

**UZAMIŞ HEPATİT A: ÜÇ OLGU RAPORU****RELAPSING HEPATITIS A: THREE CASE REPORTS**

***Ayşegül YEŞİLKAYA\**, *Gizem DEMİR\*\**, *K. Osman MEMİKOĞLU\**,  
*Fügen ÇOKÇA\**, *Tuncay Hasip SÖZEN\****

**ÖZET:** Bu raporda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda klinik ve biyokimyasal bulgular ve hepatit A virus (HAV) IgM pozitifliği ile akut viral hepatit A tanısı almış, ancak konservatif tedavi ve istirahat ile karaciğer enzimleri normal değerlere yaklaşırken ikinci kez yükselen üç hasta bildirilmektedir. Karaciğer transaminazlarını yükseltebilecek diğer viral, metabolik ve otoimmün nedenlerin ekarte edildiği üç olguda anti-HAV IgM 2 ila 4 ay sonra negatifleşmiş, karaciğer enzimleri ise 4 ila 5 ay içinde normal değerlere gerilemiştir. Sonuç olarak, nüklere rağmen A hepatitinin benign prognozu nedeniyle konservatif izlem ve tedavinin uygun olacağı düşünülmüştür.

*Anahtar sözcükler: Nüks hepatit A, uzamış hepatit A.*

**ABSTRACT:** In this report, three patients, admitted to Ankara University Faculty of Medicine, İbni Sina Hospital, Clinical Bacteriology and Infectious Diseases Department, with the diagnosis of acute viral hepatitis A have been discussed because of their clinical and/or biochemical relapses. Following conservative treatment and bedrest, the liver transaminases decreased to nearly normal levels but a second peak was observed later in three of the cases. Other viral, metabolic and autoimmune factors which could lead to the increase of liver transaminases were ruled out. Anti-HAV IgM antibodies became negative in 2 to 4 months later, and liver enzymes returned to normal in 4 to 5 months after onset of their illnesses. As a result, it was concluded that conservative follow-up and therapy would be sufficient since the prognosis of A hepatitis is usually benign even if it relapsed.

*Key words: Relapsing hepatitis A, prolonged hepatitis A.*

**G İ R İ Ő**

Erişkinlerde hepatit A virusu (HAV), ateş, halsizlik, karın ağrısı, bulantı, kusma, başağrısı, iştahsızlık ve genellikle bir kez hızla yükseldikten sonra birkaç haftada normal değerlerine dönen aminotransferaz seviyeleri ile karakterize akut ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Tipik olarak hastalık kısa sürelidir,

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Ankara.

birkaç haftada tam iyileşme beklenir ve virusa karşı ömür boyu bağışıklık kazanılır<sup>1</sup>. Buna rağmen, hastaların yaklaşık %20 kadarında tipik klinik seyir görülmemektedir. Olguların bir kısmında iyileşme dönemine girerken hepatit A nüks edebilir<sup>1,2</sup>. HAV ile enfeksiyon, otoimmün kronik hepatiti tetikleyebilir veya bazı hepatit A hastalarında belirgin kolestaz ile giden uzamış sarılık görülebilir<sup>3-6</sup>. Nüks hepatit A olgularındaki tekrarlama, başlangıç atağından daha hafif seyretmekte ve şifa ile sonuçlanmaktadır<sup>1</sup>.

Bu yazıda, akut enfeksiyonu takiben nüks eden üç uzamış hepatit A olgusu sunulmakta ve konu tartışılmaktadır.

