

Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonuna Bağlı Mortalite ile Seyreden Hepatit ve Hemofagositik Sendrom: Olgu Sunumu

Hepatitis and Hemophagocytic Syndrome Associated with Epstein-Barr Virus Infection Ending with Mortality: Case Report

Nihan Uygur Külcü, Feray Güven, Aysu Say, Serap Karaman, Öykü İsal
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Çocukluk çağında sıklıkla enfeksiyöz mononükleoz'a sebep olan Epstein-Barr virüsü birçok organ sistemini etkileyerek farklı klinik tablolar ile seyredebilir. Yazımızda enfeksiyöz mononükleoz tanısıyla genel durumunda bozukluk ve hepatiti sebebiyle yatırılan, tabibinde EBV enfeksiyonuna bağlı hemofagositik sendrom gelişen iki yaşındaki kız hastayı sunduk. Hasta tedaviye rağmen pulmoner ve gastrointestinal sistem kanamaları sebebiyle yatışının yedinci gününde kaybedilmiştir. (*Çocuk Enf Derg 2007; 1: 158-60*)
Anahtar kelimeler: Epstein-Barr virus, hepatit, hemofagositik sendrom

Summary

Epstein-Barr virus, the most frequent cause of infectious mononucleosis in childhood, affects multiple organ systems presenting itself with different clinical conditions. We reported a 2 years old girl, diagnosed as infectious mononucleosis, who was hospitalized for her hepatitis and poor clinical appearance. She developed hemophagocytic syndrome secondary to Epstein-Barr virus. Despite therapy she died on the seventh day of her hospitalization with intensive pulmonary and gastrointestinal bleeding. (*J Pediatr Inf 2007; 1: 158-60*)

Key words: Epstein-Barr virus, hepatitis, hemophagocytic syndrome

Giriş

Epstein-Barr virus'e bağlı gelişen enfeksiyöz mononükleoz ateş, eksüdatif farenjit, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve atipik lenfositoz ile ortaya çıkar. Asemptomatik enfeksiyondan ölümlerle sonuçlanabilen geniş bir yelpazede klinik tablolara yol açabilir. Hastalık genelde kendini sınırlandırmazına rağmen, bazı vakalarda komplikasyonlar ve nadir izlenen tablolar gelişebilir. Hemolitik anemi, aplastik anemi, hemofagositik sendrom, nötropeni, trombositopeni, aseptik menenjit, ensefalit, Guillain-Barre sendromu, yedinci sinir felci, transvers myelit, Reye Sendromu bu tablolar arasındadır (1).

T hücre ve makrofajların aşırı aktivasyonu sonucu gelişen hemofagositik sendrom'da (Hemofagositik lenfositosis, HLH) ateş, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, koagülasyon anormallikleri, pansitopeni ve karaciğer, dalak, lenf nodları ve kemik iliğinde hemofagositozun belirgin olduğu benign histiyositik proliferasyon izlenir (2). Tablo primer ya da sekonder olabilir (3). Primer tip otozomal resesif geçiş gösterir ve sorumlu gen 9. ve 10. kromozomun

uzun kolunda yerleşmiştir (4). Sekonder hemofagositik sendrom sebepleri (Tablo 1) ise, enfeksiyonlar, maligniteler, kollajen doku hastalıkları ve ilaçlardır (3,5). Enfeksiyonlar arasında en önemli etken, viral enfeksiyonlardır. En fazla tespit edilen Epstein-Barr virüsüdür, çoğu olgular sporadiktir. Viral enfeksiyonların yanı sıra, Gram pozitif ve Gram negatif enfeksiyonlar ile fungal, mikobakteriyel enfeksiyonlarda da hemofagositik sendrom gelişebilir (6).

