

Bir Çocuk Olguda EBV Enfeksiyonuna Bağlı Gelişen Akut Kolesistit

EBV Associated Acute Cholecystitis in a Child

Gülsüm İcral Bayhan¹, Muhammet Furkan Bakkal², Çiğdem Üner³, Gönül Tanır⁴

¹ Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye

² Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

³ Radyoloji, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

⁴ Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Ebstein-Barr virüs (EBV) Herpes-viridae ailesinin bir üyesidir. EBV enfeksiyonu seyri karaciğer enzimlerinde yükselme sıklıkla izlenmekle birlikte akut kolesistit nadir görülmektedir. Burada 11 yaşında EBV enfeksiyonuna bağlı gelişen akut kolestatik hepatit ve akut kolesistit olgusu sunulmuştur. Hasta semptomatik tedavi ile cerrahiye gerek kalmaksızın düzelmiştir. Hekimler EBV'ye bağlı gelişen enfeksiyöz mononükleoz seyri sırasında asemptomatik transaminazemi dışında, kolestatik hepatit ve kolesistit gelişebileceğini, klinik iyileşmeye paralel olarak bu komplikasyonların düzeleceğini akılda bulundurmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ebstein-Barr virüs, akut kolesistit, çocuk

Geliş Tarihi: 30.11.2013

Kabul Tarihi: 26.01.2014

ABSTRACT

Ebstein-Barr virus (EBV) is a member of Herpes-viridae. Although elevations of liver enzymes is commonly seen during the EBV infection, acute cholecystitis is rare complication. Herein, we report cholestatic hepatitis and acute cholecystitis associated with EBV infection in an 11-year-old boy. The patient recovered with symptomatic treatment without surgery. Physicians should keep in mind that cholestatic hepatitis and cholecystitis may develop during the course of EBV-induced infectious mononucleosis and these complications will recover in parallel with clinical improvement of primary disease.

Key Words: Ebstein-Barr virus, acute cholecystitis, child

Received: 11.30.2013

Accepted: 01.26.2014

GİRİŞ

Ebstein-Barr virüs (EBV) Herpesviridae ailesinin bir üyesidir. EBV enfeksiyonlarının insidansının yılda her 100.000 popülasyonda 500 vaka olduğu tahmin edilmektedir (1). Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda, toplumun büyük kısmı ergenlik dönemine kadar EBV ile enfekte olurken, gelişmiş ülkelerde EBV enfeksiyonu en sık 15-25 yaşlarda görülmektedir (2). EBV enfeksiyonu erken çocukluk döneminde genellikle subklinik ya da diğer viral üst solunum yolu enfeksiyonlarını taklit eden belirtiler ile seyrederken, geç çocukluk ve ergenlik döneminde ateş, tonsillit ve lenfadenit şeklinde seyreden enfeksiyöz mononükleoz klinik tablosuna yol açmaktadır (3). EBV sıklıkla kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olmakla birlikte EBV'ye bağlı hepatit, miyokardit, splenik rüptür, nörolojik ve hematolojik komplikasyonlar da bildirilmiştir (1). Burada akut kolesistit ile komplike olmuş enfeksiyöz mononükleoz tanısı almış olan bir çocuk olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On bir yaşında erkek hasta bir haftadır devam eden ateş, halsizlik ve beş gündür boynunda şişlik yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünde bu yakınmaları nedeniyle oral sulbaktam-ampisilin tedavisi aldığı ancak yakınmalarında gerileme olmadığı öğrenildi. Hastanın öz geçmişi ve soy geçmişi özellik yoktu. Başvurusunda genel durumu orta ve halsiz görünümdeydi. Vücut sıcaklığı 36.3°C, nabız sayısı 116 atım/dk, kan basıncı 100/60 mmHg, solunum sayısı 20/dk, bilateral tonsiller doku hiperemik ve hipertrofik olup, üzeri beyaz membran ile kaplı idi. Lenf bezi muayenesinde bilateral submandibular bölgede ön servikal zincirde hareketli sağda 6x5 cm, solda 4x2 cm boyutunda hassas lenfadenopati (LAP) mevcuttu ve boynunu sağa çevirmekte zorlanıyordu. Batın muayenesinde karaciğer kot altında 1 cm, dalak kot altında 4 cm ele geliyordu ve traube kapalı idi. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre 8,500 /mm³, hemoglobin 12 g/dL, trombosit sayısı 97,000 /mm³ idi.