### OLGU 1

İkibuçuk ay önce ateş, halsizlik, yorgunluk şikayetleri olan 31 yaşındaki erkek hasta tetkikler sonrasında akut hepatit A tanısı alarak evinde konservatif tedavi ile izlendi. Tanıdan 2 hafta sonra hastanın total bilirubini 15.13 mg/dl, direk bilirubini 11.13 mg/dl'ye yükseldi. Hastada AST ve ALT değerleri sırasıyla 1244 ve 1956 UI/L iken, yaklaşık 5 hafta sonra sırasıyla 52 ve 121 UI/L'e geriledi. Bu dönemde bilirubin değerleri normalken transaminazları tekrar yükselmeye başladı. Batın ultrasonografisinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Transaminazların yükselmesi ile birlikte halsizlik, kırgınlık, ateş basması, artralji ve miyalji şikayetleri olan hasta tetkik amacıyla yatırılarak izlendi. Yatışında mevcut olan lökopenisi 1 hafta sonra düzeldi. Takibinde karaciğer enzimleri yavaş bir şekilde düşmeye başlayan hasta haftalık kontrollere gelmek üzere taburcu edildi. Hastada karaciğer transaminazları 4.5 ayın sonunda normale döndü. Hastanın demografik, klinik ve laboratuvar değerleri Tablo I ve Grafik I'de görülmektedir.

### OLGU 2

İdrar renginde koyulaşma, cilt renginde sararma, bulantı, kusma, karın ağrısı şikayetleri ile polikliniğe başvuran 26 yaşındaki kadın hastanın karaciğer aminotransferazları yüksek ve anti-HAV IgM pozitif bulundu. Akut viral hepatit A tanısı ile yatırılarak takip edilen ikterik hastanın organomegalisi olmayıp, AST ve ALT değerleri sırasıyla 607 ve 1357 UI/L, total bilirubin ve direk bilirubin değerleri ise sırasıyla 9.6 ve 5.3 mg/dl idi. Takibinde AST ve ALT değerleri sırasıyla 147 ve 277 UI/L'ye kadar geriledi. Protein elektroforezinde gamaglobulin/albumin oranı artmış bulundu. Hasta yatışından bir hafta sonra istirahat ve haftalık karaciğer fonksiyon testi takibi önerilerek taburcu edildi. Yaklaşık 15 gün sonra yapılan kontrollerinde transaminazları tekrar yükselen hasta, nüks hepatit A ön tanısı ile yeniden yatırıldığında lökosit sayısı hafif düşük idi. Takibinde karaciğer enzimleri düşen hasta haftalık kontrollere gelmek üzere taburcu edildi. Beşinci ayın sonunda karaciğer transaminazları normale döndü. Hastanın demografik, klinik ve laboratuvar değerleri Tablo I ve Grafik I'de görülmektedir.

### OLGU 3

Onaltı yaşındaki erkek hasta iki haftadır mevcut olan sarılık, iştahsızlık, halsizlik şikayetleri ile yatırıldı. Karaciğer transaminazları yüksek olan hastaya tetkikler



sonucunda akut viral hepatit A tanısı konuldu. Yatışında ciltte ve skleralarında belirgin ikteri olan hastanın karaciğeri kotaltı 2 cm yumuşak olarak ele gelmekteydi. Takibinde AST ve ALT değerleri sırasıyla 114 ve 354 UI/L, total bilirubin ve direk bilirubin değerleri sırasıyla 11.31 ve 7.81 mg/dl olan hastanın protein elektroforezinde gamaglobulin/albumin oranı artmış idi. IgG ve IgM değerleri yüksek, IgA değeri normaldi. Kliniğimizde yatırılarak izlenen hasta, haftalık karaciğer enzim tetkikleri yaptırması önerilerek taburcu edildi. Bir ay sonra AST ve ALT değerleri sırasıyla 244 ve 592 UI/L, GGT: 405 UI/L, ALP: 256 UI/L olarak saptandı. Hasta uzamış hepatit A tanısı ile tekrar kliniğe yatırıldı. Üçüncü ayın sonunda AST ve ALT değerleri sırasıyla 44 ve 97 UI/L'e gerileyen hasta, karaciğer enzim kontrollerine devam etmek üzere taburcu edildi. Karaciğer transaminazları 4 ayın sonunda normale döndü. Hastanın demografik, klinik ve laboratuvar değerleri Tablo I ve Grafik I'de görülmektedir.