Burada enfeksiyöz mononükleoz geçiren, hepatit ve genel durum bozukluğu sebebiyle hastanedeki takibi sırasında hemofagositik sendrom gelişen iki yaşındaki bir kız çocuğu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

İki yaşında kız hasta, yüksek ateş ve boyun bölgesinde şişlikler sebebiyle hastanemize başvurdu. Bir haftadır ateşinin 38.5-39 °C arasında seyrettiği ve boynundaki şişliklerin beş gün önce belirdiği, başvurduğu sağlık kuruluşundan boğaz enfeksiyonu tanısı ile oral klaritromisin (15mg/kg/gün) tedavisi başlandığı, düzenli olarak tedavinin uygulanmasına rağmen

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Nihan Uygur Külcü
Köse Raif Paşa Sok.
No:5/14 Çimen Apt.
34800 Yeşilköy, İstanbul,
Türkiye
Tel:+90 216 391 06 80/
1445
Gsm: +90 505 688 00 77
e-posta:
nihanped@hotmail.com

men, durumunda düzelme olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde eksüdatif tonsillit, aksiller, inguinal ve servikal bölgede çok sayıda 5-9 mm boyutlarında lenfadenopati ve splenomegali saptandı. Hastanın lökosit sayısı: 7700/mm³, hemoglobin (Hgb): 10.3 gr/dl, trombosit: 249.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 7 mm/saat idi. Periferik yaymada % 42 lenfosit, % 28 atipik lenfosit, % 22 granülosit, % 4 bant, % 4 monosit izlendi. Serum aspartat aminotransferaz (AST): 184 IU/ml (normal: 15-55 U/ml), alanin aminotransferaz (ALT): 103 IU/ml (normal: 5-45 U/ml), C-reaktif protein (CRP): 2.59 mg/dl (normal:<0.8 mg/dl) dışında diğer biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardaydı. Hastanın periferik yaymasında % 28 oranında atipik lenfositlerin izlenmesi ve Epstein-Barr virüs'e yönelik serolojik tetkiklerden anti-VCA-IgM, anti-VCA-IgG ve anti-EA-D IgM'nin pozitif saptanması üzerine enfeksiyöz mononükleoz tanısı konuldu. Genel durumu bozuk olan ve yüksek ateşi devam eden hasta tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Alınan kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın yatışın dördüncü gününde hematemez şeklinde gastrointestinal kanaması başladı. Hemoglobin : 6.7 g/dl, Lökosit: 6100 /mm³, trombosit: 86.000/mm³, protrombin zamanı (PZ): 28.2 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ): 37.1 sn, INR: 2,7 tespit edildi. Periferik yaymasında normokrom, normositer eritrositler, 4-5'li küme yapan trombositler ve % 16 oranında normoblast izlendi. AST: 257 IU/ml, ALT: 113 IU/ml, laktat dehidrogenaz (LDH): 618 IU/ml (normal: 150-500 U/l), total bilirubin: 6.5 mg/dl, direkt bilirubin: 5.3 mg/dl, gamma glutamil transpeptidaz (GGT): 479 IU/ml (normal: 5-32 U/ml), alkalin fosfat (ALP): 743 IU/ml (normal: 145-420 U/l), serum albumin: 1.4 g/dl, kalsiyum:10.3 mEq/l, fosfor:2.8 mg/dl, CRP:1.8 mg/dl idi. Bisitopenisi ve periferik yaymasında normoblastların artmış olarak izlenmesi üzerine, kemik iliği aspirasyonu yapıldı, diğer enfeksiyon etkenlerinin saptanması açısından ayırıcı tanıda yardımcı olacak kemik iliği kültürü gönderilemedi. Kemik iliğinde hiposelülarite, eritrosit, trombosit ve lökositleri fagosite etmiş büyük makrofajların (hemofagositoz) izlenmesi sebebiyle ek tetkikler yapıldı. Direkt Coombs Testi negatif, ferritin: 830 ng/ml (normal: 7-140 ng/ml), trigliserit: 984.7 mg/dl (normal: 32-99 mg/dl), kolesterol: 235 mg/dl (normal: 45-182 mg/dl), HDL: 19 mg/dl (normal: 35-84 mg/dl), LDL: 45 mg/dl (normal: 50-170 mg/dl), fibrinojen 102 mg/dl (normal: 200-400 mg/dl) idi. IgG, IgA ve IgM normal sınırlar içindeydi. Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C, Parvovirus, Sitomegalovirüs ve İnsan İmmün