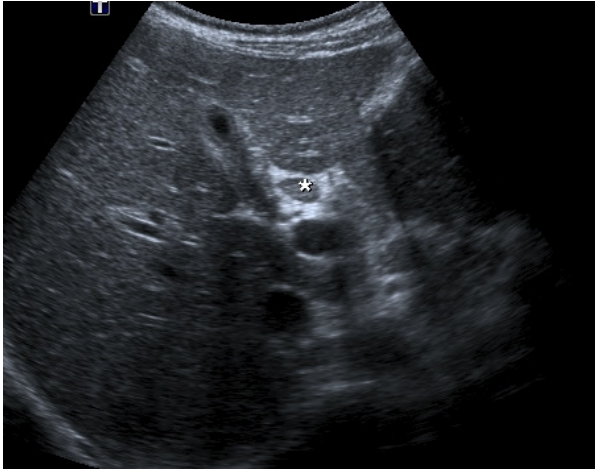
Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Gülsüm İcral Bayhan, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Van, Türkiye, Tel: 0432 215 04 70 [E-posta: gibayhan@gmail.com](mailto:gibayhan@gmail.com)

©Telif Hakkı 2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

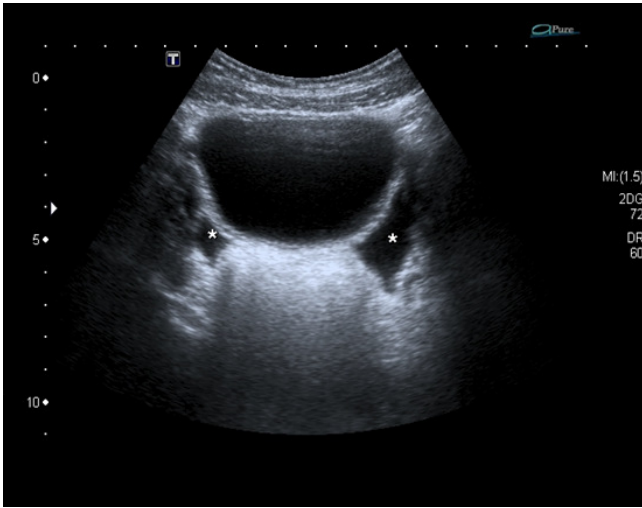
©Copyright 2014 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2014.22>

Periferik yayma değerlendirmesinde %66 lenfosit, %20 polimorfonükleer lökosit, %8 Downey hücresi, %6 monosit görüldü; eritrositlerde hipokromi ve anizositoz mevcuttu ve hemoliz bulgusu yoktu. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 31 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 12,8 mg/L (0-8), antistreptolizin O (ASO) 262 IU/mL (0-200) bulundu. Aspartat aminotransferaz (AST) 135 U/L (<47 U/L), alanin aminotransferaz (ALT) 154 U/L (0-39), alkalen fosfataz (ALP) 405 IU/L (103-378 IU/L), γ -glutamil transferaz (GGT) 78 (<23 U/L), total bilirubin 2,5 mg/dL (0-2), direkt bilirubin 1,6 mg/dL (0-0,2). Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı, international normalized ratio (INR), böbrek fonksiyon testleri ve serum elektrolitleri normaldi. İki yönlü akciğer grafisinde bilateral hilusta LAP ile uyumlu dolgunluk izlendi. Batın ultrasonografide splenomegali, safra kesesi duvarında kalınlaşma ve kese yatağında ödem, karaciğer hilusunda 17x9 mm çapında reaktif karakterde LAP ve pelviste en derin yerinde 45 mm ölçülen asit izlendi. Boyun ultrasonografisinde sağ submandibuler bölgede 30x10 mm, sol submandibuler bölgede 37x12 mm boyutunda kalın korteksli ve santral hilusu belirginleşmiş LAP saptandı (Resim 1 ve 2).



Resim 1. Ultrasonografide tespit edilen safra kesesi yatağında ödem ve portal hilusta lenfadenopati.



Resim 2. Batın ultrasonografisinde tespit edilen asit sıvısı

Hasta periferik yaymada saptanan lenfomonositoz ve Downey hücrelerine eşlik eden membranöz tonsillit, servikal ve hiler LAP, hepatit, asit ve trombositopeni bulguları nedeniyle enfeksiyöz mononükleoz olarak değerlendirildi. Hastaya ampirik sefotaksim tedavisi başlandı. Enfeksiyöz mononükleoz açısından yapılan serolojik incelemelerde EBV-VCA IgM 33,1 U/mL (<9 U/mL) ve IgG 42,2 (<9 U/mL) titrede pozitif olarak bulundu. Yatışının dördüncü gününde trombositopenisi ve ateşi devam ettiği için yapılan kemik iliği aspirasyonu incelemesi normal olarak değerlendirildi. Yatışının beşinci gününde ateşi düşen hastanın, hastanedeki yedinci gününde makülopapüler bir döküntüsü gelişti. İzleminde trombositopenisi ve karaciğer fonksiyon testleri tedrici olarak düzeldi döküntüleri soldu, servikal LAP'ları geriledi ve palpasyonda dalak boyutu küçüldü.

