

# Akut kolestatik hepatit ile seyreden bir Epstein-Barr virus enfeksiyonu: Olgusu

Havva TÜNAY (\*), Pervin ÖZKAN KURTGÖZ (\*\*), Erhan BOZKURT (\*\*), Kasım DEMİR (\*\*), Gülşah AŞIK (\*\*\*), Gürsel ACARTÜRK (\*\*), Tuna DEMİRDAL (\*)

## ÖZET

Epstein-Barr virüs (EBV), sıklıkla ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati ve periferik kanda atipik lenfomonositoz ile karakterli enfeksiyöz mononükleoz tablosuna neden olmaktadır. EBV enfeksiyonlarında karaciğer tutulumuna bağlı olguların % 80-90'ında serum aminotranferaz değerlerinde genellikle ılımlı yükselikler görülebilir. Alkalen fosfataz ve bilirübin yükselikleri ile karakterize kolestatik hepatit ise ender görülen bir durumdur. Bu olgu sunumunda karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz ve bilirübin düzeylerinde yükselik bulunan ve akut kolestatik hepatit etkeni olarak EBV saptanan 31 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Epstein-Barr virüs, kolestatik hepatit

## SUMMARY

### Cholestatic hepatitis due to Epstein-Barr virus infection: A case report

Epstein-Barr virus (EBV) causes infectious mononucleosis characterized by fever, sore throat, and lymphadenopathy. Although hepatic involvement is usually mild in 80 to 90 % of the cases with infectious mononucleosis, cholestatic liver disease characterized predominantly by elevation of serum alkaline phosphatase and bilirubin is rarely seen. Herein, we report a 31-year-old man with cholestatic hepatitis, presenting with elevated liver function tests, alkaline phosphatase, gamma transpeptidase and bilirubin.

**Key words:** Epstein-Barr virus, cholestatic hepatitis

Epstein-Barr virüs (EBV), herpesvirüs ailesinin lenfotropizm ile karakterli bir üyesidir. Özellikleri herpesvirüslerin genel özelliklerine benzer; nükleokapsit içinde çift-sarmallı DNA ve viral glikoproteinleri içeren lipid zarftan oluşur. Sıklıkla adolesan ve genç erişkinlerde yüksek ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati ve periferik kanda atipik lenfomonositoz ile karakterli enfeksiyöz mononükleoz tablosuna neden olur (1). EBV enfeksiyonlarında karaciğer tutulumuna bağlı olguların % 80-90'ında serum aminotranferazlarda ılımlı yükselikler saptanabilirken, alkalen fosfataz ve bilirübin yükselikleri ile karakterize kolestatik hepatit daha ender görülür (2-4).

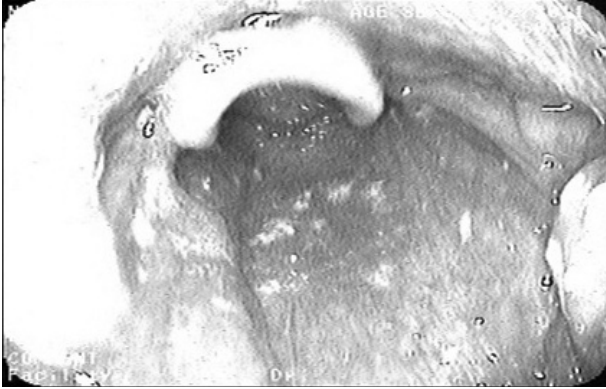
## OLGU

Otuz bir yaşında erkek hasta, 1 hafta önce başlayan ateş yüksekliği, baş ağrısı, halsizlik, boğaz ağrısı yakınmaları nedeniyle acil servise başvurdu. Üç gün önce bu yakınmalarla başvurduğu başka bir sağlık kuruluşunda üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle tedavi gördüğü öğrenilen ve yapılan tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde yükselik saptanan hasta kliniğimize yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu iyi, şuuru açık, koopere, ateş 36°C, sağ arka servikal bölgede yaklaşık 1,5x1,5 cm boyutlarında lenfadenopati ve orofarinkste sağ tonsilde hipertrofik ve beyaz eksüdatif görünüm mevcuttu (Şekil 1). Batın muayenesinde epigastrik hassasiyet dışında patolojik bir fizik muayene bulgusuna rastlanmadı. Hastanın labora-

