

**Enfeksiyöz mononükleoz tanısı alan hastaların değerlendirilmesi***Evaluation of patients diagnosed with infectious mononucleosis*

Murat Çağlar\*, Yasemin Işık Balcı\*\*, Aziz Polat\*\*, Nural Cevahir\*\*\*, Şefika Çölgeçen\*

\*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Denizli

\*\*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi BD, Denizli

\*\*\*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Denizli

**Özet****Amaç:** Çalışmamızda Epstein-Barr Virüsüne (EBV) bağlı Enfeksiyöz Mononükleoz tanısı alan hastaların klinik bulgularının ve komplikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.**Gereç ve yöntem:** Haziran 2010-Şubat 2013 tarihlerinde Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğine başvuran, EBV VCA IgM pozitif olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastalar demografik özellikleri, başvuru şikayetleri ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi.**Bulgular:** Epstein-Barr virüsün (EBV) VCA IgM antikor pozitif saptanan 45 hasta [26'sı (%57.7) kız, 19'u (%42.3) erkek] çalışmaya alındı. Olguların yaş ortalaması 96±34 ay (8 ay-16 yaş) idi. Başvuru ve fizik muayene bulguları sırası ile olguların %75.5'inde ateş, %48.8'inde servikal lenfadenopati, %44.4'ünde eksüdatif tonsillit ve farenjit, %35.5'inde dalak büyüklüğü, %17.7'sinde makulopapüler döküntü, %11.1'inde karaciğer büyüklüğü, %11.1'inde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, %8.8'inde anemi ve trombositopeni, %4.4'ünde artralji saptandı. Laboratuvar bulgularında ortalama hemoglobin 10.2±2.3 g/dL, ortalama lökosit sayısı 11.4±3.6 10<sup>3</sup>/µL, ortalama trombosit sayısı 238±87 10<sup>3</sup>/µL, C-Reaktif Protein değerleri 4.8±2.5 mg/L bulundu. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ile başvuran 5 (%11.1) olguda ortalama alanin aminotransferaz 296.5±45.2 U/L, ortalama aspartat aminotransferaz 346.5±46.4 U/L idi. Hastaların periferik yaymasında atipik lenfositler ve Downey hücreleri %34 hastada tespit edildi. Dört olguya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Atipik hücre veya blast saptanmadı.**Sonuç:** Enfeksiyöz mononükleoz Organomegali, makulopapüler döküntü, bisitopeni gibi çok farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Klinik bulgular bir çok viral enfeksiyon ve malignite ile karışabilmektedir. Bu nedenle hastaların periferik yaymaları malignite açısından incelenmelidir.*Pam Tıp Derg 2014;7(3):210-213***Anahtar sözcükler:** Epstein-Barr virüse, Enfeksiyöz Mononükleosis, klinik bulgular.**Abstract****Purpose:** The aim of this study was to investigate the clinical findings and complications of patients diagnosed with Epstein-Barr virus (EBV)-induced infectious mononucleosis.**Materials and methods:** EBV VCA IgM seropositive patients, who were admitted to the Pediatric Hematology department between June 2010 and February 2013, were analyzed retrospectively. Patients were assessed by demographic characteristics, clinical symptoms and complications on admission.**Results:** Epstein-Barr virus (EBV) VCA IgM seropositivity was seen in 45 (%42.3) patients (26 girls, 19 boys). Mean age was 96±34 months (8 months-16 years). Symptoms and clinical findings were as follows: fever (75.5%); cervical lymphadenopathies (48.8%), exudative tonsillitis (44.4%), splenomegaly (35.5%), eight of them had maculopapular rash (17.7%), hepatomegaly (11.1%), anemia and thrombocytopenia (8.8%), arthralgia (4.4%). Mean hemoglobin levels were 10.2±2.3 g/dL, MCV was 11.4±3.6 10<sup>3</sup>/µL, mean platelet count was 238±87 10<sup>3</sup>/µL, mean CRP was 4.8±2.5 mg/L. Five patients were admitted with elevated transaminases (11.1%) had ALT levels at 296.5±45.2 U/L and AST levels at 346.5±46.4 U/L. All the patients' peripheral blood smears were evaluated, 34% of the patients had downey cells. Four patients underwent bone marrow aspiration. No atypical cells or blasts were seen. No complications were observed in any of the patients.**Conclusion:** Infectious mononucleosis can be seen with many different clinical findings such as organomegaly, maculopapular rash and bicytopenia. Clinical symptoms can be mixed with many other viral infections as well as malignancies. Thus peripheral blood smears should be assessed in order to exclude malignancies.*Pam Med J 2014;7(3):210-213***Key words:** Epstein-Barr virus Infectious mononucleosis, clinical findings.