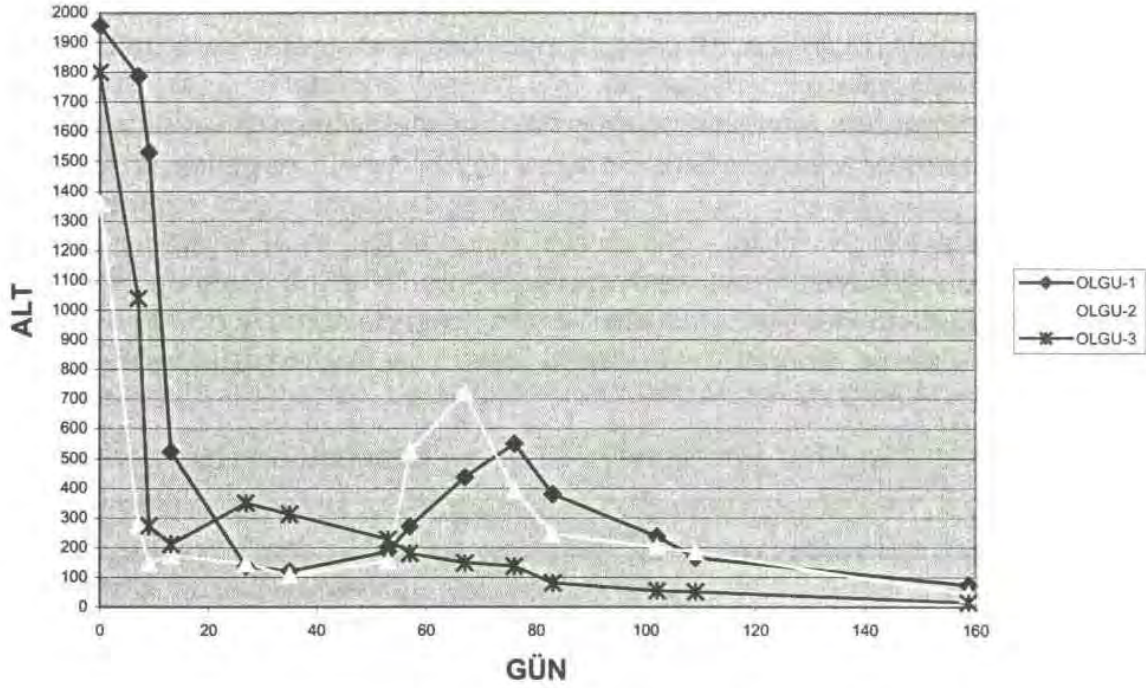
Tablo I: Olguların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Değerleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Yaş/Cinsiyet	31/Erkek	26/Kadın	16/Erkek
İkinci yatış semptomları	Halsizlik, ateş basması, artralji, miyalji	Halsizlik	Yok
İkinci yatış fizik muayene	Özellik yok	Özellik yok	Özellik yok
Toksik ajan teması	Anestezik ajan teması var	Yok	Yok
Anti-HAV IgM	Pozitif, 3 ay sonra negatifleşti	Pozitif, 2 ay sonra negatifleşti	Pozitif, 4 ay sonra negatifleşti
HBV* (HBsAg, anti-HBc IgM)	Negatif	Negatif	Negatif
Anti-HBs	Pozitif (aşılı)	Negatif	Negatif
Anti-HCV*	Negatif	Negatif	Negatif
CMV IgM, EBV IgM*	Negatif	Negatif	Negatif
Otoantikolar**	Negatif	Negatif	Negatif
Kryoglobulin	Negatif	Negatif	Negatif
Seruloplazmin (0.2-0.6g/L)	0.376 g/L	0.482 g/L	0.393 g/L
Alfa-1 antitripsin.(1.4-3.2g/L)	1.75 g/L	1.79 g/L	1.6 g/L
Serum IgG (7-16g/L)	24.5 g/L	28.3 g/L	12.7 g/L
Serum IgA (0.7-4g/L)	1.5 g/L	1.7 g/L	1.77 g/L
Serum IgM (0.4-2.3g/L)	0.916 g/L	1.98 g/L	1.71 g/L
C3 (0.9-2g/L)	1.5 g/L	0.941 g/L	1.41 g/L
C4 (0.1-0.4g/L)	0.165 g/L	0.150 g/L	0.206 g/L
Protein elektroforezi	Alfa-2 globulin düşük, gamaglobulin yüksek	Albumin düşük, gamaglobulin yüksek	Alfa-1 globulin yüksek, betaglobulin düşük
Serum demir-demir saturasyonu	Bakılmadı	Normal	Normal
Total demir bağlama kapasitesi-ferritin	Bakılmadı	Normal	Normal
Serum bakır (95-140 µg/dl)	Bakılmadı	86 µg/dl	86 µg/dl
Koagülopati	Yok	Yok	Yok
Hepatobiliyer ultrasonografi	Hepatomegali	Hepatomegali	Hepatomegali
Transaminazların normale dönme süresi	4.5 ay	5 ay	4 ay

