
Sladana Pavić¹, Ljubisav Maričić², Mira Vujović³, Ivan Janković⁴,
Aleksandra Pavić⁵

FULMINANTNI HEPATITIS B – PRIKAZ SLUČAJA

Sažetak

Uvod: Fulminantni hepatitis je teško akutno oboljenje jetre. Nastaje usled masovne nekroze hepatocita. Bolest tokom nekoliko dana progredira do letalnog ishoda. Uzročnici ovog oboljenja su najčešće toksične materije, autoimuni i virusni hepatitis.

Cilj istraživanja je bio da prikazemo letalni slučaj fulminantnog hepatitisa uzrokovanog B virusom hepatitisa kod pacijentkinje sa lečenim karcinomom mokraćne bešike.

Prikaz slučaja

Pacijentkinja uzrasta 63 godine primljena je na lečenje zbog osećanja malaksalosti, mučnine i smanjene diureze. Dve godine ranije je imala operaciju uklanjanja mokraćne bešike zahvaćene malignim procesom. Pri prijemu je bila subikterična, urednog auskultatornog nalaza na srcu i plućima. Abdomen je bio palpatorno bolno osetljiv ispod desnog rebarnog luka, bez organomegalije. Ureterostoma je bila funkcionalna. Dijagnoza akutne HBV infekcije postavljena je na osnovu dokaza HBsAg, HBeAg, antiHBc IgM titra antitela. Laboratorijski nalazi su ukazali na povećanje vrednosti transaminaza, uree i kreatinina, ukupnog i konjugovanog bilirubina, snižene vrednosti albumina i poremećaj koagulacije. Lečena je hepatoprotektivnom terapijom, antibioticima i antivirusnom terapijom. Primenjena je i hemodijaliza. Od trećeg dana lečenja dolazi do pogoršanja opšteg stanja i pojave encefalopatije, koja je progredirala narednih dana. Bolest se pogoršala gastrointestinalnim krvarenjem i kardiološkim poremećajima i devetog dana završila smrtnim ishodom.

¹ Sladana Pavić, Odeljenje za infektivne i tropske bolesti Opšte bolnice Užice, Užice, Srbija, sladjanapj@gmail.com

² Odeljenje urologije Opšte bolnice Užice, Užice, Srbija

³ Odeljenje nefrologije Opšte bolnice Užice, Užice, Srbija

⁴ Odsek za radiologiju Opšte bolnice Užice, Užice, Srbija

⁵ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Zaključak: Fulminantno oštećenje jetre uzrokovano B virusom hepatitisa predstavlja teško oboljenje koje može komplikovati pojava akutne bubrežne insuficijencije. Prognoza bolesti je često nepovoljna, pa optimalno lečenje zahteva transplantaciju jetre.

Ključne reči: fulminantni hepatitis, hepatitis B virus, akutna bubrežna insuficijencija, letalni ishod

Abstract

Introduction: Fulminant hepatitis is a severe acute liver disease. It occurs due to massive necrosis of hepatocytes. The disease progresses to lethal outcome within a few days. The most common causes of this disease are toxic substances, autoimmune and viral hepatitis.

The aim of the study was to present a lethal case of fulminant hepatitis caused by hepatitis B virus in a patient with treated bladder cancer.

Case Outline: A 63-year-old patient was admitted for treatment due to weakness, nausea and decreased diuresis. She had surgery to remove her bladder, which was affected by a malignant process, two years earlier. On admission, she had a subicteric, orderly auscultatory finding. The abdomen was palpably painful below the right costal arch, without organomegaly. The ureterostomy was functional. The diagnosis of acute HBV infection was made by evidence of HBsAg, HBeAg and antiHBe IgM antibody titer. Laboratory findings indicated an increase in transaminases, urea, creatinine, total and conjugated bilirubin, decreased albumin values and coagulation disorders. The patient was treated with hepatoprotective therapy, antibiotics and antiviral therapy. Hemodialysis was performed as needed. Encephalopathy developed on the third day with further progression. The disease progressed with gastrointestinal bleeding and cardiac disorders and ended in death on the ninth day.

Conclusion: Fulminant liver damage caused by hepatitis B virus is a severe disease that can be complicated by acute renal failure. The prognosis of the disease is often unfavorable, so optimal treatment requires a liver transplant.

