

Akut Lenfoblastik Lösemide Varicella Hepatit İnfeksiyonu

VARICELLA HEPATITIS IN A PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA¹

Mehmet Ali ÖZCAN¹, İnci ALACACIOĞLU¹, Barış AKINCI², A.Arzu SAYINER³, Müjde SOYTÜRK¹, Güner Hayri ÖZSAN¹, Fatih DEMİRKAN¹, Bülent ÜNDAR¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematology-Onkoloji Bilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖZET

Varicella infeksiyonunun visceral hepatik tutulumu nadir görülür. Bağışıklığı baskılannmış bireylerde görüldüğünde ise sıkılıkla ölümçül seyredet. Ancak erken ve yüksek doz asiklovir, varicella hepatit infeksiyonunun tedavisinde oldukça etkilidir. Burada akut lenfoblastik lösemi tanı ile izlenen, visceral varicella hepatiti gelişmiş olgu erken ve etkin asiklovir tedavisi ile tamamen iyileşmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Varicella hepatiti, akut lenfoblastik lösemi

SUMMARY

Visceral hepatic involvement with varicella is uncommon but when it occurs, generally affects immune-suppressed hosts and outcome is frequently fatal. But early therapeutic intervention with high dose acyclovir has been effective in the treatment of varicella hepatitis. Here we report a case with acute lymphoblastic leukemia developed visceral varicella hepatitis and recovered fully with early and effective treatment with acyclovir.

Key words: Varicella hepatitis, acute lymphoblastic leukemia

Mehmet Ali ÖZCAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü
35340 İnciraltı-İZMİR
Tel: 0 (232) 412 37 35
GSM: 0 532 3355721
Fax: 0 (232) 412 37 19
e-posta:
mehmet.ozcan@deu.edu.tr

Varicella infeksiyonu genellikle çocukluk döneminde iyi seyirli bir infeksiyonu olmakla birlikte, erişkinlerde ve bağışıklık sistemi baskılannmış hastalarda oldukça ciddi komplikasyonlar ile seyredebilmektedir (1). Varicella infeksiyonuna sahip bağışıklık sistemi baskılannmış bireylerde ciddi morbidite ve yüksek mortalite oranları bildirilmiştir. Bu populasyonda %0,1 varicella infeksiyonu ve %25 varicella infeksiyonu ilişkili ölümler rapor edilmiştir (2). Akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda da alışılmamış klinik bulgularla ortaya çıkması nedeniyle mortalite oranı oldukça yüksektir (3).

Burada, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile

varicella hepatiti tanıtı almış ve asiklovir ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş, erişkin bir ALL hastası literatür esliğinde sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

60 yaşında erkek, idame tedavisi olarak 6-merkaptopürin (6-MP) alan remisyonda T hücreli ALL hastası, bulantı, kusma, sağ üst karın ağrısı, ateş, halsizlik ve istahsızlık yakınmaları ile başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde ateş 38°C, kan basıncı 100/60 mmHg, nabız 96/dk, solunum sayısı 16/dk olarak bulundu. Bilinc açık, koopere ve oryantasyonlu. Skleraları subikterikti. Abdominal palpasyonda batın serbest olmakla birlikte epigastrik ve sağ üst kadrان bölgesinde

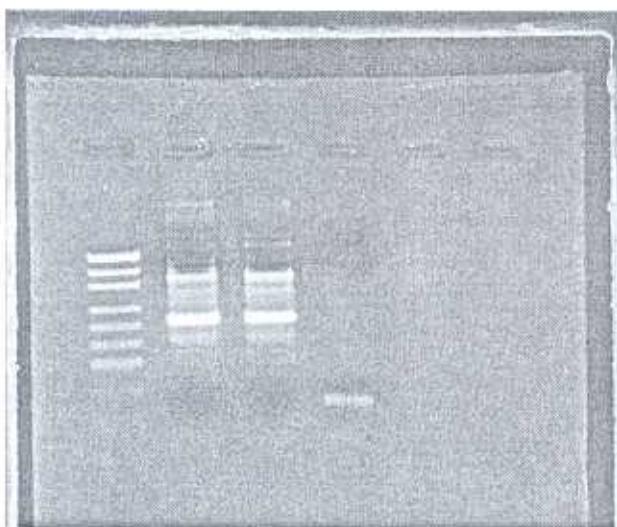
hassasiyeti mevcuttu. Karaciğer mid-klaviküler hatta sağ kosta altında 4 cm'de, kenarları düzgün ve yumuşak olarak palpe edildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Alkol, sigara ve 6-MP (50 mg/gün) dışında başka bir ilaç kullanım oyküsü yoktu. Son üç ay içerisinde kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılmamıştı.

