (5-14) yıl idi. HAV enfeksiyonlu hastalarda sarılık, halsizlik ve iştahsızlık en sık bildirilen yakınmalar idi (Tablo). Kolestatik hepatit A enfeksiyonlu hastaların dördünde bu belirtilere ek olarak kaşıntı yakınması vardı. Fizik incelemede hastalarda belirgin sarılık ve hepatomegali (kot kenarında 3.2±2.4 cm palpabl) bulguları saptandı. On yaşındaki kız hastada kolestatik hepatit yanısıra yineleyen (relapsing) hepatit öyküsü vardı ve hasta hepatit A enfeksiyonu geçirdikten birbuçuk ay sonra sarılığının tekrarlaması üzerine hastanemize sevk edilmişti (Tablo'da 2 no'lu hasta).

Kolestatik hepatit A enfeksiyonlu hastalarda ALT düzeyleri 635-1671 U/L, AST 453-1505 U/L, GGT 22-76 U/L ve ALP 546-1329 U/L arasında idi. En yüksek total bilirubin düzeyleri ise 24-45 mg/dl, direkt bilirubin 19-31 mg/dl idi. Kolestatik hepatitli hastalarda bilirubin düzeyinin 10 mg/dl üzerinde seyrettiği süre ortalama 63±21.8 (40-90) gün idi. Kolestaz göstergelerinden olan alkalen fosfataz tüm kolestatik hepatitli hastalarda yaşa göre normal değerlerin üstünde iken, gama glutamil transpeptidaz düzeyi iki hastada normal sınırlarda idi. Tüm hastalarda başlangıçta yüksek olan aminotransferaz düzeyleri düşerken (<500 IU/L) bilirubin düzeylerindeki yükselik devam etti. Üç hastada başlangıçta protrombin zamanı uzun idi ve K vitamini tedavisi ile ortalama bir hafta içinde normale döndü. Kolestatik olarak değerlendirilen has-

Tablo. Kolestatik Tip Hepatit A Enfeksiyonlu Hastaların Özellikleri.

No	Yaş / Cins	Yakanma	En yüksek total bilirubin düzeyi (mg/dl)	En yüksek direk bilirubin düzeyi (mg/dl)	Total bilirubin >10 mg/dl süresi	UDCA	Steroid
1	13 / K	Sarılık, halsizlik, kaşıntı	45	31.3	?	+	+
2	10 / K	Sarılık, iştahsızlık, bulantı, kaşıntı	31.2	19	40 gün	+	-
3	14 / E	Sarılık, halsizlik kaşıntı, iştahsızlık	24	19.5	70 gün	+	-
4	6 / K	Sarılık, kusma	43.3	30.2	52 gün	+	-
5	5 / E	Bulantı, kusma sarılık, kaşıntı	48	25	90 gün	+	-

UDCA: ursodeoksikolik asit

taların ultrasonografik incelemesinde karaciğerde hafif ekojenite artışı saptandı. Safra kesesi, safra yolları ve koledok normaldi. Hemolitik anemi ve otoimmün hepatit yönünden yapılan tetkikler normal bulundu. Hiçbir hastaya karaciğer biyopsisi yapılmadı. Kolestatik tip hepatit A enfeksiyonlu hastaların özellikleri Tablo'da gösterildi.

Kolestatik HAV enfeksiyonlu hastalara 15 mg/kg dozda oral ursodeoksikolik asit tedavisi verildi ve total bilirubin düzeyi <2 mg/dl oluncaya kadar devam edildi. Ortalama ursodeoksikolik asit kullanım süresi 3.5 ay (60-129 gün) idi. Bilirubin düzeyi uzun süre yüksek seyreden ve ursodeoksikolik asit tedavisine yanıt vermeyen bir hastaya beş gün süreyle 2 mg/kg/gün dozunda prednizolon verildi. Bu hastada steroid tedavisinden sonra total bilirubin düzeyi 45 mg/dl'den 39.5 mg/dl'ye düştü ve daha sonra azalmaya devam etti. Transaminaz düzeyleri ise steroid öncesi ve sonrası normale yakın değerlerde (ALT 47 U/L, AST 63 U/L) idi. Total bilirubin 24 mg/dl düzeyine indikten sonra hasta ursodeoksikolik asit tedavisi ile taburcu edildi. Hasta kontrollere gelmediğinden klinik ve biyokimyasal izlemi yapılamadı, telefon görüşmesinde sarılığının geçtiği ve ilacın kesildiği öğrenildi.

Kolestatik HAV enfeksiyonlu diğer dört hastanın izleminde ise önce transaminazlar daha sonra bilirubin düzeyleri tamamen nor-

male döndü. Ursodeoksikolik asit tedavisi kesildi ve anti-HAV IgM dört hastada da negatifleşti.

TARTIŞMA

Çocuklarda kolestatik hepatit A, akut hepatit A (HAV) enfeksiyonunun nadir görülen bir tipidir. Kolestatik tip hepatit A sıklığı bölgelere göre değişmekle beraber %5-10 sıklıkta görülür⁽³⁾. Çalışmamızda akut hepatit A enfeksiyonlu hastalar arasında kolestatik hepatit A oranı %15.2 bulunmuştur.