Murat Çağlar

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Denizli

e-mail: dr\_murat80\_dr@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 22.01.2014

Kabul tarihi: 12.05.2014

## Giriş

Epstein-Barr virüsü (EBV) çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Toplumda erişkin yaş grubunda EBV'ye karşı seropozitiflik oranı birçok ülkede %90-95 oranında iken çocuklarda %60-70 oranındadır [1]. Yakın temasla bulaşır ve ilk olarak oral kavitedeki lenfoepitelyal hücrelere ve B lenfositlere yerleşerek, burada persistan enfeksiyon yapar. İki yaş altında genellikle asemptomatik olmakla birlikte en sık klinik bulguları ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, eksudatif tonsillit ve lenfadenopatidir. Tonsiller virüsün ilk tutulum yeri ve aynı zamanda kaynağı durumundadır. Virüsün hücreye girişi ile konak hücre çekirdeğinde EBV nükleer antijenleri saptanır. Epstein Barr virüsü nükleer antijenlerinin oluşturduğu bir dizi uyarı sonucu başta latent membran proteinleri 1 ve 2 (LMP-1 ve 2) olmak üzere çeşitli proteinler sentezlenir. Bu proteinlerin karmaşık ilişkileri sonucu hücre DNA'sına birleşik halde pek çok EBV gen kopyası içeren hücreler oluşur. Böylece virüs buradaki B lenfositlerinde gizli olarak kalır ve immün sistemi baskılanmış kişilerde reaktif olabilir [2-5]. Sitomegalovirüs rubella, toksoplazma gondii enfeksiyonları ve bazı hematolojik maligniteler EBV enfeksiyonlarına benzer klinik bulgular oluşturabilir. Ayrıca EBV enfeksiyonuna bağlı dalak içi kanama veya rüptür, lenf bezi büyüklüğüne bağlı solunum yolu obstrüksiyonu, myokardit, pnömoni, parotit, pankreatit, orşit, nörolojik (baş ağrısı, ataksi, konvülsiyon ensefalit, Guillain-Barre sendromu) ve hematolojik (hemolitik anemi, aplastik anemi, trombositopeni, nötropeni) komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle EBV enfeksiyonunun tanısı çok önemlidir. Bu araştırmada, kliniğimizde enfeksiyöz mononükleoz tanısı almış olan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Haziran 2010-Şubat 2013 tarihlerinde Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniğine başvuran, 1-18 yaş arası, EBV VCA IgM pozitif olan, en az 6 ay düzenli olarak kontrole gelmiş olan 45 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, başvuru şikayetleri ve komplikasyonlar bakımından değerlendirildi. Fizik muayene bulgularında servikal lenfadenopati ve hepatosplenomegali tespit edilen hastalar ayrıca ultrasonografi ile doğrulandı. Hastaların tamamının periferik

yayma örnekleri değerlendirildi. Lökopeni ve trombositopenisi olan dört hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. EBV tanısı, laboratuvar da indirekt immunofluoresans antikor (İFA) yöntemi (EUROPLUS:BIOCHIP Sequence EBV plus gp125/p19, Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Luebeck, Germany) ile çalışılmıştır. Veriler bilgisayar ortamında SPSS 12.00 ile student's t ve ki-kare yöntemleri kullanılarak analiz edildi.

