İnfeksiyöz Mononükleoz ve İmmun Trombositopenik Purpura: Bir Olgu Sunumu

Infectious Mononucleosis and Immune Thrombocytopenic Purpura: A case report

Serap URAL *
Bahar ÖRMEN*
Figen Kaptan*
Sibel EL*
Nesrin TÜRKER*
Bahriye PAYZİN**
Nejat Ali COŞKUN*

* İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
** İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Anahtar Sözcükler: İnfeksiyöz Mononükleoz, Epstein–Barr Virus, İmmun Trombositopenik Purpura

ÖZET

Epstein- Barr virus (EBV) veya Human Herpes Virus tip 4 (HHV-4), dünya nüfusunun %95'ten fazlasını infekte eden bir gama herpesvirustur. Adölesan ve genç erişkinlerde bu virus ile primer infeksiyonun en sık klinik formu kendi kendini sınırlayan bir klinik sendrom olan infeksiyöz mononükleozdur (İM). Çocukluk çağında ise EBV ile infeksiyon genellikle asemptomatik veya hafif seyirlidir. İmmun trombositopenik purpura (İTP) çocuklarda sıklıkla kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. İmmun sistemin uygunsuz bir cevabı olarak bir viral infeksiyonu veya immunizasyonu takip edebilir. Yüksek ateş, boğaz ağrısı ve halsizlik yakınmaları ile hastaneye başvuran 21 yaşındaki kadın hastada, trombositopeni nedenleri araştırılırken İM tanısı kondu. İnfeksiyöz mononükleoza bağlı İTP düşünülerek prednizolon tedavisine alındı. Tedaviye çok iyi cevap veren olguda bir yıllık izlemde nüks saptanmadı.

Key Words: Infectious mononucleosis, Epstein-BarrVirus, Immun Thrombocytopenic Purpura.

SUMMARY

Epstein-Barr virus (EBV) or Human Herpes Virus-4 (HHV-4) is a gamma herpesvirus that infects more than 95% of the world's population. The most common manifestation of primary infection with this organism is acute infectious mononucleosis, a self–limited clinical syndrome that most frequently affects adolescents and young adults. Infection with EBV in younger children is usually asymptomatic or mild. Immun thrombocytopenic purpura (ITP) in children is usually a self-limiting disorder. It may follow a viral infection or immunisation and is caused by an inappropriate response of the immune system. In a 21-year old female patient, who admitted to the hospital with the complaints of fever, sore throat and malaise, during the studies for the etiology of thrombocytopenia, infectious mononucleosis was diagnosed. For the treatment of ITP due to infectious mononucleosis, prednisolone was used. The response to the treatment was very good and no relapse was seen in the patient in one-year of follow-up.

GİRİŞ ve AMAÇ:

Akut infeksiyöz mononükleoz ilk olarak 19. yüzyılda glanduler ateş olarak tarif edilmiştir. 1968 yılında EBV'nun etiyolojik ajan olduğu kanıtlanmıştır. Epstein- Barr virus ayrıca Burkitt lenfoma ile de ilişkilidir (1,2). İnfeksiyon sıklıkla çocukluk döneminde kazanılır ve ömür boyu latend kalır. Adölesan ve genç erişkin döneminde ise İM olarak karşımıza çıkar. Nadir de olsa orta yaş ve yaşlılarda da tarif edilmiştir, bu kişiler genellikle heterofil antikor negatiftir (3,4). Klinik olarak ateş, farenjit, eksüdatif jeneralize lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile karekterizedir. Laboratuvar olarak tam kan sayımında lökositoz, lenfositoz (%10'nun üzerinde atipik lenfosit) , orta derecede trombositopeni tespit edilir. Ciddi trombositopeni çok

Yazışma adresi:
Dr. Serap URAL
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
E-Mail : serapural@hotmail.com
Gsm: 0532 623 40 96

nadir görülür (1,2).
İmmun trombostopenik purpura retiküloendoteliyal sistemde immun- bağımlı trombosit yıkımı ile karekterize bir hastalıktır. Antikorla kaplı trombositlerin monositik fagositik sistem tarafından dolaşımdan kaldırılması trombosit yaşam süresini kısaltır. Çocukluk döneminde en sık karşılaşılan kazanılmış trombosit hastalığıdır. Sebebi genellikle viral infeksiyonlardır. Bu infeksiyonlar içinde İTP'ye sebep olan viruslardan birisi de EBV' dur. İmmunolojik mekanizmada sıklıkla sorumlu antikorlar glikoprotein II b ve III a' dır. Dolaşımdaki bu anti- trombosit antikorlar ölçülebilir, fakat ITP'nın tanı ve tedavisinde yardımcı değildir. Tam kan sayımında hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı normaldir ve periferik yaymada atipik hücre görülmez. Kemik iliği (Kİ) incelemesi genellikle gerekli olmaz , ancak lösemiyi ekarte etmek gerekirse yapılabilir (5-7).
Bu makalede genç erişkin olgularda İTP ve İM tablolarının birlikteliğine dikkat çekmeyi ve literatür bilgileri eşliğinde İM'un İTP ve diğer hematolojik komplikasyonlarını ve tedavi seçeneklerini irdelemeyi amaçladık.

