

OLGU YAZISI / CASE REPORT

**ENFEKSİYÖZ MONONÜKLEOZU TAKLİT EDEN BİR AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGUSU**  
AN ACUTE MYELOID LEUKEMIA CASE IMITATING INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Elif Sargın ALTUNOK<sup>1</sup>, Aynur AYNIOĞLU<sup>1</sup>, Sıla AKHAN<sup>1</sup>, Ayşe WILLKE<sup>1</sup>, Murat SAYAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kocaeli

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı PCR Ünitesi, Kocaeli

**ÖZ**

Mononükleoz sendromunun en sık sebebi Epstein-Barr Virus (EBV) enfeksiyonudur. EBV' nin neden olduğu enfeksiyöz mononükleoz, boğaz ağrısı, ateş, lenfadenopati kliniği ve serolojik olarak heterofil antikorların varlığı ile karakterizedir. Ancak mononükleoz benzeri tabloya neden olan birçok viral enfeksiyon olduğu gibi enfeksiyon dışı nedenler de vardır. Bunlardan biri de hematolojik malignitelerdir. Bu makalede; ateş, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, boyunda şişlik kliniği olan, periferik yaymasında atipik lenfositler ve heterofil antikor pozitifliği ile enfeksiyöz mononükleozu taklit eden bir akut myeloid lösemi olgusu sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Epstein-Barr virusu, mononükleoz, akut myeloid lösemi

**ABSTRACT**

The most common cause of mononucleosis syndrome is Epstein-Barr Virus (EBV) infection. Infectious mononucleosis due to EBV characterized by sore throat, fever and lymphadenopathy clinic and serologically by the presence of heterophile antibodies. However, there are also non-infectious causes that cause infectious mononucleosis-like table, many viral infections such as. One of them is hematologic malignancies. This article describes a patient with fever, sore throat, difficulty in swallowing, swelling in the neck accompanied by atypical lymphocytes in the peripheral smear and heterophile antibody positivity resembling infectious mononucleosis.

**Keywords:** Epstein-Barr virus, mononucleosis, acute myeloid leukemia

**Geliş Tarihi / Received:** 12.11.2013

**Kabul Tarihi / Accepted:** 17.02.2014

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Araşt. Gör. Dr. Elif Sargın ALTUNOK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Umuttepe/KOCAELİ  
ifsargin@hotmail.com

## GİRİŞ

Mononükleoz sendromunun en sık sebebi Epstein-Barr Virus (EBV) enfeksiyonudur. EBV, Herpetoviridea ailesinin bir üyesidir. Farinks epitel hücreleri ile B lenfositleri enfekte etmektedir. Bunun sonucunda poliklonal B lenfosit proliferasyonuna neden olmaktadır. EBV' nin neden olduğu enfeksiyöz mononükleoz (EM) boğaz ağrısı, ateş, lenfadenopati kliniği ve serolojik olarak heterofil antikorların varlığı ile karakterizedir (1). Ancak EBV dışında mononükleoz benzeri tabloya neden olan başta Sitomegalovirüs (CMV) olmak üzere bir çok viral enfeksiyon olduğu gibi enfeksiyon dışı nedenler de vardır. Bunlardan biri de hematolojik malignitelerdir. (2,3). Bu yazıda enfeksiyöz mononükleoz benzer bir tablo ile başvuran akut myeloid lösemi olgusu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan 36 yaşında, erkek hasta; boynunda şişlik, yutma güçlüğü ve boğaz ağrısı şikâyetleri ile polikliniğimize başvurdu. Halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı (10 kg/bir ay) mevcuttu.

Öyküsünden, şikâyetlerinin bir ay önce diş ağrısı ile başladığı, iki hafta sonra boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve boyun sağ tarafında şişlik geliştiği öğrenildi. Bu yakınmalar üzerine başvurduğu bir sağlık merkezinde başlanan amoksisilin/klavulonat 2x1 g/gün antibiyotik tedavisini dört gün kullanan hasta fayda görmemesi üzerine hastanemize başvurdu. Polikliniğimizde değerlendirilen hastanın fizik muayenesinde, vücut ısısı 38.5°C, nabız 76 vuru/dk, arteriyel kan basıncı 120/80 mm/Hg, solunum sayısı 18/dk idi. Bilateral tonsiller hipertrofik ve eksudatif, sağ ön servikal zincirde daha belirgin olmak üzere bilateral, en büyüğü yaklaşık 2.5 cm boyutlu mobil lenfadenopatiler ve sol inguinal bölgede bir cm boyutlu bir adet lenfadenopati palpe edildi, diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde; periferik kan sayımında lökosit sayısı 19,200/mm<sup>3</sup>, lökosit formülünde nötrofil %69.4, lenfosit %8.8, monosit %8.4, eozinofil %10.9 bulundu. Trombosit 104.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 11,3 g/dL,

