

CMV Mononükleozis, Direkt Coombs Testi (-) Hemolitik Anemi ve Trombositopeni Birlikteliği

Simultaneous CMV Mononucleosis, Hemolytic Anemia with Negative Direct Coombs Test, and Thrombocytopenia

Zafer BIÇAKÇI

Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi, Kars, Türkiye

Bu çalışma 29 Mayıs-1 Haziran tarihleri arasında Eskişehir'de yapılan 4. Pediatrik Hematoloji Sempozyumunda poster bildirisi olarak sunulmuştur.



ÖZET

Sitomegalovirüs (CMV) hastanın immünolojik durumuna göre değişen çeşitli klinik belirtilerden sorumlu olan bir viral ajandır. Bağışıklık sistemi normal olan hastalarda, primer CMV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir veya kendini sınırlayan mononükleozis benzeri bir sendrom olarak gösterebilir. Bu yazıda; CMV mononükleozis, direkt Coombs testi (-) hemolitik anemi ve trombositopenisi olan iki buçuk aylık bir kız hasta sunulmuştur. Huzursuzluk ve öksürük nedeniyle getirilen hastanın solukluğu, hepatosplenomegalisi, büyüme ve gelişme geriliği vardı. Hastada lökositoz, anemi, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, periferik yaymada CMV mononükleozisi ve retikülositozisi tespit edildi. CMV IgM (+), CMV PCR (+), direkt Coombs (-), haptogloblin düşük olarak bulundu. Hastaya her hangi bir tedavi verilmedi. Klinik ve laboratuvar olarak tamamen düzeldi ve herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Sonuç olarak; hemolitik anemi ve trombositopeni ayırıcı tanısında sitomegalovirüs enfeksiyonu da düşünülmesi, bağışıklığı yeterli olan kişilerde gerektiğinde destekleyici bakım ile tedavisiz izlem politikası uygulanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Direkt Coombs testi, Hemolitik anemi, Mononükleozisi, Sitomegalovirüs, Trombositopeni

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) is a viral agent that can cause various clinical signs according to the patient's immune status. Primary CMV infection is usually asymptomatic in patients with a normal immune system and can lead to a self-limited, mononucleosis-like syndrome. We present a two and a half months old female with CMV mononucleosis, negative direct Coombs test, hemolytic anemia and thrombocytopenia. The patient presented with restlessness and cough and the examination revealed paleness, hepatosplenomegaly, and retarded growth and development. Laboratory tests showed leukocytosis, anemia, thrombocytopenia, and liver function disorder while peripheral smear showed CMV mononucleosis and reticulocytosis. Other results were CMV IgM (+), CMV PCR (+), direct Coombs (-), and haptoglobin level low. No treatment was given. The patient made a full clinical and laboratory recovery with no complications. In conclusion, cytomegalovirus infection should be considered in the differential diagnosis of hemolytic anemia and thrombocytopenia. Supportive care with untreated attitude is adequate for patients with normal immunity

Key Words: Direct Coombs test, Hemolytic anemia, Mononucleosis, Cytomegalovirus, Thrombocytopenia

GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV) kişinin immünolojik durumuna göre değişen çeşitli klinik belirtilerden sorumlu olan bir viral ajandır. Sağlıklı kişilerde, primer CMV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir veya kendini sınırlayan mononükleozis benzeri bir sendrom olarak gösterebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ise CMV enfeksiyonu spesifik organ ve dokular üzerinde direkt viral sitotoksik etki ile ilişkili ciddi klinik belirtilere yol açabilir (1). Akut CMV enfeksiyonunun komplikasyonları yenidoğanlar dışında nadirdir (2). CMV mononükleozise bağlı intersitisyel pnömo-

nitis, miyokardit, perikardit, hemolitik anemi, trombositopeni ve hemofagositik sendrom gibi bazı komplikasyonlar görülebilir (3). Bebek ve küçük çocuklarda CMV enfeksiyonlarına bağlı hemolitik anemi sıklıkla görülürken, erişkinlerde CMV enfeksiyonlarına bağlı ağır hemolitik anemi nadiren görülür. Erişkinlerde görülen ağır hemolitik anemi yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olarak tanımlanır (4-6). CMV enfeksiyonu esnasında hemolitik anemi ve trombositopeni nadiren de olsa birlikte bulunabilir (7). Bu yazıda; bulaşmanın perinatal ve yenidoğan döneminde olduğunu düşündüğümüz, nadir görülen CMV mononükleozis, direkt