## Bulgular

Haziran 2010-Şubat 2013 tarihlerinde EBV VCA IgM antikor pozitif saptanan 45 hasta [26'sı (%57,7) kız, 19'u (%42,3) erkek] çalışmaya alındı. Olguların yaş ortalaması 96±34 ay (8 ay-16 yaş) idi. Hastalar ortalama 13.1±4.6 ay (6-24 ay) takip edildi. En az 6 ay takip edilmiş olan hastalar çalışmaya alındı. Olguların klinik, demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların % 75.5'i ateş, halsizlik, % 48.8'i boyunda şişlik, % 44.4'ünde boğaz ağrısı, %17.7'si vücutta döküntü, % 4.4'ü diz ağrısı ile başvurmuştu.

Olguların 34'ünde (%75.5) 38 °C ve üzeri ateş, halsizlik, miyalji 22'sinde (%48.8) servikal lenfadenopati, 20'sinde (%44.4) eksudatif tonsillit ve farenjit, 16'sında (%35.5) dalak büyüklüğü, 5'inde (%11.1) karaciğer büyüklüğü, 8'inde (%17.7) makulopapuler döküntü, 4'ünde (%8.8) anemi ve trombositopeni, 5'inde (% 11.1) transaminaz yüksekliği, 2'sinde (%4.4) artralji saptandı.

Hastaların tamamından hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, C-Reaktif Protein (CRP), viral seroloji testleri ve boğaz kültürü gönderilmişti. Laboratuvar bulgularında ortalama hemoglobin 10.2±2.3 g/dL, ortalama lökosit sayısı 11.4±3.6 10<sup>9</sup>/µL, ortalama trombosit sayısı 238±87 10<sup>9</sup>/µL, CRP değerleri 4.8±2.5 mg/L bulundu. Lenfositöz 20 (%44.4) olguda vardı. Lökopeni 4 (%8.8) olguda belirlendi. Transaminaz yüksekliği ile başvuran 5 (%11.1) olguda ortalama alanin aminotransferaz 296.5±45.2 U/L, ortalama aspartat aminotransferaz 46.5±46.4 U/L idi. Lökopenisi, trombositopenisi ve organomegalisi olan dört hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Hiçbir hastada blast saptanmadı ve klinik takibinde malignite tespit edilmedi. Olguların laboratuvar sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.**Olguların klinik, demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Özellikler	n (%)
Yaş	96 ± 34 ay
Cinsiyet	
Kız	26 (57.7)
Erkek	19 (42.3)
Başvuru bulguları	
Ateş, halsizlik, miyalji	34 (75.5)
Boyunda şişlik	22 (48.8)
Boğaz ağrısı	20 (44.4)
Vücutta döküntü	8 (17.7)
Eklem ağrısı	2 (4.4)
Fizik muayene ve Laboratuvar bulguları	
Ateş, halsizlik, miyalji	34 (75.5)
Servikal lenfadenopati	22 (48.8)
Eksudatif tonsillit, farenjit	20 (44.4)
Dalak büyüklüğü	16 (35.5)
Makulopapuler döküntü	8 (17.7)
Karaciğer büyüklüğü	5 (11.1)
ALT ve AST yüksekliği	5 (11.1)
Anemi, trombositopeni	4 (8.8)
Artralji	2 (4.4)

**Tablo 2.** Olguların laboratuvar sonuçları

Laboratuvar parametreleri	Ortalama ± SD
Hemoglobin (g/dL)	10.2 ± 2.3
Beyazküre (x1000/mm <sup>3</sup> )	11.4 ± 3.6
Trombosit (x1000/mm <sup>3</sup> )	238 ± 87
CRP (mg/dL) *	4.8 ± 2.5
AST (U/L) **	346.5 ± 46.4
ALT (U/L)***	296.5 ± 45.2

\* C-Reaktif Protein (CRP)

\*\* Aspartat aminotransferaz (AST)

\*\*\* Alanin aminotransferaz (ALT)

## Tartışma

Enfeksiyöz mononükleozis hastalarında en sık başvuru bulgusunun boğaz ağrısı, eksüdatif tonsillit ve 5 günden uzun süren ateş olduğu belirtilmektedir [4]. Hastaların çoğunda daha çok öğleden sonra yükselen 38–39°C hatta bazen 40°C'ye çıkan ateş vardır ve genellikle 5-14 gün kadar devam etmektedir [4].