Yetmezlik Virüsü (HIV)'ne yönelik ELİSA yöntemi ile bakılan serolojik tetkiklerde bozukluk saptanmadı. Salmonella ve Brucella aglütinasyon testleri negatif bulundu. ANA, RF ve anti ds-DNA tetkiklerinde anlamlı pozitiflik saptanmadı. Batın USG'de midklaviküler hatta kosta kenarını 3 cm geçen hepatomegali, splenomegali ve yaygın asit saptandı. Pediyatrik hematoloji tarafından da izlenen hastaya EBV enfeksiyonuna sekonder hemofagositik sendrom tanısı konuldu. İntravenöz immunglobulin (IVIg) 1 gr/kg/gün, 10 mg/m²/gün deksametazon tedavisi başlandı. Pulmoner kanaması da başlayan hasta, yoğun bakım takibine alındı. Endotrakeal entübasyon sonrası solunum destek tedavisine başlandı. Hastanın takibinde PZ ve aPTZ'nin sürekli uzun seyretmesi, düşük fibrinojen ve yüksek INR değerlerinin olması ve gastrointestinal ve pulmoner kanamaların olması sebebiyle mevcut duruma yaygın intravasküler koagülasyon (DİK) tablosunun da eklendiği düşünüldü. Düzenli olarak eritrosit, taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonları, K vitamini replasmanı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi yapıldı. HLH-2004 tedavi protokolü kapsamında hasta etoposid ve siklosporin tedavisi planlandı. Yoğun destek tedavisine rağmen hasta yatışının yedinci gününde kaybedildi.

Tartışma

Sağlıklı çocuk ya da adölesanda akut EBV enfeksiyonunun en sık komplikasyonları olarak izlenen ekzantem ve hafif hepatit hastalığın bir parçası olarak kabul edilmektedir (7). Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarının %10'unda hepatomegali görülürken, aminotransferaz düzeylerinde yükselme %80, klinik olarak saptanabilen sarılık ise %5 oranında bulunur (8).

24 çocuk ve erişkinlerden oluşan EBV'ye bağlı kolestatik hepatitli vakalar incelendiğinde ortalama serum ALT düzeyi 179 IU/ml (56-2518 IU/ml), ALP düzeyi 749 IU/ml (31-3105 IU/ml) ve ortalama serum bilirubin düzeyi 12.6 mg/dl (2.2-47.5 mg/dl) olarak tespit edilmiştir. Hastaların iyileşme süresi ortalama 30 gün (5-180 gün) olarak hesaplanmıştır (9). Hastamızın da başvuruda transaminaz düzeyleri yüksek (SGOT:184 IU/ml ve SGPT:103 IU/ml) idi. Yatışının dördüncü gününde transaminaz yüksekliğine eşlik eden yüksek GGT ve ALP (sırasıyla 436 IU/ml ve 743 IU/ml) seviyeleri saptadık. Serum total ve direkt bilirubin düzeyleri: 6.5 mg/dl ve 5.3 mg/dl idi.

Enfeksiyöz mononükleozlu hastaların %20'sinde pulmoner, nörolojik ve hematopoetik sistemi tutan daha ciddi komp-

Tablo 1. Sekonder Hemofagositik Lenfositosisoz'a sebep olan enfeksiyonlar ve diğer hastalıklar

Enfeksiyonlar	%	Diğer Hastalıklar	%
EBV	11,8	SLE	2
Parvovirüs	7,8	Ülseratif kolit	2
Brucella	5,9	Psöriatik kolit	2
Borrelia burgdorferi	2	Aplastik anemi	2
Leishmania	2	Akut lenfoblastik lösemi	23,6
Tüberküloz	2	Nedeni bulunmayan	13,8
Candida	2		
Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi	2		
Hepatit A virüsü	2		
Rubella	2		

likasyonlar izlenmiştir. Hematopoetik sistem komplikasyonlarından biri de hemofagositik sendrom'dur (7). EBV'ye bağlı hemofagositik lenfositiositozda EBV ile enfekte T hücreleri veya natural killer (NK) hücreleri mono- ya da oligoklonal olarak çoğalır, aşırı aktivasyon gösteren makrofaj ve T hücrelerince üretilen bol miktardaki sitokinler (INF-gamma, TNF-alfa, IL-6 vs) hemofagositoz, hücre hasar ve çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları gelişimine sebep olur (10). Kemik iliği ve retikuloendotelial sistemdeki herhangi bir hemotolojik hücre tipinin bu aktive hücrelerce yutulması hemofagositoz olarak adlandırılır ve hastalığın önemli göstergesidir (11).

