

Erişkin Bir Hastada Epstein-Barr Virusu Menenjitisi Olgusu

Recep Öztürk, Zeki Boztaş, Cafer Eroğlu, Yaşar Bağdatlı

Özet: Bu makalede, 21 yaşında bir erkek hastada Epstein-Barr virusu (EBV) menenjitisi olgusu sunulmuştur. Hastada atipik lenfositoz ve heterofil antikor saptanmamış, anti-viral kapsid antijen IgM testi ise pozitif bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Epstein-Barr virusu, menenjit.

Summary: A case of Epstein-Barr virus meningitis in an adult patient. In this report, a case of Epstein-Barr virus meningitis in a 21-year-old male is presented. In the presented case, heterophile antibodies and atypical lymphocytosis were found negative, whereas anti-viral capsid antigen IgM was positive.

Key Words: Epstein-Barr virus, meningitis.

Giriş

Epstein-Barr virusu (EBV), dünyada yaygın bir dağılım gösteren B lenfotropik insan herpes virusudur. İnfeksiyöz mononükleozun etkeni olan EBV'nun, ayrıca Burkitt lenfoması, AIDS ve transplantasyonla ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar, bazı yüksek dereceli T ve B hücre lenfomaları, nazofarinks karsinomu gibi değişik hastalıklarla ilişkisi bildirilmiştir (1-12).

İnfeksiyöz mononükleoz değişik klinik belirtilerle seyredir. Hemen her sistemi etkileyebilen komplikasyonlar meydana getirebilir (1,4-12). Semptomsuz veya atipik bulgularla seyredebilir (1,3-7). İnfeksiyonun tanınmasında klinik, hematolojik ve serolojik bulgular, ayrıca etkenin kendisi veya nükleik asidini saptamaya yönelik metodlar kullanılır (1-6).

Pratikte, heterofil antikorlar kolayca saptanabilir, ama bazı olgularda heterofil antikorların saptanamayışı tanımda özgül antikorların aranmasını gerektirmektedir (3-7,10,11).

Özgül serolojik tanımda, viral kapsid antijen (VCA), erken antijenler (EA) (early antigen-diffuse, EA-D ve early antigen-restricted, EA-R) ve çekirdek antijeni (EBNA)'ne karşı gelişen antikorlar ELISA veya immünofluoresan metodla saptanır (1,3,5-12).

Primer EBV infeksiyonlarında, akut dönemde anti-VCA IgM saptanır. Anti-VCA IgM akut primer olguların hepsinde meydana gelir ve yüksekliği 1-3 ay devam eder. Anti-VCA IgM ile birlikte veya ondan kısa süre sonra gelişen anti-VCA IgG hayat boyu saptanabilir miktarda bulunur. Anti-EA-D akut dönemde % 70 olguda meydana gelir ve 3-6 ay süreyle saptanır, anti-EA-R ise yıllarca saptanabilir düzeyde kalabilir. Anti-EBNA başlangıçtan 3-6 hafta sonra her olguda oluşur ve hayat boyu varlığı devam eder. Hastalık seyrinde görülen heterofil antikorlar IgM tipinde olup, başlangıçtan 2-3 hafta sonra en yüksek seviyeye çıkar ve infeksiyöz mononükleozluların % 85-90'ında pozitifdir (1-12).

Virus üremesi sırasında meydana gelen lenfosit-determinan membran antijeni (LYDMA) taşıyan B hücrelerine karşı sitotoksik T hücreleri (CD8+) tepki gösterir ve koyu bazofilik boyanmış ve vakuollü sitoplazmalı, nükleus şekli kısmi değişim gösteren büyük yapıları lenfositler (atipik lenfositler, reaktif lenfositler, Downey hücreleri) ortaya çıkar ve % 20-80 oranında bir yükseklikte bulunabilirler (1,3,5,6-8,10-12).

Bazı olgularda heterofil antikorlar ve atipik lenfosit cevabı saptanamaz ve klinik tipik bir seyir göstermeyebilir. Bu durumda tanımda özgül antikorların aranması gerekmektedir (1,5,6-12).

Biz bu makalede, infeksiyöz mononükleoz komplikasyonu sonucu gelişen viral menenjitisi olgumuzda, heterofil antikor ve atipik lenfositleri saptayamayıp, anti-VCA IgM pozitifliği ile tanı koyduğumuz bir hastayı sunduk.

pik lenfositleri saptayamayıp, anti-VCA IgM pozitifliği ile tanı koyduğumuz bir hastayı sunduk.

