

Olgu Sunumu

Epstein-Barr virüs enfeksiyonuna bağlı Hemofagositik lenfositosis olgusu

M. Selçuk Bektaş, Avni Kaya, Gökmen Taşkın, Muhammed Akıl, Fahrettin Gülmehmed, Abdullah Ceylan

Özet

Epstein-Barr virus'e bağlı gelişen enfeksiyöz mononükleoz; ateş, lenfadenopati, ekzudatif farenjit, hepatosplenomegali ve atipik lenfositosis ile ortaya çıkar. İki buçuk yaşındaki kız hasta düşmeyen ateş ve döküntü şikayetleriyle getirildi. Fizik muayenesinde, aksiller, inguinal ve servikal bölgelerde çok sayıda lenfadenopati saptandı. Kot altından karaciğer yumuşak ve yüzeysel 6 cm, dalak 5 cm ele geliyordu. Bisitopenisi ve periferik yaymasında atipik lenfositlerinin artmış olarak izlenmesi üzerine bakılan kemik iliğinde normoblast sayısında artış ve yer yer nekroze hücreler izlendi. Olgumuzda düşmeyen ateş (>38.5 °C), splenomegali, bisitopeni (hemoglobin 7,3 gr/dL, trombosit sayısı 86000/mm³), hipertrigliseridemi (590 mg/dL), hipofibrinojenemi (60 mg/dL), ferritin yüksekliği (1183 ng/mL) saptanarak Hemofagositik lenfositosis tanısı kondu. Etiyolojide Epstein-Barr virus EBNA IgM pozitifliği, serolojik olarak Epstein-Barr virus viral kapsid antijene karşı IgM antikorların pozitifliği gösterilmesi üzerine Epstein-Barr virus enfeksiyonuna sekonder Hemofagositik lenfositosis tanısı kondu ve Hemofagositik lenfositosis-2004 tedavi protokolü başlandı. Olgu halen tedavisinin on üçüncü haftasında olup semptomsuz izlenmektedir. Sonuç olarak düşmeyen ateş, döküntü, sitopeni ve hepatosplenomegali saptanan hastalarda Hemofagositik lenfositosis olabileceği de düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Bisitopeni, düşmeyen ateş, Epstein-Barr virus, hemofagositik lenfositosis, hepatosplenomegali

Epstein-Barr virus'e (EBV) bağlı gelişen enfeksiyöz mononükleoz (EMN); ateş, lenfadenopati, ekzudatif farenjit, hepatosplenomegali ve atipik lenfositosis ile ortaya çıkar. Asemptomatik enfeksiyondan ölüme kadar gidebilen tablolara neden olabilir. Genellikle hastalık kendini sınırlamasına rağmen, bazı vakalarda Hemofagositik lenfositosis (HLH), hemolitik anemi, aplastik anemi, trombositopeni, nötrojeni, ensefalit, aseptik menenjit, Guillain-Barre sendromu, transvers

myelit ve Reye sendromu gibi komplikasyonlar görülebilir (1). H, T hücre ve makrofajların aşırı aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. HLH; ateş, karaciğer fonksiyon bozukluğu, koagülasyon parametrelerinde bozukluk, pansitopeni ve karaciğer, dalak, lenf nodları ve kemik iliğinde hemofagositosisin belirgin olduğu benign histiyositik proliferasyon ile izlenir (2). Primer veya sekonder olabilir (3). Primer tip otozomal resesif geçiş gösterir ve sorumlu gen 9. ve 10. kromozomların uzun kollarında yerleşiktir (4). Sekonder tipin nedenleri ise, enfeksiyonlar, maligniteler, kollajen doku hastalıkları ve ilaçlardır (3, 5). Enfeksiyonlar arasında en önemli etken, viral enfeksiyonlardır. Gram pozitif ve Gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar ile fungal, mikobakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarakda HLH gelişebilir (6).

