

HEPATİT C SONRASI GELİŞEN FATAL APLASTİK ANEMİ

Dr. Mehmet BİTİRGEN*, Dr. R. KORUR*, Dr. M. SÜN BÜL*, Dr. Şamil ECİRLİ**, Dr. H. POLAT**

* S.Ü.T.F.Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ABD, ** S.Ü.T.F. İç Hastalıkları ABD.

ÖZET

Aplastik anemi viral hepatitin ciddi ve nadir bir komplikasyonudur. Bu komplikasyondan daha çok non-A, non-B virusları (özellikle hepatit C virusu) sorumlu tutulmaktaysa da diğer hepatit viruslerin de sebep olduğu gösterilmiştir.

Sunmak istediğimiz 17 yaşında hepatit C'li erkek bir hastada aplastik anemi gelişti. 3 ay sonra remisyon görülen hastada 26 ay sonra relaps görüldü. Hasta ailesinin zararlı geleneksel uygulamalarının da katkısıyla E. coli sepsisi sonucunda kaybedildi.

Anahtar Kelimeler: Aplastik anemi, Hepatit C.

SUMMARY

Fatal Aplastic Anemia Associated With Hepatit C

Aplastic anemia is a rare and severe complication of viral hepatitis. It's mortality rate is almost 85%. This complication has been observed most often in association with non-A, non-B viruses (especially hepatitis C virus) and also the other hepatitis viruses can cause this complication.

We presented a 17 years old male patient who had aplastic anemia associated with hepatitis C virus. Although full hematologic recovery occurred in three months but aplastic anemia recurred after 26 months. The patient died of E. coli septicemia caused by harmful traditional application.

Key Words: Aplastic anemia, Hepatitis C.

GİRİŞ

Aplastik anemi viral hepatitin ciddi fakat nadir bir komplikasyonudur (1-7). İlk defa Lorenz ve Quasier tarafından 1995'de tanımlandığından bu yana 200'ün üzerinde vaka bildirilmiştir (1,2,6,8,9). Görülme sıklığı farklı serilere göre % 0.1-0.2 arasında değişmektedir (10,11). Çocuklarda ise % 0.07 olarak bulunmuştur (7). Hastalığın prognozu kötüdür. mortalite oldukça yüksektir. Mortalite oranı % 85 olarak bildirilmiştir (1,5,6). Ölümün asıl sebebi septisemi ve kanamadır (1,5-7,12). Vakaların çoğundan Non-A, Non-B virusları sorumlu tutulmaktadır (1,3,6).

Serolojik verilen Non-A, Non-B viruslarından Hepatit C virusunun sorumlu olduğunu göstermiştir (13). Bununla birlikte hepatite bağlı aplastik anemide hepatit C virusuna karşı antikörlerin istatistiki olarak farklı bulunmadığını bildiren araştırmalar da vardır (4). Diğer viruslardan; HAV, HBV, CMV, EBV'lerin de aplastik anemide rol oynadıkları belirlenmiştir (1,4,6,12).

Biz burada komplikasyon olarak nadir görülmesi ve ilginç seyri sebebiyle tip C hepatite bağlı aplastik anemi gelişen ve sepsise bağlı ölümle sonuçlanan bir vaka sunacağız.

Haberleşme Adresi: **Doç. Dr. Mehmet BİTİRGEN**, S.Ü.T.F. Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü, KONYA.

