

# Presenting with Isolated Hepatitis Caused by Congenital Rubella Infection Due to Maternal Rubella Vaccination

*İzole Hepatit ile Başvuran Maternal Kızamıkçık Aşısının Neden Olduğu Doğumsal Kızamıkçık İnfeksiyonu*

Hüseyin Anıl Korkmaz<sup>1</sup>, Nur Arslan<sup>2</sup>, Adem Aydın<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Gastroenteroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## Abstract

Congenital rubella syndrome is a transplacental infection that may cause serious devastating damage in the fetus, including intrauterine growth retardation, cataracts, patent ductus arteriosus, hearing loss, microcephaly, thrombocytopenia, and hepatitis. Rubella vaccine is administered for preventing congenital rubella syndrome. It is suggested that patients must be screened for pregnancy before vaccination and should be informed regarding contraception for 3 months after vaccination. Herein, we presented a 1-month-old boy to whom rubella vaccine was administered. After performing multiple diagnostic studies to exclude other liver disorders, the patient, who had high liver enzymes, was diagnosed with congenital rubella infection by his mother's history and positive anti-rubella IgM. His liver enzymes returned to normal at 2 months of age of the follow-up period. Negative anti-rubella IgM was revealed at 6 months of age. As a result, when rubella vaccine is administered in pregnancy, high liver enzymes might occur without other congenital rubella syndrome signs in newborns. Infants who are borne by pregnant women with rubella vaccination should be monitored.

(*J Pediatr Inf 2015; 9: 38-41*)

**Keywords:** Rubella vaccine, congenital rubella infection, hepatitis

## Özet

Doğumsal kızamıkçık enfeksiyonu intrauterin gelişme geriliği, katarakt, patent duktus arteriozus, işitme kaybı, mikrosefali, trombositopeni, hepatit ve ciddi fetal hasara neden olabilen bir transplasental enfeksiyondür. Konjenital rubella sendromunun önlenmesi için kızamıkçık aşılması uygulanmaktadır. Aşının uygulanmasından sonra 3 ay hamile kalınmaması veya ilk trimesterde aşı uygulanmaması önerilmektedir. Bu yazıda annesine ilk trimesterde kızamıkçık aşısı uygulanan bir aylık erkek bebek sunuldu. Biyokimyasal incelemelerinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanan olgunun karaciğer hastalığı yapabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra öykü ve kızamıkçık immünglobulin M (IgM) pozitif, kızamıkçık IgG'nin yüksek saptanması ile tanı konuldu. Bebeğin izleminde ikinci ayda karaciğer enzimleri normale döndü. Altıncı ayda rubella IgM negatifleşti. Sonuç olarak, hamilelikte kızamıkçık aşısı uygulandığında yenidoğanda, konjenital kızamıkçık sendromunun başka bulgusu olmadan, karaciğer enzim yüksekliği ortaya çıkabileceği düşünüldü. Aşılınmış anneden doğan bebekler bu açıdan da takip edilmelidir.

(*J Pediatr Inf 2015; 9: 38-41*)

**Anahtar kelimeler:** Kızamıkçık aşısı, doğumsal kızamıkçık enfeksiyonu, hepatit

## Giriş

Kızamıkçık çocuklarda ve erişkinlerde hafif seyirli bir klinik tabloya yol açarken, gebelerde geçirildiği zaman fetusun tüm organ ve sistemlerini etkileyebilir. Gebeliğin ilk 3-4 ayında geçirildi-

ğinde virus fetusa %80-90 civarında geçer ve spontan abortus, ölü doğum veya konjenital rubella sendromu ile sonuçlanır (1, 2). Konjenital rubella sendromu intrauterin gelişme geriliği, göz problemleri (katarakt, mikroftalmi), işitme kaybı, konjenital kalp hastalığı (patent duktus arteriosus, pulmoner stenoz), zeka geriliği, santral sinir

Received/Geliş Tarihi:

09.10.2013

Accepted/Kabul Tarihi:

