



Pediyatrik Bir Hastada Diyabetik Ketoasidoz ve Akut Fulminan Hepatit ile Komplike Olan Parvovirüs Enfeksiyonu: Olgu Sunumu

Parvovirus Infection in a Child Complicated with Diabetic Ketoacidosis and Acute Fulminant Hepatitis: A Case Report

Beray Selver Ekliođlu¹, Mehmet Emre Atabek¹, Nesibe Akyürek², Meltem Gümüő³

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Konya, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Konya, Türkiye

Özet

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) pankreatik beta hücrelerinin harabiyetiyle ortaya çıkmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişimindeki ana faktörler olduğu düşünölmektedir. Virüslerin hastalığın başlangıcında etkili olduğu düşünölmektedir. Bu olguda asemptomatik parvovirus B19 (PB19) enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan diyabetik ketoasidoz ve akut fulminan hepatit birlikteliğinin olduğu bir olgu sunulmuştur. Diyabetik ketoasidozda karaciğer enzimlerinin de yakın izlenmesini ve kötüleşme olduğunda dikkat edilmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut fulminan hepatit, parvovirus, diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) results from the destruction of pancreatic beta cells. Genetic and environmental factors are believed to be the major component for the development of the disease. Viruses have been suspected to contribute to the onset of T1DM. In this case report, a patient who had diabetic ketoacidosis with acute fulminant hepatitis following asymptomatic infection with parvovirus B19 virus (PB19) is presented. To our knowledge this is the first report of diabetic ketoacidosis (DKA) and acute fulminant hepatitis due to PB19. We suggest close monitoring of the liver functions in DKA and taking care when the liver functions deteriorate.

Keywords: Acute fulminant hepatitis, parvovirus, diabetic ketoacidosis, hypoglycemia

Giriő

Parvovirüs enfeksiyonları çok yaygındır ve tüm dünyada görülür. Edinim sıklıkla çocukluk çağında olur ve erişkinlik dönemi boyunca da daha düşük oranlarda devam eder. Enfeksiyon kış ve bahar mevsimlerinde daha sıktır. Hastalığın klinik spektrumu değişkendir. Bilinen sonuçların yanı sıra hepatit ve akut karaciğer yetmezliği gelişebilir (1). Diyabetik

ketoasidoz (DKA), diabetes mellitusun nadir bir komplikasyonudur. Lipolizden dolayı keton cisim artışı vardır. Keton cisim birikimi asidoza yol açar. DKA'nın asidoz aşaması çoklu organ yetmezliğine ve insan yaşamı için tehdiite neden olabilir (2). Bu yazıda, tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve DKA'sı olan ve ayrıca PB19 tarafından tetiklenen akut fulminan hepatitli bir olgu sunuldu. Tedavinin başarılı olabilmesi için yakın klinik ve biyokimyasal izlemin gerekliliği vurgulanmak istendi.

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Beray Selver Eklioğlu

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Konya-Türkiye

E-mail: berayselver@hotmail.com

©Telif Hakkı 2017

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric Infectious Diseases Society -Available online at www.cocukenfeksiyon.org

