

ORJİNAL YAZI

Neonatal Sitomegalovirus Hepatiti ve Kolestazda Antiviral Tedavi

Tanju BAŞARIR ÖZKAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD, Bursa.

ÖZET

Neonatal hepatit, değişik nedenlerle 3 aydan küçük süt çocuklarının karaciğerinde benzer morfolojik değişikliklere yol açan hastalıkların grubudur. Sitomegalovirus enfeksiyonu da neonatal hepatit nedenlerinden biridir. Kolestatik süt çocuklarının yaklaşık % 40'ının etiolojisinde neonatal hepatit vardır. Sitomegalovirus hepatosit ve kolanjiositleri enfekte ederek çoğalır. İmmün yetersizliği olmayan süt çocuğunda da latent; akut kolestatik veya kronik hepatite yol açabilir. Özellikle ağır olgularda Gansiklovir tedavi şansı değerlendirilmelidir. Ocak 2003-Ocak 2005 arasında CMV neonatal hepatit tanısı alan 12 olguda çalışma yapıldı. Grup 1, 7 bebekten oluşup 21 gün süreyle gansiklovir tedavisi uygulandı. Grup 2, 5 bebekten oluşup antiviral tedavi almadı. Her 2 gruptan çocukların başlangıç ve 3 ay sonra fizik muayene, biyokimya, serolojik değerleri karşılaştırılarak gansiklovir tedavisinin kolestatik hepatitte uygun ve güvenilir olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: CMV. Neonatal hepatit. Kolestaz. Gansiklovir tedavisi.

Antiviral Therapy In Neonatal Cytomegalovirus Hepatitis And Cholestasis

SUMMARY

Neonatal hepatitis refers to a heterogenous group of disorders that result in a some what similar morphologic change in the liver of an infant less than 3 months of age, in response to various insults, including cytomegalovirus infection. Neonatal hepatitis is responsible for approximately 40% of the cases of infants with cholestasis. Cytomegalovirus may infect and replicate in both hepatocytes and cholangiocytes. It may be cause latent or acut cholestatic or chronic hepatitis, including cirrhosis in immunocompatent infant too. It must be discussed treatment choice with ganciclovir particularly in severe cases. In our center, 12 cases with CMV neonatal hepatitis were diagnosed in between January 2003-January 2005. Group 1 was consisted of seven babies who were treated with ganciclovir during 21 days. Five cases who were not given antiviral treatment were described as group 2. Physical examination, biochemical tests, antiviral serology were done both groups at the time of diagnosis and repeated at the third month. This study revealed that ganciclovir treatment was safe and efficient in the cholestatic hepatitis cases.

Key Words: CMV. Neonatal hepatitis. Cholestasis. Ganciclovir treatment.

İmmün yetersizliği olmayan, akut viral hepatiti olan olgularda akut viral hepatit etiolojisinde % 10'a dek non A-E hepatotropik virusların sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bu viruslar içinde Epstein Barr virusu (EBV), herpes viruslar, adenoviruslar ve parvovirus mevcuttur. Sitomegalovirus (CMV), karaciğeri etkileyebilen herpes virus ailesine ait yedi virustan biridir. CMV ve diğer herpes virusların yaptığı enfeksiyonlar daha çok immün yetersizliği olan bireylerde anlamlı bir probleme yol açar görünse

de, bağışıklık sistemi normal olan kişilerde de klinik hastalığa yol açabilir. Sistemik enfeksiyonun bir parçası olarak tipik akut anikterik hepatit bunlardan biridir¹.