17.12.2013

Available Online Date /

Çevrimiçi Yayın Tarihi:

08.05.2014

Correspondence

Address

Yazışma Adresi:

Hüseyin Anıl Korkmaz,

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Pediatri

Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye

Phone: +90 232 411 36 08

E-mail:

drkorkmazanil@hotmail.com

©Copyright 2015 by Pediatric

Infectious Diseases Society -

Available online at

www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2015

Çocuk Enfeksiyon

Hastalıkları Derneği -

Makale metnine

www.cocukenfeksiyon.org

web sayfasından ulaşılabilir.

DOI:10.5152/ced.2013.1605



**Tablo 1.** Olguda saptanan karaciğer fonksiyon testlerinin ve serolojik değerlerin izlemi

Yaş	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	Total bilirubin (mg/dL)	Direkt bilirubin (mg/dL)	Rubella IgM	Rubella IgG (IU/mL)
Normal	6-50	5-55	12-123	0,1-1	0-0,4		0-1
1. ay	79	86	177	3,2	0,8	+	344
6. ay	32	40	84	0,9	0,3	-	326

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; GGT: gama glutamil transpeptidaz

sistemi anomalileri ile ortaya çıkabilir (3-5). İkinci trimester başlarında alınan enfeksiyon nadiren doğumsal kızamıkçık sendromuna neden olsa da, intrauterin kızamıkçık enfeksiyonu bulguları ortaya çıkabilir (6).

Kızamıkçığın 1969'dan beri kullanımında olan canlı attenué aşısı bulunmaktadır (7). Aşı uygulanmasının en önemli gerekçesi konjenital rubella sendromu gelişimini önlemektir. Aşı uygulanan kişilerde %95 korunma sağlanmaktadır. Kızamıkçık aşısı alıcıda viremiye neden olabilir (8, 9). Bu virüs aynı zamanda plesentayı geçebilir ve fetal dokulara girebilir (10, 11). Bu nedenle, genç erişkin yaş grubunda gebe olmayan bayanlara aşı uygulandıktan sonra en az 3 ay süreyle gebe kalmamaları önerilmektedir (7).

Bu yazıda, anneye birinci trimesterde kızamıkçık aşısı uygulanması nedeniyle, intrauterin kızamıkçık enfeksiyonu gelişen ve karaciğer enzim yüksekliği ortaya çıkan bir aylık bebek olgu sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Bir aylık erkek bebek anneye birinci trimesterde (10. gestasyon haftası) kızamıkçık aşısı yapılmış olması öyküsü ile başvurdu. Yirmi üç yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 39. haftada sezaryen ile 3800 gram ağırlığında doğan bebeğin başvuru sırasında yakınması yoktu ve kilo alımı iyi idi. Vücut ağırlığı 4200 gram (50-75 persentil), boyu 54,5 cm (75 persentil), baş çevresi 35,4 cm (10-25 persentil) olarak ölçüldü. Fizik incelemesinde ön fontaneli 2x2 cm ve normal bombelikte idi, bilateral kırmızı refleksi alınıyordu ve diğer sistem bakıları olağandı. Hepatosplenomegali saptanmadı. Özgeçmişinde doğumdan sonra ortaya çıkan fizyolojik veya uzamış sarılık öyküsü yoktu. Anne ve baba arasında ikinci derece akrabalık vardı ve anne ve babanın kan grupları değerlendirildiğinde, Rh veya ABO uyumsuzluğu saptanmadı. Annede hamilelik sırasında döküntü, ateş yüksekliği veya eklem ağrısı yakınmaları olmamıştı. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı ve idrar analizi normal bulundu. Biyokimyasal incelemelerinde alanin aminotransferaz (ALT) 79 U/L (N:6-50), aspartat aminotransferaz (AST) 86 U/L (N:5-55), gama glutamil transpeptidaz (GGT) 177 U/L (N:12-123), total bilirubin: 3,2 mg/dL (N:0.1-1) ve direkt bilirubin: 0,8 mg/dL (N:0-0,4) saptandı. Karaciğer hastalığı yapabilecek diğer nedenleri ekarte etmek için bakılan batın ultrasonografisi normal, hepatit