Olgu Sunumu

Dokuz yaş 9 aylık bir erkek çocuk hasta poliüri, polidipsi, iştah azalması, iki gündür devam eden hiperglisemi şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Hastanın tıbbi öyküsü nonspesifikti. Transfüzyon kaydı yoktu. Hastanın hipergliseminin yanı sıra bir haftadır süren hipoglisemi atakları mevcuttu. Üç yıldır T1DM tanısı ile takip edilmekteydi. Fizik muayenesinde vital bulguları normaldi. Hastanın vücut ağırlığı 24.5 kg (-1.48 SDS) ve boyu 133.2 cm idi (-0.56SDS). Vücut kitle indeksi 13.81 kg/m² (-1.95 SDS) idi. İkinci derece dehidratasyon bulguları vardı. Karaciğer sağ hipokondriyumda 4 cm palpabl olup yumuşaktı ve hassasiyet yoktu. 3 cm splenomegali mevcuttu. Diğer sistemik bulgular normaldi. Kan gazı analizinde pH 7.29 ve HCO₃ 11 mmol/L, kan ketonu 2+ idi. Hastaya DKA tanısı konuldu ve uygun sıvı elektrolit ve insülin tedavisi başlandı. Tam kan sayımında WBC 3331/mm³, nötrofil 756/mm³, lenfositler 2240/mm³, Hb 11 g/dL, trombosit 200.000/mm³tü. Biyokimyasal bulguları hepatik enzim düzeylerinin arttığını gösterdi. Aspartat transaminaz (AST) 274 IU/L, alanin transaminaz (ALT) 206 IU/L olup daha sonra da artışını sürdürdü (AST 5653 IU/L, ALT 1523 IU/L); gama glutamil transferaz (GGT) 183 IU/L idi. Koagülasyon profilinde Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) 3.46, protrombin zamanı (PT) 34.4 saniye ve aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 40 saniye idi. Hastada hiperbilirubinemi yoktu ve amonyak düzeyi 79 µg/dL (31-123 µg/dL) idi. Hepatik enzim artışının yanı sıra hipoglisemi atakları izlendi. Hastaneye yatışından bir hafta önce genel yorgunluk ve bulantı ortaya çıktığı öğrenildi. Hastada antinökleer antikor ve antinötrofilik sitoplazmik antikorlar gibi otoantikörler negatifti. Seruloplazmin düzeyi normaldi. Hepatit A, B, C, E virüsleri, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, rubella virüsü, herpes virüsü, klamidy, sifilis, mikoplazma, brusella, toksoplazma veya insan immünyetmezlik virüsü (HIV) için seroloji negatifti; ancak PB19 için pozitif. Hastaya DKA'nın yanı sıra PB19 enfeksiyonuna sekonder akut hepatit tanısı konuldu. İnsülin tedavisi, vitamin K, ursodeoksikolik asit ve asetilsistein tedavisi başlandı. Hastanın karaciğer enzim değerleri zamanla düzeldi. Hastaneye yatışının 15. gününde karaciğer fonksiyonları normale döndü, hipoglisemi atakları düzeldi ve hasta taburcu edildi.

Tartışma

PB19 enfeksiyonu ile ilişkili hastalıkların klinik spektrumu geniştir. Klinik spektrum eritema infeksiyozum, artraljiler ve artritler, geçici aplastik krizi içerir. Hepatit ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişebilir (1). Humoral immünitesi bozulmuş hastalar kronik parvovirüs enfeksiyonu açısından risk altındadır. Kronik anemi en sık rastlanan belirtidir. Bazen tam kemik iliği supresyonu ortaya çıkar. Sitotoksik kemoterapide,

immünsüpresif tedavi altında olan ve IgG oluşum defektleri ile birlikte olan konjenital immün yetmezliklerde de kronik enfeksiyonlar görülür (3). Viremi döneminde eritropoezin geçici olarak baskılanması genellikle eritrositlerin yaşam döngüsünün uzun olmasından dolayı iyi tolere edilir ve hemoglobin düzeyleri oldukça stabil kalır (4). Olgumuzda lökopeni izlendi ve hemoglobin düzeyi hafif düşük bulundu ve bir hafta sonra lökopenisi düzeldi.