hematokrit %34, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 13 mm/1.st, C-reaktif protein (CRP) 3,6 mg/dl (N: 0-0.5 mg/dl), serum aspartat aminotransferaz (AST) 14 U/L (N: 5-34), alanin aminotransferaz (ALT) 14 U/L (N: 0-55) saptandı. Olgunun hemogram ve biyokimya değerleri **Tablo I**'de gösterilmiştir. Periferik yaymasında atipik lenfositler görülmesi ve monospot testinin pozitif bulunması üzerine EM ön tanısı ile hasta kliniğimize yatırıldı.

Tablo I: Olgunun başlangıç hemogram ve biyokimya değerleri.

Lökosit	19,200 /mm <sup>3</sup>	CRP	3,6 mg/dl
Nötrofil%	69,4	Sedimentasyon	13 mm/h
Lenfosit%	8,8	AST	14 U/L
Monosit%	8,4	ALT	14 U/L
Eozinofil		T.bilirubin	0,9 mg/dl
Hemoglobin	11,3 g/dl	D.bilirubin	0,4 mg/dl
Hematokrit%	34		
Trombosit	104,000 /mm <sup>3</sup>		

Yapılan boyun ultrasonografide (USG) de bilateral ön ve arka servikal zincirde, submental bölgede, bilateral supraklavikular ve submandibuler bölgelerde en büyüğü yaklaşık 25x21 mm boyutlu multipl lenfadenopatiler saptandı. Karın USG de ise safra kesesi komşuluğunda ön planda hemanjiom ile uyumlu ekojen solid lezyon ve splenomegali dışında patolojiye rastlanmadı.

Bilateral eksudatif tonsillit, lenfadenopati, splenomegali, monospot ve EBV IgM, EBV IgG pozitifliği ve periferik yaymada atipik lenfositler saptanması üzerine enfeksiyöz mononükleoz tanısı kondu. Viral serolojisi incelendiğinde monospot, EBV IgM, EBV IgG, EBV-EBNA (nükleer antijen) ve CMV IgM, CMV IgG pozitif, EBV-EA (erken antijen) negatif olarak bulundu (Abbott Architect i1000 ve i2000 SR cihazlarında Abbott marka kitlerle analizler yapıldı, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Olgunun viral serolojisi **Tablo II**'de gösterilmiştir. Takiplerinde ateşi olmayan hastanın, eksudatif tonsilitinde pasajı daraltacak düzeyde ilerleme olduğu, bo-

Tablo II: Olgunun viral serolojisi.

HBsAg	Negatif	Monospot	Pozitif
AntiHBs	Pozitif	EBV VCA IG M	Pozitif
AntiHBcIgG	-	EBV VCA IG M P19	Pozitif
Anti HCV	Negatif	EBV VCA IG M P125	Negatif
Anti HIV	Negatif	EBV VCA IG G	Pozitif
CMV IgM	Pozitif	EBV VCA IG G P19	Pozitif
CMV IgG	Pozitif	EBV VCA IG G P125	Pozitif
Anti HAV IgM	-	EBV VCA IG G EBNA	Pozitif
		EBV VCA IG G EA	Negatif
		EBV VCA IG G p22	Pozitif

ğaz ağrısının şiddetlendiği, halsizlik ve iştahsızlık yakınmalarının artarak genel durumunda hafif bozulma olduğu görüldü (**Şekil I**). Ayırıcı tanı için yapılan boğaz kültüründe normal bo-



Şekil I: Olgunun ilk başvurusunda orofarenks görüntüsü.

ğaz florası üredi, tularemi mikroaglütünasyon testi negatif saptandı. Hematoloji uzmanı tarafından hastanın periferik yayması tekrar incelendi ve yaymada lökoeritroblastik kan tablosu, eritroblastlar ve toksik granülasyon görüldü. Hastaya kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapılmasına karar verildi. Kemik iliği aspirasyonunda materyal gelmeyen (drytap) hastanın, kemik iliği biyopsi materyali yeterli olmamakla birlikte kronik myeloproliferatif hastalık ile uyumlu olarak değerlendirildi, akut myelositer lösemi (AML) transformasyonu açısından olgunun klinik olarak takibi önerildi. Bunun üzerine olgu akut myelositer lösemi (AML) tanısı ile hematoloji bölümüne devir edilerek kemoterapi tedavisi başlandı. Takiplerinde kemoterapiden fayda gören hastanın, boğaz yakınmaları da dâhil şikâyet ve bulguları geriledi (**Şekil II**).