Çin'de 1986-1989 yılları arasında fatal seyreden fulminan hemofagositik sendrom tanılı çocukluk çağındaki vakaların (n=10) %70'inde serolojik yöntemler ve Southern blot hybridizasyon ile akut veya aktif Epstein-Barr virüs enfeksiyonu dokümente edilmiştir. Vakaların klinik seyrinde hızlı bozulma ile ortalama ateş başlangıcından ölüme kadar geçen sürenin ortalama onaltı gün olduğu bildirilmiştir. Seride çoklu organ yetmezliği ile birlikte koagulopati ve oportunistik enfeksiyonlar, ölüme götüren ana sebeplerdir (12). Vakamız da fulminan seyir ile DİK tablosuna bağlı olduğu düşünülen pulmoner ve gastrointestinal kanamalar sebebiyle kaybedilmiş ve ateş başlangıcı ile ölüm arasındaki süre ondört gün bulunmuştur.

EBV'ye bağlı hemofagositik lenfositiositoz, genellikle fatal seyretmesine rağmen, ailesel hemofagositik formdan daha iyi prognozlu. Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocuklarda EBV enfeksiyonu'na bağlı HLH sıklığı %28 olarak bulunmuştur (13). Tedavi edilmemiş EBV ilişkili hemofagositoz yüksek mortalite riski taşır. Tedavide kemoterapi ve kemik iliği nakli yapılabilir (14). Hastalığın başlangıçta etoposid ve deksametazon kombinasyonu ile tedavi edilmesi önerilmektedir (15). T lenfositlerin hemofagositik sendrom gelişiminde önemli rol oynaması sebebiyle, tedavide siklosporin A ve intravenöz İmmunglobulin uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (16). Literatürde virüs bağlantılı hemofagositik sendromda, intravenöz immunglobulin tedavisinin yararlılığı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (16,17,18). Ülkemizden bildirilen iki enfeksiyona sekonder hemofagositik sendrom vakasında sadece IVIG tedavisi uygulanarak olumlu sonuç elde edildiği bildirilmiştir (17). Reaktif EBV enfeksiyonunun serolojik olarak kanıtlandığı dört vakada steroid, etoposid (VP-16) ve siklosporin içeren HLH-94 protokolü uygulanarak ortalama 7 ayda (4-10 ay) tam remisyona sağlanmış ve bu durum kemik iliği transplantasyonuna gerek kalmadan ortalama 19 ay (15-27 ay) sürmüştür (18). HLH-94 protokolünün 2004 yılında yeniden düzenlenmesi ile oluşturulan HLH-2004 protokolü kapsamında deksametazon (10 mg/m²/gün iki hafta, 5 mg/m²/gün iki hafta, 2,5 mg/m²/gün iki hafta, 1,25 mg/m²/gün iki hafta, daha sonra iki haftada bir 3 gün 10 mg/m²/gün), etoposid (150 mg/m² iv, ilk iki hafta; haftada iki, 6 hafta; haftada bir, daha sonra haftada bir), siklosporin (6 mg/kg/gün iki doz bölünerek ve kan düzeyi 200 mikrogram/litre olacak şekilde) ve intratekal metotreksat ve prednisolon (ilerleyici nörolojik semptomlar ve anormal BOS bulguları saptandığında) bulunmaktadır. Ailesel hemofagositik lenfositiositozda, bu tedaviye 52 hafta devam edilmekte ve kemik iliği için uygun donör bulununca nakil önerilmektedir. Genetik çalışma ve aile öyküsü ile ailesel hemofagositik lenfositiositozdan çok, enfeksiyona sekonder hemofagositik lenfositiositozdan düşünülüğünde, alta yatan enfeksiyonun tedavisi ve HLH-2004 protokolünün ilk 8 haftalık tedavisinin verilerek

takip edilmesi, eğer reaktivasyon varsa, tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (19). Hastamıza akut EBV enfeksiyonuna bağlı hemofagositik sendrom tanısı koyarak steroid tedavisi ve MIG uyguladık, çocuk hematolojisi ile takip ettiğimiz hastamızı tedavi başlangıcından dört gün sonra yoğun ve dinamik destek tedavisine rağmen, gastrointestinal ve pulmoner kanamaları sebebiyle kaybettik.