Key words: fulminant hepatitis, hepatitis B virus, acute renal failure, lethal outcome

Uvod

Akutno oštećenje jetre može imati fulminantni klinički tok i u periodu od nekoliko dana dovesti do smrtnog ishoda pacijenta. Oboljenje nije često, pa ne postoje ni velike kliničke studije, niti relevantna statistika o ovom oboljenju. Najšire prihvaćena definicija podrazumeva poremećaj koagulacije i bilo kog stepena encefalopatije kod

pacijenta bez prethodnog oboljenja jetre i trajanjem bolesti kraćem od 26 sedmica. Ova vremenska odrednica trajanja bolesti primenjuje se na obolele od Vilsonove bolesti, autoimunog hepatitisa ili vertikalno stečenog virusnog hepatitisa B (1). Uzroci nastanka akutnog oštećenja jetre najčešće su toksično oštećenje uzrokovano paracetamolom, virusni i autoimuni hepatitis. Uzročnici mogu biti i druge toksične materije, biljni i nutritivni suplementi (2). Dok su u zemljama zapadne Evrope najčešći uzročnici lekovi, u zemljama u razvoju su virusi hepatitisa A, B, C i E, ali i citomegalo virus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), herpes virusi (HV) i varicela zoster virus (VZV) (3).

Među virusnim fulminantnim hepatitisima najčešći je hepatitis uzrokovan hepatitis B virusom (HBV) (4). Postoje dve kliničke forme – akutni hepatitis B i reaktivacija hroničnog hepatitisa B. Postavljanje dijagnoze fulminantnog hepatitisa kod hroničnog hepatitisa B otežava moguće postojanje prethodne ciroze uzrokovane hroničnim oboljenjem (5). Razlikovanje ovih formi utiče na razumevanje kliničkog toka, terapiju i prognozu (6).

Cilj rada bio je da prikazemo težak klinički slučaj fulminantnog hepatitisa B sa smrtnih ishodom kod pacijentkinje koja je prethodno lečena zbog malignog oboljenja mokraćne bešike, a kod koje je tokom akutnog oboljenja jetre nastala i akutna bubrežna insuficijencija.

Prikaz slučaja

Ženska osoba, u starosnoj dobi od 63 godine, primljena je na lečenje zbog žute prebojenosti kože i sklera i smanjene diureze. Tegobe su počele nekoliko dana ranije, u smislu mučnine i malaksalosti. Par dana pre prijema primetila je zamućenje mokraćne i svetliju boju stolice.

Dve godine ranije pacijentkinji je dijagnostikovao karcinom mokraćne bešike, učinjena radikalna cistektomija sa ureterokutanom stomom. Nekoliko godina unazad redovno je uzimala prepisani antihipertenzivni lek. Nije pušila cigarete, niti konzumirala alkohol. Socioepidemiološki podaci nisu bili od značaja.

Pri prijemu, pacijentkinja je bila svesna, orijentisana, afebrilna, subikteričnih sklera i kože, kardijalno kompenzovana, normotenzivna, bez vidljivih promena na koži. Auskultatorni nalaz na srcu i plućima je bio uredan, puls 75/min, krvni pritisak 135/85 mmHg. Abdomen je bio iznad ravnog grudnog koša, mek, palpatorno bolno osetljiv ispod desnog rebarnog luka. Jetra i slezina palpatorno nisu bile uvećane. Ureterostoma je bila funkcionalna.

Dijagnoza akutne HBV infekcije postavljena je na osnovu dokaza HBsAg, HBeAg i antiHBe IgM titra antitela. Činjenica je da je naša pacijentkinja imala dosta medicinskih intervencija, primala krvne preparate, bila podvrgnuta invazivnim dijagnostičkim i terapijskim tretmanima koji predstavljaju rizik za mogući prenos HBV. Sve procedure su sprovedene u zdravstvenim ustanovama u kojima se primenjuju

precizni protokoli za prevenciju bolničkih infekcija. Dodatni podatak koji ukazuje da se ne radi o reaktivaciji hronične HBV infekcije jesu prethodno rađene, tri puta tokom 12 meseci, analize HBsAg koji nijednom nije detektovan u serumu pacijentkinje.

Diferencijalno dijagnostički isključeni su virusi hepatitisa A, C i E (antiHAV IgM, antiHEV IgM, antiHCV), HIV virus (antiHIV At, HIV Ag), EBV, CMV (anti EBV IgM, antiCMV IgM), autoimuni hepatitis (ASMA, ANA, antiLKM1), Vilsonova bolest (vrednost bakra u serumu i urinu).

U tabeli 1. prikazani su laboratorijski nalazi naše pacijentkinje.