OLGU

Yirmibir yaşında bayan olgu; ateş yüksekliği, boğaz ağrısı, halsizlik yakınmaları ile İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde trombositopeni saptanınca dahiliye kliniğine yatırılmış.
Fizik incelemede ateş 38°C, nabız 88/ dak., kan basıncı 120/70mm Hg, solunum sayısı 22/dak. idi. Bilinç açık, genel durum orta, farinks hiperemik, tonsillalar hipertrofik ve her ikisinin de üzerinde eksüda mevcuttu. Üst damakta peteşiler, boynun her iki yanında yaygın servikal mikrolenfadenopatiler saptandı. Batında iki santim hepatomegali, üç santim splenomegali mevcuttu. Diğer sistem bakıları normal bulundu. Laboratuvar testlerinde sedimantasyon 11 mm/h, tam kan sayımında lökosit 6.200/mm^3, hemoglobin 10.7g/dL, hematokrit %31.4, trombosit 7.000/mm^3 bulundu. Periferik yaymada nötrofil %41, lenfosit %52 (%18 atipik lenfosit), monosit %7 saptandı. Biyokimyasal testlerde AST 142 U/L , ALT 274 U/L, ALP 251 U/L, GGT 85 U/L idi. Tam idrar tahlilinde idrar mikroskobisinde her sahada 15-20 eritrosit görüldü. Olgudan ateşli dönemde boğaz, kan ve idrar kültürleri alındı. Akut hepatit göstergeleri (HBsAg, Anti HBc IgM, Anti HAV IgM ve anti HCV), TORCH testleri (toxoplazma, rubella, sitomagalovirus, herpes IgM) istendi ve negatif bulundu. Mono-Spot test ve anti- VCA- IgM bakıldı. Her iki test de pozitif geldi. Boğaz kültüründe flora bakterileri üredi, idrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Akciğer grafisi normal bulundu. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu 164mm olup, konturu düzgün, parankimi homojen, safra kesesi normal, dalak boyutu 166mm olup, parankimi homojen tespit edildi.
Yatışının 3. gününde göğüs ağrısı gelişen olguya kardiyolojik komplikasyon açısından kardiyoloji konsültasyonu istendi. Çekilen EKG ve EKO' da bir patoloji saptanmadı. Olguya 4 ünite aferez trombosit, 12 ünite randomize trombosit solisyonu verilmesine rağmen trombosit sayısı 8.000/mm3'nin üzerine çıkmayınca hematoloji kliniği ile konsülte edildi, IM'a bağlı ITP düşünülerek 1mg/kg/gün İV prednisolon tedavisi başlandı. Trombosit değerleri birkaç gün içinde yavaş yavaş yükselerek normal değerine ulaştı. Yedinci günden itibaren kortikosteroid tedavisi orale geçildi.
Ateşi düşen, genel durumu düzelen, boğazdaki eksüda ve peteşileri ve hematürisi kaybolan , trombosit sayısı 157.000/mm3'ne yükselen, karaciğer fonksiyon testleri normale dönen olgu taburcu edildi. Kortikosteroid dozu basamaklı olarak azaltılarak 30 günde kesildi. On gün sonrası poliklinik kontrolünde hiçbir yakınması olmayan, tam kan sayımı normal bulunan olgu 3 ayda bir hemogram baktırması önerilerek bir yıllık takibe alındı.

TARTIŞMA

İnfeksiyöz mononükleoz dünyada yaygın olarak erken çocukluk ve geç adölesan dönemde görülen, sıklıkla subklinik seyirli bir viral infeksiyondur. Haftalar, aylar içerisinde sekelsiz olarak iyileşebildiği gibi, nadiren nörolojik, hematolojik, hepatik, renal, kardiyak, pulmoner ve psikolojik komplikasyonlar ile de seyredebilir. Hematolojik komplikasyonlardan otoimmun hemolitik anemi %0,5-3 oranında, ITP ve hemofagositik sendrom ise %1'den daha az oranda görülür. Ciddi trombositopeninin arkasından aplastik anemi ortaya çıkabilir (2, 8-11).
Akut İM' da tedavi semptomatiktir. Lenfbezi

hipertrofisine bağlı üst solunum yolu obstrüksiyonlarında, ciddi trombositopenide, hemolitik anemide kortikosteroid tedavi uygulanır. Komplikasyonu olmayan IM'da antiviral tedavinin yararı gösterilememiştir, ancak interstisiyel pnömonide asiklovir kullanılmıştır. Otoantikorlara bağlı gelişen ve kortikosteroidlere cevap vermeyen komplikasyonlarda intravenöz immunglobulinler, anti D immunglobulin, antitimosid globulin kullanılmaktadır (9, 12-14).

