



Sevil ALKAN^{1*} 

Emine Kübra DİNDAR
DEMİRAY² 

Mustafa YILMAZ³ 

*Sorumlu Yazar e mail:
sevil3910@gmail.com

¹İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çanakkale

²Bitlis Devlet Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji

³Kütahya Sağlık Bilimleri
Üniversitesi Evliya Çelebi
Eğitim Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji, Kütahya, Türkiye

Alkan S, Demiray EKD, Yılmaz M.
Yirmialtı Haftalık Gebede Parvovirus
B19 Kaynaklı Hemofagositik
Lenfohistiyositoz. Halic Üniv Sağ Bil
Der. 2021;4(3) 235-238

Alkan S, Demiray EKD,
Yılmaz M. Hemophagocytic
Lymphohistiocytosis Induced by
Parvovirus B19 in Twenty-Six
Weeks Pregnant. Halic Uni J
Health Sci. 2021;4(3) 235-238

Doi: 10.48124/hsagbilder.901799

3. Hematolojik Nadir Hastalıklar
Kongresi – 2020, Online Kongre’de
poster sunum olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 23.03.2021
Kabul Tarihi: 06.07.2021

OLGU SUNUMU

YİRMİALTI HAFTALIK GEBEDE PARVOVİRUS B19 KAYNAKLI HEMOPHAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ

Öz

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), yetişkinlerde tipik olarak enfeksiyon (viral/bakteriyal), malignite veya romatolojik hastalığın bir komplikasyonu olan enflamatuar bir hastalıktır. Viral enfeksiyon ilişkili (en sık Epstein-Barr Virüsü [EBV], insan immün yetmezlik virüsü [HIV], sitomegalovirüs [CMV] ve nadiren de Parvovirus B19 kaynaklı HLH gelişebilir. Parvovirus B19 kaynaklı HLH ilk kez 1979’da bildirilmiş olup, diğerlerine göre daha az mortal seyirlidir. Parvovirus B19’un, hamileliğin erken döneminde edinildiğinde fetal malformasyonlara neden olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, hamilelik sırasında Parvovirus B19 enfeksiyonları, virüs tarafından eritropoietik kök hücrelerin tahrip edilmesi sonucunda ortaya çıkan ciddi fetal anemiye sekonder gelişen fetal kalp yetmezliği ve fetal ölüme neden olabilir. Birincil Parvovirus B19 ‘da fetal hasar riskinin nispeten düşük olduğu tahmin edilmektedir (% 1-2) ve uzun vadeli sekel riski daha da düşük görünmektedir. Bu vaka sunumunda 26 haftalık gebede Parvovirus B19 kaynaklı HLH varlığı sunulmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hemofagositik lenfohistiyositoz, Parvovirus B19, gebe.

CASE REPORT

PARVOVIRUS B19 ASSOCIATED HEMOPHAGOCYTIC LENFOHYSTIOCYOCYOSIS IN A TWENTY-SIX WEEKS PREGNANT

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an inflammatory disease that is typically a complication of infection (viral / bacterial), malignancy, or rheumatologic disease in adults. Hemophagocytic syndrome associated with viral infection (most commonly Epstein-Barr Virus [EBV], human immunodeficiency virus [HIV], cytomegalovirus [CMV] and rarely caused by Parvovirus B19. Parvovirus B19 associated HLH was first reported in 1979, and it has a less mortal prognosis than others. It is thought that Parvovirus B19 does not cause fetal malformations when acquired in early pregnancy. However, Parvovirus B19 infections during pregnancy can cause fetal heart failure and fetal death secondary to severe fetal anemia caused by the destruction of erythropoietic stem cells by the virus. In primary Parvovirus B19, the risk of fetal damage is estimated to be relatively low (1-2%) and the risk of long-term sequelae appears to be even lower. In this case report, it was aimed to present the presence of HLH originating from Parvovirus B19 in a 26-week pregnant woman.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Parvovirus B19, pregnant.

