

İmmünkompetan Hastada Olası Hepatit ile Seyreden Sitomegalovirüs Enfeksiyonu

Cytomegalovirus Infection with Liver Involvement in an Immunocompetent Patient

Pınar ÖNGÜRÜ¹, Eragül AKINCI¹, Yeliz ÖZEN¹, M. Arzu YETKİN¹,
Deniz ALIRAVCI¹, Ayşe BUT¹, Hürrem BODUR¹

¹ SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu tüm dünyada sıkça görülen bir viral enfeksiyon olup, gelişmekte olan ülkelerde erişkinlerin enfeksiyonu geçirme oranı %90'lara çıkmaktadır. İmmünkompetan kişilerde primer CMV enfeksiyonu %10 semptomatik olup, nadiren organ spesifik komplikasyonlara neden olur. Daha önce sağlıklı olan 29 yaşındaki hasta ateş, baş ağrısı ve baş dönmesi nedeniyle kliniğimize yatırılmıştır. Tonsiller üzerinde sarı plaklar; laktat dehidrogenaz, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz değerlerinde yükseklik; karaciğer ve dalakta büyüklük saptanmıştır. Hastanın serumunda anti-CMV IgM ve CMV polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği bulunmuştur. CMV hepatiti ön tanısı ile takip edilen hastanın ateşinin devam etmesi üzerine 14 gün gansiklovir tedavisi verilmiştir. Genel durumu düzelen hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Sağlıklı genç erişkinlerde etyolojisi belirlenemeyen hepatitlerde CMV'nin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Kesin tanı için karaciğer biyopsisi değerlidir.

Anahtar Kelimeler: Sitomegalovirüs, İmmünkompetan, Karaciğer hastalığı

SUMMARY

Cytomegalovirus Infection with Liver Involvement in an Immunocompetent Patient

Pınar ÖNGÜRÜ¹, Eragül AKINCI¹, Yeliz ÖZEN¹, M. Arzu YETKİN¹,
Deniz ALIRAVCI¹, Ayşe BUT¹, Hürrem BODUR¹

¹ Clinic of 2nd Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Cytomegalovirus (CMV) infection is a common viral infection worldwide, with a frequency as high as 90% in developing countries. Only 10% of primary CMV infection is symptomatic in immunocompetent patients, and it rarely causes specific complications. We describe a previously healthy 29-year-old male patient who was hospitalized due to fever, headache and dizziness. Yellow plaques on the tonsillae, high levels of lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, and hepatosplenomegaly were

detected. Anti-CMV IgM and CMV polymerase chain reaction positivity was detected in his serum. The patient was followed with the diagnosis of CMV hepatitis and treated with gancyclovir for 14 days due to fever. He recovered after treatment and was discharged. In previously healthy patients with hepatitis of unknown etiology, CMV should be kept in mind in the differential diagnosis; liver biopsy can be performed for the definitive diagnosis.

Key Words: Cytomegalovirus, Immunocompetence, Liver diseases

GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu tüm dünyada sıklıkla görülen viral bir infeksiyon olup, çocukluk çağında seroprevalans yaklaşık %40-70 iken gelişmekte olan ülkelerdeki erişkinlerde bu oran %90'lara çıkmaktadır^[1]. İmmünkompetan kişilerde primer CMV infeksiyonunun semptomatik seyretme oranı %10'un altındadır. Semptomatik seyirli olgular sıklıkla mononükleoz benzeri sendrom şeklinde kendini göstermesine rağmen nadiren organ spesifik komplikasyonlara (gastrointestinal, kardiyovasküler, hepatik, nörolojik) neden olurlar^[2,3]. Bu yazıda primer CMV infeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülen karaciğer tutulumu olan daha öncesinde sağlıklı bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta, yüksek ateş, terleme, baş ağrısı, baş dönmesi, kilo kaybı ve bel ağrısı şikayetleriyle hastanemiz acil servisine başvurmuştur. On gün önce başvurduğu başka bir merkezde antibiyotik tedavisi verilmiş, ancak şikayetlerinde düzelme olmamıştır. Yüksek ateş etyolojisi araştırılmak üzere kliniğimize yatırılan hastanın fizik muayenesinde ateşi 38°C, nabızı 88/dakika, kan basıncı 120/80 mmHg, orofarenksi hiperemik, tonsilleri üzerinde sarı plakları mevcuttu. Yapılan diğer fizik muayene bulguları normal saptanan hastanın öz geçmişinde ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu.

