

گزارش یک مورد هپاتیت برق آسا ناشی از هپاتیت A در کودکی با کمبود G6PD

دکتر اشرف توانائی ثانی* - دکتر امیر رضا خلیقی**

*استادیار گروه بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**متخصص بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۲/۷

تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۵

چکیده

مقدمه: هپاتیت برق آسا (Fulminant) تکرز گسترده کبدی است که در ۱-۲٪ بیماران دچار هپاتیت حاد علامت‌دار بروز می‌کند و شایع‌ترین شکل آن به دنبال بیماری‌های ویروسی و از همه بیشتر در همزمانی هپاتیت‌های B و D و به میزان کمتر در سیر هپاتیت C دیده می‌شود. دنبال هپاتیت E در زنان باردار تا ۲۰٪ موارد ایجاد می‌شود. همچنین به دنبال علل دارویی، بیماری‌های متابولسمی نظیر ویلسون و متعاقب پیوند کبد نیز دیده شده است. هپاتیت A علتی نادر محسوب می‌شود (۱۴٪ براساس آمار ایالات متحده آمریکا)، زیرا از بیماری‌های ویروسی شایع خوش خیم در زیر ۲۰ سالگی است که به‌طور طبیعی خود محدود شوندند. ولی هپاتیت A در صورت وجود بیماری زمینه‌ای نظیر کمبود G6PD (شایع در افراد ساکن نواحی مدیترانه که سیر شدیدی نیز دارد) می‌تواند مشکل‌ساز شده، به سمت برق آسا پیش رود.

گزارش مورد: در این گزارش، پرسش سه ساله مبتلا به هپاتیت برق آسا معرفی شده که علاوه بر سرولوژی مثبت برای HAV از همزمانی کمبود G6PD به‌عنوان عامل مساعدکننده روند برق آسا شدن نیز برخوردار بوده است. این گزارش بر ضرورت ارزیابی و جستجو برای بیماری‌های زمینه‌ای همراه (نظیر کمبود G6PD) در هر بیمار دچار هپاتیت A تاکید می‌کند که روند غیرمعمول بیماری را در پیش می‌گیرد.

کلید واژه‌ها: کمبود آنزیم گلوکز فسفات و هیدروژناز / هپاتیت A / نارسایی حاد کبد

مقدمه

می‌شود. هرچند ممکنست علائم پیش درآمد آن به صورت تغییر شخصیت، رفتار ناهنجار یا الگوهای غیرطبیعی خواب بروز کند که به موازات نارسایی تشدید شده کبد (افزایش شدید آنزیم‌های کبدی (سپس افت ناگهانی در آنها، زردی، اختلال انعقاد، آسیت و...) ظاهر می‌شوند (۳، ۶ و ۸).

قابل اعتمادترین شاخص پیش‌آگهی‌دهنده هپاتیت برق آسا، میزان طولانی شدن PT است. زردی پیش‌رونده و کاهش اندازه کبد از سایر نمادهای پیش‌آگهی بد در این بیماری هستند (۳ و ۶).

به طور کلی پیش‌آگهی بیماری خوب نیست و درمان‌ها فقط جنبه نگهدارنده دارند. البته با حذف اتیولوژی در صورت امکان یا گذراندن دوره اولیه بیماری می‌توان به

هپاتیت برق آسا یا نارسایی حاد کبدی تکرز گسترده کبدی است که در ۱-۲٪ بیماران دچار هپاتیت حاد علامت‌دار دیده می‌شود و شایع‌ترین فرم آن در عفونت همزمان با HBV و HDV و به میزان کمتر در سیر هپاتیت C دیده می‌شود (۳ و ۵). ممکن است هپاتیت E در زمان حاملگی تا ۲۰٪ موارد سمت برق آسا پیش برود. هپاتیت A نیز علتی نادر برای آن است. به طوری که در آمریکا در ۱۴٪ موارد هپاتیت A، پیشروی به سوی برق آسا گزارش شده است (۱ و ۶). همچنین هپاتیت برق آسا بدنبال مصرف برخی از داروها، در سیر بیماری ویلسون و سایر اختلال‌های متابولسمی و پس از پیوند کبد هم دیده شده است (۳ و ۸).