VAKA

N.D., erkek, 17 yaşında, Mardin doğumlu, Seydişehir'de oturuyor. dört ay önce sarılık, bulantı, kusma, halsizlik, idrar renginde koyulaşma şikayetleri ile Seydişehir Devlet Hastanesi'ne başvuran hastaya viral hepatit teşhisi konmuş. İlk başvurusunda hematolojik değerleri normal bulunmuş. 15 günden beri ateş, burun kanaması, terleme şikayetleri devam eden hasta kliniğimize yatırıldı. 7 ay önce özel muayenehanede cilt apsisi için cerrahi müdahalede bulunulan hastanın anne ve babası sağ ve sağlıklı. Ailenin gelir düzeyi düşük. Hasta altı kardeşin beşincisi. Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 120/80 mmHg, ateşi 38.2°C, nabız: 104 /dk, Boy: 185 cm, Kilo: 65 kg'dı. Cilt ve skleraları ikterik olan hastanın dudak, tırnak ve konjonktivaları soluktu. Palpasyonda karaciğeri 6-7 cm, dalağı 5-6 cm kot kavsini geçiyordu. Diğer sistemlerin muayenesinde patolojik bulgu tespit edilmedi. Hastalığın başlangıcında (4 ay önce) Hb: 15 gr/dl, eritrosit: 5.200.000 /mm³, SGOT: 1560 ü., SGPT: 1895 ü. bulunan hastanın kliniğimizde yapılan laboratuvar incelemeleri sonuçları şu şekildeydi; Hb: 5.7 gr/dl, Hct: %19, KK: 1.960.000 /mm³, BK: 1600 /mm³, Trombosit: 175.000 /mm³, periferik yaymada nötrofiller hipersegmente idi. PT: 13.3 sn, PTT: 35 sn, Sedim: 40 mm/saat, T. bil: 8.9 mg/dl, D. bil: 4.5 mg/dl, SGOT: 893 ü., SGPT: 903 ü., AP: 302 ü., LDH: 702 ü., T. prot: 6.6 gr/dl, Alb: 4.6 gr/dl. idi.

ELISA ile HBsAg (-), anti -HBcIgM (-), anti HAVIgM (-), anti -HCV (+) olarak bulundu. Ultrasonografide hepatomegali vardı. Kemik iliği aspirasyonu tetkikinde; kemik iliği hiposellüler ve bol lenfosit vardı. Polimorfonükleer seri hücrelerine az rastlandı. Bu bulgularla aplastik anemi teşhisi konuldu. Hastaya 150 mg/gün prednisolon 1 hafta verildikten sonra azaltılarak 20. günde kesildi. Toplam 11 ünite kan verilen hastanın laboratuvar bulguları gittikçe düzeldi. 43 gün hastanede kalan hasta 15 günde bir kontrole gelmesi istenerek taburcu edildi. Hastaneden çıkarken Hb:10 gr/dl, KK: 3.450.000 /mm³, BK: 800/mm³, Hct: % 31, T. bil: 2 mg/dl, D. bil: 0.9 ml/dl, SGOT: 52 ü. SGPT: 165 ü., idi. Birbuçuk ay sonra kontrole gelen hastanın laboratuvar tetkikinde; Hb: 16.2 gr/dl KK: 5.200.000 /mm³, Hct: %51., sedim: 14 mm/saat, trombosit: 98.000/mm³,

periferik yaymada eritrositler normokrom, normositer, nötrofil % 66, lenfosit % 24, monosit % 10, SGOT: 591 ü., SGPT: 852ü. olarak bulundu. karaciğer iğne biopsi sonucu: Kronik persistan hepatit, ileri derecede hidropik dejenerasyon olarak bildirildi.

Uzun süre kontrole gelmeyen hasta, ilk yatışından 26.5 ay sonra kliniğimize başvurduğunda askerliğe çağırılma sebebiyle GATA, Gastroenteroloji kliniğine yatırıldı, tekrar karaciğer biyopsisi yapıldığını ve biopsi sonucunun kronik aktif hepatit olduğunu öğrendik. Bu gelişinde oldukça zayıflamış ve anemik görülen hastanın kilosu: 50 kg, Kan basıncı : 110/70 mmHg, Ateş: 37°C, Nabız: 120/dk, konjonktivaları ileri derecede soluk ve subikterikti. Palpasyonda karaciğer 2-3 cm, dalak 6-7 cm, kot kavsini geçmekteydi. Laboratuvar tetkiklerinde Hb: 6.5 gr/dl, KK: 2.180.000 /mm³, BK:1600/mm³, Hct: %20, nötrofil % 26, lenfosit % 74, trombosit: 126.000/mm³, PT: 15.3 sn, SGOT:35 ü., SGPT: 75 ü. idi. Kemik iliği aspirasyon biopsisi sonucu yine aplastik anemi olarak geldi. Kantransfüzyonu ile anemisi düzeltilmeye çalışıldı ve prednisolon verildi. Kısa sayılabilecek bir sürede kan değerleri düzelmeye başladı. (Hb: 10.5 gr/dl, KK: 3.300.000/mm³, Hct: % 32. Kemik iliği transplantasyonu planlandı. Fakat hastanın ekonomik durumu uygun olmadığı için gerçekleştirilemedi. Hastanın taburcu edilmesi düşünüldüğü günlerde ateşi 39°C'e yükseldi. Genel durumu hızla bozuldu. Sepsis düşünülen hastanın anemisi derinleşti. Hb: 5 gr/dl, KK: 1.980.000/mm³, BK: 800/mm³, Hct: % 18'e kadar düştü. Bu arada üç ayrı kan kültüründe E. coli üretildi. Antibiogram sonucuna göre sefotaksim 12 gr/gün+amikasin 1500 mgr/gün verildi. Panisitopenisi kan transfüzyonları ile düzeltilmeye çalışıldıysa da hasta tedaviye cevap vermeyerek ateşinin yükselmesinin onikinci gününde eksitus oldu. Hastanın ölümünden 12 gün önce evine izinli gittiğinde "sarılık hastalığına iyi gelir" düşüncesiyle köpek gaitası yedirildiği ve bundan sonra ateşinin yükseldiği hasta sahiplerince daha sonra bildirildi.