Elde edilen ilk laboratuvar bulgularında; hemoglobin (Hb) 11,8 g/dl; lökosit sayısı $2,4 \times 10^9/L$; %25 polimorfonükleer lökosit, %34 lenfosit, %37 monosit, %4 eosinofil; trombosit sayısı $12 \times 10^9/L$; protrombin zamanı 15,5 saniye; pasiyel tromboplastin zamanı 43 saniye; serum glutamik-oksaloasetik transaminaz (SGOT) 960 u/l; serum glutamik-piruvik transaminaz (SGPT) 1417 u/l; serum gama-glutamil transpeptidaz (GGT) 180 u/l; alkanen fosfataz (ALP) 879 u/l; total bilirubin (t-bil) 2,1 mg/dl; direkt bilirubin (d-bil) 1,1 mg/dl; albumin 4,0 gr/dl; globulin 3,1 gr/dl olarak bulundu. Diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. İdrarda 3 mg/dl bilirubin, 8 mg/dl ürobilinojen tespit edildi. Öncesine ait hepatit B yüzey antijeni pozitif olduğu için yapılan HBV-DNA negatifti. Abdominal ultrasonografisinde (USG); her biri 1 cm çapında 2 safra taşı ve perikolesistik sıvı görüldü. Hastanın nötropenik olması ve ateşi bulunması nedeniyle olası akut kolesistit ön tanısıyla geniş spektrumlu antibiyotikler (meropenem ve amikasin) başlandı. İzlemde hastanın transaminaz ve bilirubin seviyeleri progresif olarak artışı gösterdi (SGOT: 2235 u/l, SGPT: 1561 u/l, t-bil: 19,9 mg/dl, d-bil: 14,5 mg/dl). Hastanın karaciğer yetmezliğini düşünürecek biliç bulanıklığı ve flapping tremoru çıktı.

Izlemenin 5. gününde karn cildinde papulovasküler döküntüleri gelişti (Resim 1). Hasta tekrar sorulduğunda 2 hafta önce 8 yaşındaki yeğeninin primer varicella infeksiyonu geçirdiği öğrenildi. Hastanın varicella hepatiti olabileceğini düşünülerek intravenoz 1500 mg/gün asiklovir tedavisi başlandı. Tamı deseklemek amacıyla karaciğer biyopsisi planlandı. Ancak protrombin zamanının uzun olması nedeniyle tercih edilen transjugular karaciğer biyopsisini hastanın kabul etmemesi üzerine biyopsiden vazgeçildi. Bunun üzere ciltteki veziküllerinden eksizyonel biyopsi ile alınan doku örneklerinde PCR çalışıldı. Herpes simplex virus (HSV) 1-2 PCR'i negatif iken, varicella zoster virus PCR'i pozitif olarak bulundu (Resim 2). Döküntülerin ortaya çıkmasını ile başlayan asiklovir tedavisine 1500 mg/gün dozunda devam edildi. İzlemde klinik ve biyokimyasal parametreler düzeyinde iyileşen hastanın asiklovir tedavisi 15 güne tamamlanarak hastaneden şifa ile taburcu edildi.



Resim 1. Hastanın karn cildindeki papulovasküler döküntüler



Resim 2. Varicella zoster virusu PCR sonucu

TARTIŞMA

Varicella infeksiyonu sıkılıkla deri bulguları ile karakterize çocukluk döneminin yaygın olarak görülen iyi seyirli bir infeksiyonudur. Ateş, halsizlik, baş ağrısı gibi konstitusiyonel bulgularla birlikte makülopapüloveziküler döküntülerle karakterizedir. Fakat bazı özel durumlarda, hemen hemen her organ sistemini etkileyerek anamli morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Literatürde pnemoni, ensefalit ve trombositoopeni gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir (4). Erişkinlerde en sık görülen komplikasyonu pnomonustur (5). Literatüre bakıldığından transplant alıcıları, kortikosteroid kullanan hastalar, AIDS hastaları gibi bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde primer varicella infeksiyonuna ikinci gelişen fulminan hepatit yetmezlikle bağlı ölümler de rapor edilmiştir (1,4).

A.I.L nedeniyle idarî tedavisi alan bağışıklık sistemi baskılanmış olgunuzda da, varicella zoster virüsünün nadir gözlenen hepatit komplikasyonu gelişmiştir.

Rowland ve ark.1 1984-1993 yılları arasında tam almış 294 çocuk A.I.L olgularının kayıtlarını gözden geçirmişler ve 42 varicella infeksiyonu epizodu tespit etmişlerdir. Bunların %70'ının deriye sınırlı olduğunu diğerlerinin ise ekstrakutanöz varicella olduğunu bildir-

mişlerdir (3). Literatür gözden geçirildiğinde, erişkin A.I.L'li hastalarında varicella infeksiyonuna bağlı hepatit bildirilmemiştir.