هپاتیت برق آسا با ظهور آنسفالوپاتی کبدی مشخص

بهبتر شدن نهاد و در نهایت پس از ۱۴ روز، بیمار با حال عمومی خوب و تنها قدری ایکتر باقیمانده با اصلاح کامل PT و بازگشت آمینوترانسفرازها و LDH و HCT به حد طبیعی، مرخص شد. در پی گیری، پس از گذشت حدود ۶ هفته از زمان حمله بیماری، کمبود کامل G6PD (با وجودی که کودک هیچ سابقه‌ای از حساسیت به داروها یا مواد خوراکی نظیر باقلا نداشت) در آزمایش تشخیص داده شد و تاکنون نیز با پرهیز از محرک‌های محیطی شواهدی از عود یا بروز مجدد بیماری بوجود نیامد.

بحث و نتیجه‌گیری

یکی از علل هپاتیت برق‌آسا عفونت HAV است که عامل بیماری است که پیشتر هپاتیت عفونی یا هپاتیت با دوره کمون کوتاه نامیده می‌شد (۵). این ویروس RNA از خانواده پیکورنا ویروس‌هاست که امروزه در گونه‌ای مجزا از خانواده ویروس‌ها به نام هپاتوویروس‌ها جای می‌گیرد (۱ و ۵).

دوره نهفتگی آن پس از بلع ویروس ۶-۲ هفته و به‌طور متوسط ۴ هفته است و حمله بیماری بعد از یک دوره غیراختصاصی شبیه سندرم آنفولانزا به صورت تب، ضعف، سردرد، بی‌اشتهایی، استفراغ، تیرگی ادرار، یرقان و گراییدن رنگ بیمار به زردی بخصوص بعد از قطع تب ظاهر می‌شود (۵). این بیماری حتی در عفونت حاد و شدید خود محدودشونده بوده و حالت ناقل در آن دیده نشده است (۱)، مزمن نمی‌شود و از راه انتقال خون بندرت منتقل می‌شود همچنین سیر به سمت سیروز یا H.C.C (Hepatocellular carcinoma) هم ندارد. بهترین روش تشخیص آن اندازه‌گیری عیار پادتن (IgM Anti HAV) در مرحله حاد بیماری است. پس از طی دوره حاد حفظ پادتن‌های ضدویروس (IgG Anti HAV) می‌تواند دال بر ایمنی یا عفونت قبلی باشد (۳).

بقای بیمار امیدوار بود (۳). گزارش بیمار: پسری ۶ ساله با شکایت اصلی زردی، بی‌حالی و ضعف از ۵ روز پیش از آن به درمانگاه اورژانس بیماری‌های عفونی ارجاع شده بود. بیمار در این مدت به تدریج رنگ پریده، بی‌حال و بسرعت ایکتریک شده و تقریباً در زمان ویزیت برنگ زرد مایل به سبز درآمده بود. سابقه جراحی قلب برای ترمیم VSD (نقص سپتوم بطنی) در یکسالگی داشته که بدون بروز مشکل بوده و سابقه مصرف دارو نیز نداشته است. در سوابق خانوادگی سابقه احتمالی حساسیت به باقلا (فاویسم) در خانواده مادر وجود داشت ولی خود بیمار از چنین پیشینه‌ای برخوردار نبوده است.

در معاینه، بیمار کاملاً بی‌حال، بسیار ایکتریک، کم‌خون و در اغماء بود. علائم موضعی عصبی، بزرگ شدن کبد و طحال یا بروز بثورات پوستی و علائم تحریک مننژ وجود نداشت. در سایر دستگاه‌های بدن نیز مشکلی جلب توجه نمی‌کرد.