Olgu

20 yaşında erkek hasta baş ağrısı, boyun ve sırtta ağrı, boğaz ağrısı, yutkunma zorluğu, ateş yükselmesi, bulantı, halsizlik ve vücutta döküntü yakınmalarıyla başvurduğunda 5 gün önce boğaz ağrısı, yutkunma zorluğu, ateş yükselmesinin olduğu; ardından bulantı ve baş ağrısının geliştiği ve müracaat ettikleri hastanede verilen ampisilin ve analjeziği (metamizol) aldıktan sonra vücudunda yaygın döküntüler geliştiği öğrenildi.

Fizik muayenede hasta dalgındı ve düşkün görünümdeydi. TA 90/60 mm Hg; nabız 80/dakika; ateş 39.5°C idi. Deride karın ve göğüs üzerinde daha belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın kaşıntısız makülopapüler döküntü mevcuttu. Boğazı hiperemik, yutkunması ağrılı idi. Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları saptandı. Babinski bulgusu yoktu. Sağ servikal 0.4-0.6 cm çaplı 2-3 tane ağrılı lenfadenopati saptandı. Karaciğer kot kavsinin 2 cm aşırıydı. Traube alamı kapalıydı.

Laboratuvar incelemelerinde lökosit 4800/mm³; Hct % 36; eritrosit sedimentasyon hızı 60 mm/saat; lökosit formülünde çomak % 3, nötrofil % 69, eozinofil % 1, lenfosit % 28, monosit % 1 bulundu. Atipik lenfosit görülmedi. Lomber ponksiyonla elde edilen beyin-omurilik sıvısı (BOS) renksizdi ve berrak görünümdeydi. Pandy reaksiyonu negatif; protein düzeyi % 35 mg; gliko-raşi/glisemi % 63/93 mg idi. Hücre sayısı tümü lenfosit olmak üzere 200/mm³ idi ve atipik lenfosit saptanmadı.

Klinik olarak infeksiyöz mononükleozu uyan yakınmaları ve fizik muayene bulguları karşısında hastadaki aseptik menenjit tablosunun EBV'na bağlı olabileceği düşünüldü. Bu nedenle yapılan Paul-Bunnell testi ve Monotest negatifti. ELISA ile yapılan anti-VCA IgM ise pozitif bulundu. Bu sırada anti-VCA IgG negatifti. Ayrıca araştırılan antikorlardan anti-Toxoplasma IgG pozitif iken IgM sınıfından anti-Toxoplasma, anti-rubella, anti-sitomegalovirus ve anti-herpesvirus antikorları da negatif bulundu. Total bilirübin % 1.7 mg, direkt bilirübin % 1.2, AST 110 Ü/lit, ALT 125 Ü/lit, CRP (+) pozitifti. Protrombin zamanı % 82, bilirübinüri negatif, ürobilinojenüri (3+) pozitifti. Diğer rutin biyokimya sonuçları normal değerlerde bulundu. İki hafta sonraki lökosit 5600/mm³; lökosit formülünde çomak % 1, nötrofil % 54, eozinofil % 2, lenfosit % 39, monosit % 4 bulundu. Atipik lenfosit yoktu. Monotest yine negatif bulunurken anti-VCA IgM'nin yanı sıra anti-VCA IgG de pozitifleşmişti. Hastanın klinik ve diğer laboratuvar bulguları iki hafta içinde düzeldi ve şifa ile taburcu edildi.

İrdeleme

İnfeksiyöz mononükleoz tipik klinik ve laboratuvar seyri yanında, asemptomatik, atipik seyir gösterebilen ve değişik komplikasyonlara neden olabilen bir EBV infeksiyonudur (1,3-12).

Primer EBV infeksiyonları özellikle çocukluk yaşında asemptomatik seyreder. Tanımda kolaylık sağlayan heterofil antikorlar çocuk ve yaşlılarda negatif bulunabilir. İmmünoşüpresyonlu hastalarda ve EBV ile ilişkili tümörlerin tanımlanmasında ise serolojik cevap yerine in situ hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri gerekebilir (2).

İnfeksiyöz mononükleoz değişik komplikasyonlara neden olabilir. Dalak rüptürü, aplastik anemi, otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, agranülositoz, pnömoni, plevral epanşman, mediastinal lenfadenopati, kalp iletim bozuklukları, myokardit, perikardit, hepatit, pankreatit, mezenterik lenfadenopati, glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, konjonktivit, üveit, makülopapüller döküntü, peşi, orşit, artrit ve değişik nörolojik bozukluklar rastlanılan komplikasyonlardır (1,3-15).

Nörolojik komplikasyonlar yaklaşık % 1 olguda meydana gelir. Aseptik menenjit, meningoensefalit, Guillain-Barre sendromu, kraniyal nöropatiler, periferik nöropatiler, transvers myelit, akut serebellar ataksi, subakut sklerozan panensefalit, depresyon ve psikoz görülebilen nörolojik bozukluklardır. Nörolojik bozuklukların fizyopatolojisi tam bilinmemekle birlikte, lenfositler infiltrasyon, vaskülit, iskemik alanlar oluşturabilme veya immünolojik mekanizmaların sorumlu olabileceği bildirilmektedir (1,13,14).