15 Yaşına dek çocukların % 20'si, 25-30 yaşa dek % 50-60'ı CMV ile karşılaşarak enfeksiyon geçirirler. CMV, hepatosit ve kolanjiositlerin ikisini birden enfekte ederek bu hücrelerde çoğalabilir. Ancak hepatik hasarla sonuçlanmasının virüsün direkt sitopatik etkisi veya konakçı immün yanıtına bağlı olup olmadığı henüz bilinmemektedir². Latent enfeksiyonda hepatosit hasarı henüz yeterince açıklanamamış olup, çalışmalar devam etmektedir. Bunun yanı sıra kronik viral hepatit ve sirozlu hastaların ilave karaciğer hasarına yol açabilecek akut CMV enfeksiyonuna daha duyarlı olabilecekleri bildirilmektedir²⁻⁴.

Ağır olgularda gansiklovir veya foscarnet tedavisi etkili olabilir. Gansiklovir tedavisi CMV'ye bağlı

Geliş Tarihi: 31.10.2005

Kabul Tarihi: 21.12.2005

Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD
16059 Görükle-BURSA
Tlf: 0224 4428400
e-mail: ozkant@uludag.edu.tr

retinit, kolit, özofajit, hepatit, pnömonide etkin olarak bildirilse de, çocuklara ait deneyimler sınırlıdır. Semptomatik konjenital veya postneonatal CMV enfeksiyonlarında etkin olarak kullanılabilmesi, yan etkilerin reversibl ve erişkinlerden farklı olmadığı bildirilmektedir³.

Çalışmada, gansiklovir tedavisinin CMV hepatitli olgularda kronikleşmede önemli bir basamak olan kolestaz sürecindeki etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmaya son 2 yıl içinde (Ocak 2003-Ocak 2005) CMV neonatal hepatitine ikincil (akkiz-perinatal CMV hepatiti) kolestaz tanısı alan 14 bebek alındı. İleal atrezisi olan bir bebek ilave etiyolojik enterohepatik sirkülasyon bozukluğu olabileceği, myoklonik konvülsiyonları olan diğer bir bebek ilave toksik hepatit nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca idiopatik neonatal hepatit, ekstrahepatik biliyer atrezi, kanıtlanmış immün yetmezlik ve metabolik karaciğer hastalığı olan bebekler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınma kriterleri olarak başka bir nedenle (α_1 antitripsin eksikliği, metabolik hastalık, depo hastalıkları gibi) açıklanamayan karaciğer hastalığına ait hipertransaminazemi, ikter ve/veya hepatomegali, karaciğer biyopsisinde destekleyici bulgular kabul edildi.

Çalışma grubunda kalan 12 bebek 2 gruba ayrıldı:

1.Grupta 7 bebeğe gansiklovir tedavisi verildi. 2.Gruptaki 5 bebek, tedavi uygulanmayan çocuklardan oluşuyordu (Tablo I).

Her iki grupta da konjenital CMV enfeksiyonunda saptanabilen konvülsiyon nöbetleri, peteşi, purpura, korioretinit, serebral kalsifikasyonlar ve/veya ağır hastalık tablosu mevcut değildi. 1.Gruptaki hastalara 21 gün süre ile 2 bölünmüş dozda 10 mg/kg/gün gansiklovir uygulandı.

1.Grupta tedaviye başlamadan önce, 2.grupta ilk klinik muayenede başlangıç klinik, laboratuvar parametreleri (yaş, sarılık, organomegali, ALT, AST, ALP, GGT, T.bil., D.bil., CMV IgG, IgM ve avidite) değerlendirildi. Her iki grubun 3 ay sonra tekrar değerlendirilmesi yapılarak, iki grup arasında sitomegalovirus hepatitisi göstergeleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede spss 13.0 istatistik programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, başlangıca göre 3.ay değerlerinin % değişimleri alınarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. Cinsiyet, organomegali, ikter ve CMV titre değişkenlikleri değerlendirilmesinde Fisher'in ki-kare testinden yararlanıldı. Grup içi karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı.

Bulgular

1.Gruptaki 4 kız, 3 erkek bebeğin ortalama yaşı 3.7 ay \pm 2.4 ay, 2.gruptaki 1 kız 4 erkek bebeğin ortalama yaşı 6.6 ay \pm 2.2 ay idi (Tablo I). 1.Grupta tedavi başlangıcında sadece 1 bebeğin ağırlık persentili düşük, 2.grupta 2 bebeğin düşük, diğerleri ayına göre normaldi.