Akut İM geçiren 29 yaşında bir erkek olgu başka hiçbir klinik bulgu olmadan, sadece ciddi trombositopeniye bağlı kanamalarla hastaneye yatırılmış ve oral steroid tedavisi ile çok iyi sonuç alındığı bildirilmiştir (15). Ayni şekilde tek bulgusu akut ciddi trombositopeni olan 21 yaşında bir erkek olgu da intravenöz metilprednizolon ile tedavi edilmiş ve sonradan ITP' nin İM' a bağlı olduğu anlaşılmıştır (11). Olgumuz da önce akut trombositopeni tablosu ile dahiliye kliniğine yatırılmış, verilen trombosit solüsyonlarına bir cevap alınamayınca otoimmun trombositopeni düşünülerek viral infeksiyonlar araştırılmıştır. İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonucu yapılan testlerde IM' a bağlı ITP geliştiği saptanınca infeksiyon hastalıkları kliniğine nakil alınmış, hematoloji kliniğinin önerisi ile intravenöz kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Nadir görülmekle birlikte akut trombositopenilerin ayrıcı tanısında İM mutlaka akla gelmelidir.

Akut EBV infeksiyonu geçiren 190 çocuk olgu komplikasyonlar yönünden incelenmiş, %17,9 pulmoner komplikasyon, %5,8 ITP, %2,6 viral miyokardit, %2,6 viral ansefalit, %1,6 hemofagositik sendrom tespit edilmiştir. EBV infeksiyonlarının çok değişik klinik bulgularla seyredebildiği ve komplikasyonlara müdahale için erken tanının önemli olduğu vurgulanmıştır (8). Yenicesu ve ark .(16) Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kliniği'ne yatan akut ITP olgularını incelemişler; %13,3 olguda sebebin viral olduğunu (HIV, CMV, EBV, VZV, mumps, rubeola, parvovirus) tespit etmişlerdir.

Takahaski ve ark.(17) İM' a bağlı ciddi immun trombositopenili bir olguyu metilprednizolon ile başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir.

Hsiao ve ark.(18) Taiwan'da 1990-98 yılları arası ITP tanısı ile izlenen 108 adet çocukta EBV göstergelerini incelemişler, EBV ile ilişkili ITP %32,4 oranında saptanmıştır. Taiwan EBV için endemik bir bölgedir, 2-3 yaş arası sağlıklı çocuklarda anti-VCA pozitiflik oranı %65-87 gibi yüksek bir orandadır. Bu yüzden EBV ile ilişkili ITP oranı da yüksektir. Cyran ve ark. (10), ciddi trombositopeni gelişen 5 İM'lu olguya başlangıçta 1mg/kg/gün oral prednizolon tedavisi uygulamışlar, ancak 6. gün hala trombosit sayısı düşük bulunduğu veya kanama semptomları arttığı için intravenözgamaglobulin (IVIG 400mg/kg/gün 2-5 gün) tedavisine geçmişler ve hızlı bir trombosit cevabı aldıklarını belirtmişlerdir. Kortikosteroidlere refrakter olan ITP'lerde IVIG önerilmektedir (19).

Birbaşka çalışmada EBV ile ilişkili ITP'li bir olguda plazmada anti-trombosit antikorları (glikoproteinler GP IIb/IIIa ve GP Ib /IX) tespit edilmiş ve IVIG tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (14). Olgumuzda kortikosteroid tedavisi ile hızlı bir trombosit cevabı alındığı için IVIG tedavisine gerek görülmedi.

Atipik seyirli İM' a bağlı ITP'li çocuk olgularda lenfosit subtiplerinin araştırılmasının tanıda faydalı olduğu bildirilmiştir (20). Olofinboba ve ark. (13), İM'a bağlı ciddi trombositopenili bir olguyu anti-D immun globulin ile başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir.

İM' da ölüm çok nadirdir. Christensson ve ark. (21)'nın fulminan seyir gösteren bir olgusunda EBV ile ilişkili hemofagositik sendrom tanısı otopside konmuştur.

İM geçiren iki çocuk olguda akut ITP bulgularının ardından pansitopeni gelişmesi üzerine anti-timosit globulin tedavisi uygulanmış ve komplet remisyon sağlandığı bildirilmiştir (12).