virüs ve sitomegalovirus serolojileri negatif bulundu. Plazma amonyak düzeyi, tandem ile açilkarnitin profili ve plazma aminoasitleri normaldi. Kızamıkçık immünglobulin M (IgM) pozitif, kızamıkçık IgG 344 IU/mL (N:0-1) tespit edildi. Ekokardiyografi, kranial manyetik rezonans görüntüleme, işitme testi, göz ve gözdibi incelemesi normal sınırlarda idi. Hasta aşıya bağlı intrauterin rubella enfeksiyonu tanısıyla takibe alındı.

İki aylıkken hastanın karaciğer enzimleri normale döndü (Tablo 1). Şu anda altı aylık olan hastanın ağırlık, boy ve baş çevresi normal sınırlarda, nörolojik ve mental gelişimi de yaşına uygun olarak devam etmektedir. Son bakılan karaciğer enzimleri normal ve serolojisinde kızamıkçık immünglobulin M negatif saptandı (Tablo 1).

## Tartışma

Bu yazıda anneye ilk trimesterde kızamıkçık aşısı uygulanması sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ortaya çıkan bir yenidoğan olgu sunulmuştur. Gebe kalmadan önceki 3 ay içinde ya da gebeliğin erken dönemlerinde aşı yaptıran kadınların incelendiği son araştırmalardan elde edilen verilerin sonucunda aşıya bağlı konjenital rubella sendromu gelişme riski %0,5-1,6 arasında bulunmuştur (7, 12, 13). Bu risk, gebeliğin erken dönemlerinde enfeksiyon geçirilmesi durumunda karşılaşılan %25'lik riskten çok daha düşüktür. Ancak yine de genç erişkin yaş grubunda gebe olmayan bayanlara aşı uygulandıktan sonra en az 3 ay süreyle gebe kalmamaları önerilmektedir (7).

Hastamızda yenidoğan döneminde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptandı ancak, konjenital rubella sendromunun diğer klinik veya laboratuvar bulguları tespit edilmedi. Konjenital rubella sendromunda hepatosplenomegali hastaların %50-75'inde görülebilen bir bulgudur (14). Ancak, hepatit tablosu nadiren görülmektedir (15, 16). Neonatal kolestaz ile başvuran az sayıda olgu sunumu mevcuttur (17, 18). Edinsel rubella enfeksiyonunda ise, hepatit tablosu ve hepatik yetmezlik bildirilmiştir (19, 20). Ancak, gebelikte rubella aşılması ile ilgili yapılan geniş çalışmalarda bebekte hepatit tablosu saptanmamıştır (21, 22). Bu nedenle olgumuz, annede rubella aşılması sonrası hepatit tablosunun görüldüğü ilk hastadır. Olgumuzda annenin öyküsünden yola çıkıla-

