









Epstein-Barr Virusu İnfeksiyonuna Bağlı Bir Akut Kolestatik Hepatit Olgusu

A Case of Acute Cholestatic Hepatitis Due to Epstein-Barr Virus Infection

Enes Ardıç¹ , Ritvan Karaali¹ , Orhan Yağmur² , Reşit Volkan Atar² , Muhammed Enes Kardan¹ , Mustafa Doğan¹ , Rafet Mete² , İlknur Erdem¹ 

¹Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Özet

Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunda karaciğer tutulumu sıktır. Genellikle hafif-orta derecede karaciğer enzim yüksekliği olur. Ancak, kolestatik hepatit nadir bir komplikasyondur. Burada 26 yaşında bir erkek hastada EBV enfeksiyonuna bağlı gelişen akut kolestatik hepatit olgusu sunulmuştur. *Klimik Dergisi 2020; 33(1): 100-2.*

Abstract

Hepatic involvement during the Epstein-Barr virus (EBV) infection is frequently seen. Elevated liver enzymes occur usually from mild to moderate. However, acute cholestatic hepatitis is a rare complication. Herein, we report a 26-year-old male with acute cholestatic hepatitis due to EBV infection. *Klimik Dergisi 2020; 33(1): 100-2.*

Anahtar Sözcükler: Epstein-Barr virüsü enfeksiyonları, kolestatik hepatit.

Key Words: Epstein-Barr virus infections, cholestatic hepatitis.

Giriş

Epstein-Barr virüsü (EBV) sıklıkla ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati ve periferik kanda atipik lenfomonositozla karakterize enfeksiyöz mononükleoz (İMN) tablosuna neden olur. Karaciğer tutulumu sık gözlenir ve genellikle asemptomatiktir. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak olguların %80-90'ında karaciğer enzimlerinden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve/veya laktat dehidrogenaz (LDH) normalin iki ya da üç katına kadar yükselebilmektedir. Serum alkalen fosfataz (ALP) ve bilirübin yükseklikleriyle karakterize kolestatik hepatit ise daha nadirdir; olguların %5'inden azında görülmektedir. EBV'ye bağlı ciddi hepatit ve fulminan karaciğer yetmezliği olguları da bildirilmiştir. Karaciğer enzimleri genellikle 2-6 hafta içerisinde normal değerlerine dönmektedir (1-6).

Bu bildiride ayırıcı tanıda EBV enfeksiyonunu hatırlatmak amacıyla EBV'ye bağlı olarak gelişen bir akut kolestatik hepatit olgusu sunulmuştur.

Olgu

Yirmi altı yaşında erkek hasta, yaklaşık bir haftadır olan ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve halsizlik yakınmalarıyla İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvurdu. Yapılan tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanan hasta İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine yatırıldı. Hastanın fizik incelemesinde genel durumu orta, bilinci açık ve koopere idi. Vücut sıcaklığı 38.4°C, skleraları ikterik, orofarinks hiperemikti; sol tonsili üzerinde inflame kriptler vardı. Sağ sternokleidomastoid kas arkasında 1-1.5 cm büyüklüğünde iki adet lenfadenopati vardı. Karın muayenesinde Traube alanı kapalıydı. Karında, defans müsküleri ve "rebound" duyarlılığı yoktu. Lökosit 12 400/μl (nötrofil %22.6, lenfosit %53.1, monosit %23.6, bazofil %0.5, eozinofil %0.2), hemoglobin 13.8 gr/dl, ortalama eritrosit hacmi 86 fl ve trombosit 163 000/μl idi. Eritrosit sedimentasyon hızı 26 mm/saat, C-reaktif protein 29.6 mg/Lt,

ORCID iDs of the authors: E.A. 0000-0003-1943-9972; R.K. 0000-0003-2440-7529; O.Y. 0000-0002-0714-9129; R.V.A. 0000-0003-0456-8149; M.E.K. 0000-0001-9975-2509; M.D. 0000-0002-3341-925X; R.M. 0000-0001-6812-6759; İ.E. 0000-0003-2337-8893

Cite this article as: Ardıç E, Karaali R, Yağmur O, et al. [A case of acute cholestatic hepatitis due to Epstein-Barr virus infection]. *Klimik Derg.* 2020; 33(1): 100-2. Turkish.

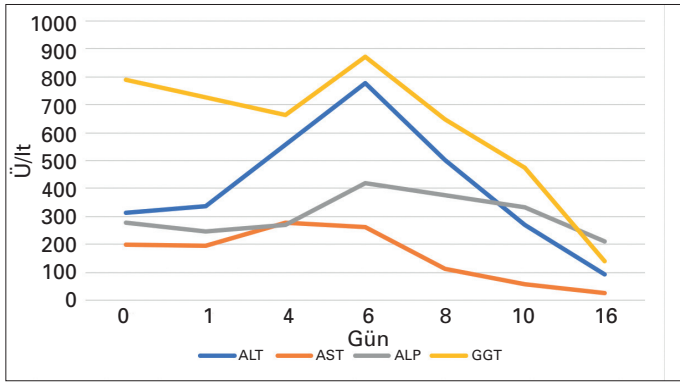
Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Enes Ardıç, Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

E-posta / E-mail: enesardicc21158@gmail.com

(Geliş / Received: 7 Mart / March 2019; Kabul / Accepted: 31 Mart / March 2020)

DOI: 10.5152/kd.2020.20



Şekil 1. Hastanın karaciğer enzim düzeylerinin seyri.