Şekil II: Olgunun kemoterapi sonrası orofarenks görüntüsü.

## TARTIŞMA

EM tipik olarak ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati kliniği ile kendini göstermektedir. Tonsillofaren-

jit vakaların yarısından fazlasında mevcuttur ve olgumuzda olduğu gibi eksudatif özellikte de olabilmektedir (4). EM'de lenf düğümleri, kısa bir süre içinde 1-4 cm büyümektedir. En fazla servikal zincir, daha sonra aksiller, inguinal, epitrokleal, popliteal, mediastinal ve mezenterik lenf düğümleri etkilenmekte ve yaygın lenfadenopati de görülebilmektedir (5). Bizim olgumuzda submental, servikal, supraklavikular, submandibuler ve inguinal bölgelerde olmak üzere yaygın lenfadenopatiler saptanmıştır. Olgumuzda EM'yi destekleyen bulgulardan bir diğeri de batin incelemesinde splenomegali tespit edilmesidir. EM'de splenomegali, vakaların yaklaşık yarısında görülebilmektedir. Karaciğer tutulumu ise sık gözlenmesine rağmen hepatomegali olguların ancak %10-15'inde saptanmaktadır. EM'li hastaların %80-90'ında orta derecede karaciğer enzim yüksekliği vardır. Hiperbilirübinemi, vakaların %25'inde bildirilmiştir; ancak belirgin sarılık, vakaların %5'inden azında meydana gelir (1,5). Bizim olgumuzda karaciğer enzimleri ve bilirübin değerleri normal sınırlarda saptanmıştır.

EM'de tanı; periferik kanda mononükleer hücre oranının %50'den, atipik lenfosit oranının %10'dan fazla olması, heterofil antikor pozitifliği ve EBV'e özgü serolojik testler ile konmaktadır (1,6). Enfeksiyonun erken dönemlerinde kan lökosit sayısı artmış, düşük ya da normal saptanabilir. Atipik lenfositler enfeksiyöz mononükleozun karakteristik hematolojik bulgusudur ve formülde %10-30 arasında değişen oranlarda görülmektedir (5,7). Olgumuzda lökositoz mevcuttu, periferik yaymasında atipik lenfositler görülmekle birlikte lenfosit hakimiyeti yoktu, %10 oranında eozinofil olduğu görüldü. Olgunun AML tiplmesi yapıldığında AML M4 olduğu saptandı.

Heterofil antikorlar EM'li olguların yaklaşık %90'ında pozitif saptanmaktadır. Heterofil antikorlar klinik belirti ve bulgular başlamadan genellikle birkaç hafta önce pozitifleşmekte ve yaklaşık üç ay pozitif kalmaktadır (5). Ancak lenfoma ve hepatit enfeksiyonlarında yanlış pozitiflikler olabilmektedir. Virusun major antijenleri, EBV nükleer antijen (EBV-nuclear antigen=EBNA), erken antijen (early antigen=EA), viral kapsit antijeni (viral capsid antigen=VCA), membran antijeni (membrane antigen=MA),

latent membran proteini (latent membrane protein=LMP)'dir. Viral kapsit antijenine karşı oluşan IgM antikoru akut enfeksiyon göstergesi olup EM'li hastanın serumunda enfeksiyonun ilk haftası görülmektedir ve yaklaşık üç ay saptanmaktadır. Viral kapsit antijenine karşı oluşmuş IgG antikoru semptomların başlamasından 4-7 gün sonra ortaya çıkmakta ve ömür boyu kalmaktadır. Epstein-Barr nükleer antijen IgG antikoru akut enfeksiyondan konvelesan döneme geçişin göstergesidir ve ömür boyu kalabilmektedir. Sonuçta primer akut EBV enfeksiyonunda VCA-IgM ve VCA IgG antikor pozitifliği ile birlikte, EBNA antikoru negatif bulunmaktadır. EA-D IgG antikoru üçüncü haftada pik yapıp, üç ayda saptanamayan düzeylere ulaşmaktadır. EA'nin R komponentine karşı oluşmuş antikoru iyileşme döneminde görülmekte ve nadiren saptanmaktadır (8). Olgumuzun serolojik incelemesinde monospot testi, EBV IgM, EBV IgG, EBV-EBNA (nükleer antijen), CMV IgM, CMV IgG, pozitif bulundu. EBV-EA(erken antijen) negatif bulundu. Bu hastada EBV-EBNA'nın pozitif olması, anti VCA IgM pozitifliğine rağmen uyarıcı olabilirdi.