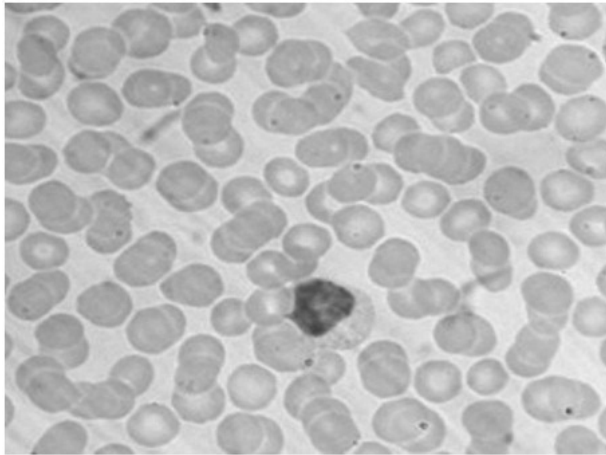
**Geliş tarihi:** 26.06.2012

**Kabul tarihi:** 16.08.2012

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı\*; İç Hastalıkları Gastroenteroloji Anabilim Dalı\*\*; Mikrobiyoloji Anabilim Dalı\*\*\*



Şekil 1. Eksudatif tonsillofarenjit.



Şekil 2. Atipik lenfosit (Dawney Cell).

tuvar incelemesinde WBC 9730/mm<sup>3</sup>, Hb 14.8 gr/dlt, Htc % 41.2, MCV 79.5, PLT 118 000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 8 mm/saat, CRP 14.3 mg/L, AST 506 U/L, ALT: 692 U/L, Tprotein 7.3 g/dL, Albumin 4.2 g/dL, T.Bilirubin 1,9 mg/dlt, D. bilirubin 1.19 mg/dlt, ALP 247 IU/L, GGT 765 IU/L, LDH 622 IU/L PT: 11,5/sn, aPTT:25,2/sn, INR:1.1, Kolesterol: 158 mg/dlt, Trigliserit:200 mg/dlt, LDL: 93 mg/dlt, HDL: 17,8 mg/dlt saptandı. Hastanın tam idrar analiz değerleri ve diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Yapılan periferik kan yayması incelemesinde % 16 atipik lenfosit saptandı (Şekil 2). Kan kültüründe üreme olmadı. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üredi. Hepatit serolojileri, anti-HIV ve brusella tüp aglütinasyon testleri negatif olarak saptandı. Batın ultrasonografik görüntülemesinde (USG) patolojik bulguya rastlanmadı. Kolestatik hepatit ön tanısı ile çekilen MRCP (Manyetik rezonans kolanji-

pankreatografi)'de belirgin patolojik bulgu izlenmedi. Hastada EBV VCA IgM pozitif olarak saptandı. Beraberinde CMV IgM ve IgG pozitif, CMV avidite testi ise grayzone saptandı. Bunun üzerine CMV tanısına yönelik hastanın serumunda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile CMV DNA bakıldı, ancak negatif saptandı. Hastaya semptomatik tedavi dışında tedavi verilmedi. Takiplerinde yakınmaları gerileyen hasta kontrollerine gelmek üzere yatışının 10. gününde önerilerle taburcu edildi.

## TARTIŞMA

EBV infeksiyonları erken çocukluk çağından itibaren tüm toplumlarda yaygın şekilde görülen infeksiyonlardır. Toplumumuzda erişkin yaş grubunda % 80-86 oranında seropozitiflik saptanmıştır (5).