Coombs testi (-) hemolitik anemi ve trombositopenisi birlikteliği olan iki buçuk aylık bir kız hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

İki buçuk aylık kız bebeğin miadında, fetal distres nedeniyle sezeryan ile 2600 gr ağırlığında mekonyum ile boyalı doğduğu, 3-4 gün küvözde yatırılarak izlendiği, muayenesi ve tam kan sayımının normal olduğu öğrenildi (Tablo I). Doğumdan sonra on gün anne sütü aldığı, ½ oranında sulandırılmış inek sütü verildiği, işitme testinin normal olduğu, bir aylıktan itibaren öksürük ve aralıklı ateş şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Doğumdan beri huzursuzluğu olan hastanın öksürüğü birinci ayından sonra başlamış ve ara sıra ateşi oluyormuş. Bu dönemde bakılan hemogramı da normal olarak bulunmuş (Tablo I). Huzursuzluk ve öksürük nedeniyle tarafımıza başvuran hastanın, fizik muayenesinde vücut ağırlığı 4kg (%3'ün altında), boy 56cm %3-10 ve baş çevresi 38.5cm %10-25, genel durumu kötü, soluk, karaciğer 4 cm, dalak 5 cm kosta yayı altında ele geliyordu. Hemogram sonuçları Tablo I'de, retikülosit %14.3, düzeltilmiş retikülosit %8.9 olarak bulundu. Periferik yaymada %54 mononükleer hücre, %20 nötrofil, %6 çomak, %12 lenfosit, %8 normoblast, parçalanmış eritrositler, anizositoz, polikromazi, poikilositoz saptandı (Şekil 1). Glukoz 76 mg/dL, üre 23 mg/dL, kreatinin 0.3 mg/dL, total protein 5.3 g/dL, albümin 2.9 g/dL, AST 226 U/L, ALT 126 U/L, GGT 285 U/L, ALP 375 U/L, total bilirubin (T.bil) 2.32 mg/dL, direkt bilirubin (D.bil) 1.32 mg/dL, sodyum 135 mmol/L, potasyum 3.7 mmol/L, klor 102 mmol/L, kalsiyum 8.1 mg/dL, LDH 580 U/L, demir 96 µg/dL, SDBK 336 µg/dL, CRP 1.59 mg/dL (0-0.5) olarak bulundu. İdrar: D:1.027, pH: 6.5, hemogloblin (+++), lökosit (++), eritrosit 135, lökosit 15, idrar kültürü 100.000 üstü Klepsiella sp üredi. VDRL-PRR (-), anti HIV(-) anti HCV(-), anti HAV IgG (+)/IgM (-), Rubella IgG (+)/IgM (-), Toxoplazma IgG (-)/IgM (-), EBV EBNA IgG (+), EBV VCA IgM (-). Anne: VDRL-PRR (-), anti HIV(-) anti HCV(-), Rubella IgG (+)/IgM (-), Toxoplazma IgG (-)/IgM (-), CMV IgG (+) 200 (≥10 IU/ml)/IgM (-). Beyin BT: normal, batin USG: hepatosplenomegali mevcut.

Hastanın laboratuvar incelemelerinde lökositoz, anemi, trombositopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu saptandı. Hemolitik anemiyi düşündürülen periferik yayma bulgularının gözlenmesi (normoblast, polikromazi ve retikülosit) üzerine yapılan tetkiklerinde direkt Coombs (-), glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz normal, haptogloblin düşük (<7.2 mg/dL, normal:30-200) olarak bulundu. Ayrıca periferik yaymada %54 mononükleer hücre gözlenmesi üzerine CMV mononüleozis düşünülerek yapılan

tetkiklerinde CMV IgG (+) 29.5 (≥10 IU/ml) ve IgM (+) 4.38 (≥1.1 IU/ml), CMV PCR pozitif 7830 kopya/L olarak geldi (Şekil 1). Hastanın genel durumunun bozuk ve izleminde trombositinin 19.000 K/µL olması üzerine bir kez trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. İdrar kültüründe Klepsiella sp üredi, amikasin duyarlı olması nedeni ile amikasin 10 gün verildi. İzleminde genel durumu düzeldi, mama ile beslenmeye başlandı. Tüm laboratuvar değerleri normale döndü. Hasta şu anda 15 aylık, hepatosplenomegalisi kayboldu, herhangi bir komplikasyon tespit edilemedi, büyüme ve gelişmesi normale yakın olarak (kilo 10kg %25-50, boy 75cm %10-25 ve baş çevresi 45.5cm %10-25) kliniğimizde takip edilmektedir.

