

Akut Böbrek Yetmezliği ile Seyreden Epstein-Barr Virusu İnfeksiyonu

Büşra Ergüt-Sezer¹, Murat Dizbay¹, Rüya Mutluay², Firdevs Aktaş¹

Özet: Akut böbrek yetmezliği, infeksiyöz mononükleozun nadir görülen bir komplikasyonudur. Bu makalede ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni ile başvuran ve hızla akut böbrek yetmezliği gelişen bir akut infeksiyöz mononükleoz olgusu sunulmuştur. Özellikle etyolojisi belli olmayan akut böbrek yetmezliği gelişen olgularda Epstein-Barr virusu (EBV) infeksiyonu yönünden araştırma yapmak uygun olacaktır.

Anahtar Sözcükler: İnfeksiyöz mononükleoz, Epstein-Barr virusu, akut böbrek yetmezliği.

Summary: Epstein-Barr virus infection with acute renal failure. Acute renal failure is a rare complication of infectious mononucleosis. We reported, herein, a case of infectious mononucleosis presented with fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia, and acute renal failure. EBV infection should be investigated in case of acute renal failure with unknown etiology.

Key Words: Infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, acute renal failure.

Giriş

Epstein-Barr virus (EBV) infeksiyonu tüm dünyada yaygın, özellikle endüstrileşmiş toplumdaki adölesan ve genç erişkinlerde sık görülen bir infeksiyondur. Çocuklarda sıklıkla subklinik seyrederken, adölesan grupta infeksiyon 1/3 oranında akut infeksiyöz mononükleoz (IM) ile sonuçlanıp geri kalanında asemptomatik serokonversiyon saptanmaktadır (1). Başlıca bulgular ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati ve eksüdatif tonsillittir.

EBV infeksiyonu gelişen hastaların büyük kısmında semptomlar 2-3 hafta içinde kendiliğinden düzelir. Nadiren hematolojik, nörolojik, pulmoner, kardiyak ve renal komplikasyonlar gelişebilir. Renal komplikasyonlar arasında akut böbrek yetmezliği, tübülointerstisyel nefrit, glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, nefrotik sendrom bulunmaktadır (2,3).

Bu makalede akut böbrek yetmezliği ile seyreden bir IM olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu

Yirmi dokuz yaşında Çorum'dan başvuran erkek hasta, yatışından üç gün önce titremeye yükselen ateş ve günde 4-5 kez sıvı, şekilsiz, siyah renkli ishal, bulantı, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı, bel ve boğaz ağrısı şikayetleri ile başka bir merkeze başvurmuş; yapılan tetkiklerinde pansitopeni saptanması üzerine ileri tetkik ve tedavi için hastanemize sevk edilmiştir. Acil serviste yapılan tetkiklerinde pansitopeni, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma saptanan hastada diğer bulgular hepatomegali ve splenomegali idi.

Hasta, geldiği bölge göz önünde bulundurularak Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), leptospiroz, viral infeksiyon ön tanılarıyla servisimize kabul edildi. Fizik muayene bulgularına göre vücut ısısı 38.6°C, kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 99/dakika, genel durumu halsiz, bilinç açık, koopere ve oryanteydi. Tonsiller hafif hiperemikti; ancak hipertrofi ve eksüda gözlenmedi. Akciğerleri dinlemekle sol bazalde solunum sesleri azalmıştı ve ince raller mevcuttu. Abdomen muayenesinde Traube alanı kapalı, dalak ve karaciğer kosta altında 3 cm ele geliyordu. Laboratuvar testlerinde beyaz küre (BK) 2900/mm³ (mutlak nötrofil sayısı 700/mm³), hemoglobin 6.4 gr/dl, trombosit sayısı 27 000/mm³, aspartat aminotransaminaz (AST) 450 U/lt, alanin aminotransaminaz (ALT) 156 U/lt, alkalen fosfataz (ALP) 69 U/lt, gama-glutamil transferaz (GGT) 53 U/lt, total bilirübin 1.18 mg/dl, direkt bilirübin 0.39 mg/dl, kan üre nitrojeni (BUN) 46 mg/dl, kreatinin 5.9 mg/dl olarak tespit edildi.