Tabela 1. Laboratorijski parametri pacijentkinje sa fulminantnim hepatitisom B

Laboratorijska analiza (normalna vrednost)	Pri prijemu	8. dana bolesti
WBC (3.4–9.7x10 ⁹ /L)	11.6	5.3
RBC (3.8–5.7x10 ¹² /L)	3.0	4.2
Hb (11.9–17.8 g/dL)	8.7	9.8
PLT (150–450x10 ⁹ /L)	179	181
Glikemija (4.1–5.9 mmol/L)	5.5	6.5
Urea (3.2–8.2 mmol/L)	52.3	36
Kreatinin (44.2–97.2 umol/L)	795.9	581
Na ⁺ (137–145 mmol/L)	122	129
K ⁺ (4.1–5.6 mmol/L)	4.2	3.8
Albumini (35–52 g/L)	30	22
Bilirubin ukupni (5.1–17.0 mmol/L)	144.5	286
direktni (1.0–5.0 μmol/L)	77	112
AST (< 34 U/L)	821	1223
ALT (10–49 U/L)	1070	2583
GGT (< 40 U/L)	90	215
C reaktivni protein (< 10 mg/L)	44	14
aPTT (21–35 s)	31	44
PT (10–12 s)	12.8	18

Laboratorijski nalazi su ukazali na povećanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) i alanin-aminotransferaze (ALT), ukupnog i konjugovanog bilirubina, snižene vrednosti albumina i poremećaj koagulacije.

U urinokulturi je izolovan *Enterococcus sp.* osetljiv na cefalosporinski antibiotik (ceftriaxone) kojim je lečena. Doza antibiotika je redukovana i prilagođena bubrežnoj funkciji.

Ultrazvučnim pregledom je postavljena sumnja na akutnu akalkuloznu upalu žučne kesice, što nije potvrđeno daljom dijagnostikom. Kompjuterizovanom tomografijom abdomena dijagnostikovano je lako redukovano parenhim desnog bubrega i slobodna tečnost u abdomenu. Opis ostalih organa trbušne duplje, kao i distalnih delova grudnog koša, bio je u fiziološkim granicama.

Radiografski snimak pluća nije ukazao na patološke promene.

Pacijentkinji je odmah po prijemu plasiran femoralni dijalizni kateter i sprovedena procedura hemodijalize, po predlogu i planu nefrologa. Odmah po prijemu započeta je hepatoprotektivna, kao i ostala opšta, simptomatska i već pomenuta antibiotska terapija, a od petog dana i antivirusna terapija.

Trećeg dana lečenja pacijentkinja postaje somnolentna, pojavljuje se flapping tremor, uz negativne meningealne znakove. Kompjuterizovanom tomografijom endokranijuma nisu viđene patološke promene. Četvrtog dana lečenja nastaje encefalopatija III stepena, uz dalju progresiju do IV stepena, koji je dijagnostikovao šestog dana lečenja. Od petog dana nastaje tahikardija, a devetog dana bolesti dolazi do gastrointestinalnog krvarenja, a zatim i srčanog zastoja. Nije bilo pozitivnog odgovora na primenjene mere i bolest se istog dana završila letalnim ishodom.

Diskusija

Virus hepatitisa B jedan je od najvažnijih uzroka nastanka akutnog oštećenja jetre u zemljama istočne Evrope. Ovakav tok bolesti može nastati nakon akutne infekcije ovim virusom, ili kod hroničnih nosilaca virusa kod kojih nastane reaktivacija. Ponovnu aktivaciju virusa obično indukuje neka imunosupresija organizma domaćina (7). Do takve imunosupresije može dovesti primena imunomodulatora (8). Odrasla imunokompetentna osoba sa akutnim B virusnim hepatitisom obično se oporavi spontano, dok manje od 4% takvih slučajeva razvije akutno oštećenje jetre (9).

Fulminantno oštećenje jetre uzrokovano HBV-om karakteriše klinička slika encefalopatije, ikterusa i poremećaja koagulacionog statusa. U serumu se detektuju antigeni virusa i antitela kao posledica imunološkog odgovora organizma (10). Intenzivan imunološki odgovor može dovesti do brzog uklanjanja virusa i nastanka akutnog oštećenja jetre. U ranoj fazi imunološkog odgovora na prisustvo virusa urođeni imunološki odgovor hepatocita otkriva prisustvo virusa i inhibira njegovu replikaciju (11). U kasnijoj fazi nastaju citotoksični imuni mehanizmi koji indukuju agresivnu eliminaciju virusa uz posledično ozbiljno oštećenje jetre. Rezultat ovakvog imunog odgovora je visok titar antiHBc IgM antitela, što su u svom istraživanju uočili Oketani i saradnici (12). U serumu naše pacijentkinje takođe je bio prisutan visok titar pomenutih antitela.

Američka studija je pokazala veću učestalost akutnog oštećenja jetre kod infekcije uzrokovane podtipom D hepatitis B virusa (13). Naš slučaj ne podržava navedeni zaključak, s obzirom na to da nismo imali mogućnost da odredimo podtip virusa.