در بررسی‌های آزمایشگاهی نکته‌های ارزشمند شامل بالا بودن بسیار شدید بیلی‌روبین (Total Bilirubin: 77.1mg/dl با Direct Bilirubin: 36mg/dl) همراه با Alt >3500، LDH: 3290، Hct <15% و PT >60sec (اختلال کامل PT) بود که البته Hbs Ag و Anti HCV منفی و مس سرم و ادرار نیز (بررسی بیماری ویلسون) طبیعی گزارش شده بودند. در بررسی‌های سرولوژی بعدی IgM Anti HAV مثبت و سایر آزمون‌ها نظیر Anti SM و Anti LKM Ab و ... منفی گزارش شدند. اندازه‌گیری میزان G6PD در گلبول‌های قرمز خون به علت قراردادن در مرحله حاد لیز (که به طور سرشتی در حضور RBC‌های جوان طبیعی خواهد بود) انجام نشد. خوشبختانه با تمهیدهای درمانی و حمایتی به رغم اغمای بیمار به مدت بیش از ۲۴ ساعت و آنسفالوپاتی کبدی، حال عمومی با گذر از فاز حاد بتدریج رو به

آنمی همولیتیک غیر اسفروسیتی (حتی در غیاب استرس اکسیداتیو مشخص) منجر شود. گونه سوم نسبتاً شایع که شدت کمتری دارد در چین جنوبی دیده شده است. ژن G6PD بر کروموزوم X جای گرفته لذا کمبود آن از طرح توارثی وابسته به جنس پیروی می کند. به طور طبیعی فعالیت G6PD در حدود ۵۰٪ در طی عمر ۱۲۰ روزه RBC کاهش می یابد که این کاهش به طور نسبی در افراد A- و به صورت بارز در تیپ مدیترانه ای بیماری تسریع می شود. مشکل بالینی از هنگامی آغاز می شود که فرد مبتلا در معرض انواعی از تنش های محیطی قرار گیرد. بیش از سایر علل، رویدادهای همولیتیک با عفونت های باکتریایی و ویروسی تنظیم می شوند. به علاوه داروها و سم هایی که خطر استرس اکسیداتیو بر RBC دارند (بیشتر سولفونامیدها، داروهای آنتی مالاریا و نیترو فورانتوین) نیز می توانند باعث همولیز شوند. بیماری دچار همولیز به این دلایل، هیپر بیلی روبینمی (عمدتاً از نوع غیر کونژوگه)، هموگلوبینوری، آنمی، ایکتر و سایر تظاهرات همولیز را بروز خواهد داد (۳). پس در هر فرد آفریقایی یا ساکن نواحی مدیترانه که یک حمله حاد همولیز را تجربه کرده باشد، باید کمبود G6PD در نظر قرار گیرد. تشخیص آن با سنجش میزان آنزیم در مرحله غیر همولیتیک (و نه در طی حمله حاد) است. در مرحله حاد همولیز، درمان حمایتی است و پیشگیری با اجتناب از استرس های یاد شده بهترین راه مقابله است (۳، ۶ و ۸).

۸ و ۵). برای هپاتیت حاد درمان اختصاصی وجود ندارد و اقدام حمایتی شامل تغذیه کافی و مناسب نیز استراحت است (۵). پیش آگهی آن در بیش از ۹۸٪ بیماران عالی ست و تنها در ۲-۱۴٪ به سمت برق آسا و نکروز کبدی کشنده پیش می رود (۶-۴). این حالت با سیر سریع بیماری و هیپر بیلی روبینمی قابل توجه مشخص می شود و معمولاً در این موارد یک بیماری زمینه ای (مانند بیماری مزمن کبدی با عامل HBV یا HCV یا سایر اختلال ها مانند کمبود G6PD) وجود دارد (۲، ۷ و ۹).

برای پیشگیری، از ایمن سازی غیر فعال با ایمون سرم گلوبولین (ISG) استفاده می شود. ایمن سازی فعال با واکسن زنده ضعیف شده خوراکی خیلی مؤثر نیست. حال آن که واکسن نوع کشته شده فرمالینه HAV، اثر محافظتی ۱۰۰٪ دارد و در افراد در معرض خطر می توان استفاده کرد (۵).