TARTIŞMA

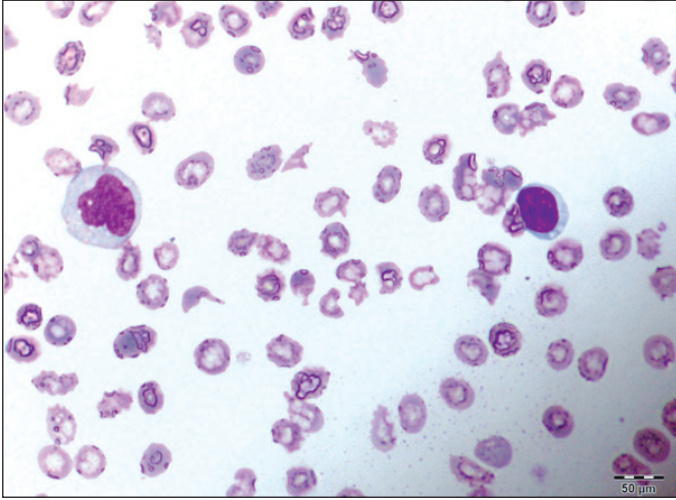
Sitomegalovirüs (CMV) dünyanın her yerinden tüm kültür, sosyoekonomik ve yaşlardan kişileri sıklıkla enfekte eden viral bir ajandır. Gebelik esnasında ya primer veya rekürren maternal CMV enfeksiyonu, konjenital CMV enfeksiyonuna neden olabilir. Yıllık 30.000-40.000 bebek konjenital CMV enfeksiyonu ile doğar. Bu bebeklerin %10'una kadarında intrauterin büyüme geriliği, sarılık, hepatosplenomegali, trombositopeni, pnömoni, mikrosefali, intraserebral kalsifikasyon, korioretinit ve işitme kaybını içeren klasik "sitomegalik inklüzyon hastalığı" bulunur (3). Doğumdan bir gün sonra bakılan hemogram değerlerinde belirgin bozukluk gözlenmemesi, annesinin CMV IgM (-) olması, kliniğinin ve laboratuvar değerlerinin süratli bir şekilde düzeliyor olması, bilgisayarlı beyin tomografisinin, işitme tarama testinin ve göz muayenesinin normal olması nedeniyle "sitomegalik inklüzyon hastalığı" düşünülmedi.

CMV perinatal olarak anne sütü, idrarı, salyası ve servikovajinal sekresyonlarından bebeğe geçebilir. Perinatal bulaşmanın en etkili ve en sık görülen yolu doğumdan sonra anne sütü ile beslenme veya doğum anında servikovajinal sekresyonları aspirasyonu veya yutulmasıdır (3). Sağlıklı kişilerde akut CMV enfeksiyonunun komplikasyonları yenidoğanlar dışında nadirdir. Virüs genellikle yakın kişisel temas yoluyla da yayılabilir; bulaş riski basit hijyenik ve el yıkama teknikleri uygulayarak azaltılabilir (2). Yenidoğan dönemi CMV enfeksiyonu için duyarlı bir dönem olması nedeniyle, CMV anne sütünden, kötü hijyen koşullarından veya inek sütünden hastaya geçmiş olabilir.

Sağlıklı bebeklerde perinatal olarak kazanılmış (edinsel) enfeksiyonlar 4-16 hafta aralığında ortaya çıkar. Fakat bu enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir (3). Hastamızın iki buçuk aylık (10 haftalık) olması nedeni ile perinatal dönemde kazanılan enfek-

Tablo I: Hastanın hemogram değerleri.

	WBC M/µL	HGB g/dL	HCT %	PLT K/µL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	RDW %
Doğumda	19.860	22.1	68.6	221.000	111.2	35.8	32.2	14.7
1.5 ayında	9.320	10.9	32.4	282.000	88.8	29.9	33.6	13.2
2.5 ayında	14.500	8.8	27.9	79.000	83	26.1	31.4	16.2



Şekil 1: Çeşitli şekilde parçalanmış eritrositler, anizositoz, poikilositoz, polikromazi, bir adet mononükleer hücre ve lenfosit görülmekte.

siyonun ortaya çıkış zamanına uygunluk gösteriyordu. Bu dönem enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik olmasına rağmen hastamızın semptomatik olması nedeni ile tanının konulduğunu düşünüyoruz.