Çalışmamızda hastalığın en önemli belirtileri olan ateş olguların %75.5'inde, boğaz ağrısı ve eksüdatif tonsillit ise olguların %44'ünde tespit edildi. Ateş şikayeti ile başvuran hastaları ateş süresi 5.8 ± 1.5 gün (4-10 gün) tespit edildi.

Uzun süren ateşe eşlik eden lenfadenopati ve dalak büyüklüğü olguların yaklaşık yarısında bulunabilmektedir [5]. Çalışmamızda hastaların %48.8'inde servikal lenfadenopati, %35.5'inde dalak büyüklüğü tespit edildi.

Makulopapuler döküntü çok sık rastlanan bir bulgu olmamakla beraber bazı yayınlarda %3–19 oranında görüle bildiği, antibiyotik kullanımı sonrasında ise %3–60 oranında döküntü olabileceği belirtilmiştir [5]. Çalışmamızda olguların %17.7'sinde makulopapüler döküntü tespit edildi. Döküntü ile başvuran hastaların %38'inde öncesinde antibiyotik kullanımı olduğu saptanmıştır. Yayınlarda makulopapüler döküntü %3–19 oranında bildirilmiştir [6].

Laboratuvar bulgularından lenfositoz en sık görülen bulgudur. Lenfositoz, yanında atipik lenfositler enfeksiyonun ikinci haftasından itibaren gelişirler. Viroisit ya da Downey hücresi gibi isimler de verilen atipik lenfositler olgun lenfositlerden daha büyük, çekirdekleri lobule veya çentikli, sitoplazması daha geniş, bazofilik hücrelerdir [7,8]. Çalışmamızda ortalama lökosit sayısı 11.4±3.6 10<sup>3</sup>/μL olmasına karşın,

olguların %44.4'ünde lenfositoz mevcuttu. Bu nedenle lökosit sayısı normal olmasına rağmen klinik bulgularla birlikte lenfositoz ve atipik lenfosit tespit edilen olgularda EBV enfeksiyonu düşünülmelidir. Yayınlarda EBV enfeksiyonu ile ilişkili lösemi immün yetersizliklerle birlikte sınırlı sayıda olguda bildirilmiştir. A tipik lenfositlerle birlikte anemi ve trombositopeninin eşlik ettiği olgular malignite yönünden araştırılmalıdır [9–11].

Çalışmamızda anemi, trombositopeni ve organomegalinin eşlik ettiği 4 olguya kemik iliği yapıldı. Atipik hücre veya blast saptanmadı. Atipik lenfosit ile birlikte lenfositozu, bisitopenisi olan olgular yakından izlendi. Atipik lenfosit ile birlikte lenfositozu, bisitopenisi olan olgular tanı sonrası ilk ay, haftada bir kez, ilk altı ay, ayda bir kez kontrollere çağrılarak hemogram ve periferik yayma sonuçları malignite açısından değerlendirilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda çocuklarda Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarının %10–20'sinde karaciğer büyüklüğü görülebileceği aminotransferaz düzeylerinde yükselmenin ise hastaların %80'inde tespit edilebileceği belirtilmiştir [12,13]. Arslan ve ark. [14] yaptıkları çalışmada nadir de olsa karaciğer yetersizliği gelişebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda transaminaz yüksekliği %11.1 oranında karaciğer büyüklüğü, 8'inde (%17.7) görülmüştür. Sarılık ve karaciğer yetersizliği bulgularına ise rastlanılmamıştır.