از سوی دیگر از دیرباز کمبود G6PD شایع ترین اختلال مادرزادی شنت هگزوزمونوفسفات بوده است که بیش از ۲۰۰ میلیون نفر را در سراسر دنیا مبتلا کرده است (۳ و ۶). بیش از ۴۰۰ گونه از این اختلال شرح داده شده، در حالی که تنها فرم طبیعی G6PD به عنوان نوع B شناخته می شود. از واریانتهای بالینی این اختلال، شایع ترین آنها که تیپ A- نامیده می شود در ۱۱٪ افراد مذکر آمریکایی-آفریقایی وجود دارد. واریانت نسبتاً شایع بعدی در نواحی مدیترانه ای دیده می شود که بسیار شدیدتر از تیپ A- است و امکان دارد که به

منابع

1. Bell BP, Shapiro CN, Margolis HS. Hepatitis A Virus. In: Feigin, Cherry, Demmler, et al. Text book of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia; WB Saunders, 2004; 2069-86.
2. Berry E, Melmed RN. Infectious Hepatitis and Glucose - 6 - phosphate Dehydrogenase Deficiency. Isr J Med Sci 1977; 13(6): 600-603.
3. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Viral Hepatitis. In: Kasper, Braunwald, Fauci, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York; Mc Graw Hills, 2005: 1822-36.
4. Feinstone SM. A Cluster of Fulminant Hepatitis A in Three Previously Healthy Siblings. Journal of Clinical Gastroenterology 2001; 32(5): 453-454.

5. Garry MP, Chopra S : Hepatitis A Virus. In: Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed . New york; Elsevier, 2005; 1429-38.

6. Golan DE. Hemolytic anemias, G6PD Deficiency. In: Drazen, Gill, Griggs, et al. Cecil Text book of Medicine. 22th ed. Philadelphia; WB Saunders, 2004: 1027: 29.

7. Huo TI, Wu JC, Chiu CF, et al. Severe Hyperbilirubinemia due to Acute Hepatitis A Superimposed on a Chronic Hepatitis B Carrier

with Glucose- 6- Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Am J Gastroenterol 1996; 91(1): 158-159.

8. Snyder JD, Pickering LK. Viral Hepatitis. In: Behrman, Kleigman, Jenson. Nelson Text book of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia; WB Saunders, 2004; 1324-27.

9. Stein M, Tomer Y, Shoenfeld Y. Extreme Bilirubinemia in Hepatitis A Associated with G6PD - Deficiency. Harefuah 1990; 119(5-6): 126-128.

A Case Report of Fulminant Hepatitis Due to Hepatitis A in a Child with G6PD Deficiency

Tavanai Sani A.(MD), Khalighi A.R.(MD)

Abstract

Introduction: Fulminant hepatitis is a massive necrosis of liver that occurs in 1-2% of symptomatic acute hepatitis. Its most common etiology is co- infection of HBV & HDV and less commonly seen after HCV infection. In pregnancy, HEV can lead to Fulminant hepatitis in up to 20% of cases and it is also described following medications, metabolic diseases like Wilson, and Post liver transplantation.

One of its rare etiologies is Hepatitis A (0.14% in U.S.A) because this infection is a common benign and self limited viral disease in ages under 20. Although, if the patient suffers from underlying disease such as G6PD deficiency (that is common among Mediteranian region and has a complex duration), HAV infection can be complicated and tends to Fulminant hepatitis.

Case report: In this case report, one 6 years old male child with Fulminant hepatitis has introduced who had a positive serology for HAV and at the same time a G6PD deficiency as the predisposing factor. This report suggested to search for underlying diseases (like G6PD deficiency) in all patients who have an unusual form of Hepatitis A.

Key words: Glucose Phosphate Dehydrogenize Deficiency/ Hepatitis A/ Liver Failure, Acute