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz, GGT: γ -glutamil transferaz.

AST 277 Ü/lt, ALT 559 Ü/lt, ALP 268 Ü/lt, γ -glutamil transferaz 663 Ü/lt, LDH 546 Ü/lt, total protein 6.4 gr/dl, albümin 3.8 gr/dl, total bilirübin 3.7 mg/dl, direkt bilirübin 3.0 mg/dl, protrombin zamanı 15.5 saniye, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 30 saniye, "international normalized ratio" 1.1, ferritin 981 ng/ml idi.

Tam idrar analiz değerleri ve diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Periferik yaymasında %15 atipik lenfosit saptandı. Kan kültüründe üreme olmadı. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üredi. Hepatit serolojileri (hepatit A, B, C), anti-HIV ve *Brucella* tüp aglütinasyon testleri negatifti. Anti-sitomegalovirus (CMV) IgG ve anti-*Toxoplasma gondii* IgG pozitif; anti-CMV IgM ve anti-*T. gondii* IgM negatifti. Saptanan bulgularla İMN düşünülen hastanın IMN Latex Test (Plasmatec, Dorset, İngiltere) ile araştırılan heterofil antikorları, anti-EBV VCA IgM ve IgG antikorları pozitif; anti-EBV EBNA IgG (Novatec Immundiagnostica GmbH, Dietzenbach, Almanya) antikorları negatifti. Karın ultrasonografisi (USG)'nde 137x57 mm olarak ölçülen dalak boyutları hafifçe artmıştı.

EBV infeksiyonuna bağlı kolestatik hepatit olarak değerlendirilen hastamıza semptomatik tedavi dışında tedavi verilmedi. Takiplerinde yakınmaları gerileyen hasta kontrollere gelmek üzere yatışının 9. gününde önerilerle taburcu edildi. Hastanın takiplerinde laboratuvar değerlerinin üçüncü haftasında normal düzeylere düştüğü görüldü. Hastanın karaciğer enzim düzeylerinin seyri Şekil 1'de gösterilmiştir.

İrdeleme

İMN'ye neden olan EBV ile ilgili yapılan çalışmalar, yetişkinlerin %90-95'inin virüsle karşılaştığını göstermektedir (1,2). EBV, seropozitif kişilerin B lenfositleri ve tonsil kripiyel hücrelerinde yaşam boyu kalıp infekte kişinin sekresyonlarıyla seronegatif kişilere bulaşmaktadır (3,4). Hastalarda en sık görülen semptomlar iştahsızlık, yorgunluk, halsizlik, kas ağrısı ve baş ağrısı gibi spesifik olmayan şikayetler olurken, İMN'nin klasik semptomları olan ateş, farenjit ve lenfadenopati görülebilir (1,7). Diğer semptom ve bulgular eksüdatif tonsillit, periorbital ödem, damakta peteşiyal döküntü, servikal lenfadenit, splenomegali ve hepatomegalidir (8,9).

İMN olgularının %80-90'ında karaciğer enzimleri çoğunlukla normalin iki-üç katı artmakta, bu artışlar nadiren on katı geçebilmektedir. Hiperbilirübinemi, olguların %45'inde

meydana gelirken, sarılık %5'inde gelişmektedir (10). EBV'ye bağlı kolestatik hepatit nadir bildirilen bir tablodur. EBV infeksiyonuna bağlı gelişen kolestatik hepatit olgularında kolestatizinin patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. EBV ile infekte aktive T lenfositlerinin karaciğerde birikmesiyle ilişkili olarak safra yollarının inflamasyonu ya da otoantikör aracılı serbest radikallerin aktivasyonu ile hepatik hücrelerin doğrudan hasar görmesi sonucu olduğu düşünülmektedir (11-13). Primer EBV infeksiyonlarında splenik rüptür, ensefalit, kraniyal sinir felci, Guillain-Barré sendromu, peritonsillar apse, myokardit ve interstisyel nefrit de bildirilmiştir (14).

Hastalığın tanısı sıklıkla klinik, laboratuvar bulguları, heterofil antikorlar ve EBV'ye özgü antikorların araştırılmasıyla konmaktadır (15). Kolestatik hepatit düşünüldüğünde, biliyer obstrüksiyon dışlandıktan sonra intrahepatik kolestatizinin nedenleri araştırılmalıdır. Hiperbilirübinemi ve kolestatizine karakterize olan hepatoselüler hastalıklar, genellikle viral infeksiyonlarda ve fenitoin veya amiyodaron gibi ilaçların kullanımı sonrasında gelişir. Primer biliyer siroz ve gebelik kolestatizinin dışında, sarkoidoz, lenfoma ve amiloidoz gibi infiltratif bozukluklar, nadir görülen ve intrahepatik kolestatizinin kolayca dışlanabilen nedenlerindedir. EBV'ye ek olarak, intrahepatik kolestatizinin diğer viral nedenleri arasında CMV ve hepatit A, B, C ve E vardır. Safra yolu infeksiyonu ile ilişkili olarak gelişen HIV kolanjiyopatisi CD4⁺ T lenfosit sayısı 100/mm³'ün altında olan hastalarda görülür (16).

Laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımında anemi, nötropeni, trombositopeni görülebilir; ancak yaygın olarak görülen kan tablosu lenfositoz ve monositozdur (2). Periferik kan yaymasında en az %10 atipik lenfosit saptanması, İMN tanısında %75 duyarlılık ve %92 özgüllüğe sahiptir. Atipik lenfositler büyük ölçüde reaktif CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinden oluşur ve dolaşımdaki atipik lenfositoz miktarıyla semptomların şiddeti doğrusal ilişki gösterir (17,18). İMN için patognomonik olmayan atipik lenfositler CMV infeksiyonu, primer HIV infeksiyonu, viral hepatit, toksoplazmoz, kızamık, kaba-kulak ve ilaç reaksiyonlarında da görülebilir (19). EBV infeksiyonunun serolojik tanısında kullanılan laboratuvar testleri, heterofil antikor testi ve anti-EBV VCA IgM, anti-EBV VCA IgG, anti-EBV EBNA IgG gibi spesifik antikor testleridir. Heterofil antikor testi %85-90'a varan duyarlılığı ve yüksek özgüllüğü olan bir testtir (20).

EBV'ye bağlı kolestatik hepatit tedavisi yönetiminde hastalık genelde kendini sınırladığından destekleyici önlemlere odaklanılır; ancak ciddi EBV infeksiyonlarında kortikosteroid veya antiviral kullanımını destekleyen sınırlı bilgiler vardır. Hastada gelişen ateş ve boğaz ağrısı durumları için parasetamol ve antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir (21). İMN ile uyumlu klinik tablosu ve periferik yayma bulguları olan ve serolojik bulgularla EBV infeksiyonu tanısı konulan hastamızda destek tedavisiyle yetinildi ve takiplerinde herhangi bir sorunu olmadı.

Sonuç olarak, atipik lenfositoz, 10 katı aşan karaciğer enzim yüksekliği, ALP ve bilirübin değerlerinde artış durumunda, ayırıcı tanıda EBV infeksiyonu da düşünülmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Johannsen EC, Schooley RT, Kaye KM. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 1801-20.
2. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(21): 1993-2000. [\[CrossRef\]](#)
3. Arman D. İnfeksiyöz mononükleoz. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 7. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 696-701.
4. Lawee D. Mild infectious mononucleosis presenting with transient mixed liver disease: Case report with a literature review. *Can Fam Physician*. 2007; 53(8): 1314-6.
5. Tünay H, Özkan Kurtgöz P, Bozkurt E, et al. Akut kolestatik hepatit ile seyreden bir Epstein-Barr virus enfeksiyonu: Olgu sunumu. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2012; 27(3): 131-4.
6. Dikici N, Ural O. Epstein-Barr virus'a bağlı akut kolestatik hepatit: İki olgu. *İnfeks Derg*. 2009; 2(4):197-200.
7. Macsween KF, Higgins CD, McAulay KA, et al. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: Evaluation of the clinical features and consequences of the disease. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(5): 699-706. [\[CrossRef\]](#)
8. Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol*. 2006; 1: 375-404. [\[CrossRef\]](#)
9. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med*. 2007; 120(10): 911.e1-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Finkel M, Parker GW, Fanselau HA. The hepatitis of infectious mononucleosis: Experience with 235 cases. *Mil Med*. 1964; 129: 533-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Drebber U, Kasper HU, Krupacz J, et al. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. *J Hepatol*. 2006;44(5):879-85. [\[CrossRef\]](#)
12. Vento S, Guella L, Mirandola F, et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet*. 1995; 346(8975): 608-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, et al. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol*. 2001; 32(7): 757-62. [\[CrossRef\]](#)
14. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr*. 2000; 12(3): 263-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013; 207(1): 80-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician*. 2004; 70(7): 1279-87.
17. Wood TA, Frenkel EP. The atypical lymphocyte. *Am J Med*. 1967; 42(6): 923-6. [\[CrossRef\]](#)
18. Walensky RP, Rosenberg ES, Ferraro MJ, Losina E, Walker BD, Freedberg KA. Investigation of primary human immunodeficiency virus infection in patients who test positive for heterophile antibody. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(4): 570-2. [\[CrossRef\]](#)
19. Khoo A. Acute cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult: A case report. *J Med Case Rep*. 2016; 10: 75. [\[CrossRef\]](#)
20. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol*. 2012; 1(1): 31-43. [\[CrossRef\]](#)
21. Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: A case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci*. 2014; 59(7): 1630-7. [\[CrossRef\]](#)