Batın ultrasonografik inceleme kontrolünde kolesistitin düzeldiği, asitin gerilediği saptanan hasta hastaneye yatışının dokuzuncu gününde taburcu edildi. Ayaktan izlemi sürdürülen hastanın üç ay sonraki kontrolünde fizik muayene bulguları ve akciğer grafisi normal, EBV VCA IgM negatif, EBV VCA IgG ve EBNA "EBV nükleer antijen" pozitif olarak bulundu.

TARTIŞMA

EBV enfeksiyonunun en sık görülen başvuru belirtileri ateş, yaygın lenfadenopati ve farenjit triyadı ile seyreden enfeksiyöz mononükleoz LAP %89,5, ateş %79,7, yaygın vücut ağrısı %69,3, farenjit %55,2, hepatomegali %47,2 splenomegali %36,8, döküntü %16,5, sarılık %9,8 tablosudur. Enfeksiyöz mononükleoz klinik tablosuna başta EBV olmak üzere, sitomegalovirüs, human herpes virüs 6, toksoplazma, *Bartonella henselae* ve rubella virüs yol açabilir (2). EBV enfeksiyonu geçiren 163 çocuğun incelendiği bir çalışmada oranında bildirilmiştir (4,5). Bizim hastamızda da buna benzer olarak EBV enfeksiyonuna bağlı ateş, servikal, hiler ve mezenterik LAP ve splenomegali mevcuttu.

Primer EBV enfeksiyonu ile ilişkili çok çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir. Yüz altmış üç hastanın incelendiği aynı çalışmada EBV'ye bağlı gelişen komplikasyon oranının %38 olduğu, bunlar içinde de anemi ve trombositopeninin en sık (%7,3) komplikasyonlar olarak saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca hemofagositik sendrom, aplastik anemi, trombotik trombositopenik purpura, pnömoni, havayolu obstrüksiyonu, hepatit, nöbet, trombositopenik olmayan purpura, ensefalit, miyozit ve lenfoproliferatif sendrom gibi komplikasyonların saptandığı da bildirilmiştir (5). Hastamızda EBV enfeksiyonu komplikasyonları olarak trombositopeni, hepatit ve kolesistit geliştiği belirlenmiştir. EBV enfeksiyonunun seyrinde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği alışılmış bir bulgudur (6). Çocuk hastaları kapsayan bir çalışmada hastaların %59,2'sinde AST ve ALT yüksekliği bulunduğu, bebeklik yaş grubunda karaciğer enzimleri normal seviyelerde iken, 10 yaş üzerindeki hastaların %100'ünde yüksek seviyelerde bulunduğu, yaş büyüdükçe de karaciğer enzim yüksekliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (7). Başka bir çalışmada EBV ile ilişkili olarak AST ve ALT düzeylerinin hastalığın ilk haftasında yükselmeye başladığı, ikinci haftasında tepe değere ulaşmış, üç hafta içinde normal düzeylere indiği ortaya konmuştur (4). Kolestatik hepatit, EBV enfeksiyonu seyrinde nadir olarak bildirilmiştir (3,8,9). Sarılık hastaların %5'inden azında görülür, EBV ile ilişkili kolestatik karaciğer hastalığının tanısı ise ALP, GGT ve bilirubin yüksekliği ve radyolojik bulguların varlığı ile konulur (3,10). EBV ilişkili kolestatik mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen; virüsün etkisi ile salınan proinflatuar sitokinlerin sistemik ve intrahepatik sinüzoidal ve kanaliküler sistemdeki tranport mekanizmasını bozduğu veya viral enfeksiyonun biliyer epitelyal kanallarda hasara yol açtığı düşünülmüştür (3). EBV, CMV gibi minör hepatotrop virüslerin neden olduğu hepatit olgularında periferik yaymada atipik lenfositlerin bulunması tanasal bir ipucu olabilir (3). Direkt hiperbilirubinemi, ALP ve GGT yüksekliği ve ultrasonografik olarak safra kesesi tutulumu ile kolestatik hepatit tanısı alan olgumuz, tipik enfeksiyöz mononükleoz klinik ve periferik yayma bulguları ile başvurmuştur.

Akut EBV enfeksiyonu sırasında, özellikle kolestatik hepatit varlığında akut alkalkülöz kolesistit nadiren gelişebilir. Literatürde bildirilen vakalarda kolestatik hepatit ve kolesistit birlikteliği saptanmış ve akut kolesistitin safra stazı ya da safra kesesinin virüs tarafından direkt invazyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür.(10,11,12,13,14). Akut kolesistit tanısında ultrasonografi en yararlı incelemedir. Safra kesesi duvarı kalınlığında artış ($\geq 3,5$ mm) tanasal kabul edilmektedir. Diğer tanıya yardımcı ultrasonografi bulguları perikolesistik sıvı, intramural gaz ve sonlügen halo varlığıdır (12,13). Kolestatik hepatitin eşlik ettiği kolesisti olan hastamızda ultrasonografik inceleme ile safra kesesi duvarında kalınlaşma ve ödem ve bunların yanı sıra asit gözlenmiştir.