\* EBV; Epstein-Barr virus, CMV; sitomegalovirus, HBV; hepatit B virus, HCV; hepatit C virus

\*\* Antinükleer antikor, anti-mitokondriyal antikor, anti-düz kas antikorları, anti-dsDNA, liver-kidney mikrozomal-1 antikorları.

Grafik I: ALT Seyri



## TARTIŞMA

Bu raporda sunduğumuz üç olguda da akut viral hepatit A'nın (VHA) normal klinik seyrini gösteren karaciğer transaminazlarının ve bilirubin değerlerinin yükselmesi ve sonrasında düşmesi görülmüştür. Ancak transaminazlar normal değerlere inmeden hastaların takiplerinde tekrar yükselmiştir.

Uzamiş (nüks) hepatitle ilişkili literatürde çeşitli yayınlar bulunmaktadır<sup>2,7-14</sup>. İlk kez 1912 yılında Cockayne, hepatit A'da nüksü dökümanete etmiş, ancak bu olgularda nükslerin farklı bir etyolojik ajana bağlı ikincil bir enfeksiyona bağlı olup olmadığı, o dönemdeki tanı yöntemlerinin eksikliği nedeniyle belirlenememiştir. Hepatit A virusunun (HAV) izolasyonundan ve özgül yöntemlerin geliştirilmesinden önce rapor edilmiş birçok nüks için de benzer şeyler söylenebilir<sup>10</sup>. Nüks sırasında HAV'nun dışkıda gösterilmesi en iyi kanıttır. Sjogren ve arkadaşları<sup>15</sup>, dört hastada serolojik olarak akut VHA tanısının konmasından 1-3 ay sonra klinik ve biyokimyasal hepatitin ikinci bir dönemini (nüksünü) bildirmişlerdir. Bu ikinci dönemde hastaların dışkılarında HAV atılımı gösterilmiş, ancak ne akut VHA tanısının konulduğu ne de nüksün görüldüğü döneme kadar olan iyileşme döneminde dışkıda virus çalışılmamıştır<sup>15</sup>. Forbes ve Williams<sup>16</sup>, hastalığın başlangıç ve iyileşme dönemlerinde dışkıda HAV'nun atılımının önemli olduğuna dikkati çekmektedirler. Nüks hepatit A hastaları, enfektif virusu dışkılarında uzun süre attıklarından potansiyel olarak enfeksiyözdürler. Dışkıda virusun nükleik asitlerinin atılımı 3 aydan 11 aya kadar uzayabilmektedir<sup>5,17</sup>. Bizim vakalarımızda da dışkıda virus atılımı, teknik yetersizlikler nedeniyle gösterilememiştir.



Hepatit A'nın nüks oranı değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda bu oranın %1.5 ile %11.9 arasında değiştiği bildirilmektedir<sup>10,13,15,18</sup>. Nüks hepatit A insidansının %3-20 arasında olduğunu söyleyebiliriz. Akut VHA geçiren hastaların hangisinde nüksün ortaya çıkabileceğini düşündürecek bilinen herhangi bir risk faktörü mevcut değildir.