Giriş

Hemofagositik lenfositosis (HLH) sitotoksik T lenfositler ve natural killer (NK) hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu sonucu gelişen hemofagositoza sekonder gelişen bir klinik tablodur. Ateş yüksekliği, hepatosplenomegali ve sitopeni ile prezente olan hematolojik bir hastalıktır (1,2). HLH genetik ve edinsel olarak üzere iki farklı gruba ayrılır. Primer (familyal) HLH, otozomal resesif geçişli olup erken infantlarda görülür. Sekonder formu ise immün sistemin güçlü bir şekilde uyarılması sonucu, tipik olarak enfeksiyon (viral/bakteriyal), malignite, otoimmün/otoinflamatuar hastalıklar veya romatolojik hastalığın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Viral enfeksiyon ilişkili (en sık Epstein-Barr Virüsü [EBV], insan immün yetmezlik virüsü [HIV], sitomegalovirüs [CMV] ve nadiren de Parvovirus B19 kaynaklı HLH gelişebilir. Ancak Parvovirus B19 kaynaklı HLH ilk kez 1979'da bildirilmiş olup, diğerlerine göre daha az mortal seyirlidir (3,4).

Parvovirus B19, kemik iliği progenitor hücreleri için tropizme sahip tek sarmallı bir DNA eritrovirüstür (4). Parvovirus B19 ilk olarak 1975'te Londra'da çalışan Avustralyalı bir virolog olan Y. Cossart tarafından tanımlanmıştır (5). Hepatit B için bir tahlil kullanarak bir kan donöründen alınan serumu kontrol ederken, 19 numaralı plaka B'de anormal bir reaksiyon olduğunu fark edilmiş ve insan kanında keşfedilen virüse, Latince parvum kelimesinden türetilerek Parvovirüs adı verilmiştir (5). Parvovirus B19 enfeksiyonu için spesifik risk grubu yoktur, her yaş ve cinsiyette görülebilir, özellikle kış ve sonbahar aylarında yakın temasla geçişler artar. Parvovirüs B19 enfeksiyonu için bilinen kuluçka süresi yaklaşık 1 haftadır. İlk başta, solunum yolundan virüs atılımı sırasında ateş, halsizlik, miyalji ve kaşıntı ile ortaya çıkan hafif bir hastalık ortaya çıkar (4,6). Ergenlerin % 50'si ve yaşlı nüfusun % 80'den fazlasının seropozitif olduğu (anti-PVB19 IgG) bildirilmiştir (4). Hamile kadınları içeren birkaç Parvovirus B19 salgını, İrlanda, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer ülkelerde tanımlanmıştır. Parvovirus B19, konağın bağışıklık durumuna bağlı olarak çok

çeşitli klinik belirtilerle ilişkilidir. Parvovirus B19 ile akut olarak enfekte sağlıklı bireylerde asemptomatik enfeksiyonla da seyredebileceği gibi, eritema infeksiyozum, artropati ve geçici anemi geliştirdiği bilinmektedir (4,6,7).

Bu vaka sunumunda, ateş yüksekliği ile başvuran pansitopenisi olan 26 haftalık gebede Parvovirus B19 kaynaklı HLH varlığı ve vakanın tedavisiz iyileşmesi sunulmak istenmiştir.

OLGU Sunumu

Otuz altı yaş, 26 haftalık gebe tarafımıza ateş yüksekliği şikâyeti ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta, TA: 100/70 mmHg, ateş 38⁰ C, kalp atım hızı: 104/dk, traubesi kapalı olup, ek özellik yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit: 3100/mm³ (mutlak nötrofil sayısı:1000/mm³), Hgb: 9.8 gr/dl, trombosit: 93.000/mm³, MCV: 76.1 fl, AST: 90 IU/ml, ALT: 120 IU/ml, LDH: 936 U/l, Na: 130 mEq/lt, K: 4.7 mEq/l, fibrinojen: 516 mg/dl, CRP: 167 mg/dl, ferritin: 650 mg/dl, trigliserid: 574 mg/dl idi. Diğer tetkikleri normal olarak saptandı. Hastanın kan idrar kültürleri alındı. Hastaya ampirik olarak seftriakson 2x1 gr iv tedavisi başlandı. Periferik yayma ile hematolojiye danışıldı. Trombositopeni ve nötropeninin olası nedeni ile viral tetkikleri [Epstein-Barr virüsü (EBV, anti-HCV, anti-HIV, HbsAg] ve Brusella tetkikleri negatif olarak saptandı. Hastanın takiplerinde kültürlerinde üreme olmadı. Antibiyotigi 5 günde kesildi. 3. günden itibaren ateşi düştü, lökopeni, trombositopenisi, Alanin aminotransferaz (ALT) /Aspartat Aminotransferaz (AST) yüksekliği ve hipertrigliseridemisi geriledi. Tanı kriterlerine göre HLH düşünülen hastanın spontan olarak kan tablosu geriledi.