EBV infeksiyonunda en sık gözlenen klinik bulgular ateş, boğaz ağrısı ve generalize lenfadenopatilerdir. Karaciğer tutulumu sık gözlenmesine rağmen, olguların ancak % 10-15'inde hepatomegali saptanır. % 80-90 olguda ise kendiliğinden düzelen karaciğer enzim yüksekliği olur (1). Bu tablo genellikle asemptomatik olup, kendini sınırlayan enzim yükseklikleri ile seyreder. Tipik olarak karaciğer enzimleri (AST, ALT ve/veya LDH) normalin 2 ya da 3 katına kadar yükselebilir ve genellikle 2- 6 hafta içerisinde düzeler. On kattan daha yüksek değerlerde diğer etiyolojik nedenler de araştırılmalıdır (6). Serum alkalin fosfataz yükseklikleri ile karakterize kolestatik karaciğer hastalığı ise olguların % 5'inden azında görülmektedir (7,8). Hastamızın karaciğer enzimlerinde 10 katından fazla yükseklik saptanmış, ancak diğer etyolojik ajanlar araştırıldığında pozitif bir bulguya rastlanmamıştır. Alkalin fosfataz, GGT ve bilirubin değerlerinde ise belirgin yükseklik izlenmiş olup, kolestatik hepatit düşünülmüştür. Hastanın takiplerinde laboratuvar değerleri ikinci haftada normal düzeylere inmiştir.

EBV infeksiyonunun neden olduğu kolestazın patogenezi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. EBV'nin hepatic

hücrelerde direkt hücre ölümüne neden olmadığı, antioksidatif enzimlere karşı enzimi inhibe eden otoantikörlerin, manganez süperoksit dismutazın yüksek konsantrasyonunun bir rolü olabileceği düşünülmektedir (4,7).

İnfeksiyonun erken dönemlerinde kan lökosit sayısı düşük ya da normal saptanabilir. Atipik lenfositler enfeksiyöz mononükleozun karakteristik hematolojik bulgusudur ve % 10-30 arasında değişmektedir (5,9). Olgumuzun yapılan periferik yaymasında da % 16 oranında atipik lenfositler saptanmıştır.

EBV enfeksiyonun tanısı klinik ve laboratuvar bulguların yanı sıra pozitif EBV spesifik antikörleri olan Viral Capsid Antijen (VCA), (Erken antijen (EA) ve Epstein-Barr nükleer antijen (EBNA) ve Monospot test ve/veya Heterofil antikor testi ile konur. VCA'ne karşı oluşan IgM cinsi antikörler (anti VCA IGM) klinik belirtilerle birlikte pozitifleşir ve 4-8 hafta pozitif kalarak kaybolur (5). Olgumuzda klinik bulgular ve EBV VCA IgM pozitif saptanması ile akut EBV enfeksiyonu düşünülmüştür.

CMV, Hepatit A, B, C ve HIV virüsleri ve brusella enfeksiyonları EBV'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken benzer klinik bulgular verebilecek enfeksiyonlardır. Özellikle CMV herpesvirüs ailesinin diğer bir üyesi olup, ileri yaşlardaki çocuklarda ve erişkinlerde asemptomatik geçirilebileceği gibi enfeksiyöz mononükleoz tablosuna da neden olabilir. Enfeksiyöz mononükleozun % 79 EBV ve % 21 CMV kaynaklı olduğu bilinmektedir. EBV ve CMV'e bağlı enfeksiyöz mononükleozu ayırt etmek güç ise de CMV enfeksiyonu daha çok transfüzyon sonrasında ortaya çıkması ve daha az oranda farenjit ve LAP saptanması gibi özellikleri ile ayrılır. Kesin ayırım için daha sıklıkla her iki etkene ait serolojik testlere gerek duyulur (5,10). Hastamızda hepatit serolojileri, anti-HIV ve brusella aglütinasyon testleri negatif olarak saptandı. CMV IgM ve CMV IgG ise pozitif saptandı. CMV IgM ve CMV IgG birlikte pozitif hastalarda, akut ve geçirilmiş enfeksiyonun ayırımında primer

enfeksiyonun olası süresini belirlemeye yönelik CMV avidite testlerinden yararlanılmaktadır. Bu nedenle hastadan CMV avidite testi istendi, ancak avidite testi grayzone saptandı. Son yıllarda CMV enfeksiyonlarının tanısında, viral nükleik asitlerin saptanmasına yönelik testler daha çok kullanılmaya başlanmıştır. PCR yöntemi ile klinik örneklerden CMV-DNA bakılabilmektedir. Hastamızın PCR ile bakılan CMV DNA'sı ise negatif saptanmıştır. Mevcut bulgularla olgumuzda eşlik eden akut CMV enfeksiyonu düşünülmemiştir. Ayrıca Eliza yöntemi ile araştırılan CMV IgM ve IgG antikörleri diğer herpes virüslerle çapraz reaksiyon verebilmekte ve yalancı pozitif sonuçlar alınabilmektedir (11).