Bu yazıda düşmeyen ateş, döküntü nedeniyle getirilen ve önce EMN düşünülen fakat daha sonra EBV enfeksiyonuna bağlı HLH tanısı alan iki buçuk yaşındaki kız çocuğu sunulmuştur.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Van
Yazışma adresi: Dr. M. Selçuk BEKTAŞ
 İş adresi: YYÜ Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Van
 Cep telefonu: 0505 2186046
 E-mail: selcukbektas08@hotmail.com
 Makalenin Geliş Tarihi: 23.11.2009
 Makalenin Kabul Tarihi: 04.03.2010

Olgu Sunumu

İki buçuk yaşındaki kız hasta düşmeyen ateş ve döküntü şikayetleriyle getirildi. Anamnezinden 15 gün önce ateşi olduğu, ateşi ortaya çıktıktan 10 gün sonra boynunda başlayan ve daha sonra tüm vücuduna yayılan deriden kabarık kırmızı renkli kaşıntısız döküntüleri olduğu öğrenildi. Özgeçmişi ve soygeçmişi normaldi. Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı 12,4 kg (10-25 persentil), boyu 85 cm (10-25 persentil) idi. Vücut sıcaklığı 38,6 °C idi. Aksiller, inguinal ve servikal bölgede çok sayıda lenfadenopati saptandı. Karaciğer kot altında yumuşak ve yüzeysel düz 6 cm, dalak 5 cm ele geliyordu. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre sayısı 8600/mm³, kırmızı küre 2,6 milyon/mm³, hemoglobin 7,3 gr/dL, trombosit sayısı 86000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 15 mm/saat idi. Periferik yaymada %42 lenfosit, %28 atipik lenfosit, %22 granülosit, %4 bant, %4 monosit izlendi. Serum aspartat aminotransferaz 173 IU/mL (N: 15-55 U/mL), alanin aminotransferaz 82 IU/mL (N: 5-45 U/mL), C-reaktif protein 15,6 mg/dL (N<0.8 mg/dL) idi. Diğer biyokimyasal tetkikleri normaldi. Boğaz kültürü ve kan kültüründe üreme olmadı. İdrar kültüründe üremesi olan hastaya antibiyograma uygun antibiyotik verildi. Bisitopenisi ve periferik yaymasında atipik lenfositlerinin artmış olarak izlenmesi üzerine bakılan kemik iliğinde normoblast sayısında artış ve artmış yer yer nekroze hücreler izlendi. Direkt coombs negatif geldi. Ferritin 1183 ng/mL (N: 7-140 ng/mL), trigliserit 590 mg/dL (N: 32-99 mg/dL), kolesterol 324 mg/dL (N: 45-182 mg/dL), fibrinojen 60 mg/dL (N: 200-400 mg/dL) idi. İmmunoglobulin G, immunoglobulin A ve immunoglobulin M normal sınırlar içindeydi. Hepatit A, hepatit B, hepatit C, Parvovirus, Sitomegalovirüs ve insan immün yetmezlik virüsüne yönelik bakılan serolojik tetkiklerde seropozitiflik saptanmadı. Salmonella ve brusella aglütinasyon testleri negatif bulundu. Antinükleer antikor, romatoid faktör ve anti ds-DNA tetkiklerinde negatif geldi. EBV'ye yönelik serolojik tetkiklerden EBV EBNA IgM pozitifliği saptanması, serolojik olarak EBV viral kapsid antijene karşı IgM antikor pozitifliği gösterildi. Batın ultrasonografisinde karaciğer hilusunda, dalak hilusunda ve mezenterik alanda büyüğü yaklaşık 2 cm çapında multipl büyümüş lenf nodları izlendi. Olguya EBV enfeksiyonuna sekonder HLH tanısı konuldu ve HLH-2004 tedavi protokolü başlandı. Olgu halen tedavisinin on üçüncü haftasında olup semptomsuz izlenmektedir.

Tartışma

HLH'nin tipik bulguları ateş, hepatosplenomegali ve sitopenidir. 38.5 °C'nin üzerinde uzun süreli ateş vardır. Pansitopeniye sekonder ekimoz ve solukluk görülebilir. Bazı vakalarda sarılık vardır. HLH'li hastaların %65'inde nonspesifik döküntü saptanmıştır (7). Konvülsiyon, ataksi, hemipleji, mental durum bozuklukları ve irritabilite gibi nörolojik semptomlar bildirilmiştir (7). Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı görülebilir (8). Leach ve ark. (7) Hematopoetik sistem komplikasyonlarından birinin de HLH olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların iyileşme süresi ortalama 30 gün (50-180 gün) olarak hesaplanmıştır (9). EBV'ye bağlı HLH'de EBV ile enfekte T hücreleri veya natural killer hücreleri, monoklonal veya oligoklonal olarak çoğalır. Aşırı aktivasyon gösteren makrofaj ve T hücrelerince üretilen bol miktardaki sitokinler (interferon- γ , tümör nekrosiz faktör-a, interlökin-6 vs.), hemofagositoz, hücresel hasar ve çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları gelişimine yol açar (10). Kemik iliği ve retikuloendotelial sistemdeki herhangi bir hematolojik hücre tipinin bu aktive hücrelerce yutulması hemofagositoz olarak adlandırılır ve hastalığın önemli göstergesidir (11).

