

Sitomegalovirus Enfeksiyonuna Bağlı Ciddi Trombositopeni**Cytomegalovirus Infection Induced Severe Thrombocytopenia**

Yasemin Altuner Torun¹, Ayşe Betül Ergül², Mehriban Karadoğan¹, Fatma Türkan Mutlu¹

1 Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi

2 Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Yazışma adresi: Dr. Yasemin Altuner Torun, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi, Kayseri, TÜRKİYE,

E-mail: yaseminaltuner@gmail.com

Geliş Tarihi: 04/05/2016

Kabul Tarihi: 14/07/2016

Özet

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu immün sistemi normal olanlar bireylerde genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte nadiren ciddi klinik tablolar tanımlanmıştır. Sağlıklı erişkinlerde CMV enfeksiyonu sonrası ciddi trombositopeni gelişen vakalar bildirilmiş olmasına rağmen çocuklarda bildirilen vaka sayısı azdır. CMV enfeksiyonuna bağlı trombositopenide tedavide ilk seçenek steroidlerdir, bununla birlikte dirençli vakalarda intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavisi oldukça etkili olmaktadır. Biz bu yazıda CMV enfeksiyonu sonrasında trombositopeni gelişen ve VİG tedavisine dramatik yanıt alınan bir çocuk hastayı sunduk.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) infection is generally asymptomatic in the immunocompetent hosts and rarely defined as a severe clinical situation . However there have been several case reports of trombocytopenia after CMV infections in adults, there are few reports about pediatric cases. The first choice in trombocytopenia related with CMV infections is **steroids**, in refractory cases intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy is very effective. In this article we describe a pediatric patient who has trombocytopenia after CMV infection and be dramatically treated by IVIG therapy.

Giriş

CMV tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon etkenidir. CMV antikorları gelişmiş ülkelerde populasyonun %50-70'inde gösterilmekle birlikte gelişmekte olan ülkelerde bu oran %90'lara ulaşmaktadır (1). İmmün sistemi normal kişilerde hastalık daha çok asemptomatik seyredir. Semptomatik enfeksiyonlarda en sık olarak hepatosplenomegali, sarılık, lenfadenopati görülür ve tablo EBV ilişkili enfeksiyöz mononükleoza benzemektedir (2).

CMV'ye sekonder hematolojik problemler yenidoğan ve immünsuprese hastalarda sık görülürken normal kişilerde nadirdir (3). Literatürde erişkinde trombositopeni gelişimi ile ilgili vakalar varken çocukluk çağında bildirilen vaka sayısı azdır. Biz bu yazımızda çocukluk çağında CMV enfeksiyonu sonrasında 6 ay süren trombositopeni gelişen ve İVİG tedavisine dramatik yanıt veren 2 yaşında bir çocuk hastayı sunduk.

Olgu Sunumu

İki yaşında erkek hasta vücudunda morluklar ortaya çıkması ve diş eti kanaması şikayetleri ile çocuk acil polikliniğine başvurdu. Hastanın yaklaşık 25 gün önce başlayan ve 10 gün kadar süren ishali ve son 15 gündür devam eden öksürük şikayeti mevcuttu. On gün önce

vücudundaki morluklar oluşmaya başlamıştı ve son 5 gündür diş etlerinde sürekli kanama oluyordu. Yakın dönemde transfüzyon ve aşılama yapılmamıştı.

Fizik muayenede tüm vücutta cillte yaygın ekimotik ve bacaklarında daha belirgin olan peteşial döküntüler mevcuttu. Lenfadenopati ve hepatosplenomegali tespit edilmedi. Kardiyak muayenede dinlemekle II. dereceden sistolik vasıflı üfürüm mevcuttu. Tam kan sayımında lökosit sayısı 2640/mm³, hemoglobin 4.1g/dl ve trombosit sayısı 5000/mm³ idi. Hastanın serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile bilirubin düzeyleri normaldi. Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değerleri normaldi. Pansitopeni nedeniyle hasta Çocuk Hematoloji servisine yatırıldı. Etiyolojiye yönelik yapılan kemik iliği aspirasyonunda atipik hücre ve hemofagositoz görülmedi, selülarite normaldi, megakaryositer seride ise artış mevcuttu. Virolojik incelemede anti CMV IgM pozitif olarak geldi. Beraberinde bakılan CMV İFAT ve CMV DNA tetkikleri de pozitif olarak sonuçlandı. Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C, HIV ve EBV'e yönelik yapılan serolojik testler negatifti.