Tablo I. Grupların Demografik Özellikleri

Gruplar (n=Olgu sayısı)	Yaş (ay) Ort. \pm st.sapma medyan	Cins		Ağırlık(kg) Ort. \pm st.sapma medyan
		E	K	
Grup 1 (n=7)	*3.7 \pm 2.4 3	** 3	4	Δ 5.05 \pm 1.6 4.7
Grup 2 (n=5)	*6.6 \pm 2.2 7	** 4	1	Δ 5.97 \pm 2 5.9

*, **, Δ p>0.05

Gruplar arasında başlangıçta yaş, cins ve ağırlık dağılımlarına ait istatistiksel değerlendirmede istatistiksel fark bulunmadı (Sırasıyla p>0.05, p>0.05 ve p>0.05). Başlangıçta 1.grupta 5, 2.grupta 2 hastada hepatomegali olup, gruplar arasında (karaciğer kosta altında >2 cm palpasyonu hepatomegali olarak değerlendirildi) farklılık göstermiyordu (p>0.05).

Fizik muayenede her iki grupta birer hastada dalak kosta altında palpe edilmekte olup, bu yaş grubunda % 10 olarak saptanabilen normal varyasyonu olarak kabul edildiğinden anlamlı bulunmadı.

Başlangıçta her iki grupta; 1.grupta 7 hastaya, 2.grupta 4 hastaya karaciğer biyopsisi yapılarak değerlendirildi. Literatürde pediatrik olgularda da nadir olarak görülebileceği bildirilen inklüzyon cisimciği tedavi grubunda 1 hastada, bunun dışında 1.grupta 4, 2.grupta 2 hastada granülomatöz değişiklikler ve kolestazda ilgili bulgular saptandı⁴. Bunun dışında tüm hastalarda CMV hepatitinde rastlanabilecek lenfomonositer infiltrasyon, hidropik dejenerasyon, hafif steatoz, perisinüzoidal fibrozis ve Kuppfer hücre hiperplazisi görüldü.

1.Grupta 3, 2.grupta 1 bebek ikterik olup, 3.ayda her iki grupta da fizik muayenede gözlenen sarılıktaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo II). Ancak başlangıçta 1.grupta T.bil. 4.6 \pm 3.2 mg/dl; D.bil. 3.9 \pm 2.5 mg/dl iken, tedavi sonrası T.bil. 1.2 \pm 0.5 mg/dl, D.bil. 0.5 \pm 0.4 mg/dl'e düşüyordu (p<0.05). Tedavi almayan grupta ise başlangıçta T.bil. 2.5 \pm 1.07 mg/dl, D.bil. 1.42 \pm 0.45 mg/dl iken, 3.ay sonrası değerler T.bil. 4.3 \pm 2.21 mg/dl, D.bil. 2.9 \pm 1.7 mg/dl artmış bulundu (p>0.05). Tedavi grubunda hastaların diğer koloretik enzimlerinde de (Serum alanin transaminaz, serum aspartat transaminaz, gama glutamil transferaz ve alkalen

Neonatal Sitomegalovirus Hepatiti ve Kolestazda Antiviral Tedavi

Tablo II. Grupların Fizik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

Gruplar		İkter	Hepatomegali
Grup 1 n=7	Başlangıç	*3	**5
	Tedavi Sonrası (3.ay)	2	2
Grup 2 n=5	Başlangıç	*1	**2
	Kontrol (3.ay)	2	2