HLH tanısı; HLH'yi tanımlayan moleküler tanı (perforin gen mutasyonu ve hMunc 13-4 mutasyonu) olması veya belirtilen sekiz kriterden en az beşinin bulunması ile konur. Bu kriterler yedi gün ya da daha uzun süreli 38.5 °C'den yüksek ateş, kot altında 3 cm veya daha büyük palpabl splenomegali, sitopeni (periferik kanda 2 veya 3 seride saptanan düşüklük, hemoglobin 9 g/dL altında olması, trombosit: 100.000/mm³ altında olması, mutlak nötrofil sayısının 1000/mm³ altında olması), açlık trigliserit düzeyinin 265 mg/dL üzerinde ve/veya fibrinojen düzeyinin 150 mg/dL altında olması, kemik iliği, dalak veya lenf nodunda malignensi olmadan saptanan hemofagositoz, natural killer hücre aktivitesinin azalması veya olmaması, ferritin 500 mcg/L üzerinde olması ve solubl CD25'in 2400 U/mL'den yüksek olmasıdır (5). Hastamızda genetik analiz, natural killer hücre aktivitesi ve çözülebilir CD25 düzeyi çalışılmadı. Olgumuzda düşmeyen ateş (>38.5 °C), splenomegali (5 cm), bisitopeni (hemoglobin 7,3 gr/dL, trombosit sayısı 86000/mm³), hipertrigliseridemi (590 mg/dL), hipofibrinojenemi (60 mg/dL), hiperferritinemi (1183 ng/mL) saptanarak HLH tanısı kondu. EBV EBNA IgM pozitif saptanması, serolojik olarak EBV viral kapsid antijene karşı IgM antikorlarının

pozitifliği gösterilmesi üzerine EBV enfeksiyona sekonder HLH tanısı kondu ve HLH-2004 tedavi protokolü başlandı. Tedavi protokolü başlandıktan sonra olgumuzda semptomlar geriledi.

HLH'nin tedavisinde farklı uygulamalar bulunmakla beraber HLH-2004 protokolünün uygulanması tercih edilmelidir. Primer HLH tedavi edilmediği zaman fatal seyirlidir ve ortalama yaşam yaklaşık iki ay kadardır. Enfeksiyona sekonder gelişen HLH'de %50 mortalite bildirilmiştir (12). Çoklu organ yetmezliği ile birlikte koagülopati ve fırsatçı enfeksiyonlar ölümü götüren ana sebeplerdir (13). Gurgey ve ark. (12) ülkemizde yaptıkları bir çalışmada çocuklarda EBV enfeksiyonu'na bağlı HLH sıklığını %28 olarak bulmuşlardır. Tedavi edilmemiş EBV ilişkili hemofagositoz yüksek mortalite riski taşır. Tedavide kemoterapi ve kemik iliği nakli yapılabilir (14). Imashuku ve ark. (15) hastalığın başlangıçta etoposid ve deksametazon kombinasyonu ile tedavi edilmesini önermektedir. T lenfositlerin HLH gelişiminde önemli rol oynaması sebebiyle, tedavide siklosporin A ve intravenöz immunglobulin uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (16). Literatürde virüs bağlantılı HLH'de, intravenöz immunglobulin tedavisinin yararlılığı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (16, 17, 18). Ülkemizden bildirilen iki enfeksiyona sekonder HLH vakasında sadece intravenöz immunglobulin tedavisi uygulanarak, olumlu sonuç elde edildiği bildirilmiştir (17). Lee ve ark. (18) reaktif EBV enfeksiyonunun serolojik olarak kanıtlandığı dört vakada steroid, etoposid ve siklosporin içeren HLH-94 protokolü uygulanarak ortalama yedi ayda tam remisyona sağlandığını ve bu durum kemik iliği transplantasyonuna gerek kalmadan ortalama 19 ay sürdüğünü rapor etmişlerdir. HLH-94 protokolünün 2004 yılında yeniden düzenlenmesi ile oluşturulan HLH-2004 protokolü kapsamında deksametazon, etoposid, siklosporin kullanılmaktadır.