Aynı şekilde Sevilla ve ark. (22)'nın takip ettiği ciddi otoimmun hemolitik anemi, otoimmun trombositopeni ve fatal otoimmun hepatit gelişen İM'lu bir kız çocuğu yoğun immunsüpresif tedavi ve acil karaciğer transplantasyonuna rağmen kurtarılamamıştır. Sıklıkla asemptomatik seyreden hastalığın çok nadir de olsa ölümcül otoimmun komplikasyonlara yol açabileceğine dikkat çekilmiştir.

Sonuç olarak, akut başlangıçlı İTP olgularına viral infeksiyonlar, özellikle de EBV neden olabilmektedir. Tanı ne kadar erken konur ve uygun tedavi ne kadar erken başlanırsa sonuçlar o derece yüz güldürücüdür. Bu nedenle akut İTP'lerin ayırıcı tanısında IM mutlaka düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tosato G, Taka K, Angiolillo AL, Sgadari C. Epstein-Barr virus as an agent of haematologycal disease. Baillieres Clin Haematol 1995; 8:165-199.
1995; 8:165-199.
2. Johannsen EC, Schooley RT, Kaye KM. Epstein- Barr virus (Infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill-Livingstone Philadelphia. 6.ed. 2005:1801-1820.
3. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. Ann Intern Med 1993;118:45-58.
4. Hickey SM, Strasburger VC. What every pediatrician should know about infectious mononucleosis in adolescents. Pediatr Clin North Am 1997; 44:1541-56.
5. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura Eur J Hematol 2008; 69: 3-8.
6. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. Curr Opin Hematol 2007;14:535-56.
7. Goddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. Curr Opin Hematol 2007;14:520-525.
8. Li ZY, Lou JG, Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epsters-Barr virus infected children. Zhonghua Erkeza Zhi 2004; 42: 20-22.
9. Jenson HB. Acute complications of Epstein- Barr virus infectious mononucleosis. Curr Opin Pediatr 2000;12:263-268.
10. Cyran EM, Rowe JM, Bloom RE. Intravenous gammaglobulin treatment for immun thrombocytopenia associated with infectious mononucleosis. Am J Hematol 1991;38:124-129.
11. Likic R, Kazmanic D. Severe thrombocytopenia as a complication of acute Epstein-Barr virus infection. Wien Klin Owchenschr 2004;116: 47-50.
12. Weinblatt ME. Immune thrombocytopenic purpura evolving into aplastic anemia in association with Epstein-Barr virus infection. Am J Pediatr Hematol Oncol 1191;13: 465-469.
13. Olofinboba KA, Greenberg BR. Successful treatment of infectious mononucleosis-associated immun thrombocytopenic with WinRho anti-D immunglobulin complicated by severe hemolysis. Am J Hematol 2000; 65-178.
14. Tanaka M, Kamijo T, Koike K, Heno I, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Sakashita K, Komiyama A, Fujisawa K. Spesific autoantibodies to platelet glycoproteins in Epstein-Barr virus associated immune thrombocytopenia Int J Hematol 2003; 78:168-170.
15. Sheehan T, Mc Clymonth L, O'Donnell JR. Infectious mononucleosis presenting as thrombocypenic haemorrhage. Scott Med J 1986; 31:116-117.
16. Yenicesu I, Yetgin S, Özyürek E, Aslan D. Virus associated immun thrombocytopenic purpura in childhood. Pediatr Hematol Oncol 2002;19: 433-437.
17. Takahaski T, Hamasaka N, Harada S, Sugawara N, Yoshimoto M. Methylprednisolone pulse therapy for severe immune thrombocytopenia associated with infectious mononucleosis. Am J Hematol 2007; 82 : 416-417.
18. Hsiao CC. Epstein-Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood: A retrospective study. J Pediatr Child Health 2000; 36: 445-448..
19. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 2002; 346: 995-1008.
20. Kanegane H, Miyawaki T, Iwai K, Tsuji T, Taniguchi N. Acute thrombocytopenic purpura associated with primary Epstein-Barr virus infection. Acta Pediatr Jpn 1994; 36: 423-426.
21. Chiristensson B, Braconier JH, Winqrist I, Relander T, Dictor M. Fulminant course of infectious mononucleosis with virus associated hemophagocytic syndrome. Scand J Infect Dis 1987; 19: 373-379.
22. Sevilla J, del Carmen Escudero M, Jimenez R, Gonzales-Vincent M, Manzanares J, Garcia Novo D, Modeno L. Severe systemic autoimmune disease associated with Epstein-Barr virus infection. Pediatr Oncol Hematol 2004; 26: 831-833.