*, ** p>0.05

fosfataz) tedavi sonrası, başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo III). Kontrol grubunda ise 3 aylık izlem sonunda, başlangıca göre tüm parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$). Hastaların sitomegalovirus (CMV) serolojik değerlendirmelerinde tedavi grubunda 3 hastada CMV-IgM; kontrol grubunda 2 hastada CMV-IgM (+)liği olup, tüm hastalarda CMV IgG (+) idi. Toplam 5 hastada (3 tedavi, 2 kontrol grubu) CMV avidite testi uygulanması mümkün olup "CMV-avidite >0.8 " 3 aydan uzun enfeksiyonu gösteren tedavi grubunda 2, kontrol grubunda 1 hasta mevcuttu. CMV avidite değerlerinde azalma veya kaybolma veya IgM (+)liği kaybolması veya IgG değerlerinde düşme olumlu titre değişikliği olarak değerlendirilip, tedavi grubundaki tüm hastalarda saptanırken, kontrol grubunda titre değerlerinde değişiklik saptanmadı ($p<0.01$) (Tablo III).

Tartışma

Neonatal hepatitis 3 aydan daha küçük bebeklerin karaciğerinde benzer morfolojik değişikliklere neden olan hastalıkların grubudur. Aynı zamanda ekstrahepatik biliyer atrezi tanısının dışlandığı, bebeklerde kolestaza yol açan tüm nedenleri kapsar.

Tablo III. Grupların Biyokimyasal ve Serolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Gruplar		T.bilirubin mg/dl (ort±st.sap.) medyan	D.bilirubin mg/dl (ort±st.sap.) medyan	ALT U/lt (ort±st.sap.) medyan	AST U/lt (ort±st.sap.) medyan	ALP U/lt (ort±st.sap.) medyan	*CMV titre ↓ olgu sayısı (n ₁ /n)	GGT U/lt (ort±st.sap.) medyan
Grup 1 n=7	Başlangıç	*4.6±3.2 4.6	*3.9±2.5 4	*119.4±56.4 80	*167±68.4 197	*1148±300 750	-	◆4414±186.3 110
	Ted.sonrası (3.ay)	1.29±0.82 2.5	0.53±0.27 0.3	53±18.5 54	75±28.1 58	556±196.5 324	◇ 7/7	150.7±61.5 71
Grup 2 n=5	Başlangıç	**2.52±1.07 1.45	**1.42±0.45 0.25	**172.7±57.6 92	**155.2±68 93	**393.5±44.7 381	-	◆◆67.7±25 49
	Kontrol (3.ay)	4.37±2.21 0.3	2.97±1.75 0.1	123.2±18.5 98	152.7±47 116.5	435.7±37.5 311	◇◇ 0/5	73.2±24.6 51

Grup 1'de 0-3 ay arasında:

* parametrelerin değişimi $p<0.05$

◆ parametre değişimi $p<0.01$

◇ parametre değişimi $p<0.01$

Grup 2'de 0-3 ay arasında:

** , ◆◆ , ◇◇ parametre değişimi $p>0.05$

Etiyolojik olarak kolestazın %40'ından sorumlu olan neonatal hepatit, erken süt çocukluğunda sık rastlanan karaciğer hastalığıdır. Sunulan seride olduğu gibi erkek çocuklarda daha sık görülür. İdiopatik neonatal hepatit bilinmeyen, olasılıkla multipl etiyolojik ajan sonucu oluşurken, neonatal hepatitin bilinen bir etiyolojik ajana bağlı olması tedaviyi mümkün kılabılır^{1,3,5}.

Neonatal CMV enfeksiyonu, primer konjenital veya postnatal enfeksiyon sonucu oluşabilir. Perinatal konjenital enfeksiyon asemptomatik, hafif bir enfeksiyondan ağır sistemik nörolojik bulgularla seyreden enfeksiyona dek seyir gösterebilir⁶.