Hastada saptanan laboratuvar bulgularında hemoglobin (Hb): 13.1 g/dL (normal değer, 12.3-15.3 g/dL), beyaz küre (BK): 7400/µL (normal değer, 3.6-10.0 µL), lenfosit oranı: %49 (normal değer, %20-44), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 24 mm/saat (normal değer, 0-15 mm/saat), C-reaktif protein (CRP): 7.5 g/dL (normal değer, < 1 g/dL), laktat dehidrogenaz (LDH): 421 IU/L (normal değer, 90-230 IU/L), aspartat aminotransferaz (AST): 58 IU/L (normal değer, 10-31 U/L) ve alanin aminotransferaz (ALT): 89 IU/L (normal değer, 9-36 U/L) dışında normal saptanmıştır. Periferik yaymasında atipik hücre iz-

lenmemiştir. Hastanın takiplerinde ALT: 160 IU/L, AST: 97 IU/L, gama glutamil transferaz (GGT): 86 IU/L (normal değer, 3-52 IU/L) değerlerine ulaşmıştır. Brusella tüp aglütinasyon testi ve Gruber-Widall testi negatif saptanmıştır. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üremiş, idrar ve kan kültürlerinde üreme olmamıştır.

Hastanın ateşinin yüksek seyretmesi, baş ağrısının devam etmesi nedeniyle istenen antinükleer antikor (ANA), antimitokondriyal antikor (AMA) ve anti-smooth muscle antikor (ASMA) negatif, tüberkülin deri testi anerjik olup akciğer grafisi, kontrastlı kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), temporal bilgisayarlı tomografi (BT), yüzeysel ultrasonografi ve ekokardiyografi (EKO) normal olarak değerlendirilmiştir. Boyun ultrasonografisinde tiroid gland sol lobda görülen 5 x 4 mm hipoeoik alan nodül olarak yorumlanmış olup, tiroid fonksiyon testleri ve antitiroid antikorları normal saptanmıştır.

Tüm batin BT'de karaciğer boyutları artmış, sağ lob kot kenarında 157 mm; dalak boyutları artmış, kot kenarında 138 mm olup dalak anteriorunda 11 mm ve 10 mm olmak üzere iki adet aksesuar dalak tespit edilmiştir. Akut viral hepatit A, B ve C virüslerine yönelik testleri ile anti VCA-IgM, antitoksoplazma-IgM, antirubella-IgM, antiherpes virüs IgM ve anti-CMV IgG negatif saptanmıştır. Serumda CMV spesifik IgM pozitif saptanmış olup, serum CMV PCR pozitif (22 kopya/mL), CMV aviditesi düşük avidite olarak raporlanmıştır.

Hastada bu bulgularla primer CMV infeksiyonu sonucu gelişen CMV hepatiti olabileceği düşünülmüş, yatışının sekizinci günü ateşinin devam etmesi üzerine gansiklovir (12 saatte bir 250 mg) başlanmıştır. Gansiklovir tedavisinin üçüncü gününde ateşi düşen hastanın tedavisi 14 güne tamamlanarak taburcu edilmiştir. Poliklinikten yapılan kontrollerinde karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve karaciğer boyutları normal olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

İmmünkompetan konakta CMV enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik seyirli olmasına rağmen mononükleoz benzeri sendrom şeklinde de görülebilir. Primer CMV enfeksiyonu nadiren organ spesifik komplikasyonlara neden olmaktadır^[2,3]. Bunlar nadiren görülen gastrointestinal, kardiyovasküler, nörolojik ve hepatik bozukluklar şeklindedir. İmmünkompetan hastalarda subklinik transaminaz yüksekliği en sık görülen bulgudur. Alkalen fosfataz ve total bilirubin artışı daha az sıklıkla görülmektedir^[2].

Burada sunulan olgu, yüksek ateş etyolojisi araştırılmak üzere kliniğimize yatırılmış ve buna yönelik yapılan ilk tetkiklerden spesifik bir tanıya ulaşılamamıştır. Ateşle birlikte lenfositözünün olması öncelikle viral etyolojiyi düşündürmüş ve tetkikler bu yönde ilerletilmiştir. KCFT yüksekliği ile birlikte hepatomegalinin de saptanması nedeniyle viral hepatit etyolojisine yönelik tetkikler genişletilmiştir. Hepatit A, B ve C serolojisinin negatif bulunması üzerine diğer viral etkenler araştırılmıştır. Serumda CMV IgM'nin ve CMV PCR'nin pozitif saptanmasına rağmen hastanın daha önceden sağlıklı genç erişkin olması ve alta yatan immünsüpresyon durumunun olmaması nedeniyle öncelikle CMV enfeksiyonu düşünülmemiştir.

