



İmmün Trombositopenik Purpuranın Tek Bulgu Olduğu ve Hemofagositik Lenfositosisin Tek Bulgu Olduğu İki Çocuk Olguda Hepatit A Virüs Enfeksiyonu*

Immune Thrombocytopenic Purpura As Sole Manifestation and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis As Sole Manifestation of Hepatitis a Virus Infection in Two Children

Zümrüt Şahbudak Bal¹, Semra Şen¹, Nihal Karadaş Özdemir², Katibe Başak Yıldız¹, Deniz Yılmaz Karapınar², Fadil Vardar¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

* Bu olgu, ESPID kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Özet

Hepatit A virüs (HAV) enfeksiyonu çocukluk çağında genellikle asemptomatik ya da hafif seyirlidir, yaş arttıkça hastalığın ciddiyeti artar. Ekstrahepatik immün-aracılı bulgular ve hematolojik komplikasyonlar genellikle yetişkinlerde, akut ve kronik hepatit B ve C enfeksiyonlarının seyrinde bildirilmiştir. Çocukluk çağında oldukça nadirdir. İngilizce literatürde, çocuklarda hepatit A'nın otoimmün komplikasyonlarını bildiren olgu sunumları oldukça azdır. Bu çalışmada, immün trombositopenik purpura ve hemofagositik lenfositosis (HLH) bulguları ile HAV tanısı alan iki çocuk olgu sunulmuştur, bu nedenle bu hastalıklarda tanı anında sarılık bulgusu olmasa da HAV enfeksiyonu akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik bulgu, hepatit A, çocuk

Abstract

Hepatitis A virus (HAV) infection is often asymptomatic or mildly symptomatic in pediatric population, the severity of the disease increases by age. Immune-mediated extrahepatic manifestations and hematologic complications are mainly reported in adults with acute and chronic hepatitis B and C. However, they are relatively rare in children with HAV infection. There are few available pediatric reports in English literature about autoimmune complications of HAV infection. We reported hematologic manifestations of HAV infection including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and immune thrombocytopenic purpura as sole manifestations of HAV infection therefore in patients with these hematologic disorders, HAV infection should be kept in mind in the differential diagnosis even if they are not jaundiced.

Keywords: Hematologic manifestation, hepatitis A, child

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Zümrüt Şahbudak Bal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir-Türkiye

E-mail: z.sahbudak@gmail.com

©Telif Hakkı 2017

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric Infectious Diseases Society -Available online at www.cocukenfeksiyon.org

Giriş

Çocuklarda hepatit A virüs (HAV) enfeksiyonu, ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kusma gibi genel ve nonspesifik semptomlar ile birlikte görülen akut, kendi kendine sınırlı bir hastalıktır (1). Genellikle, beş yaşından küçük çocuklarda HAV enfeksiyonu görülmemekle birlikte çoğu yetişkinde semptomların mevcut olmasının yanı sıra hastalığın şiddeti yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır (1,2). Çocuklarda, idyopatik trombositopenik purpura (İTP), aplastik anemi ve hemofagositik lenfositosis (HLH) gibi otoimmün komplikasyonlar seyrek bildirilmiştir (3). Hepatit A aşıyla önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen Kasım 2012 tarihinden önce Türkiye'nin ulusal aşı programına dahil değildi. Biz bu çalışmada, sarılık geçirmeyen iki çocuk hastada HAV enfeksiyonu ile ilişkili hematolojik belirtileri bildirmekteyiz.