Enfeksiyöz mononükleoz tanısı, uyumlu klinik bulguların yanı sıra lenfositoz, periferik yaymada atipik lenfositlerin varlığı ve pozitif serolojik test sonuçlarına dayanır. Real time PCR ve periferik kanda EBV viral yükünün tespiti, serolojik testlerin tutarsız olduğu durumlarda enfeksiyöz mononükleozun erken tanısında değerlidir (1). Enfeksiyöz mononükleoz ile uyumlu klinik ve periferik yayma bulguları olan hastamızda EBV VCA IgM ve IgG pozitifliği ile EBV enfeksiyonunun tanısı konulmuştur.

Enfeksiyöz mononükleozun tedavisi esas olarak destek tedavisidir. Asetaminofen ve nonsteroid anti-inflatuar ajanlar ateş ve boğaz ağrısını rahatlatmak için kullanılabilir. Kortikosteroidler esas olarak enfeksiyöz mononükleoz ilişkili hava yolu obstrüksiyonu, hemorajiye yol açan trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, nöbet ve menenjit komplikasyonlarının tedavisinde önerilir. EBV seyrinde gelişen hepatit ve kolesistit varlığında da semptomatik tedavinin yeterli olduğu bildirilmiştir. Literatürde bildirilen EBV ilişkili akut kolesistit vakalarının kolesistektomi gerektiren bir hasta dışında hepsi, vakamıza benzer olarak cerrahiye gerek kalmadan spontan ve komplikasyonsuz olarak iyileşmiştir (5,10,11,13,14).

SONUÇ

EBV'ye bağlı enfeksiyöz mononükleoz seyri sırasında asemptomatik transaminazemi dışında, kolestatik hepatit ve kolesistit komplikasyonlarının gelişebileceği akılda bulundurulmalıdır. EBV'ye bağlı enfeksiyöz mononükleoz düşünülen bir hastada AST ve ALT yüksekliğinin yanı sıra ALP, GGT ve bilirubin yüksekliği bulunması durumunda kolestatik hepatit/kolesistit komplikasyonları araştırılmalıdır. Bu komplikasyonların seyri iyi olup klinik iyileşmeye paralel olarak tedaviye gerek olmaksızın gerileyebilmektedir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 14-20.
2. Lennon P, Saunders J, Fenton JE. A longer stay for the kissing disease: epidemiology of bacterial tonsillitis and infectious mononucleosis over a 20-year period. *J Laryngol Otol* 2013; 7: 1-5.
3. Gupta E, Bhatia V, Choudhary A, Rastogi A, Gupta NL. Epstein-Barr virus associated acute hepatitis with cross-reacting antibodies to other herpes viruses in immunocompetent patients: report of two cases. *J Med Virol* 2013; 85: 519-23.
4. Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, Christofaki M, Mazokopakis E, Papazoglou G, et al. Epstein Barr virus hepatitis. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 73-6.

5. González Saldaña N, Monroy Colín VA, Piña Ruiz G, Juárez Olguín H. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children. *BMC Res Notes* 2012; 5: 361.
6. Katz BZ. Epstein-Barr Virus (Mononucleosis and Lymphoproliferative Disorders). In: Long SS, Pickering LP, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2012. p.1059-65.
7. Chan CW, Chiang AK, Chan KH, Lau AS. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 974-8.
8. Tahan V, Ozaras R, Uzunismail H, Mert A, Tabak F, Ozturk R, et al. Infectious mononucleosis presenting with severe cholestatic liver disease in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 88-9.
9. Hinedi TB, Koff RS. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 539-41.
10. Beltrame V, Andres A, Tona F, Sperti C. Epstein-Barr virus-associated acute acalculous cholecystitis in an adult. *Am J Case Rep* 2012; 13: 153-6.
11. Carrascosa MF, Caviedes JR, Soler-Dorda G, Saiz-Pérez C. Epstein-Barr virus acute cholecystitis. *BMJ Case Rep*. 2012. doi: 10.1136
12. Iaria C, Arena L, Di Maio G, Fracassi MG, Leonardi MS, Famulari C, et al. Acute acalculous cholecystitis during the course of primary Epstein-Barr virus infection: a new case and a review of the literature. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 391-5.
13. Prassouli A, Panagiotou J, Vakaki M, Giannatou I, Atilakos A, Garoufi A, et al. Acute acalculous cholecystitis as the initial presentation of primary Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 11-3.
14. Yang HN, Hong KW, Lee JS, Eom JS. A case of acute cholecystitis without cholestasis caused by Epstein-Barr virus in a healthy young woman. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 448-9.