Enfeksiyöz mononükleoz (EM) başlangıçta erişkinlerde tariflenmesine rağmen, adölesanlar, çocuklar ve hatta infantlarda bile görülebilen lenfatik sistemini tutan akut ateşli bir hastalıktır. EM sendromu hematolojik olarak lenfosit veya monositlerin %50'den veya atipik lenfositlerin %10'dan fazla bulunması olarak tanımlanır. EM sendromunun %90'dan fazlasına Epstein-Barr virüsü (EBV)'nün, yaklaşık %5-7'sine CMV'nün ve %1'inden azına *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu bildirilmektedir. Viral hepatitler, adenovirüs, kızamıkçık, insan herpesvirus 6 (HHV-6), insan immün yetersizlik virüsü (HIV), *Streptokokus pyogenes*, herpes simpleksin de nadiren neden olduğu bildirilmektedir. CMV'ye bağlı mononükleozis benzeri sendrom klasik EBV kaynaklı EM ile ortak birçok klinik özelliklere sahiptir. Her iki hastalığın hematolojik ve karaciğer bulguları tamamıyla aynıdır (8-11). Hepatosplenomegali, lökositöz, anemi, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu bulgularına ilaveten, periferik yaymada %54 mononükleer hücre saptanması, IgM pozitifliği ve CMV PCR'ın da pozitif olması ile hastanın CMV mononükleozis tanısı doğrulandı. Bu nedenle klinik ve laboratuvar verilerimiz literatüre uygunluk göstermekteydi.

Sağlıklı kişilerde CMV enfeksiyonu sıklıkla trombositopeniye neden olurken nadiren hemolitik anemiye neden olur. Sağlıklı kişilerde CMV enfeksiyonunun hem trombositopeni ve hem de hemolitik anemiye neden olması nadiren bildirilmektedir. Çoğunlukla direkt Coombs negatif, bazen de direkt Coombs pozitif hemolitik anemiye neden olabilir (5). Hemoliz; sağlıklı kişilerde CMV enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur ve hemolizden sorumlu mekanizmalar bilinmemektedir. Fakat hem virolojik ve hem de immünolojik mekanizmalar hemolizden sorumlu olabilir (12). Anemi nedeni olarak otoimmün bir

mekanizma tespit edilebildiği zaman steroid, immünglobulin ve hatta splenektomi tedavi için haklı bir gerekçe olabilir (4). Hastamızda trombositopeni ve direkt Coombs negatif hemolitik anemi vardı. Bir kez trombosit süspanasyonu verildi. Trombosit düzeyinin giderek arttığı gözlemlendi ve otoimmün bir mekanizma düşünülmüdü. Trombositopeni ve hemolitik anemiyi CMV enfeksiyonunun tetiklemiş olabileceği düşünüldü.

CMV, immünoşüpresyonu olan hem çocuk ve hem de erişkinlerde intersitisyel pnömoninin önemli bir nedenidir. CMV pnömonisi; CMV mononükleozisi olan sağlıklı erişkin ve perinatal CMV enfeksiyonu olan sağlıklı küçük infantlarda da görülebilir. Sağlıklı konakta CMV pnömonisi hemen hemen benign ve kendini sınırlarken, immünoşüpresif konakta (özellikle %90'a kadar varan bir mortalite oranına sahip kemik iliği transplant alıcılarında) ciddi ve sıklıkla ölümcül bir hastalıktır (13). Hastamızda yaklaşık bir aydan beri öksürük vardı. Fakat hiçbir dinleme bulgusu yoktu, akciğer grafisi normaldi ve 1-2 gün içerisinde de öksürüğü kendiliğinden kayboldu. Bu nedenle CMV pnömonisi düşünülmüdü. Hastanın akciğer tutulumu immün sistem tarafından sınırlandırılmış (düzeltilmiş) olabileceğini düşünüyoruz.