Kolestatik hepatit A için kesin tanı kriterleri net olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle çalışmalarda farklı kriterler kullanılmıştır. Gordon ve ark.⁽⁴⁾'nin bildirdikleri kolestatik HAV enfeksiyonlu altı erişkin vakanın hepsinde serum total bilirubin düzeyleri 10 mg/dl'nin üzerinde idi ve pik bilirubin düzeyleri 12 haftadan daha uzun sürmüştü. Molina Merino ve ark.⁽⁵⁾, direkt bilirubin düzeyinin total bilirubinin %50'sinden fazla olan çocuk hastaları kolestatik hepatit olarak tanımlamışlardır. Çalışmamızda ise kolestatik hepatit A tanısı için, direkt bilirubin düzeyinin total bilirubinin %50'sinden fazla olması ve total bilirubinin dört hafta süreyle 10 mg/dl'nin üzerinde olması kriterleri kullanılmıştır.

Kolestatik HAV enfeksiyonu olan hastalarımızda total bilirubin düzeyinin 10 mg/dl'nin üstünde seyrettiği süre 40-90 gün arasında

idi. Bilirubin düzeylerinin tamamen normale dönmesi ise 60-129 gün arasında idi. Corpechot⁽⁶⁾ tarafından bildirilen altı kolestatik HAV enfeksiyonlu hastada sarılığın süresi 30-120 gün olarak rapor edilmiştir. Bu veriler kolestatik hepatit A sırasında bilirubin düzeylerinin 4 aydan daha uzun süre yüksek kalabileceğini göstermektedir.

Ursodeoksikolik asit (UDCA) safra asit havuzunu artıran, toksik safra asitlerinin emilimini azaltan, immunmodülatör ve sitoprotektif etkisi olan bir ilaçtır^(7,8). Normal seyirli akut A hepatitli hastalarda ise UDCA kullanımının kolestatik biyokimyasal parametrelerini düzelttiği, ancak hastalığın seyrini etkilemediği bildirilmiştir^(9,10). Fakat kolestatik karaciğer hastalarında ve kronik hepatitli hastalarda transaminazlar ve bilirubin değerleri yönünden olumlu etkileri gösterilmiştir^(11,12). Kolestatik hepatit A'lı hastalarımızda UDCA kullanımı ile kısa sürede biyokimyasal ve klinik düzelme olmamıştır. Ancak hastaların izleminde bilirubin düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür.

Kolestatik HAV enfeksiyonlu hastaların tümünde sekelsiz iyileşme olmasına rağmen sarılığın uzun süren erişkin hastalarda bilirubin düzeyini düşürmek ve semptomatik düzelmeyi hızlandırmak amacıyla steroid tedavisi de kullanılmıştır⁽¹³⁾. Uzamış kolestatik hepatit A vakalarında steroid tedavisinin etkisi şüpheli olmasına rağmen^(14,15) bazı yayınlarda kolestatik hepatit A⁽¹⁶⁾ ve relapsing hepatit⁽¹⁷⁾ gibi uzamış hepatit A olgularında 40 mg/gün dozunda verildiğinde biyokimyasal düzelmenin hızlandığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada kolestatik hepatitli hastalarda dört günlük steroid tedavisinden sonra serum bilirubin düzeyinin %40 kadar azaldığı rapor edilmiştir⁽¹⁸⁾. Bilirubin düzeyi ursodeoksikolik asit tedavisine rağmen uzun süre yüksek seyreden ve bu nedenle steroid tedavisi vermek zorunda kaldığımız hastada beş günlük steroid tedavisini takiben serum total bilirubin düzeyi 45 mg/dl'den 39.6 mg/dl'ye düşmüş ve hastanede kaldığı süre içinde bilirubin düzeyi 24 mg/dl'ye kadar gerilemiştir.

Kolestatik hepatitli hastalarda protrombin zamanı uzamasının hepatosellüler hasardan çok kolestatik nedeniyle oluşan safra asit transportundaki bozukluğa bağlı olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾. Protrombin zamanı uzun olan üç hastamızda K vitamini desteği ile düzelme olması bu görüşü desteklemektedir. Kolestatik hepatitli erişkin hastalarda en sık saptanan histopatolojik bulgu sentrilobüler kolestatikdir, bazı hastalarda periportal inflamasyon da görülmüştür^(4,19). Karaciğer biyopsisi kolestatik hepatit A hastalarının tanı ve tedavisine önemli bir katkı sağlamamaktadır. Bu nedenle altta yatan başka bir kronik karaciğer hastalığı düşünülmeyen hastalarda biyopsi yapılmamalıdır. Hastalarımızın hiçbirine karaciğer biyopsisi yapılmamıştır. Fakat geçirilen hepatit A enfeksiyonu hem çocuk ve hem de erişkin hastalarda otoimmün hepatiti başlatabilmektedir^(20,21). Bu nedenle hepatit A enfeksiyonundan sonra karaciğer hastalığı uzayan hastalar otoimmün hepatit yönünden incelenmeli⁽¹¹⁾ ve gerekirse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Hastalarımızda otoimmün hepatit yönünden alınan otoantikorlar negatif bulunmuştur.