rak alınan kan örneğinde serolojik olarak kızamıkçık IgM pozitifliği ile kesin tanı konulmuştur. İntrauterin dönemde enfekte olmuş bebeklerde kızamıkçık spesifik IgM antikoru 6-12 ay vücutta kalır. Hastamızda da rubella IgM antikoru 6. ayda negatifleşmiştir. Badilla ve ark. (23) 2001 yılında Kosta Rika'da gebelik olduğu bilinmeden gebelik sırasında yapılan kızamıkçık aşısının neden olduğu doğumsal kızamıkçık enfeksiyon riski ile ilgili araştırma yapmışlar ve olgularda düşük ve doğumsal kızamıkçık enfeksiyonu gibi komplikasyonlar saptamışlardır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında kızamıkçık aşısı yapılan 171 olgu gebeliğin sonuna kadar izlenmiş, vakaların %11,1'inde düşük nedeniyle gebeliğin sonlandığı tespit edilmiştir (19/171 vaka) (24). Bu çalışmada, infantların %6,7'sinin kan serolojik incelemesinde gebelik sırasındaki virüsün bulgusu olarak kızamıkçık immünglobulin M pozitif saptanmış ancak klinik ve radyolojik incelemeler ilk üç ayda bu olgularda doğumsal kızamıkçık enfeksiyonu bulgusu vermemiştir (24). Brezilya'da yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında kızamıkçık aşısı yapılan kadınların bebeklerinde %4,7 oranında konjenital rubella enfeksiyonu tespit edilmiştir (27/580 vaka) (25). Arjantin'de yapılan prospektif bir çalışmada, gebelik sırasında kızamıkçık aşısı yapılan 56 annenin bebeğinde konjenital rubella enfeksiyonu veya konjenital rubella sendromu tespit edilmemiştir (26). Brezilya'da yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında kızamıkçık aşısı yapılan kadınların bebeklerinde %4,1 oranında rubella Ig M pozitif tespit edilmiştir (67/1647 vaka) (27). Brezilya'da yapılan başka bir çalışmada, gebelik sırasında kızamıkçık aşısı yapılan 1636 annenin 9'unun bebeğinde rubella Ig M pozitif tespit edilmiştir ve 9 yenidoğanın bir tanesinde konjenital rubella sendromu saptanmıştır (28). Bizim olgumuzun da ekokardiyografi, kranial manyetik rezonans görüntüleme, işitme testi, göz ve göz dibi incelemesi normal ve nörolojik ve mental gelişimi de yaşına uygun bulundu.

## Sonuç

Doğumsal kızamıkçık sendromu hemen hemen bütün sistemleri etkileyerek ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilen konjenital bir enfeksiyondur. Kızamıkçık aşısı konjenital rubella enfeksiyonunu önlemek için tüm dünyada uygulanmaktadır. Gebelikte aşı uygulaması bebekte hepatit tablosuna veya konjenital rubella enfeksiyonu gelişmesine yol açabilir. Bu nedenle, doğurganlık çağındaki kadınlar aşılandıktan sonra 3 ay süreyle gebe kalmalıdır.

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from the parents of the patient.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - H.A.K., N.A.; Design - H.A.K.; Supervision - H.A.K., A.A.; Funding - H.A.K.; Materials - H.A.K.; Data Collection and/or Processing - H.A.K., N.A.; Analysis and/or Interpretation - H.A.K.; Literature Review - H.A.K.; Writing - H.A.K.; Critical Review - N.A., A.A.; Other - H.A.K.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - H.A.K., N.A.; Tasarım - H.A.K.; Denetleme - H.A.K., A.A.; Kaynaklar - H.A.K. Malzemeler - H.A.K.; Veri toplama ve/veya işleme - H.A.K., N.A.; Analiz ve/veya yorum - H.A.K.; Literatür taraması - H.A.K.; Yazıyı yazan - H.A.K.; Eleştirel inceleme - N.A., A.A.; Diğer - H.A.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

## Kaynaklar

- Cooper LZ. The history and medical consequences of rubella. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 210. [\[CrossRef\]](#)
- Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; 2: 7814.
- Galazka A. Rubella in Europe. *Epidemiol Infect* 1991; 107: 43-54. [\[CrossRef\]](#)
- World Health Organization. Rubella vaccines. WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol rep* 2000; 75: 161-9.
- Atreya CD, Mohan KVK, Kulkarni S. Rubella virus and birth defects: molecular insights into the viral teratogenesis at cellular level. *Birth Defects Research (Part A)* 2004; 70: 431-7. [\[CrossRef\]](#)
- Cole FS. Viral infection of fetus and newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Disease of the Newborn*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 467-87.
- CDC. Current trends rubella vaccination during pregnancy-United States, 1971-1988. *MMWR* 1989; 38: 289-93.
- Modlin JF, Brandling-Bennet AD, Witte JJ et al. A review of 5 years experience with Rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 1975; 55: 20-9.
- Tingle AY, Chantler JK, Pot KH et al. Postpartum Rubella immunization Association with development of prolonged arthritis, neurological sequelae and chronic rubella viremia. *J Infect Dis* 1985; 152: 606-12. [\[CrossRef\]](#)
- Sheridan E, Aitken C, Jeffries D, et al. congenital Rubella Syndrome: A risk in immigrant populations. *Lancet* 2002; 359: 674-5. [\[CrossRef\]](#)