Akut primer postnatal CMV enfeksiyonu, term yenidoğan ve immün yetersizliği olmayan bireylerde Epstein-Barr virusunun yol açtığı mononükleoza benzer tablo oluşturabilir; ateş, halsizlik, servikal lenfadenopati, splenomegali oluşabilir, nörolojik bulgu genellikle yoktur. Şiddetli ikterik hepatit veya granümatöz hepatit görülebilir^{1,3}. Karaciğer tutulumu serum transaminazlarda üç kattan daha az-orta derecede yükselme ve minimal hepatomegali ile bulgu verebilir, sarılık belirgin değildir⁴.

Transaminazlar hastalık başlangıcından sonra 2-3 haftada maksimuma ulaşır ($<200U$) ve 5.haftada normale gelir⁴. Nadiren normal konakçıda CMV enfeksiyonunun masif hepatosellüler nekroza neden olabileceği; bu durumda hastanın ateş, sarılık, yüksek transaminaz düzeyi ve koagülasyon bozukluğu gösterebileceği bildirilmektedir.

Bizim term yenidoğan öyküsü olan olgularımızda da kolestatik neonatal hepatitin etiyojisinde CMV kuvvetle düşünülmektedir.

Literatürde CMV hepatiti tanısında CMV-IgM antikorları, viral kültür, doku veya kanda CMV erken antijen veya CMV DNA polimeraz aktivitesi kullanıldığı bildirilse de, yapılan çalışmada teknik olarak kültür veya erken antijen gösterilememiştir^{7,8}. Ancak

olguların CMV hepatiti olduğunu karaciğer biyopsi değerlendirmeleri desteklemiştir. İmmün eksikliği olmayan bireylerde karaciğer biyopsisinde tipik viral sitomegalik hücreler veya inklüzyon cisimciklerinin bizim çalışmamızda olduğu gibi nadiren görülmesi, normal konakçıda enfekte hepatositlerin yıkılmasını sağlayan kuvvetli immün yanıtın sonucu olarak bildirilmektedir¹. Karaciğer hasarının normal konakçıda primer immün yanıtla bağlı, sitopatik hasarın ise immün yetersizliği olanlarda daha fazla olduğu düşünülmektedir¹.

Chang ve arkadaşlarının neonatal hepatitli 50 sütlü çocuğunda yaptığı çalışmada, karaciğer biyopsisinde % 46 CMV DNA'sı gösterilirken, neonatal hepatiti olmayan 30 olgunun hiçbirinde genom gösterilememiştir. Böylece CMV'nin neonatal hepatit patogenezinde major rol oynayabileceği bildirilmiştir⁹. Konjenital CMV enfeksiyonu geçiren hastalarda hepatomegalinin ilk 1 yaşta kendiliğinden gerileyebileceği bildirilse de, siroz olmamasına rağmen portal hipertansiyon gelişebileceği vurgulanmaktadır^{10,11}. Bizim serimizde de kontrol grubundaki ilk hastamız 18 aylıkken kontrol biyopsisinde siroz olmamasına rağmen, portal hipertansiyona bağlı abondan GIS kanaması ile kaybedilmiştir. Yine Grup 2'de 2 hasta kronik progresyon göstermiştir.

İmmün yetersizliği olmayan sütlü çocuklarında, ağır perinatal enfeksiyon bulguları yoksa, tedavi gerekliliği konusunda değişik görüşler mevcuttur. Bazı çalışmalarda spontan regresyon gösterebileceği veya tedavinin etkinliğinin tartışmalı olduğu bildirilmektedir^{3,12}. Buna karşın özellikle akut-kronik kolestatik hepatitin semptomları veya histopatolojik olarak kanıtlanmış bulguları saptandığında tedavinin gerekliliğini vurgulayan çalışmalar da giderek artmaktadır^{3,13-17}.