EBV'ye bağlı gelişebilen hepatit ve hemofagositik sendromlu vakayı sunarak, hastalık seyrinde bu tabloların gelişebileceğine karşı uyarık olunması gerektiğini ve erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamayı amaçladık.

Kaynaklar

1. Andiman WA. Infectious mononucleosis. In: Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy. Eds: Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA. 17th Edition. 2002; 124-26.
2. Sato S, Kawashima H, Oshiro H, Hasegawa D, Kashiwagi Y, Telekuma K, Hoshika A. Virological and immunological characteristics of a 19-year-old Japanese female with fatal outcome with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. J Clin Virol 2004; 31: 235-38.
3. Su JJ, Wang CH, Cheng AL. Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus associated T-lymphoproliferative disorders: Disease spectrum, pathogenesis, and management. Leuk Lymphoma 1995; 19: 401-6.
4. Dufourcq-Lagelouse R, Jabado N, Le Deist F, Stephan JL, Souillet G, Bruin M, Vilmer E, Schneider M, Janka G, Fischer A, de Saint Basile G. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis to 10q21-22 and evidence for heterogeneity. Am J Hum Genet 1999; 64:172-9.
5. Bör Ö. Hemofagositik Lenfositiositosis. Güncel Pediatri Dergisi 2004; 2:113-116.
6. Woda BA, Sullivan JL. Reactive histiocytic disorders. Am J Clin Pathol 1993; 99: 459-63.
7. Leach CT, Sumaya CV. Epstein-Barr Virus. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Eds: Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL. Fifth edition. Saunders. 2004; 1932-56.
8. Shaw NJ, Evans JH. Short reports. Liver failure and Epstein-Barr virus infection. Arch Dis Child 1988; 63: 432-445.
9. Shaukat A, Tsai HT, Rutherford R, Anania FA. Epstein-Barr virus induced hepatitis: An important cause of cholestasis. Hepatol Res. 2005; 33: 24-26.
10. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Crit Rev Oncol Hematol 2002 ; 44: 259-72.
11. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. Emerg Infectious Diseases 2000; 6: 601-608.
12. Chen RL, Su JJ, Lin KH, Lee SH, Lin DT, Chuu WM, Lin KS, Huang LM, Lee CY. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis. An atypical form of Epstein-Barr virus infection. Am J Clin Pathol 1991 ; 96: 171-6.
13. Gurgey A, Seçmeer G, Tavil B, Ceyhan M, Kuşkonmaz B, Cengiz B, Özen H, Kara A, Çetin M, Gümrük F. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24: 1116-1117
14. Hacımustafaoğlu M. Giriş: Enfeksiyona ikincil hemofagositoz. Çocuk Enf Derg 2007;1: Özel sayı 1:73-5.
15. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, Arakawa H, Sotomatsu M, Kataoka S, Asami K, Hasegawa D, Kosak Y, Sano K. Effective control of Epstein-Barr virus related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. Histiocyte Society. Blood 1999; 93:1869-1874.
16. Erduran E, Gedik Y, Sen Y, Yıldırım A. Successful treatment of reactive hemophagocytic syndrome with cyclosporin A and intravenous immunoglobulin. Turkish Journal of Pediatrics 2000; 42: 168-170.
17. Ören H, Gülen H, Uçar C, Duman M, İrken G. Successful treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome with intravenous immunoglobulin. Turk J Haematol 2003; 20: 95-99.
18. Lee JS, Kang JH, Lee GK, Park HJ. Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 protocol. J Korean Med Sci. 2005 ; 20 (2): 209-14.
19. Henter JI and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. Treatment Protocol of the Second International HLH Study Sweden 2004.(groups.yahoo.com/group/turkhistiosit/files/HLH 2004)