Nörolojik komplikasyonlu pek çok olguda heterofil antikorlar negatif, atipik lenfositler düşük sayıda olup veya geç meydana gelebilir. Gerek ensefalit, gerek menenjitte BOS'ta basınç hafifçe artmış, hücre 200/mm³ civarında saptanıp, pek az olguda atipik lenfosit görülebilir. Protein normal veya hafifçe yükselmiştir. Olguların % 85'i tamamen iyileşir (1,6-14).

Olgumuzda hastalığın başlangıç klinik bulguları yanında ampisilin kullanımının ardından gelişen makülopapüler deri döküntüsü, gelişen aseptik menenjit ve karaciğer tutulma bulguları (hepatosplenomegali, artmış bilirübin, yüksek AST ve ALT seviyeleri) klinik olarak infeksiyöz mononükleozu düşündürdü; ama gerek heterofil antikorların Paul-Bunnell ve monospot testle saptanamayışı, gerekse kan ve BOS'ta atipik lenfosit göremeyişimiz üzerine serumda anti-VCA IgM ve IgG'yi ELISA yöntemiyle araştırdık. Anti-VCA IgM pozitif, anti-VCA IgG antikorlarımızı negatif bulduk. İki hafta sonraki tekrarda anti-VCA IgM ve IgG cevabını pozitif bulduk; atipik lenfositler yine yoktu.

Hastalığın başlangıcında IgM cevabı pozitif iken, IgG cevabı daha sonra pozitif olabilmektedir (1). Olgumuzda görüldüğü gibi klinik veya laboratuvar bulguları açısından atipik seyirli olgular değişik araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (1,10,11,13-16).

Sonuç olarak, değişik akut nörolojik hastalıkların ayırıcı tanısında heterofil antikorlar, atipik lenfositler ve infeksiyöz mononükleozun diğer bulguları olmasa bile EBV etyolojik olarak düşü-

nülmeli, özgül antikor cevabı araştırılmalıdır. İlerde böyle atipik vakalar karşısında duyulan duraksamaları ortadan kaldırılabilecek daha hassas bir yöntem de PCR olabilir.

Kaynaklar

1. Fleisher GR. Epstein-Barr virus. In: Belshe RB, ed. *Textbook of Human Virology*. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1991: 862-88
2. Telenti A. PCR detection and typing of Epstein-Barr virus. In: Persing DH, Smith TF, Tenover FC, White TS, eds. *Diagnostic Molecular Microbiology. Principles and Applications*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1993: 344-9
3. Unat EK. *Tıp Bakteriolojisi ve Virolojisi*. Cilt 2. İstanbul: Dergah Yayınları, 1986: 975-86
4. Onul B. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 6. baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No. 391, 1980: 437-46
5. Lennette ET. Epstein-Barr virus. In: Balows A, Hausler WJ, Hermann KC, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1991: 847-52
6. Schooley RT. Epstein-Barr virus infections, including infectious mononucleosis. In: Wilson JD et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 1. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 1991: 689-92
7. Miller G, Katz BZ, Niederman JC. Epstein-Barr virus infections. In: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM, eds. *Infectious Diseases of Children*. 9th ed. St Louis: Mosby, 1992: 87-104
8. Sumaya CV, Jensen HB. Epstein-Barr virus. In: Rose NR, de Maccario EC, Fahey JC, Friedman H, Penn GM. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1992: 568-75
9. Whitley RJ, Schlitt M. Encephalitis caused by herpesviruses, including B virus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*. New York: Raven Press, 1991: 41-86
10. Tomkinson BE, Sulvian JL. Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1348-56
11. Schooley RT, Dolin R. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1172-56
12. Farrar WE, Wood MJ, Innes JA, Tubbs H. *Infectious Diseases. Text and Color Atlas*. 2nd ed. London: Gower Medical Publishing, 1992: 1.12-4
13. Duniewicz M, Lasovska J, Kouba K, Vejtechousky K, Rajlichova J, Baierova J, Karpenkova H. Central nervous system involvement in infectious mononucleosis with studies for Epstein-Barr virus. *Infection* 1976; 4: 55-7
14. Grose C, Henle W, Henle G, Feorino PM. Primary Epstein-Barr virus infections in acute neurologic diseases. *N Engl J Med* 1975; 292: 392-5
15. Kırmızı F, Başar C. Nörolojik araz gösteren bir mononükleoz infeksiyöz vakası. *Anadolu Klin* 1952; 18: 100-1
16. Aktas F, Ulutan F. Atipik Epstein-Barr Virus (EBV) infeksiyonları. *İnfeks Derg* 1990; 4: 195-9