Hastanın hemoglobin düzeyi transfüzyon ile ve beyaz küre sayısı ise 15 günde kendiliğinden düzeldi. On beş gün geçmesine rağmen diş eti kanamasının halen sızıntı şeklinde devam etmesi ve trombosit sayısının 5000/mm³ olması nedeni ile tedavi verilmesi planlandı. Ateşinin olması ve aktif CMV enfeksiyonu tespit edilmesi nedeni ile hastaya steroid yerine intravenöz immunglobin (İVİG) verilmesi uygun görüldü. Hastaya 1 g/kg dozunda İVİG 2 gün kadar verildi . Tedavi sonrası trombosit düzeyi 200.000/mm³ kadar yükseldi ancak tedaviden 2 hafta kadar sonra PLT sayısının 10.000/mm³ düşmesi ve burun kanamasının devam etmesi nedeniyle ikinci kez aynı dozda İVİG verildi. İkinci İVİG tedavisi sonrasında PLT düzeyi 50.000/mm³ idi ve hasta taburcu edildi. Poliklinik takibine alınan hastanın trombosit düzeyi 50.000 ile 100.000/mm³ arasında idi. Tedavinin 6. ayında normal sınırlara (325.000/mm³) geldi.

Tartışma

CMV enfeksiyonu konjenital ya da edinsel olarak görülebilir. Konjenital CMV enfeksiyonunda embriyonun immatür immunolojik cevabı nedeniyle mikrosefali, mental retardasyon, spastik paralizi, hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, sağırılık ve optik atrofiyi içeren ciddi klinik tablolar görülmektedir (4).

Edinsel CMV enfeksiyonu ise immunsuprese hastalarda ensefalit, pnömoni, hepatit, üveit, retinit, kolit, ve graft rejeksiyonu gibi ciddi klinik tablolara neden olabilmekte iken immun sistemi normal bireylerde sıklıkla asemptomatiktir, ya da nonspesifik viral bir enfeksiyon veya mononukleoz benzeri bir sendrom şeklinde seyreder (5).

Sağlıklı bireylerde edinsel CMV enfeksiyonu genelde retrospektif olarak yapılan labarotuvlar tetkiklerinde tespit edilse de nadiren de olsa ciddi klinik tablolar tanımlanmıştır. Bunlar arasında sıklık sırasına göre kolit; menenjit, ensefalit, miyelit, sinir felci, miyeloradikulopati gibi santral sinir sistemi komplikasyonları; hemolitik anemi ve trombositopeni gibi hematolojik komplikasyonlar, üveit ve retinit gibi göz komplikasyonları, hepatit, pnömoni, derin ven trombozu, portal ven trombozu ve pulmoner emboli yer almaktadır (5-7).

Trombositopeniyi de içeren hematolojik komplikasyonlar konjenital CMV enfeksiyonunda ve immunsuprese bireylerdeki edinsel CMV enfeksiyonunda sık olarak görülmektedir. Bununla beraber sağlıklı bireylerde edinsel CMV enfeksiyonunda da semptomatik trombositopeni, hemolitik anemi, miyelodisplastik değişiklikler, pansitopeni ve splenik rüptürü içeren ciddi hematolojik komplikasyonlar tanımlanmıştır. Akut CMV enfeksiyonu ayrıca derin ven trombozu, pulmoner emboli ve portal ven trombozu gibi trombotik komplikasyonlara neden olabilir. Bu durum endotel hücrelerin etkilenmesi, prostoglandin ve trombin üretiminin azalması ve antifosfolipid antikorlarının üretimi ile ilişkilidir (8-10).

CMV ilişkili trombositopeni ciddi refrakter İTP ile prezente olabilir ki bu durumun tipik İTP'den ayırımı zordur. Bu nedenle İTP tanısı konulmadan önce CMV enfeksiyonunun olup olmadığının tespiti önemlidir (8-10). Bu hastada kemik iliği incelemesini ile İTP dışlanamamış olup CMV 'nin mikrobiyolojik olarak tespit edilmesi fayda sağlamıştır.