TARTIŞMA

Hepatitle ilgili aplastik anemi genellikle hepatitin başlangıcından sonraki ilk altı ay içinde görülür.

Sıklıkla hepatitin düzelme döneminde ortaya çıkmaktadır (1,4, 6). Kemik iliğinde myeloid ve eritroid seride selektif depresyon bildirilmişse de daha çok pansitopeni ile karşılaşılmaktadır (1,3). Seyrek olarak geçici kemik iliği aplazilerine de rastlanmakta; böyle hastalarda birkaç haftadan birkaç aya kadar değişen süre içinde düzelme görülmektedir (1,10,14-17).

Sunduğumuz vakada aplastik aneminin ortaya çıkışı yaklaşık hepatit başlangıcından 4 ay sonradır. Hastada kemik iliğinde selektif hücre depresyonu görülmedi. kemik iliğinin tüm hücrelerini içine alan aplazi mevcuttu.

Hepatitle aplastik anemi arasındaki patojenik mekanizma tam olarak bilinmemektedir (1,3,4,6). Hepatit viruslerinin immün sistem üzerine olan etkileri aplazinin sebebi olabilir (6). Hepatitli hasta serumlarının lökositlerde mitozu inhibe etmesi aplazi patojenizini izah edebilir (9,18). Hepatitle ilgili aplastik anemilerde çeşitli immünolojik defektler bildirilmiştir. Bu hastalarda dolaşan B, T lenfositleri, serum IgM ve IgG'lerinde azalma tespit edilmiştir (1,19). Ayrıca süpresör lenfositlerin aracılık ettiği hematopoezisin inhibisyonu görülmektedir (10). Bunlardan başka detoksifiye olan ilaçlara karşı karaciğerin yetersizliği, virusun kromozomlarda oluşturduğu hasarlar ve virusun pluripotent stem hü-

relerini etkilemesi de aplazinin sebepleri arasında sayılmıştır (6,8,9). Posthepatit aplastik anemide yaşam süresi 6 aydan az bulunmuştur (1,14). Bir başka araştırmada 1-11 ay arasında bulunmuştur (7). Aplastik aneminin tedavisinde metilprednisolon, antitimosit globulin ve kemik iliği transplantasyonundan yararlanılmaktadır. İdeal tedavi kemik iliği transplantasyonudur (1,5,12,18). İmmünosüpresif tedaviden yarar gören hastalarda bir müddet sonra relaps görülmektedir (18,20).

Bizim vakamızda hastanın yaşam süresi 28 ay oldu. İlk teşhis konduktan sonra pansitopenisi kan transfüzyonları ile düzeltilmeye çalışıldı. Bu arada metilprednisolon verildi. 3 ay sonraki kontrolde kan değerleri normaldi (Hb: 16.4 gr/dl, KK: 5.200.000 /mm³, Hct: %50). Fakat 26 ay sonra hasta geldiğinde yine kan değerleri oldukça düşüktü. 2. kez yapılan kemik iliği biopsisi tekrar aplastik anemiği gösteriyordu.