Nükseden hepatit A'nın seyri şu şekilde gruplandırılabilir<sup>1,2,8</sup>: a) başlangıç dönemi: üç haftadan kısa (10 gün-3 ay), normal seyirli akut VHA'dan farklı değildir, b) iyileşme dönemi: üç haftadan kısa (1.5 hafta-18 hafta), semptomlarda ve biyokimyasal değerlerde belirgin gerileme görülür, c) nüks dönemi: kolestaza artmış meyil dışında genellikle başlangıç döneminden daha hafif seyrederek 1hafta-4 ay sürebilir. Sadece hamile bir bayanda fulminan karaciğer yetmezliği gelişerek ölümle sonuçlanan bir nüks olgusu haricinde, nüks dönemindeki semptomlar ve biyokimyasal değişiklikler, kolestaza artmış meyil dışında hemen hemen akut VHA'nın başlangıcına benzer hatta daha hafiftir<sup>2,8,10</sup>. Nüks hepatit A'da sadece bizim üç vakamızda olduğu gibi hepatit A'nın seyri normale göre uzamaktadır.

Devam eden karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarımızda EBV, CMV, HBV ve HCV gibi olası diğer viral hepatit etkenlerini negatif bulduk. Diğer yayınlanmış çalışmalarda olduğu gibi bizim olgularımızda da kan transfüzyonu, ilaç bağımlılığı ve homoseksüalite gibi non-A , non-B virusları ile ikinci bir enfeksiyon olasılığı yoktu<sup>7,19</sup>.

Akut VHA'da anti-HAV IgM testinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %99 ve pozitif prediktif değeri %88'dir. Tanıda yaygın olarak kullanılan bu test bazen klinikle uyumsuz olarak negatif bulunabilir, ama böyle bir durumda testin 1-2 hafta içinde tekrar edilmesi ile pozitif sonuç alınmaktadır<sup>10,20</sup>. Anti-HAV IgM testinin pozitif saptandığı süre değişiklik göstermektedir. Anti-HAV IgM, Jacobson ve arkadaşlarının<sup>7</sup> çalışmasında 6-7 ay, Bornstein ve arkadaşlarının<sup>8</sup> çalışmasında 5 ay, Inman ve arkadaşlarının<sup>19</sup> çalışmasında 4-4.5 ay pozitif olarak saptanmıştır. Kao ve arkadaşları<sup>21</sup> ise, 37 hastada HAV-IgM takibi yapmışlar ve 26'sında (%70) 4.ayda, 32'sinde (%86) 7. ayda negatifleşmenin olduğunu, buna karşın 5 hastada 9-12 ay pozitifliğin devam ettiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada da, 6 hastanın ikisinde 30-32 ay süreyle anti-HAV IgM düşük titrelerde pozitif bulunmuştur<sup>22</sup>. Olgularımızda anti-HAV IgM pozitifliği sırasıyla 3 ay, 2 ay ve 4 ay devam etmiştir.

Bazı hastalarda biyokimyasal değerler normale döndükten sonra bile devam eden en belirgin semptom halsizliktir. İlk olgumuzun AST ve ALT değerleri tam olarak normal olmasa da hastaneye yatışında en belirgin semptomu halsizlik, miyalji ve artralji idi. HAV enfeksiyonlarında %1-14 oranında döküntü, %11 oranında geçici artraljilerin ortaya çıktığı ifade edilmektedir<sup>18</sup>. Hepatit A'nın daha nadir ekstrahepatik bulguları arasında ise hemoliz, aplastik anemi, otoimmün trombositopenik purpura, saf kırmızı hücre aplazisi, akut böbrek yetmezliği, plevral/perikardiyal efüzyon, akut kolesistit, akut pankreatit ve çeşitli nörolojik bulgular sayılmaktadır<sup>10,19</sup>. Nüks VHA seyrinde akut VHA seyrinde olduğu gibi dolaşan immünkomplekslere bağlı olarak kutanöz vaskülit, artrit ve kryoglobulinemi görülebilir<sup>19</sup>.

Fulminan seyir dışında hepatit A'dan ölüm beklenmez. Spontan iyileşme %35-40 arasında olup, transplantasyon sonrası da nüks ortaya çıkabilir<sup>10,14</sup>. Nüks hepatit



A'da da tam iyileşme kuraldır, bu nedenle kesinleşen bir tedavi protokolü mevcut değildir. Ancak literatürde nüks hepatit A enfeksiyonunda hastalık seyrini kısaltabilen kortikosteroidlerin kullanıldığı olgular olmasına karşın, hepatit A'nın genel benign prognozuna uygun olarak biz hastalarımızda kortikosteroid kullanmadık<sup>2,7,8,14,16</sup>.