Dodatno objašnjenje za fulminantni tok HBV infekcije jeste u promeni nivoa endotelnog azotoksida, što dovodi do izmene vazodilatacije, povećanja slobodnih radikala i njihovo toksično dejstvo na endotel krvnih sudova. Pored toga, dolazi do masovne aktivacije vodećih kaspaza. Ove cistenske proteaze imaju esencijalne uloge u apoptozi, nekrozi, u inflamaciji. Posledično nastaje masivna apoptoza ćelija (14).

Laboratorijski parametri naše pacijentkinje ukazuju na nekrozu hepatocita (aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza) i poremećaj jetrenih funkcija – sintetske (albumini), holestatske (bilirubin, gama-glutamil transpeptidaza) i koagulacione (PT, APTT). C-reaktivni protein je u početku bio povišen, a sa progresijom bolesti je došlo do njegovog smanjenja, u skladu sa smanjenom sintetskom funkcijom jetre (15).

Klasifikacija pojave žutice u odnosu na nastanak encefalopatije podrazumeva hiperakutni (kraće od 7 dana), akutni (7–28 dana) ili subakutni (4–26 sedmica) tok (16).

Naša pacijentkinja je imala hiperakutni klinički tok bolesti. Vreme između pojave ikterusa i nastanka encefalopatije, prema klasifikacijama zasnovanim na tim faktorima, čini naš slučaj insuficijencijom jetre fulminantnog toka (17).

Transplantacija jetre je u velikoj većini slučajeva opisana kao jedini uspešan terapijski postupak (18). U našem slučaju nije bilo mogućnosti za hitnu transplantaciju jetre. Yu i saradnici u svom istraživanju iznose zaključak o uspešnoj primeni lamivudina kod pacijenata sa akutnim oštećenjem jetre uzrokovanim HBV-om (19). Detektovali su značajno smanjenje virusnih kopija nakon primene lamivudina i označili ga kao značajan prediktivni faktor preživljavanja ovih pacijenata. Mi smo terapiju lamivudinom započeli petog dana bolesti, kada nam je lek postao dostupan. S obzirom na to da lek nije uključen ranije, ne možemo izvesti zaključak o uspešnosti lamivudina u lečenju pacijenta, ali ni o mogućoj rezistenciji HBV-a na lamivudin. Ranije smernice za lečenje ovih bolesnika uključivale su lamivudin, tenofovir, entecavir, dok je kasnije lamivudin izostavljen iz preporuka, a najveći značaj je dat entecaviru (20, 21, 22). Zhao i saradnici iznose zaključak da je transplantacija jetre definitivni terapijski izbor, dok nukleozidni analozi mogu poboljšati preživljavanje kod nekih bolesnika (23). Preporuka o primeni humanog B imunoglobulina vremenom je, takođe, promenjena i suspendovana (24, 25). Postoje i studije koje navode uspešnost terapijske izmene plazme u preživljavanju ovih pacijenata (26).

Naša bolesnica je, pored fulminantnog oštećenja jetre, imala i akutnu bubrežnu insuficijenciju (ABI). Hadem i saradnici su analizirali pacijente sa ovim poremećajima i uočili da je većina bolesnika sa AFL razvila i ABI. Tražeći objašnjenje, zaključuju da stepen disfunkcije jetre ne utiče na pojavu ABI. Korelacija AST i stadijuma ABI ukazuje na hemodinamski kompromis kao rezultat smanjenja venskog protoka, što može uzrokovati disfunkciju bubrega (27). Pokazano je da je kod akutnog oštećenja jetre povišen nivo angiopoetina 2, koji izaziva multiorganska oštećenja, ali nije do kraja razjašnjeno u kojoj meri ovaj enzim dovodi do oštećenja bubrega (28).

Dijagnostički postupci koje smo primenili kod pacijentkinje nisu ukazali na postojanje metastatskih promena kao posledice ranije maligne bolesti mokraćne bešike. Može se pretpostaviti da je radikalna cistektomija doprinela slabljenju odbrambenog sistema njenog organizma. Nije bilo podataka da je pre i nakon ovog hirurškog zahvata pažnja posvećena imunohranjivim sastojcima koji se ovim pacijentima preporučuju (29).

Zaključak

Akutno oštećenje jetre uzrokovano B virusom hepatitisa predstavlja teško oboljenje koje zahteva lečenje u jedinici intenzivne nege i što ranije prebacivanje pacijenta u transplantacioni centar. Akutna bubrežna insuficijencija, kao moguća komplikacija, značajno otežava kliničku sliku i prognozu i u nekim slučajevima je neophodno obezbediti hemodijalizu.