CMV hepatiti genellikle primer CMV mononükleozu ile birlikte görülebilmektedir. İmmünkompetan konakta genellikle hafif seyirli olup, nadiren semptomatik seyeder. Primer CMV enfeksiyonunda KCFT'de yükselme %90'a varan oranda görülmekle birlikte genellikle üç kattan daha az yükselme ve minimal hepatomegali ile birlikte görülmektedir^[2]. Bu olguda ALT seviyelerinin altı kata kadar yükselmesi, ateşin düşmemesi CMV hepatiti olasılığını düşündürmektedir.

CMV, hepatosit ve kolanjiyositleri infekte ederek burada çoğalır. Hepatik hasarın nedeni virüsün direkt sitopatik etkisi olabileceği gibi konak immün yanıtına bağlı da olabilmektedir^[4]. CMV hepatiti kesin tanısı karaciğer biyopsisinde portal alanlarda mononükleer lenfosit infiltrasyonu veya mikroskopik granülomların görülmesiyle konulmaktadır^[2]. Literatürde karaciğer biyopsisi yapılmaksızın serolojik ve moleküler yöntemlerle tanı konan CMV hepatiti olguları bildirilmiştir^[5-8]. Transplant hastalarında CMV hepatiti tanısı için serum bilirubin ve/veya KCFT'de yükselme ile birlikte diğer olası hepatit yapacak nedenlerin dışlan-

ması yanında karaciğer dokusunda CMV enfeksiyonunun gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir. Fakat immünitisi normal olan konaktaki tanı için açıklama getirilmemiştir^[9]. Kanama bozuklukları gibi biyopsinin yapılamadığı durumlarda, hastanın girişimsel bir olayı kabul etmediği durumlarda veya sunulan olguda olduğu gibi genel durumu iyi olup, girişimsel tanı yöntemine gerek duyulmadığı durumlarda karaciğer biyopsisi yapılamayabilmektedir.

İmmünkompetan hastalarda şiddetli CMV enfeksiyonu sıklıkla kendi kendini sınırlamasına rağmen antiviral tedavi verilmesi tartışmalıdır^[4]. Bazı araştırmacılar semptomların süresini kısaltmak amacıyla kısa süreli gansiklovir verilmesini savunmaktadır^[5,9,10]. Bu olguda bilirubin seviyelerinin normal olmasına karşın karaciğer fonksiyonlarında progresif bozukluğun oluşması ve ateşin düşmemesi nedeniyle spesifik antiviral tedavi (gansiklovir) verilmiştir. Hasta bu tedaviden fayda görmüş ve kısa sürede ateşi düşerek karaciğer fonksiyonları normale dönmüştür.

Sonuç olarak; sağlıklı genç erişkinde primer CMV enfeksiyonuna bağlı olarak karaciğer tutulumunun geliştiğini gösteren bu olgu sunumu ile, etyolojisi belirlemeyen hepatitlerde CMV'nin de göz önünde bulundurulması gereği vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 2007;120:911.e1-8.
2. Crumpacker CS, Zhang JL. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases. Seventh edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:1971-87.*
3. Bonnet F, Neau D, Viillard JF, Morlat P, Ragnaud JM, Dupon M, et al. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne* 2001;152:227-35.
4. Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus as a hepatotropic virus. *Clin Lab* 2002;48:39-44.
5. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7.
6. Zubiaurre L, Zapata E, Bujanda L, Castillo M, Oyarzabal I, Gutiérrez-Stampa MA, et al. Cytomegalovirus hepatitis and myopericarditis. *World J Gastroenterol* 2007;13:647-8.
7. Tezer H, Seçmeer G, Kara A, Ceyhan M, Cengiz AB, Devrim I, et al. Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children. *Turk J Pediatr* 2008;50:228-34.

8. Fernández-Ruiz M, Muñoz-Codoceo C, López-Medrano F, Faré-García R, Carbonell-Porras A, Garfia-Castillo C, et al. Cytomegalovirus myopericarditis and hepatitis in an immunocompetent adult: successful treatment with oral valganciclovir. *Intern Med* 2008;47:1963-6.
9. Mahtab M, Rahman S, Khan M. Acute cytomegalovirus hepatitis in immunocompetent host. *Kathmandu U Med J* 2009;25:79-81.
10. Özkan TB. Neonatal sitomegalovirus hepatiti ve kolestazda antiviral tedavi. *Uludağ Ü Tıp Fak Dergisi* 2005;31:103-6.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Pınar ÖNGÜRÜ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Lojmanları Ural Apartmanı Kat: 6 Daire: 28

E-posta: pinaronguru@yahoo.com