İshal şikayeti mevcut olan hastanın dışkı yaymasında lökosit, eritrosit, parazit, amip veya *Giardia* tespit edilmedi. Dışkı kültüründe patojen bakteri üremedi. ASO, RF, Paul-Bunnell testleri negatifti. *Brucella* rose-Bengal ve standard tüp aglütinasyon testi negatif olarak saptandı. CRP değeri 26 mg/dl olarak değerlendirildi. Leptospiroz için mikroaglütinasyon testi yapıldı ve iki kez negatif olarak bulundu. KKKA için Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi'nde Nairovirus PCR ve Nairovirus IgM ELISA çalışıldı. Karaciğer enzimleri yüksek olan hastadan akut viral hepatite yönelik olarak tetkikleri gönderildi. Böbrek fonksiyon testlerinde ani bozulma şikayeti olan hastanın yapılan idrar tetkikinde her alanda 20-25 lökosit ve 80 eritrosit tespit edildi. İdrar kültüründe üremesi olmadı. Nefroloji Bölümü'ne konsülte edilen hastaya akut böbrek yetmezliği tanısıyla hemodiyaliz uygulandı. Pansitopenisi olan ve periferik yaymasında %2 oranında atipik lenfosit ve blast hücreleri saptanan hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu normal olarak değerlendirildi. Hematoloji Bölümü tarafından

(1) Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler-Ankara

(2) Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Beşevler-Ankara

değerlendirilen hastanın kanama bulgusu olmadığı için transfüzyon yapılmadı; kan değerleri kendiliğinden yükseldi. Takiplerinde Nairovirus PCR ve Nairovirus IgM sonucu negatif olarak saptandı.

İkinci haftanın sonunda laboratuvar değerlerinde belirgin düzelme saptandı; BK 5010/mm³, hemoglobin 14 gr/dl, trombosit 235 000/mm³, AST 14 U/l, ALT 24 U/l, ALP 71 U/l, GGT 23 U/l, total bilirübin 0.46 mg/dl, direkt bilirübin 0.22 mg/dl, BUN 13 mg/dl, kreatinin 1 mg/dl idi. Hastanın ateş şikayetine devam etmesi, öksürük şikayetine başlaması ve sol bazalde rallerin mevcut olması nedeniyle akciğer grafisi çekildi. Akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Hastada atipik pnömoni olabileceği düşünülerek yedinci günde levofloksasin 1x500 mg IV tedavisi başlandı. Levofloksasin tedavisinin 24. saatinde ateş şikayetleri gerileyen hastanın tedavisi yedi güne tamamlanarak kesildi. Böbrek fonksiyonları düzelen hasta, idrar çıkışının olması ve hidrasyonunun iyi olması nedeni ile diyaliz programından çıkarıldı. Nefroloji Bölümü tarafından değerlendirilen hasta takipten çıkarıldı. Hastanın viral hepatite yönelik yapılan tetkiklerinde HBsAg (-), anti-HBs (-), HBeAg (-), anti-HBe total (+), anti-HBc total (+), anti-HBc IgM (-), anti-HAV IgM (-), anti-HAV total (+), anti-HCV (-), anti-HIV (-), Toxo IgM (-), Toxo IgG (+), rubella IgM (-), rubella IgG (+), CMV IgM (-), CMV IgG (+), HSV I IgM (-), HSV II IgM (-), EBV VCA IgM (+), EBV VCA IgG (+), EBV EBNA IgM (+), EBV EBNA IgG (+) (IBL, Germany) olarak tespit edildi. Hastaya akut IM tanısı konuldu. Antiviral tedavi başlanmayan hastanın spontan olarak ateşi düştü, şikayetleri geriledi ve hasta taburcu edildi.