Günlük kadın doğum hastalıkları takibi yapıldı. Fetal patoloji saptanmadı. Dış merkezde bakılan serum Parvovirüs İmmüoglobulin (Ig) M titresi 3.21 olup pozitif (>1.2 pozitif) olarak 7 gün sonra bildirildi. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi ile Parvovirus Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) bakılması için kan örneği pozitif olarak sonuçlandı. Hasta perinatolojik takip için ileri merkeze sevk edildi. Hastaya klinik takip önerildi. Takiplerinde fetal hidrops saptanmadı. Takibinin 6. Ayında polikliniğimize

başvuran hastada ve bebeğinde patolojiye rastlanmadı.

Tartışma

Hem primer hem de sekonder nedenlere bağlı HLH tanısı, Histiosit Derneği tarafından 2004 yılında belirlenen tanı kriterlerine dayanmaktadır (Tablo 1). Buna göre, 5 kriter için pozitifliğin gösterilmesi tanı için yeterli kabul edilir ve hemofagositoz dahil herhangi bir kriterin olmaması tanıyı dışlatmaz (4). Ancak bu kriterler özellikle pediatrik popülasyon için oluşturulmuştur ve yüksek inflamatuvar belirteçler, artmış LDH ve transaminaz değerleri, ensefalopati ve koagülopati gibi yetişkin HLH hastalarında yaygın olan diğer laboratuvar bulgularını hesaba katmaz. Bu nedenle sonrasında sekonder HLH'si olan yetişkin hastalarda HScore gibi alternatif tanı kriterleri geliştirilmiştir. HScore kılavuzundaki kriterlerde trombosit, fibrinojen değerlerinin cut off değeri 2004 kriterlerinden daha yüksektir ve yüksek AST de kritere eklenmiştir. ferritin>684ng/ml ve iki tanesi varsa (trombosit \leq 181000/ μ l, AST >48 U/L, trigliserid > 156mg/dl, fibrinojen \leq 360 mg/dl) HLH tanısı konulabileceği bildirilmiştir(4,8,9). Sunulan hastanın da splenomegali, ateş yüksekliği, hiperferritinemi, lökopeni, ALT /AST yüksekliği, trombositopenisi ve hipertrigliseridemisi mevcut olup tanı kriterlerine göre Parvovirus B19 enfeksiyonu ilişkili HLH tanısı konmuştur.

Parvovirus B19 enfeksiyonu, serum Ig M / Ig G'nin tespiti veya DNA PCR ile teşhis edilebilir. Ig M enfeksiyondan 10 ila 12 gün sonra yükselir ve viral seviyeler en yüksek olduğunda zirve yapar; IgM pozitifliği yaklaşık 3 ay süre ve sonrasında IgG tespit edilebilir ve muhtemelen ömür boyu sürer (4,6). Sunulan hastaya da Parvovirus B19 Ig M ve Parvovirus B19 DNA pozitifliği ile tanı konulmuştur.

Parvovirus B19, hamileliğin erken döneminde bir kadın enfekte olduğunda malformasyonlara neden olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, hamilelik sırasında parvovirüs B19 enfeksiyonları, virüs tarafından eritropoietik kök hücrelerin tahrip edilmesi sonucunda ortaya çıkan ciddi fetal anemiye sekonder gelişen fetal kalp yetmezliği ve fetal ölüme neden olabilir.