Trombositopeni CMV enfeksiyonunun görülebilmesine rağmen altta yatan mekanizma net olarak tanımlanamamıştır. Teorik olarak CMV ilişkili trombositopeninin iki mekanizması vardır:

1. Trombositlere karşı otoantikolar oluşumu
2. Kemik iliği progenitor hücreleri, lökositler ve kemik iliği stromal hücreleri üzerine olan sitotoksik etki (9,10).

Hastamızda etiyojiye yönelik yapılan kemik iliği incelemesinde otoimmün mekanizmayı destekleyecek şekilde megakaryositlerde artış tespit edildi.

CMV ilişkili trombositopenide farklı tedavi seçenekleri vardır. Bunlar arasında steroidler, İVİG, vinkristin, splenektomi, gansiklovir ve foskarnet sayılabilir. Genelde steroidlere %80-95 iyi yanıt alınmaktadır ve steroidler CMV ilişkili trombositopenide ilk tercih edilecek tedavi metodudur. Bununla beraber ciddi kanaması olan dirençli vakalarda İVİG tercih edilebilir (10). Etiyolojide trombositlere karşı otoantikolar oluşumu baskın ise immunosupresif tedaviler etkili olmakta, sitotoksik etki ön planda ise antiviral tedaviler etkili olmaktadır. Hastamızın kemik iliğinde megakaryositer seride artış mevcuttu ve otoimmün mekanizma ön planda olduğu için antiviral tedaviden ziyade immunosupresif tedavi tercih edildi. Hastamızın ateşi olması ve enfeksiyonun aktif döneminde olması nedeni ile tedavide steroid yerine İVİG kullanımını uygun gördük. Hastamızın immünitesi normal olup altta yatan herhangi bir hastalık tespit edemedik. CMV bizim vakamızda olduğu gibi nadiren uzun süreli trombositopeni yapmaktadır ve tedavide İVİG kullanımı etkin bulunmuştur.

Sonuç olarak CMV ilişkili trombositopeni tahmin edilenden ciddi ve uzun seyredebilir. CMV enfeksiyonunda, enfeksiyon başlangıcı ile trombositopeni gelişimi arasında uzun zaman olması ve hastalığın çoğunlukla asemptomatik geçirilmesi nedeniyle aslında CMV ilişkili trombositopeni tahmin edilenden daha sıktır ve olguların çoğu immün trombositik purpura olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle ciddi trombositopeni etiyolojisinde her zaman CMV enfeksiyonu akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Liberekacdf A, Rytlewskabe M, Szlagatys-Sidorkiewiczbc A, et al. Cytomegalovirus disease in neonates and infants clinical presentation, diagnostic and therapeutic problems – own experience. *Med Sci Monit.* 2002;8:815-20.
2. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician.* 2003;67:519-24.
3. Sakata H, Ikegami K, Nagaya K, Shirai M, Maruyama S. Thrombocytopenia caused by acquired cytomegalovirus infection in children. *Pediatr Int.* 1999;41:113-114.
4. Schleiss MR. Cytomegalovirus in the Neonate: Immune Correlates of Infection and Protection. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:501801.
5. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Viol J.* 2008;5:47.
6. Ichiche M, Fontaine C, Lacor P. Severe thrombocytopenia secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *Eur J Intern Med.* 2003;14:56-59.
7. Europea Sugioka T, Kubota Y, Wakayama K, Kimura S. Severe steroid-resistant thrombocytopenia secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *Intern Med.* 2012;51:1747-50.

8. Wu Z, Zhou J, Wei X, et al. The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2013;18:295-9.
9. Eisenberg MJ, Kaplan B. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia in an immunocompetent adult. *West J Med*. 1993;158:525-6.
10. Yaari S, Koslowsky B, Wolf D, Chajek-Shaul T, Hershcovici T. CMV-related thrombocytopenia treated with foscarnet: a case series and review of the literature. *Platelets*. 2010;21:490-5.