Hastaların çoğu 2-3 hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Enfeksiyöz mononükleoza bağlı ölüm çok ender olup, nörolojik komplikasyonlar, dalak rüptürü, solunum yolu obstrüksiyonu ve hepatit en fazla ölüm nedenidir. Tedavisi büyük ölçüde destekleyici tedavi şeklindedir. Ağır EBV hepatit olgularında steroidler ve antiviral ilaçlar (asiklovir ve gansiklovir gibi) kullanılabilir, ancak bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar sınırlıdır (5). Hastamıza da destekleyici tedavi uygulanmış ve gözlem süresince klinik ve laboratuvar bulgularında iyileşme gözlenmiştir.

Epstein-Barr virüs (EBV), sıklıkla ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati ve periferik kanda atipik lenfomonositoz ile karakterli enfeksiyöz mononükleoz tablosuna neden olmaktadır. Bu hastalıkta karaciğer tutulumu genellikle hafif derecede olup, kendiliğinden düzelir. Kolestatik hepatit ise EBV'nin nadir bir komplikasyonu olmasına rağmen, kolestatik hepatit ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda kesinlikle düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. **Johannsen EC, Kaye KM.** Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis, Epstein-Barr virus-associated malignant Diseases, and other diseases). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th Ed., Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 1989-2010, 2010.

2. **Barreales M, Perez-Carreras M, Meizoso T, et al.** Ebstein-Barr virüs infection and acute cholestatic hepatitis. *An Med Interna* 2006;23(10):483-486.
3. **Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, et al.** Ebstein Barr Virus hepatitis. *European J of Medicine* 2011;22:73-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2010.07.016> PMID:21238898
4. **Hinedi TB, Koff RS.** Cholestatic hepatitis induced by Ebstein-Barr virüs infection in an adult. *Digestive Diseases and Sciences* 2003;48:539-541. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1022592801060> PMID:12757167
5. **Arman D.** İnfeksiyöz Mononükleoz. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 7nd Ed. İstanbul, 2008, 696-701.
6. **Karaman Ö, Uslan İ, Çölbay M, et al.** Akut hepatit nadir sebeplerinden biri Epstein-Barr virüs: olgu sunumu. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007;3:115-117.
7. **Arslan Ö, Temel Ö, Yıldız F, et al.** Akut kolestatik hepatit ile seyreden bir Epstein-Barr Virus enfeksiyonu: Olgu sunumu. *Zeynep kamil Tıp Bülteni* 2011;42:43-46.
8. **Rajwal S, Davison S, Wyatt J, et al.** Primary Ebstein-Barr Virüs hepatitis complicated by ascites with Epstein-Barr Virüs reactivation during primary Cytomegalovirüs infection. *J of Pediatric Gastroenterology* 2003;37:87-90. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200307000-00016> PMID:12827012
9. **LoSavio AD, Te HS.** Epstein-Barr Virüs virüs: an unusual cause of cholestatic hepatitis in older adults. *Gastroenterology Hepatology* 2007;3(2):101-105.
10. **Watanabe S, Arima K, Nishioka M, et al.** Comparison between sporadic cytomegalovirus hepatitis and Epstein-Barr virus hepatitis in previously healthy adults. *Liver* 1997;17:63-69. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0676.1997.tb00782.x>
11. **Post JJ, Chan MK, Whybin LR, et al.** Positive Epstein-Barr virüs and Cytomegalovirüs IgM assays in primary HIV infection. *J of Medical Virology* 2011;83:1406-1409. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.22109> PMID:21678445