Olgu 1

Önceden sağlıklı olan 11 yaşında erkek çocuk, ağızda oral mukozadan kanama, vücudun her yerinde morarma ve peteşiyal döküntü şikayetleri ile hastanemize yatırıldı. Hastanın öyküsünde, altta yatan herhangi bir karaciğer hastalığı ya da hematolojik rahatsızlık yoktu. Fizik muayenede ağızda, üst ve alt ekstremitelerde morumsu lezyonlara ve ekimoza rastlandı. Karaciğerde 2 cm palpasyon mevcutken dalakta herhangi bir palpasyon bulgusuna rastlanmadı. Laboratuvar incelemeleri sonucunda karaciğer enzimlerine bir artış (AST: 2512 U/L, ALT: 2248 U/L) görülürken alkalen fosfataz, total ve direkt bilirubin, gamma glutamil transferaz, ferritin, total protein, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen ve D-dimer seviyeleri normaldi. Tam kan sayımında hemoglobin 11 g/dL, akyuvar sayısı 2.870/mL, nötrofil %41, lenfosit %34, monosit %18, trombosit sayısı 10.000/mm³ ve retikülosit sayısı %0.8 olarak bulunmuştur. Direkt ve indirekt Coombs testi, antinükleer antikor, anti ds-DNA, antikardiyolipin ve antifosfolipid IgM ve IgG antikoları negatifti. Kantitatif serum immünglobülinler ve kompleman (C3 ve C4) seviyeleri normaldi. Kemik iliği aspirasyonu incelemesi sonucunda her üç seride hematopezi ve birçok matür ve immatür megakaryositlerin eşlik ettiği megakaryositik hiperplazi ile normoselüler kemik iliği tespit edilmiş, hemofagositoz bulunmamıştır. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda artmış megakaryositler bulunduğu için hastaya İTP tanısı konmuş, iki ardışık gün 1 g/kg dozunda intravenöz immünglobülin (IVIg) verildi. Üçüncü günde trombosit sayısı 51.400/mm³ iken yedi gün içinde trombosit sayısı normale (369.000/mm³) döndü. İTP etyolojisini araştırmak için viral serolojik testler yürütüldü ve antiHAV IgM antikorunu pozitif; antiHAV IgG, hepatit B ve C, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, toksoplazma, rubella ve beşinci hastalık için negatif sonuçlara ulaşıldı. Hastada antiHAV IgG gelişti ve se-

rum antiHAV IgG altı hafta sonra kayboldu. Hastaneye yatışını takiben bir ay sonra karaciğer fonksiyonları normal seviyeye döndü. Bu bulguların sonucunda hastamıza akut hepatit A enfeksiyonunun tek belirtisi olarak İTP tanısı kondu.

Olgu 2

Öncesinde sağlıklı 14 aylık kız çocuk, uzamış ateş, öksürük, iştah kaybı ve halsizlik şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenede solgunluk ve abdominal distansiyon mevcuttu. Karaciğer ve dalakta, kostal sınırın 8 ve 10 cm altında ele geliyordu. Hastada sarılık yoktu ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın öyküsünde bir kardeş kaybı vardı ancak ebeveynlerin arasında kan bağı yoktu. Aile öyküsünde immün veya hematolojik rahatsızlık yoktu. Periferik kan sayımında pansitopeni (akyuvar sayısı 2.26×10^3 /mL; hemoglobin 7.57 g/dL; hematokrit %21; trombosit 51×10^3 /mL) mevcuttu. Pıhtılaşma testleri, 13 saniyelik protrombin zamanı, 29.5 saniyelik aktif parsiyel tromboplastin zamanı, 130 mg/dL'lik fibrinojen seviyesi ve 4.500 µ/mL üzerinde dimer seviyesi olduğunu gösterdi. Kan biyokimyasında yükselmiş karaciğer enzim seviyeleri (AST: 546 U/L, ALT: 587 U/L), C-reaktif protein seviyesi (13.6 mg/dL), laktat dehidrogenaz enzim (LDH) (2472 mg/dL), alkalen fosfataz (763 mg/dL), trigliserit (506 mg/dL) ve ferritin (16.600 µg/dL) bulunmuşken total ve direkt bilirubin, total protein ve albumin ve kan üre nitrojeni normal serum seviyelerindeydi. Kemik iliği aspirasyonu hemofagositoz bulgusunu gösterdi. Ultrasonografide ana bulgu hepatosplenomegali idi. Hastanın laboratuvar bulgularında pansitopeni, yüksek trigliserit ve ferritin seviyeleri, hipofibrinojenemi ve kemik iliği aspirasyonunda da hemofagositoz açığa çıktı ve bu bulgular HLH'nin tanılayıcı kriterleri ile uyumluydu. Viral serolojik testler etiyoloji açısından uygulandı ve antiHAV IgM için pozitif sonuç, antiHAV IgG, hepatit B ve C, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, rubella ve parvovirüs B19 için negatif sonuçlar elde edildi. Ebeveynler arası bir akrabalığın ve bilinen aile öyküsünün bulunmaması sekonder HLH tanısı ihtimalini kuvvetlendirdi. Türkiye'nin Güneydoğu bölgesindeki yüksek endemisite ve genç yaşı dolayısıyla hastaya genetik analiz yapıldı ve primer (familyal) HLH için PRF 1, SNX 11, UNC13D genlerinde kalıtsal bir bozukluğa rastlanmadı. Hasta, steroid ile tedavi edildi ve 0.4 mg/kg/gün dozunda IVIG 5 gün süresince hasta tarafından kullanıldı. Ferritin tekrar 15.900 µg/dL seviyesine çıktı ancak hipofibrinojenemi devam etti (97 mg/dL) ve fizik muayenesinde hepatosplenomegali ortaya çıktı. Steroid ve IVIG tedavisine rağmen hastanın genel tıbbi durumunda bir düzelme meydana gelmedi bu yüzden hastada siklosporin tedavisine başlandı. Siklosporin tedavisine başlanmaz hastanın laboratuvar bulguları önemli ölçüde düzeldi. Altıncı ay takibinde hastanın tıbbi durumu iyiydi.