İlerleyici nörolojik semptomlar ve anormal beyin omirilik sıvı bulguları saptandığında ise bu tedaviye intratekal metotreksat ve intratekal prednisolon eklenmektedir. Ailesel HLH'de, bu tedaviye 52 hafta devam edilmekte ve kemik iliği nakli için uygun donör bulununca nakil önerilmektedir. Genetik çalışma ve aile öyküsü ile ailesel HLH'den çok, enfeksiyona sekonder HLH düşünüldüğünde, altta yatan enfeksiyonun tedavisi ve HLH-2004 protokolünün ilk sekiz haftalık tedavisinin verilerek takip edilmesi, eğer

remisyon varsa, tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (19). Olgumuzda SSS tutulumu yoktu. HLH-2004 tedavi protokolü başlangıcından sonra genel durumu düzeldi ve ateşi düştü (<37 °C); sekizinci hafta sonunda splenomegalisi düzeldi, hemoglobin 11.9 gr/dL, trombosit sayısı 488000/mm³, fibrinojen (155 mg/dL), ferritin (389 ng/mL) saptandı. Bu laboratuvar sonuçlarıyla tedaviye cevap verdiği kabul edildi. Olgu halen tedavisinin on üçüncü haftasında olup semptomsuz izlenmektedir.

Düşmeyen ateş, döküntü, sitopeni ve hepatosplenomegali saptanan hastalarda HLH olabileceği de düşünülmeli ve buna yönelik incelemeler yapılmalıdır.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis case due to Epstein-Barr virus infection

Abstract

Infectious mononucleosis linked to Epstein-Barr virus arises with fever, lymphadenopathy, exudative pharyngitis, hepatosplenomegaly and atypical lymphocytosis. Two and half years old female patient was presented with high fever and exanthema complaints. On physical examination, many lymphadenopathies were seen. Liver was 6 cm palpable from under rib with soft and smooth surface, and spleen was 5 cm palpable. Bone marrow examination was done due to bicytopenia and increment at atypical lymphocytes at peripheric smear, and increment at normoblasts and necrotic cells in patches were observed. Hemophagocytic lymphohistiocytosis was diagnosed with detection of high fever (>38.5 °C), splenomegaly, bicytopenia (hemoglobin: 7.3 gr/dl, thrombocyte count: 86.000/mm³), hypertriglyceridemia (590 mg/dL), hypofibrinogenemia (60 mg/dL), hyperferritinemia (1183 ng/mL) in our case. Hemophagocytic lymphohistiocytosis was found to be secondary to Epstein-Barr virus infection since Epstein-Barr virus EBNA IgM and IgM antibody against Epstein-Barr virus viral capsid antigen were positive. Therefore, hemophagocytic lymphohistiocytosis-2004 treatment protocol was started. The patient is now at 13th week of treatment and being followed-up with no symptoms. Finally; hemophagocytic lymphohistiocytosis should be thought in patients with high fever, exanthema, cytopenia and hepatosplenomegaly.

Key words: Bicytopenia, Epstein-Barr virus, hemophagocytic lymphohistiocytosis, hepatosplenomegaly, high fever

Kaynaklar

1. Andiman WA. Infectious mononucleosis. In: Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy.

- Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA. (eds) 17th edition 2002; 124-126.
2. Sato S, Kawashima H, Oshiro H, Hasegawa D, Kashiwagi Y, Telekuma K, et al. 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; 31:235-238.
 3. Su IJ, Wang CH, Cheng AL. Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus associated T-lymphoproliferative disorders: Disease spectrum, pathogenesis, and management. *Leuk Lymphoma* 1995; 19:401-406.
 4. Dufourcq-Lagelouse R, Jabado N, Le Deist F, Stephan JL, Souillet G, Bruin M, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis to 10q21-22 and evidence for heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 64:172-179.
 5. Bör Ö. Hemofagositik Lenfositosis. *Güncel Pediatri Dergisi* 2004; 2:113-116.
 6. Woda BA, Sullivan JL. Reactive histiocytic disorders. *Am J Clin Pathol* 1993; 99:459-463.
 7. Leach CT, Sumaya CV. Epstein-Barr Virus. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL (eds). Fifth edition. Saunders 2004; 1932-1956.
 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; 44:259-272.
 11. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infectious Diseases* 2000; 6:601-608.
 12. Gurgey A, Seçmeer G, Tavil B, Ceyhan M, Kuşkonmaz B, Cengiz B ve ark. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:1116-1117.
 13. Chen RL, Su IJ, Lin KH, Lee SH, Lin DT, Chuu WM, et al. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis. An atypical form of Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:171-176.
 14. Hacımustafaoğlu M. Giriş: Enfeksiyona ikincil hemofagositoz. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1:73-75.
 15. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, et al. 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. *Turk J Pediatr* 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; 20:209-214.
 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).