Varicella hepatiti geçiren bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde en sık görülen bulgular kutanoz veziküler lezyonlar, ateş ve akut gelişen karın ya da sıri ağrısıdır (6). Fakat döküntüler hepatit gelişiminden önce (7), beraberinde (8) ya da hepatit başlangıcı sonrasında ortaya çıkabilir. Döküntülerin hepatit başlangıcı sonrası ortaya çıkması teşhisin gecikmesine neden olabilir. Bizim olgumuzda da başvuru anında döküntülerin olmayışı ayrıci tanıda varicella infeksiyonuna bağlı hepatit olasılığını aklı getirmemişti. Ancak 5. günde ortaya çıkan tipik veziküler döküntüler, bağışıklık sistemi baskılanmış hastamızda varicella hepatitini ön tanımı koymamızı yardımcı olmuş ve asiklovir tedavisinin başlanması için yeterli görülmüştür. Döküntü olmaksızın yaygın viseral yayılım ile seyreden varicella hepatitini geçirmiş bir kennik ilgi transplant hastası da Rogers ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (9).

Varicella hepatitinin tanısı, tipik veziküler lezyonları ve klinik semptomların yanı sıra karaciğer biyopsi örneklerinde karakteristik inklüzyon cisimciklerinin ve tipik hemorajik lezyonlarının gösterilmesi ile konur (10). Olgumuzda da protrombin zamanının uzun olması nedeni ile tamisal amaçlı transjugular karaciğer biyopsisi planlanmış, ancak hastanın kabul etmemesi üzerine yapılamamıştır. Bu nedenle, herper zoster virüsünün viral DNA'sını saptamak amacıyla, vezikülerden eksizyonel biyopsisi ile alınan örneklerden PCR çalışılarak tam doğrulanmıştır. Literatürde kandan varicella zoster virusu PCR'ı kullanılarak (9) tanıya gidildiği bildirilirken, bizim olgumuzun veziküllerinden PCR çalışılması nedeni ile de literatüre katkıda bulunduğumu düşünmektediriz.

Seçilmiş vakalarda varicella hepatitinde erken dönemde başlayan yüksek doz intravenöz asiklovir tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır. Morales ve arkadaşları da varicella hepatitine bağlı hepatik yetmezlik gelişen, fakat erken asiklovir tedavisi ile tamamen iyileşen renal transplant vakasını yayımlamışlardır (11). Bizim hastamızda da erken dönemde başlanan 1500 mg/gün asik-

lovir tedavisi ile karaciğer yetmezliği gelişmeden transaminaz seviyelerinde progresif bir düşüş ve klinik iyileşme sağlanmıştır.

Sonuç olarak; varicella tanısı için hastanın öyküsünün çok iyi alınarak, deri lezyonlarının dikkatle incelenmesi gerektiğini, varicella hepatiti olan bağıksılk sistemi baskılanmış hastalarda, asiklovir tedavisinin erken ve etkin dozda uygulanlığı takdirde mortaliteye olumlu yönde katkıda bulunacağımı, doku tanısının alınamadığı hastalarda, serumdan ya da varicella ile infekte doku biyopsisinden alınan örneklerden yapılan PCR'ın da teşiste faydalı olabileceğini olgumuz esliğinde vurguluyoruz.

KAYNAKLAR

- Patti ME, Selvaggi KJ, Kroboth FJ. Varicella hepatitis in the immunocompromised adult: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1990; 88:77-80.
- Straus SE, Oströve JM, Inchäuspe G et al. NIH conference. Varicella zoster virus infections. Biology, natural history, treatment and prevention. *Ann Intern Med* 1988; 108:221-237.
- Rowland P, Wald ER, Mirro JR Jr et al. Progressive varicella presenting with pain and minimal skin involvement in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13:1697-1703.
- Waring JJ, Neubuerger K, Geever FF. Severe forms of chickenpox in adults. *Arch Intern Med* 1942; 69:384-404.
- Weinstein L, Meade RH. Respiratory manifestations of chicken pox; special consideration of the features of primary varicella pneumonia. *Arch Intern Med* 1956; 98:91-99.
- Dits H, Frans E, Wilmer A, Van Ranst M, Fevery J, Bobbaerts H. Varicella-zoster virus infection associated with acute liver failure. *Clin Infect Dis* 1998; 27:209-210.
- Soriano V, Bru F, Gonzalez-Lahoz J. Fatal varicella hepatitis in a patient with AIDS. *J Infect* 1992; 25:107.
- Feldhoff CM, Balfour HH Jr, Simmons RL, Najarian JS, Mauer SM. Varicella in children with renal transplants. *J Pediatr* 1981; 98:25-31.
- Rogers SY, Irving W, Harris A, Russell NH. Visceral varicella zoster infection after bone marrow transplantation without skin involvement and the use of PCR for diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 805-807.
- Caroline A, Riely D, Rene D. In: Pelman M, Friedman LS, Shesenger MH. Shesenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Seventh Edition Volume II. Saunders 2002; 1454.
- Morales JM, Abarca M, Prieto C et al. Acyclovir therapy of severe chickenpox in an adult renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2:376-377.