Bu vakada ilk yatıştan 3 ay sonra remisyon görülmüş; 26 ay sonra tekrar relaps ortaya çıkmıştır. Aplastik anemide mortalitenin yüksek olduğu biliniyor, fakat zararlı uygulama olmasaydı relaps yine remisyonla sonuçlanabilir miydi? Bu olay halkın sağlık konusunda eğitiminin sağlık problemlerinin çözümünde ne kadar önemli olduğunu bir daha göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Dhingra K, Michels SD, Winton EF, Gordon DS: Transient bone marrow aplasia associated with non-A, non-B hepatitis. Am J Hematol 1988; 29: 168-171.
2. Zelidis JB, Dienstang JL, Gale RP: Aplastic anemia and non-A, non-B hepatitis. Am J Med 1983; 74: 64-67.
3. Sandberg T, Lidquist O, Nokrans G: Fatal aplastic anemia with non-A, non-B hepatitis. Scand. J. Infect Dis. 1984; 16: 403-404.
4. Pol S, Driss F, Devergie A, Brechot C, Berthelot P, Gluckman E: Hepatitis C virus involved in hepatitis-associated aplastic anemia. An Intern Med 1990; 13: 435-436.
5. Pearson ADJ, Kırpalani H, Ashcroft T, Bain H, Craft AW: Fatal marrow aplasia associated with non-A, non-B hepatitis B. Med J. 1983; 286: 1314-1315.
6. Doménech P, Palomeque A, Martinez-Gutiérrez A, Vinolas N, Vela E, Jimenez R: Severe aplastic anemia following hepatitis. A. Acta haemat. 1986; 76: 227-229.
7. Pıkkı A, Kavaliotis J, Manios S: Incidence of aplastic anemia in viral hepatitis in children. Scand. J. Infect. Dis. 1988; 20: 109-110.
8. Bennet NM, Lucas CR: Does viral hepatitis cause aplastic anemia. Aust N.Z.J. Med. 1979; 9: 667-670.
9. Kındmark CO, Sjölin J, Nordlinder H, Nyström-Rosander C, Simonsson B, Sundstrom C, Magnus L: Aplastic anemia in a case of hepatitis B with a high titer of hepatitis B antigen. acta Med. scand. 1984; 215: 89-92.
10. Wilson HA, McLaren GD, Dworcen HJ: Transient pure red-cell aplasia: cell mediated suppression of erythropoiesis associated with hepatitis. An. Intern Med 1980; 92: 196.
11. Böttiger LE, Westerholm B: Aplastic anemia III. Aplastic anemia and infectious hepatitis. Acta Med. Scand. 1972; 192: 323-326.
12. Romano S, Mader R, Schonfeld S: Aplastic anemia as complication of viral hepatitis. Postgraduate Med. 1985; 76: 42-44.

13. Janot C, Couroucé AM Manies M: Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet* 1989; 2: 769-797.
14. Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ: Aplastic anemia following viral hepatitis: Report of two fatal cases and literature review. *Medicine* 1954; 54: 139-143.
15. Smith D, Gribble TJ, Yeager AS, Greenberg HB, Purcell H, Robinson W, Schwartz HC: Spontaneous resolution of severe aplastic anemia associated with viral hepatitis An in a 6 years old child. *Am J. Hematol* 1978; 5: 247-249.
16. Firkin FC, Nicholls K, Whelan G: Transient myeloid and erythroid aplasia associated with infectious hepatitis. *Br. Med. j.* 1978; 2: 1534-1536.
17. Vande Stouwe RA, Attia AA, Karanas A, Ciavarella D, Grieco MH: Transient Agranulocytosis associated with non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 85: 186-189.
18. Shannon K, Koehne W, Heyman MB, Koerper MA: Relapsing post hepatitis aplastic anemia. *Clin. Pediatr.* 1990; 29 (1): 25-28.
19. Foon KA, Mitsuyasu RT, Schroff RW, McIntyre RE; Champlin R, Gale RP: Immunologic defects in young male patients with hepatitis-associated aplastic anemia. *An. Intern Med.* 1984; 100: 657-660.
20. Gluckman E, Marmont A, Speck B: Immunosuppressive treatment of aplastic anemia as an alternative treatment for bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1984; 21: 12-21.