CMV enfeksiyonunun tedavi seçenekleri sınırlıdır. Sağlıklı kişiler için tedavi endikasyonu yoktur, fakat immün yetersizliği olan kişilerde tedavi önerilir. Semptomatik konjenital enfeksiyonu olan infantlarda tedavi ise tartışmalıdır (14). Tahminen perinatal ve yenidoğan döneminde CMV ile enfekte olan, yaklaşık bir ay öksüren ve öksürüğü, trombositopeni ve hemolitik anemisi herhangi bir tedavi almaksızın (gansiklovir, immünglobulin) hızla düzelen, hastada immün yetersizlik düşünülmüdü. Hasta yakından izlendi ve ciddi herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Ayrıca takibinde immünglobulin düzeyleri de normal olarak bulundu. Tedaviden sonra üriner sistem enfeksiyonu sonra bir daha tekrarlamadı.

CMV dünya çapındaki nüfusun %50-90'ında ilk enfeksiyonu oluşturduktan sonra konakta sessiz biçimde kalmaktadır. Sağlıklı kişilerde asemptomatik enfeksiyon oluşmasına karşın, bağışıklık sisteminde sorun olan bireylerde ağır seyreden enfeksiyon oluşturabilir. Sağlıklı kişilerde CMV enfeksiyonu bazen CMV mononükleozise de neden olabilir. Sağlıklı kişilerde CMV enfeksiyonuna en duyarlı dönemin yenidoğan dönemi olduğu da bilinmektedir. Bu geçiş döneminin immün durumunun yeterli olup olmadığını değerlendirmek tedavi seçimi açısından önemlidir. Hastanın immün durumunu değerlendirecek koşullarımız yoktu. Bu nedenle hastanın yakın takip ile izlenmesi en önemli rehberimiz oldu. Tahminen perinatal ve yenidoğan döneminde CMV ile enfekte olan nadir görülen CMV mononükleozis, direkt Coombs testi (-) hemolitik anemi ve trombositopenisi birlikteliği olan iki buçuk aylık bir kız hastadan edinilen deneyi paylaşmıştır.

Sonuç olarak; hemolitik anemi ve trombositopeni ayırıcı tanısında sitomegalovirüs enfeksiyonu da düşünülmeli, bağışıklığı yeterli olan kişilerde gerektiğinde destekleyici bakım ile bekle ve gör politikası uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Taglietti F, Drapeau CM, Grilli E, Capone A, Noto P, Topino S, et al. Hemolytic anemia due to acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2010;4:334.
2. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician* 2003;67:519-24.
3. Demler GJ. Cytomegalovirus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, vol: 2, 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, Inc;2004:1912-32.
4. Veldhuis W, Janssen M, Kortlandt W, van Houte A, van de Ree M. Coombs-negative severe haemolytic anaemia in an immunocompetent adult following cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:844-7.
5. Horwitz CA, Skradski K, Reece E, Lewis FB, Schwartz B, Kelly R, et al. Haemolytic anaemia in previously healthy adult patients with CMV infections: Report of two cases and an evaluation of subclinical haemolysis in CMV mononucleosis. *Scand J Haematol* 1984;33:35-42.
6. Murray JC, Bernini JC, Bijou HL, Rossmann SN, Mahoney DH Jr, Morad AB. Infantile cytomegalovirus-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:318-20.
7. van Spronsen DJ, Breed WP. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and haemolysis in an immunocompetent adult. *Br J Haematol* 1996;92:218-20.
8. Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci* 1978;276:325-39.
9. Horwitz CA, Henle W, Henle G. Diagnostic aspects of the cytomegalovirus mononucleosis syndrome in previously healthy persons. *Postgrad Med* 1979;66:153-8.
10. Najberg G, Jankowski M, Krotochwil-Skrzyrkowa M, Gut W. Cytomegalovirus in the mononucleosis syndrome in children. *Acta Microbiol Pol* 1985;34:137-44.
11. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 2007;120:911.e1-8.
12. Gavazzi G, Leclercq P, Bouchard O, Bossery A, Morand P, Micoud M. Association between primary cytomegalovirus infection and severe hemolytic anemia in an immunocompetent adult. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:299-301.
13. Grilli E, Galati V, Bordi L, Taglietti F, Petrosillo N. Cytomegalovirus pneumonia in immunocompetent host: Case report and literature review. *J Clin Virol* 2012;55:356-9.
14. Stagno S. Cytomegalovirus. Defect in metabolism of amino acids. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:1377-79.