Birincil Parvovirus B19 'da fetal hasar riskinin nispeten düşük olduğu tahmin edilmektedir (% 1-2) ve uzun vadeli sekel riski daha da düşük görünmektedir (6). Sunulan hastanın da bebeğinde doğum sonrası anomaliye rastlanmadı.

Parvovirus B19'a yönelik spesifik bir antiviral ilaç mevcut değildir ve sağlıklı yetişkinlerin çoğu zaman sadece destekleyici bakım gerektirmesine rağmen, IVIG 'nin retikülosit sayısını ve hemoglobin seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Parvovirus B19, negatif akut serolojik belirteçlere rağmen zamanında tanıyı zorlaştıran HLH'ye yol açan kalıcı kemik iliği enfeksiyonuna neden olabilir (4). HLH için tedavi rejimleri tipik olarak etoposid, kortikosteroidler, siklosporin A, IVIG ve allojenik kök hücre transplantının bazı kombinasyonlarını içerir. Ancak tedavi yine de öneri olarak sunulmaktadır, kesin bir tedavisi yoktur (4,10). Etoposide dayalı rejimler, primer HLH'li pediatrik hastalarda artmış sağkalım göstermiş olsa da, yetişkin hastalarda etoposide sağkalım yararı ile ilgili veriler net değildir. Doksorubisin bazlı rejimler, alemtuzumab, tocilizumab, anti - IL - 6 tedavisi, plazma değişimi, anti-CD52 tedavisi gibi alternatif terapötik seçenekleri tanımlayan yazarlar olsa da konsensus bulunmamaktadır (4). Sunulan vakada da sadece destekleyici bakım verilmiş olup, hastada spontan remisyon saptanmıştır.

HLH /Hemofagositik sendrom etyolojisinde nadir viral enfeksiyon etkenlerinin de rol oynayabileceği unutulmamalıdır.

Hasta Onamı: Çalışmaya dahil edilen hastadan imzalı bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek: Tüm yazarlar hiçbir finansal çıkar veya potansiyel çıkar çatışması bildirmemektedir.

Referanslar

1. Ozgen B, Karli-Oguz K, Tavil B, et al. Diffusion-weighted cranial MR. Imaging findings in a patient with hemophagocytic syndrome AJNR 2006; 27(6):1312-14.
2. Eraslan C, Aydın E, Maharramova E, et al. Hemofagositik lenfositik hastalarında kraniyal MRG bulguları. ETD 2018; 57(1): 14-8.

3. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;127-31.
4. Kalmuk J, Matar S, Feng G, et al. Parvovirus B19-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis: Case report and review of the literature. Clin Case Rep 2019;7(11):2076-81.
5. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. Lancet 1975;1(7898):72-3.
6. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. Birth Defects Res. 2017;109(5):311-23.
7. Lundqvist A, Tolfvenstam T, Bostic J, et al. Clinical and laboratory findings in immunocompetent patients with persistent parvovirus B19 DNA in bone marrow. Scand J Infect Dis 1999;31(1):11-6.
8. Henter J-I, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):124-31.
9. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol 2014;66(9):2613-20.
10. Henter J-I, Samuelsson-Horne A, Aricó M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood 2002;100(7):2367-73.

Tablo 1. Hemofagositik lenfositoz tanı kriterleri (8)

<p>Majör Kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ateş >38.5°C 2. Splenomegali 3. Sitopeni varlığı (üç seriden ikisinde) <ul style="list-style-type: none"> -Hemoglobin <9 g/dL -Platelet <100 × 10⁹ g/L -Nötrofil <1 × 10⁹ g/L 4. Hipertrigliseridemi > 265 mg / dL ve / veya Hipofibrinojenemi <150 g / L 5. Kemik iliği, dalak veya lenf düğümlerinde hemofagositoz <p>Alternatif Kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Natural killer hücrelerin düşüklüğü veya yokluğu 7. Hiperferritinemi > 500 ng / mL 8. sCD25/IL-2 Receptor >2400 U/mL
<p>Tanı</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 majör kriter • Alternatif kriterlerden 1.'si ya da 2+3 bir majör kriter yerine geçebilir