Relapsing hepatit, akut hepatit A vakalarının %6-10'unda görülür. Başlangıçtaki klinik ve biyokimyasal belirtilerin kısmen ya da tamamen düzelmesinden 15-90 gün sonra sarılığın tekrar ortaya çıkması, transaminazlar ile bilirubin yükselmesi ve anti-HAV IgM pozitifliğinin devam etmesi ile karakterizedir^(18,22). Kolestatik hepatitli hastalarımızdan biri aynı zamanda relapsing hepatit özelliklerine sahipti. Hepatit A enfeksiyonunun nadir görülen iki formu olan relapsing ve kolestatik hepatit bulgularını aynı anda gösteren 23 yaşında bir erkek hasta rapor edilmiştir⁽¹⁶⁾. Literatürde bu vaka raporu dışında başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. On yaşındaki kız hasta akut hepatit A enfeksiyonu geçirdikten 1,5 ay sonra sarılığının tekrarlanması, halsizlik ve kaşıntı yakınması ile hastanemize gelmişti ve laboratuvar inceleme sonuçları kolestatik hepatit bulguları ile uyumlu bulunmuştu. Bu bulgulara göre hepatit A enfeksiyonunun nadir görülen relapsing ve kolestatik formunun aynı

hastada görülebileceği fakat çok nadir olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak kolestatik seyirli hepatit A enfeksiyonu çocukluk yaş grubunda nadirde olsa görülebilmekte ve bilirubin yüksekliği uzun süre devam etse bile hastalar sekelsiz iyileşmektedir. Bilirubin düzeyini düşürmek ve semptomatik iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla kullanılan ursodeoksikolik asit ve nadiren gereksinim duyulan steroid tedavilerinin etkinliği konusunda çocukluk yaş grubuna ait daha fazla sayıda hastayı içeren plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Geliş Tarihi : 25.09.2002

Yayına kabul tarihi : 08.01.2003

Yazışma adresi:

Dr. Ayhan Gazi KALAYCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı

55139 SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Kanra G, Kara A. Hepatit A virüsü ve hepatit A. *Katki Pediatri Dergisi* 1998; 19: 577-593.
2. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000;18(suppl 1): 71-74.
3. Maier KP. Clinical significance of cholestatic viral hepatitis. *Z Gastroenterol* 1993;31(suppl 2): 71-72.
4. Gordon SC, Reddy KR, Schiff L, et al. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984; 101: 635-637.
5. Molina Merino A, Martinez-Huguet F, Asensi Monzo MT, et al. Cholestatic-type hepatitis in childhood. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 253-256.
6. Corpechot C, Cadranel JF, Hoang C, et al. Cholestatic viral hepatitis A in adults. Clinical, biological and histopathological study of 9 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18: 743-750.
7. Stiehl A, Rudolph G, Raedsch R, et al. Ursodeoxycholic acid-induced changes of plasma and urinary bile acids in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12: 492-497.
8. Galle PR, Theilmann L, Raedsch R, et al. Ursodeoxycholate reduces hepatotoxicity of bile salts in primary human hepatocytes. *Hepatology* 1990;12:486-491.
9. Fabris P, Tositti G, Mazzella G, et al. Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with acute viral hepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1187-1193.
10. Galsky J, Banský G, Holubova T, et al. Effect of ursodeoxycholic acid in acute viral hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 249-253.
11. Koçak N, Saltık İN. The effect of ursodeoxycholic acid in children with prolonged hepatitis A virus infection that may be a trigger factor for autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 610-611.
12. Dinler G, Kocak N, Ozen H, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in children with Byler disease. *Pediatr Int* 1999; 41: 662-665.
13. Williams R, Billing BH. Action of steroid therapy in jaundice. *Lancet* 1961; 2: 392-396.
14. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351: 1643-1649.
15. Schiff L. The use of steroids in liver disease. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45: 565-573.
16. Rachima CM, Cohen E, Garty M. Acute hepatitis A: Combination of the relapsing and the cholestatic forms, two rare variants. *Am J Med Sci* 2000; 319: 417-419.
17. Glikson M, Galun E, Oren R, et al. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 14-23.
18. Schiff ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10(suppl 1): 18-19.
19. Teixeira MR Jr, Weller IV, Murray A, et al. The pathology of hepatitis A in man. *Liver* 1982; 2: 53-60.
20. Ramonet MD, Gomez S, Morise S, et al. Acute hepatitis A virus. Association with fulminant hepatic failure and autoimmune hepatitis in pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31(suppl 2): 116-117.
21. Hilzenrat N, Zilberman D, Klein T, et al. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patient: is it triggered by acute viral hepatitis A? *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1950-1952.
22. Akbulut A. HAV enfeksiyonu. Kılıçturgay K, Badur S. *Viral Hepatit 2001 (1. Baskı)*. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını. 2001: 70-71.