Tartışma

Hepatit A enfeksiyonu genellikle bir süreliğine devam eden ve ömür boyu bağışıklık kazandıran bir hastalıktır (1-3). HAV enfeksiyonu ciddi aplastik anemi, virüs bağlantılı hemofagositik sendrom (VAHS), postenfeksiyöz trombositopenik purpura ve immün trombositopenik purpura gibi hematolojik komplikasyonlarla ilişkilidir (4). İmmün aracılı ekstrahepatik belirtiler ve hematolojik komplikasyonlar daha çok akut ve kronik hepatit B ve C'den muzdarip yetişkinlerde raporlanmaktadır. Ancak, hepatit A'dan muzdarip çocuklarda nispeten daha az oranlarda rastlanmaktadır (3,4). Trombositopeni, kemik iliği baskılanması, virüs bağlantılı hemofagositik sendrom, trombositlerin immün aracılı periferik yıkımı veya disemine intravasküler ile ilişkili yüksek trombosit tüketimi sonucunda ortaya çıkmış olabilir (3). HAV enfeksiyonu ile ilişkili immün trombositopeni hastası olup İngilizce tıp literatüründe daha önceden raporlanmış sadece yedi pediatrik hasta bulabildik (3,5-10). Bu yedi hastadan ikisi hastaneye yatış esnasında sarılık geçirmemişti ve bizim hastamız bu şekilde hastaneye yatırılan üçüncü hasta oldu (3-5). Ertem ve arkadaşları ilk belirtisi trombositopeni olan beş yaşında bir kız çocuğu bildirmişlerdi (3). Tanır ve arkadaşları aynı bizim hastamızda olduğu gibi HAV enfeksiyonunun tek belirtisi immün trombositopeni olan beş yaşında bir erkek çocuğu bildirmişlerdi (9). Biz, hastamızda tanıyı kemik iliği aspirasyonunda trombositlerin periferik yıkımını ortaya koyan artmış megakaryositler ile kemik iliğinde hemofagositiz olmaması ve hastanın IVIG tedavisine cevap vermemesi sayesinde koyduk. İmmün trombositopenik purpura HAV enfeksiyonunun genellikle iyi huylu, kendini sınırlayıcı hematolojik bir komplikasyondur. Hastamız IVIG tedavisine iyi yanıt verdi ve trombositopeni yedi gün içinde giderildi. Sarılık geçirmeyen çocuklarda HAV enfeksiyonu, immün trombositopenik purpuranın ayırıcı tanısında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. HLH ve aplastik anemi, HA enfeksiyonunun ciddi hematolojik komplikasyonlarıdır. Sekonder HLH, enfeksiyon, malignite, otoimmün hastalıklar ve uyuşturucu ile ilişkili çeşitli kondisyonlar içermektedir (11). Virüs kaynaklı HLH ölümcül bir hastalık olmakla birlikte sıklıkla çoklu organ yetmezliği veya disemine intravasküler koagülopatiyeye sebep olmaktadır. Enfeksiyöz bir organizmanın saptanması HLH'nin kalıtsal ve edinsel formları arasında bir ayırım yapmaya yardımcı olmaz çünkü kalıtsal HLH'nin birçok epizodu da enfeksiyonlar ile tetiklenmektedir (12). Biz hastamızda HLH tanısını HLH 2004 kılavuzu ile koyduk ve hastamızı IVIG, steroid ve siklosporin ile tedavi ettik. Türkiye'nin o bölgesindeki yüksek endemisite ve bir kardeşin ölüm öyküsü sebebiyle primer HLH için genetik analiz uyguladık ancak kalıtsal bir bozukluk bulunmadı. Bay ve arkadaşları önceden sağlıklı olan iki pediatrik hasta tanılamıştı ve bizim hastamız üçüncü hasta oldu (13). Hastalar, IVIG tedavisine yanıt verdiler ve hematolojik parametreler üçüncü