11. Phillips CA, Maeck JV, Rogers WA, Savel H. Intrauterine rubella infection following immunization with rubella vaccine. *JAMA* 1970; 213: 624-5. [\[CrossRef\]](#)
12. Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome in developing countries. Part 2. Vaccination against rubella. *Bull WHO* 1997; 75: 69-80.
13. CDC. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR* 2001; 50 (No. RR-12).
14. Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA. Rubella. In: Remington JS, Klein JO (Eds), *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (4th ed), WB Saunders Company, Philadelphia, 1995:p. 268-311.
15. Stern H, Williams BM. Isolation of rubella virus in a case of neonatal giant-cell hepatitis. *Lancet* 1966; 1: 293-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Esterly JR, Slussner RJ, Ruebner BH. Hepatic lesions in the congenital rubella syndrome. *J Pediatr* 1967; 71: 676-85. [\[CrossRef\]](#)
17. Shah I, Bhatnagar S. Antenatal diagnostic problem of congenital rubella. *Indian J Pediatr* 2010; 77: 450-1. [\[CrossRef\]](#)
18. Abdullah AM, al Fadel Saleh M, al Madan M, el Mouzan M, Olasope B. Infantile cholestasis in the Central-Eastern Province Saudi Arabia. *J Trop Pediatr* 1997; 43: 138-42. [\[CrossRef\]](#)
19. Sugaya N, Nirasawa M, Mitamura K, Murata A, Takeuchi Y. Hepatitis in acquired rubella infection in children. *Am J Dis Child* 1988; 142: 817-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Figueiredo CA, Cordovani NT, Castrignano SB, et al. Acute liver failure associated with rubella virus in a child. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 573-4. [\[CrossRef\]](#)
21. Mamaei MH, Ziaee M, Naseh N. Congenital rubella syndrome in infants of women vaccinated during or just before pregnancy with measles-rubella vaccine. *Indian J Med Res* 2008; 127: 551-4.
22. Nasiri R, Yoseffi J, Khajedaloe M, Yazdi MS, Delgoshaei F. Congenital Rubella Syndrome after Rubella Vaccination in 1-4 weeks Periconceptional Period. *Indian J Pediatr* 2009; 76: 279-82. [\[CrossRef\]](#)
23. Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, et al. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 830-5. [\[CrossRef\]](#)
24. Minussi L, Mohrdieck R, Bercini M, et al. Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in Southern Brazil. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 120-3. [\[CrossRef\]](#)
25. Sato HK, Sanajotta AT, Moraes JC, et al. São Paulo Study Group for Effects of Rubella Vaccination During Pregnancy. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women: the São Paulo experience, 2001. *J Infect Dis* 2011; 204: 737-44. [\[CrossRef\]](#)
26. Pardon F, Vilariño M, Barbero P, et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during 2006 mass campaign in Argentina. *J Infect Dis* 2011; 204: 745-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Soares RC, Siqueira MM, Toscano CM, et al. Follow-up study of unknowingly pregnant women vaccinated against rubella in Brazil, 2001-2002. *J Infect Dis* 2011; 204: 729-36. [\[CrossRef\]](#)
28. da Silva e Sá GR, Camacho LA, Stavola MS, Lemos XR, Basílio de Oliveira CA, Siqueira MM. 1. Pregnancy outcomes following rubella vaccination: a prospective study in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. *J Infect Dis* 2011; 204: 722-8. [\[CrossRef\]](#)