T1DM'nin gelişiminde çok sayıda faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Virüs beta hücrelerine özgü otoimmüniteyi tetikleyebilir ve bu şekilde diyabete yol açar veya insülin salgılatan pankreatik beta hücrelerini doğrudan enfekte edebilir ve tahrip edebilir; böylelikle klinik T1DM ile sonuçlanabilir (5). İnsanlarda T1DM'nin enterovirüslerle ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu virüsler T hücre aracılı lenfoproliferatif yanıtı geliştirirler; bu da virüsün HLA klas II antijenleri ile CD4 hücrelerine sunulmasına bağlıdır ve T hücre aracılı otoimmüniteye yol açabilir (6). Buna ek olarak, prenatal rubella enfeksiyonu, enfekte çocuklarda %70'e kadar beta hücre otoimmünitesi ile ve %40'a kadar diyabet ile ilişkilidir. Bununla birlikte, enteroviral enfeksiyona intrauterin maruziyetin de beta hücre otoimmünitesi ile ilişkili olduğu düşünülür. Otoimmünitesi olan hastalar enteroviral enfeksiyonlara daha açık olabilir, HLA genotiplerinin özellikli olmasından dolayı enfeksiyona karşı daha güçlü humoral yanıtları olabilir veya çeşitli ekzojen antijenlere karşı antikor düzeylerinin artması ile belirginleşen nonspesifik hiperimmün durumda olabilirler. Çeşitli viral enfeksiyonlardan sonra adaklı ilişkili otoantikörler tespit edilmiştir (7). T1DM'li hastalarda plazma insülin konsantrasyonları insülin uygulama ve insülin klirens oranları ile belirlenmiştir. Glukoz homeostazının yanı sıra insülin klirensinde karaciğerin önemli bir rolü vardır. Akut viral hepatiti olan hastaların hepatik glikojen sentezi belirgin olarak bozulmuştur ve glukoneogenezde bozukluk vardır. Bu tür sorunlar bu hastada hipoglisemiye katkıda bulunmuş olabilir (8). Literatürde sınırlı sayıda veri olmasına rağmen, PB19 akut hepatitin yanı sıra DKA'nın tetikleyicilerinden biri olabilir. PB19 proteinleri ve insan proteinlerinin benzerliğinin bu virüsle tetiklenen otoimmün hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Viral enfeksiyonla tetiklenen immünolojik olayların fulminan T1DM'un patofizyolojisinde etyolojik bir neden olduğu düşünülmektedir (9).

PB19 enfeksiyonunun hangi mekanizma ile hepatik hasar oluşturabileceği net değildir. PB19 enfeksiyonunun hepatik belirtileri karaciğer fonksiyon testlerinin anormal olmasından özellikle küçük çocuklarda fulminan hepatik yetmezliğe kadar gidebilen bir spektrumdadır. Sokal ve arkadaşları etyolojisi açıklanamayan fulminan hepatit ile birlikte PB19 enfeksiyonu bildirmişlerdir (10). Başlıca ayırt edici özellikler düşük bilirubin düzeyleri, yüksek ALT ve/veya AST aktivitesi ve ortotopik karaciğer transplantasyonu olmadan normal karaciğer fonksiyon-

larına hızlı dönüŖün gözlendiği olumlu sonuçlardır. Döküntü, artropati ve hematolojik bozuklukların fulminan hepatik yetmezliğe eşlik etmesi gerekmez (11). PB19 enfeksiyonu ile ilişkili akut hepatit nadiren literatürde bildirilmiştir (10). Diaz ve arkadaşları akut hepatiti olan 2 hastadan bahsetmişlerdir (12). Her iki hasta PB19 pozitif. Hillings ve arkadaşları tarafından PB19 ilişkili hepatiti olan iki olgu daha bildirilmiştir (13). Sun ve Zhang da erişkin bir hastada parvovirüse bağlı hepatik disfonksiyon bildirmiştir (14). O'Brayan ve arkadaşları çocukluk çağında parvovirus B19 ve T1DM gelişimi arasında ilişki bulamamışlardır (15). Bu olguda akut hepatit DKA ile komplike olmuştur. Bizim hastamızda IgM pozitifliği ile birlikte primer PB19 enfeksiyonunun biyolojik tanısı gösterilmiştir. Hastamızın klinik seyri literatürdeki bulgularla uyumlu idi. Her ne kadar bizim hastamızda PB19'a bağlı akut fulminan hepatit gelişmişse de, karaciğer fonksiyonları hızla normale dönmüştür. PB19 virüsünün hepatik disfonksiyonun etken ajanı olduğu kavramı tam olarak kabul edilmemiştir. Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonun serolojik olarak ortaya konulması veya periferik kanda veya etkilenen dokuda PB19'un tespit edilmesi nedeniyle semptomların geçici birlikteliğine dayalı olarak birliktelikler öne sürülmüştür (4).