Tanıda en sık kullanılan EBV VCA IgM ve EBV VCA IgG antikor pozitifliğidir. Tanı için EBV VCA IgM pozitifliği değerlidir. Çapraz reaksiyonları ve yalancı pozitifliği dışlamak için IgG'nin pozitifleşmesi önemlidir [15,16]. Çalışmamızda EBV VCA IgM ile IgG antikorları olguların %62'sinde başlangıçta birlikte pozitifken, %38'inde yalnız EBV VCA IgM antikorları pozitifliği. Bu olgularda EBV VCA IgG antikorları 2-3 hafta sonra pozitifleşti. Tüm olgularda EBV enfeksiyonu tanısı klinik ve hematolojik bulguların yanı sıra, serolojik olarak da konulmuş oldu.

Enfeksiyöz mononükleoz organomegali, makülopapüler döküntü, bisitopeni gibi çok farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Klinik bulgular bir çok viral enfeksiyon ve malignite ile karışabilmektedir. Bu nedenle EBV VCA IgM antikorları pozitifliği ile birlikte hastaların periferik yaymaları malignite açısından incelenmeli, normal saptansa bile EBV enfeksiyonuna sekonder gelişebilecek olan akut lenfoblastik lösemi, Hodgkin lenfoma, hemofagositik sendrom, nazofarinks karsinomu, kronik

aktif EBV enfeksiyonu gibi komplikasyonlar açısından yakından takip edilmelidir.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Katz BZ, Miller G. Epstein-Barr virus infections. In: Katz SL, Gers-hon AA, Hotez PJ. Krugman's infectious diseases of children. 10<sup>th</sup> Ed. London: Mosby, 1998;3:98-115.
2. Fidan I, Yuksel S, İmir T. Değişik yaş gruplarında Epstein-Barr virus antikorlarının araştırılması. J Infect 2005;19:453-456.
3. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000;343:481-492.
4. Jenson HB. Epstein-Barr virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of pediatrics. 19<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011;1110-1114.
5. Lawrence DW. Herpesviruses. In: Walter RW, Merle AS. Current diagnosis and treatment in infectious diseases. New York: Lange Medical Books/Mc Graw Hill, 2001;4:401.
6. Rawlin M. Exanthems and drug reactions. Aust Fam Physician 2011;40:486-9.
7. Baumgarten E, Herbst H, Schmitt M, Seeger KH, Schulte-Over-Berg U, Henze G. Life-threatening infectious mononucleosis: is it correlated with virus-induced T cell proliferation? Clin Infect Dis 1994;19:152-156.
8. Barranco M, Vidal J, Quintero L, Vives-Corrans JL, Jimenez de Anta MT. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoproliferative syndromes in patients without immunodeficiency. Sangre (Barc) 1995;40:383-387.
9. Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, Aggarwal R, Marwaha RK. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: a preliminary study. Indian J Pathol Microbiol 2010;53:63-67.
10. Uemura K, Otani H, Sakamoto K, et al. Hand-mirror cells acute lymphoblastic leukemia (L3). Rinsho Byori 1995;43:1173-1177.
11. Zorbala-Mallios H, Sutton RN, Emond RT. EB-virus-specific IgM and IgG antibodies in first-degree relatives of children with acute lymphoblastic leukaemia. Arch Dis Child 1975;50:137-141.
12. Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, et al. Epstein Barr virus hepatitis. Eur J Intern Med 2011;22:73-76.
13. Shaw NJ, Evans JH. Short reports. Liver failure and Epstein-Barr virus infection. Arch Dis Child 1988;63:432-433.
14. Arslan N, Akman H, Sayan M, Ozturk Y, Buyukgebiz B. Epstein-Barr virus enfeksiyonuna ikincil gelişen hepatik yetmezlik. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:47-49.
15. Cengiz AB, Cultu-Kantaroğlu O, Secmeer G, Ceyhan M, Kara A, Gurgey A. Infectious mononucleosis in Turkish children. Turk J Pediatr 2010;52:245-254.
16. de Ory F, Guisasola ME, Sanz JC, Garcia-Bermejo I. Evaluation of four commercial systems for the diagnosis of Epstein-Barr virus primary infections. Clin Vaccine Immunol 2011;18:444-448.