Konjenital CMV enfeksiyonu tedavisinde antiviral ajanlardan gansiklovir; yanıtız olgularda foscarnet veya sidofovir önerilmektedir; yan etki olarak anlamlı nefrotoksisite ve trombositopeni bildirilmektedir. Bu nedenle de tedavinin CMV titre ölçümleri ve biyokimyasal hepatolojik parametrelerin kontrolü ile monitorize edilmesinde yarar görülmektedir. Bizim tedavi grubumuzda tedaviyi kesmeyi gerektiren ciddi yan etki saptanmamıştır^{3,6}. Kolestatik komplikasyonlarının tedavisine yönelik antipruritik, osteopeni önlenmesi veya iyileşmesini sağlayan D Vit ve kalsiyum ilavesi, diğer yağda eriyen vitamin takviyelerini içeren nonspesifik tedavi planı her iki gruba da uygulanmıştır¹⁷.

Yaptığımız çalışmada tedavinin erken dönemde kolestatik parametreler üzerine olan etkinliği anlamlı bulunmuştur. Literatürde de benzer şekilde çalışmalardaki olgu sayısının ve CMV kolestatik hepatite ait çalışma sayısının henüz yeterli olmadığı dikkati çekmektedir. Bu konuda yeni ve geniş serilerden oluşan çalışmaların değerlendirilmesiyle; 1)

Gansiklovir tedavisinin erken dönemde etkinliği, yan etkilerin erken yaşlarda görülme sıklığı ile ilgili sorular yanıtlanabilecektir. 2) CMV neonatal kolestatik hepatitinde kolestatik veya hepatitin yol açabileceği kronik karaciğer değişiklikleri önlenebilecektir.

Kaynaklar

1. Denson LA. Other Viral Infections. In: Walker, WA (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. 4th Edition. Ontario: BC Decker Inc; 2004. 1170-1178.
2. Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus as a hepatotropic virus. Clin Lab 2002; 48:39-44.
3. Rosenthal P. Neonatal Hepatitis and Congenital Infections. In: Suchy F (ed). Liver Disease in Children. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2001. 239-252.
4. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. Medicine (Baltimore) 1985; 64:100-14.
5. Zuschke CA, Herrera JL, Pettyjohn FS. Cytomegalovirus hepatitis mimicking an acute exacerbation of chronic hepatitis B. South Med J 1996; 89:1213-6.
6. Yousfi MM, Douglas DD. Other Hepatitis Viruses. In: Zakim & Boyer (eds) Hepatology. 4th Edition. Philadelphia: Saunders 2003. 1063-1072.
7. Shuster E. Monoclonal antibody for rapid laboratory detection of cytomegalovirus infections. Characterization and diagnostic application. Mayo Clin Proc 1985; 60(9): 577-585.
8. Mendez JC, Espy MJ, Smith TF, et al. Evaluation of PCR primers for early diagnosis of cytomegalovirus infection following liver transplantation. J Clin Microbiol 1998; 36(2) 526-530.
9. Chang MH, Huang HH, Huang ES, et al. Polymerase chain reaction to detect human cytomegalovirus in livers of infants with neonatal hepatitis. Gastroenterology 1992; 103(3): 1022.
10. Berenberg W, Nankervis G. Long-term follow-up of cytomegalic inclusion disease of infancy. Pediatrics 1970; 46: 403-410.
11. Dressler S, Linder D. Noncirrhotic portal fibrosis following neonatal cytomegalic inclusion disease. J Pediatr 1978; 93: 887-888.
12. Vancikova Z, Kucerova T. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: To treat or not to treat with ganciclovir. J Pediatr Child Health 2004; 40(8): 444-8.
13. Balfour HJ. Antiviral drugs. N Engl J Med 1999; 340(16): 1255-1268.
14. Nigro G, Krzysztowiak A. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus-associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children. Arch Virol 1997; 142: 573-80.
15. Serna-Higuera C. Acute cholestatic hepatitis by cytomegalovirus in an immunocompetent patient resolved with ganciclovir. J Clin Gastroenterol 1999; 29(3): 276-7.
16. Pehlivanoglu E. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus infection in infants. J Pediatr 1994; 125(4): 670-1.
17. Fernandez TP, Lopez Serrano P. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96(1): 60-73.