Sonuç olarak, karaciğer fonksiyonlarının PB19 enfeksiyonu ile akut bozulmasının insülin klirensini azalttığı ve hem insülinemi hem de hipoglisemi ile sonuçlandığını düşünmekteyiz. PB19 enfeksiyonu akut hepatite neden olmakla birlikte, parvovirüs enfeksiyonunun hem hepatitin hem de hipoglisemi atakları ile seyreden DKA'nın tetikleyicisi olmadaki rolü tanımlanmamıştır. Bilgimiz dahilinde olgumuz, PB19'a bağlı gelişen DKA ve akut fulminan hepatitle birlikte seyreden ilk olgudur. Biz DKA'da karaciğer enzimlerinin yakın takibini ve karaciğer fonksiyonları bozulduğunda dikkat edilmesini önermekteyiz.

Hasta Onamı: Hasta yakınından sözlü onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Verilerin Toplanması - BSE, NA, MG; Makalenin Yazımında Akademik Katkı - BSE, MEA, NA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(Suppl 1):S47-56. [CrossRef]
2. Izumi K. Diabetic ketoacidosis with cytomegalovirus-associated colitis. *Intern Med* 2009;48:343-6. [CrossRef]
3. Kliegman RM. Parvovirus B19. *Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Chapter 218*,1357-60.
4. Sun L, Zhang JC. Acute fulminant hepatitis with bone marrow failure in an adult due to parvovirus B19 infection. *Hepatology* 2012;55:329-30.
5. Jun HS, Yoon JW. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:8-31. [CrossRef]
6. van der Werf N, Kroese FG, Rozing J, Hillebrands JL. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:169-83. [CrossRef]
7. Agrawal M, Goel SP, Prakash A. Diabetic ketoacidosis following mumps. *Indian Pediatr* 2012;49:920-1. [CrossRef]
8. Gutiérrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Méndez-Sánchez N. Viral hepatitis infection and insulin resistance: a review of the pathophysiological mechanisms. *Salud Publica Mex* 2011;53:46-51. [CrossRef]
9. Nishiumi T, Okamoto K, Inamoto S, et al. Case of fulminant type 1 diabetes mellitus associated with parvovirus B19 infection. *J Diabetes Invest* 2014;5:472-3. [CrossRef]
10. Hatakka A, Klein J, He R, Piper J, Tam E, Walkty A. Acute hepatitis as a manifestation of parvovirus B19 infection. *J Clin Microbiol* 2011;49:3422-4. [CrossRef]
11. Ozçay F, Bikmaz YE, Canan O, Ozbek N. Hepatitis A and parvovirus B19 infections in an infant with fulminant hepatic failure. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:148-50. [CrossRef]
12. Diaz F, Collazos J. Hepatic dysfunction due to parvovirus B19 infection. *J Infect Chemother* 2000;6:63-4. [CrossRef]
13. Hillings JG, Jensen IP, Tom-Petersen L. Parvovirus B19 and acute hepatitis in adults. *Lancet* 1998;351:955-6. [CrossRef]
14. Sun L, Zhang JC. Acute fulminant hepatitis with bone marrow failure in an adult due to parvovirus B19 infection. *Hepatology* 2012;55:329-30. [CrossRef]
15. O'Brayan TA, Beck MJ, Demers LM, Naides SJ. Human parvovirus B19 infection in children with new onset Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005;22:1778-9. [CrossRef]