ve beşinci günlerde normale döndüler. Bizim hastamız IVIG ve steroid tedavisine yanıt vermediği için tedavi siklosporin ile devam etti. Hastamızın hematolojik parametreleri on ikinci gün normale döndü ancak trigliserit ve ferritin seviyeleri siklosporin tedavisi başlar başlamaz normale döndü.

Hepatit B, parvovirüs ve Epstein-Barr virüs gibi birçok viral enfeksiyonlar ekstrahepatik otoimmün olaylar ile bağlantılı olsa da akut HAV enfeksiyonu seyri boyunca bu tür belirtiler nadiren görülür. Ayrıca, ekstrahepatik komplikasyonlar çocuklarda nadir görülmektedir. Ciddi komplikasyonlar mortaliteye sebep olmakta ve yetişkinlerde enfeksiyon kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaneye yatış anında HAV enfeksiyonunun başlıca belirtisi sarılık olsa da bu hematolojik komplikasyonlar sarılık olmadan da belirti verebilmektedir. Dolayısıyla, bu hematolojik rahatsızlıklar ile başvuran hastalarda HAV enfeksiyonu incelenmelidir.

Hasta Onamı: Hasta takipten çıktığı için onam alınamadı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - ZŞB; Tasarım - ZŞB; Denetleme - FV, DYK; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - ZŞB; Literatür Taraması - ZŞB; Yazıyı Yazan - ZŞB; Eleştirel İnceleme - DYP, FV; tüm yazarlar hasta izlemine katkıda bulunmuştur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Quirós-Tejera RE. Overview of hepatitis A virus infection in children: Uptodate. Available at http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatitis-a-virus-infection-in-children?source=search_result&search=Hepatitis+A&selectedTitle=2%7E150. Accessed March 21, 2013.
2. Kurkela S, Pebody R, Kafatos G, et al. Comparative hepatitis A seroepidemiology in 10 European countries. *Epidemiol Infect* 2012;140:2172-81. [CrossRef]
3. Ertem D, Acar Y, Pehlivanoglu E. Autoimmune complications associated with hepatitis A virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:809-11. [CrossRef]
4. Chatzimichael A, Schoina M, Arvanitidou V, Ramatani A, Mantadakis E. Hematologic complications of hepatitis A: another reason for implementation of anti-HAV vaccination. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:562. [CrossRef]
5. Avci Z, Turul T, Catal F, et al. Thrombocytopenia and emperipolesis in a patient with hepatitis A infection. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:67-70. [CrossRef]
6. Choulot JJ, Coquard JL, Pariente A, Saint-Martin J, Mensire A. Hepatitis A and immune thrombocytopenic purpura. *Arch Pediatr* 1994;1:213-4.
7. Scott JX, Gnananayagam EJ, Gupta S, Simon A, Mukhopadhyaya A. Thrombocytopenic purpura as initial presentation of acute hepatitis A. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:192-3. [CrossRef]
8. Shenoy R, Nair S, Kamath N. Thrombocytopenia in hepatitis A--an atypical presentation. *J Trop Pediatr* 2004;50:241-2. [CrossRef]
9. Tanir G, Aydemir C, Tuygun N, Kaya O, Yarali N. Immune thrombocytopenic purpura as sole manifestation in a case of acute hepatitis A. *Turk J Gastroenterol* 2005;16:217-9. [CrossRef]

10. Venkataravanamma P, Rau AT. Severe thrombocytopenia in association with hepatitis A. *Indian Pediatr* 2004;41:1178-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Park HS, Kim DY, Lee JH, et al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann Hematol* 2012;91:897-904. [\[CrossRef\]](#)
12. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-53. [\[CrossRef\]](#)
13. Bay A, Bosnak V, Leblebisatan G, Yavuz S, Yilmaz F, Hizli S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in 2 pediatric patients secondary to hepatitis A virüs infection. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29:211-4. [\[CrossRef\]](#)