EBV dışında mononükleoz benzeri tabloya neden olabilecek olan diğer etkenler CMV, 'Human Immunodeficiency Virüs' (HIV), 'Herpes Simpleks Virüs' (HSV), 'Human Herpes Virus-6', rubeola, rubella, viral hepatitler (A, B, C), Adenovirus, Toxoplasma gondii, Bartonella henselae, Streptococcus pyogenes sayılabilir (3). Latent enfeksiyon nedeni olabilen virüslerden biri ile yeni gelişen enfeksiyon sırasında poliklonal B lenfosit artışı nedeniyle, diğerlerine karşı da antikor titrelerinde artış olabilmektedir (9). Bizim olgumuzda da EBV serolojik pozitifliği yanında CMV IgM, CMV IgG, pozitif bulunmuştur.

Ateş, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, boyunda şişlik şikâyetleri ile başvuran olgumuzun fizik muayenesinde eksudatif tonsillit, servikal lenfadenopatiler, splenomegali saptanması, periferik yaymada atipik lenfositler görülmesi, monospot pozitifliği ve serolojisinde EBV'e karşı IgM sınıfı antikor görülmesi ilk planda enfeksiyöz mononükleozu düşündürmüştür. Ateş, servikal lenfadenopati ve farenjit ile seyreden bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısı için yapılan boğaz kültüründe normal flora üremiştir, tularemi için

antikor negatif bulunmuştur. Diğer klinik bulgular da dikkate alınarak bu tanılardan uzaklaşmıştır. Ancak takiplerinde ateş tesbit edilmemesi, eksudatif tonsillitin pasajı daraltacak kadar ilerlemesi, halsizlik ve kilo kaybı yakınmalarının artması nedeni ile ayırıcı tanıya gidilmiştir. Enfeksiyon dışı mononükleoz tablolarının en önemli nedenlerinden biri hematolojik maligniteler olması sebebi ile klinik bulguların düzelmemesi hatta ilerlemesi de dikkate alınarak periferik yayma tekrarlandığında eritroblastlar görülmesi üzerine kemik iliği incelemesi yapılmıştır. Kemik iliği aspirasyonunda materyal gelmeyen ('dry tap') hastanın, kemik iliği biyopsi sonucu AML ile uyumlu olarak bulunmuştur.

EM için beklenen yaş grubunda olmayan olgumuz neticede AML tanısı almıştır. Bilindiği gibi nüfusun yaklaşık %75'i beş yaşından önce EBV ile enfekte olmakta ve yaşam boyu bu virüsü taşımaktadır. EBV'nin aynı zamanda kanser gelişimi ile ilişkili bir virüs olması, olgumuzda gelişen lösemnin etyolojisinde bu enfeksiyonun da sorumlu faktörlerden birisi olması olasılığını akla getirmektedir. Bir diğer önemli olasılık da bu olguda gelişen maligniteye ikincil olarak EBV enfeksiyonunun reaktif olmasıdır (10,11).

Sonuç olarak ateş, lenfadenopati ve farenjit kliniği ile başvuran hastalarda EBV enfeksiyonu düşünülürken ayırıcı tanıda hematolojik malignitelerin de unutulmaması gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Editors). Principles and practice of infectious diseases. In: Johanssen EC, Kaye KM. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis, Epstein-Barr virus-associated malignant diseases, and other diseases). 7th Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010:1989-2010.
2. Jaing TH, Chu IH, Chiu CH. Letters to the editor. Infectious mononucleosis-like illness in an infant with measles. J Paediatr Child Health 2000;36(5):520-2.
3. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses, Am J Med 2007;120(10):911.e1-8.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Editors). Nelson Textbook of Pediatrics. In: Jenson HB. Epstein-Barr virus. 16th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2000:977-81.
5. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. In: Arman D. Enfeksiyöz Mononükleoz. 3üncü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:970-8.

- 6.** Fidan I, Yuksel S, İmir T. Değişlik yaş gruplarında Epstein-Barr virüs antikorlarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2005;19(4):453-6.
- 7.** LoSavio AD, Te HS. Epstein-Barr Virus : an unusual cause of cholestatic hepatitis in older adults. *Gastroenterology Hepatology* 2007;3(2):101-5.
- 8.** Fung MK, Mordarski KT, Bader SA, Gronowski AM. Evaluation of the Wampole Laboratories ELISA-based assay for Epstein-Barr virus serology. *Clin Chimica Acta* 2002;319(1):43-8.
- 9.** O'Neill HJ, Shirodaria PV. Virus-specific antibodies to Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus and rubella virus in renal transplant patients with cytomegalovirus infections. *J Infect* 1992;24(3):301-9.
- 10.** Ahmed HG, Osman SI, Ashankyty IM. Incidence of Epstein-Barr Virus in pediatric leukemia in the Sudan. *Clin Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2012;12(2):127-131.
- 11.** Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev*, 2010;36:286–297.