İrdeleme

Sunulan hastada IM'de beklenen tipik klinik (eksüdatif farengit, lenfadenopati) ve laboratuvar bulguları (atipik lenfositoz, heterofil antikor pozitifliği) saptanmamıştır. Akut EBV enfeksiyonu için tipik serolojik profil anti-VCA IgM ve IgG pozitifliği ve anti-EBNA negatifliğidir. EBNA antikorları hastalık başlangıcında bulunmamakta, haftalar ya da aylar sonra gelişmektedir. Bu antikorlar geçirilmiş enfeksiyon göstergesidir. Ancak prospektif bir çalışmada akut EBV enfeksiyonu olan hastalarda ilk iki haftada ELISA yöntemi ile %7, IFA yöntemi ile %22 anti-EBNA pozitifliği saptanmıştır (4). Erken evrede anti-EBNA gelişmesi daha önceki çalışmalarda da %3-65 oranında bildirilmiştir (4,5). Henle ve arkadaşları (6) akut faz serum örneklerinde EBNA antikorlarının varlığının gösterilmesinin akut enfeksiyonu dışlama nedeni olamayacağını belirtmişlerdir. Hastamızda anti-VCA IgM, anti-VCA IgG ve anti-EBNA pozitifliğinin birlikte saptanması, bu bilgiler ışığında anti-EBNA antikorlarının erken yapımı ile açıklanmıştır.

EBV enfeksiyonu ile ilişkili akut böbrek yetmezliği nadir görülmektedir (yaklaşık %1.6) (4). Son üç dekatta 30'dan az olgu bildirilmiştir (7,8). EBV enfeksiyonu her zaman klasik IM tablosu ile ortaya çıkmadığı ve tanı ancak serolojik olarak konulduğu için tanı gecikme olabilmektedir (1). Bizim olgumuzda başlangıçta IM'nin klasik bulguları olmadığı için ilk olarak diğer enfeksiyonlar düşünüldü. Hasta acil servise başvurduğunda fizik muayenesinde ateş, hepatomegali, splenomegali olması, böbrek yetmezliği gelişmesi, pansitopenisi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanması üzerine, geldiği bölge göz önünde bulundurularak öncelikli olarak

KKKA veya leptospiroz olabileceği düşünüldü. Ancak bu hastalıklar yönünden tetkikleri negatif bulundu. Hastanın karaciğer enzim yüksekliğini araştırmak için yapılan tetkiklerinde EBV enfeksiyonu olduğu saptandı. Akut böbrek yetmezliği gelişen hastada etyolojiyi araştırmak için böbrek biyopsisi yapılması planlandı; ancak diyaliz sonrasında böbrek yetmezliğinin hızla düzelmesi ve hastanın da kabul etmemesi üzerine biyopsi yapılmadı. Takiplerinde genel durumu düzelen, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normale dönen hasta önerilerle taburcu edildi.

EBV enfeksiyonu ile ilişkili renal yetmezlik ilk olarak 1967 yılında interstisyel nefrit ile seyreden EBV enfeksiyonu şeklinde bildirilmiştir (1,3). Ayrıca EBV enfeksiyonunun komplikasyonu olarak rabdomiyoliz, hiperürisemi, hemoliz, şok, hepatik nekrozla seyreden hepatorenal yetmezlik olguları bildirilmiştir (1,9). Mayer ve arkadaşları (10)'nın yaptığı bir çalışmada EBV enfeksiyonu ve böbrek yetmezliği gelişen 27 hastanın beşinde rabdomiyoliz ve myoglobinüri, birinde nefrotik sendrom ve hemolitik üremik sendrom tespit edilmiştir. On üç hastaya biyopsi yapılmış, 10 hastada tübülointerstisyel nefrit saptanmıştır. EBV enfeksiyonunda böbrek tutulumu en sık tübülointerstisyel nefrit olarak karşımıza çıkmakla beraber, bazen mezanjiyal proliferasyon veya fokal tübüler nekroz da görülebilmektedir (2,7). Renal tutulumu olan hastaların idrar incelemelerinde glikozüri, hafif proteinüri, mikroskopik hematüri, pyüri ve hyalin silindirler saptanabilir. EBV ile ilişkili interstisyel nefritin patolojisi bilinmemektedir. EBV B-lenfositleri enfekte etmektedir; ancak bulgular, T-hücrelerin organlarda proliferasyonuna, "natural killer" (NK) hücrelerine ya da immün kompleks birikimine bağlı olarak gelişmektedir (1). Birçok çalışmada böbreklerin T-lenfosit ile infiltrasyonunun sitotoksik etki yarattığı gösterilmiştir (3). Lukes ve Cox (11), fatal seyreden 30 hastada birçok organ ve dokuda lenfositik infiltrasyon olduğunu ve organ disfonksiyonlarının mononükleer hücre infiltrasyonu ile doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir.