Hepatit A'nın nüks etme nedeni için çeşitli spekülasyonlar yapılabilir. Birincisi, hepatitin ilk döneminde HAV vücutta tam olarak yok edilemediğinden nükse yol açabilir. İkincisi, HAV karaciğer hasarına yol açan otoimmün bir cevabı tetikler görünmektedir. Üçüncüsü, nükse yol açan non-A, non-B ajanıdır<sup>9</sup>. Bizim üç olgumuzda HAV'nün tetiklediği otoimmün hepatit düşünüldü. Ancak tetkik edilen otoimmün göstergeleri negatif bulundu.

Sonuç olarak, hepatit A'ya bağlı nüksler sık olmasa da tahminimizden daha yaygın görülmektedir. Bu konuda daha ileri araştırmaların yapılması gereklidir. Nüks durumunda karaciğer biyopsisi düşünülebilirse de, hepatit A'nın benign prognozu konservatif izlem ve tedaviyi tercih etmemizi sağlamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Koff RS: Viral hepatitis, pp:440-560. In: Schiff L, Schiff ER (Eds), Diseases of the Liver. 1993, 7<sup>th</sup> ed. JB Lippincott, Philadelphia.
2. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kapsa R, Shouval D: Relapsing hepatitis A: Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)* 1992, 71: 14-23.
3. Vento S, Garofano T, Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D: Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991, 337: 1183-1187.
4. Rahaman SM, Chira P, Koff RS: Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994, 89: 106-108.
5. Inoue K, Yoshida M, Yotsuyanagi H, Otsuka T, Sekiyama K, Fujita R: Chronic hepatitis A with persistent viral replication. *J Med Virol* 1996, 50: 322-324.
6. Gordon SC, Rajender R, Schiff L, Schiff ER: Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984, 101: 635-637.
7. Jacobson IM, Nath BJ, Dienstag JL: Relapsing viral hepatitis type A. *J Med Virol* 1985, 16: 163-169.
8. Bornstein JD, Byrd DE, Trotter JF: Relapsing hepatitis A: A case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1999, 28: 355-356.
9. Gruer LD, McKendrick MW, Beeching NJ, Geddes AM: Relapsing hepatitis associated with hepatitis A virus. *Lancet* 1982, 2: 163 (letter).
10. Cuthbert JA: Hepatitis A: Old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001, 14: 38-58.
11. 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.
12. Cobden L, James OF: A biphasic illness associated with acute hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1986, 2: 19-23.
13. Tong MJ, El-Farra NS, Grew MI: Clinical manifestations of hepatitis A: Recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis* 1995, 171(Suppl 1): S15-S18.
14. Fagan E, Yousef G, Brahm J, et al: Persistence of hepatitis A virus in fulminant hepatitis and after liver transplantation. *J Med Virol* 1990, 30: 131-136.
15. Sjogren MH, Tanno H, Fay O, et al: Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med* 1987, 106: 221-226.

16. Forbes A, Williams R: Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. *Br Med Bull* 1990, 46: 303-318.
17. Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, et al: Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology* 1996, 24: 10-13.
18. Bamber M, Thomas HC, Bannister B, Sherlock S: Acute type A, B, and non-A, non-B hepatitis in a hospital population in London: Clinical and epidemiological features. *Gut* 1983, 24: 561-564.
19. Inman RD, Hodge M, Johnston MEA, Wright J, Heathcote J: Arthritis, vasculitis and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection. *Ann Intern Med* 1986, 105: 700-703.
20. Hirata R, Hoshino Y, Sakai H, Marumo F, Sato C: Patients with hepatitis A with negative IgM-HA antibody at early stages. *Am J Gastroenterol* 1995, 90: 1168-1169.
21. Kao HW, Ashcavai M, Redeker AG: The persistence of hepatitis A IgM antibody after acute clinical hepatitis A. *Hepatology* 1984, 4: 933-936.
22. Sikuler E, Keynan A, Hanuka N, Zagron-Bachir G, Sarov I: Persistence of a positive test for IgM antibodies to hepatitis a virus in late convalescent sera. *Isr J Med Sci* 1987, 23: 193-195.