EBV enfeksiyonunun tanısı klasik bulgular yokluğunda gecikebilir. Kano ve arkadaşları (2)'nin takip ettiği 11 yaşındaki kız çocuğunda klasik bulgular olmadığı için tanı konulması gecikmiştir. Böbrek yetmezliği tespit edilen hastaya biyopsi yapılmış, fokal mezanjiyal proliferatif glomerulonefrit ve renal tübüler atrofi saptanmıştır. Başka bir çalışmada akut renal yetmezliği olan beş hastada biyopsi ile tübülointerstisyel nefrit saptanmış ve EBV enfeksiyonu tanısı daha sonradan klinik ve serolojik olarak konulmuştur (12).

EBV ile ilişkili böbrek yetmezliği genellikle spontan olarak düzelmektedir (5). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) rehberinde, akut böbrek yetmezliği ile beraber seyreden EBV enfeksiyonlarında ciddi tonsiller obstrüksiyon, aplastik anemi ve persistan ciddi hastalık varlığında kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Erken dönemde asiklovir tedavisinin IM'de faringeal kolonizasyonu azalttığı, ancak komplikasyonları önlemediği bildirilmiştir. Bununla birlikte fulminan enfeksiyonlarda asiklovir tedavisi önerilmektedir (1,9,11).

Sonuç olarak, EBV enfeksiyonu farklı klinik şekillerde ortaya çıkabileceğinden, akut böbrek yetmezliği gelişen ve etyolojisi belli olmayan hastalarda EBV enfeksiyonu yönünden de araştırma yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Tsai JD, Lee HC, Lin CC, Liang DC, Chen SH, Huang FY. Epstein-Barr virus-associated acute renal failure: diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 667-74
2. Kano K, Yamada Y, Sato Y, Arisaka O, Ono Y, Ueda Y. Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 89-92
3. Joh K, Kanetsuna Y, Ishikawa Y, Aizawa S, Imadachi A, Tastsu-sawa O, Ohishi T. Epstein-Barr virus genopositive tubulointerstitial nephritis associated with immun complex-mediated glomerulonephritis in chronic active EB virus infection. *Virchows Arch* 1998; 432: 567-73
4. Rea TD, Ashley RL, Russo JE, Buchwald DS. A systematic study of Epstein-Barr virus serologic assays following acute infection. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 156-61
5. Marklund G, Ernberg I, Lundberg C, *et al.* Differences in EBV-specific antibody patterns at onset of infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis* 1986; 13: 25-32
6. Henle G, Henle W, Horwitz C. Antibodies to Epstein-Barr virus-associated nuclear antigen in infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1974; 130: 231-9
7. Lee S, Kjellstrand CM. Renal disease in infectious mononucleosis. *Clin Nephrol* 1978; 9: 236-40
8. Grefer J, Santer R, Ankermann T, Faul S, Nölle B, Eggert P. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in association with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 1999; 3: 336-9
9. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-92
10. Mayer HB, Wanke CA, Williams M, Crosson AW, Federman M, Hammer SM. Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis complicated by acute renal failure: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1018
11. Lukes RJ, Cox FH. Clinical and morphologic findings in 30 fatal cases of infectious mononucleosis. *Am J Pathol* 1958; 34: 586
12. Norwood VF, Sturgill BC. Unexplained acute renal failure in a toddler: a rare complication of Epstein-Barr virus. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 628-32