

# Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121 Ateş, boğaz ağrısı ve boyunda şişlik yakınmalarıyla başvuran 28 yaşındaki kadın hastanın öyküsünden herhangi bir kronik hastalığı olmadığı, şikayetlerinin bir haftadır olduğu, ateşinin düşmediği ve gittiği doktor tarafından verilen ampisilin kullanımı sonrası vücutundan ortaya çıkan yaygın döküntüler nedeniyle tekrar başvurduğu öğreniliyor. Fizik muayenede orofarenks hiperemik, posteriyor servikal bölgede daha belirgin, ağrısız ancak palpasyonla hassas en büyüğü 0,5x0,5 cm boyutunda yaygın lenfadenopati ve batın sol üst kadranında hassasiyet saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre sayısı 24.000/mm<sup>3</sup> (%76 lenfosit), Hb 11,8 g/dL, trombosit sayısı 125.000/mm<sup>3</sup>, AST 110 U/L, ALT 154 U/L bulunuyor.

Bu hastada en olası ön tanı ve öncelikli olarak istenmesi en uygun tetkik aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?

- A) Akut tonsillit – Boğaz kültürü
- B) Hepatit B – Anti – Hbc total
- C) Enfeksiyoz mononükleoz – Anti-EBV VCA IgM
- D) Toksoplazmoz – Anti-toxoplasma IgM
- E) Kızamıkçık – Anti-rubella IgM

Doğru Cevap:C

## DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

## İLGİLİ NOTLAR

Vakada verilen özelliklerin nasıl da **referanslarımıza** da yer aldığı sizlere de göstermek istiyoruz... Lütfen siz de **keyfimize ortak olun...**

Klinik Bilimler 121. soru  
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 404

EBV enfeksiyonları

**Klinik tablolar**

- **Enfeksiyöz mononükleoz:** Yaklaşık 4 – 7 haftalık inkübasyon sonrası **ateş**, eksüdatif farenjit ve **lenfadenopati** ile karakterize klinik gözlenir. **Halsizlik** çok kere ön planda olan bir bulgudur. **Hepatit**, **pnömoni** gelişebilir. Özellikle **ampisilin kullanımı** sonucu **makülopapüler döküntü** oluşabilir. **Splenomegalı** belirlenebilir. **Muayene** sırasında **dahi dalak rüptürü riski** bulunduğuundan sık muayeneden kaçınılmalıdır. **Guillain Barré**, ensefalit, miyelit, hemolitik anemi gibi komplikasyonlar görülebilir.
- **Progressif lenfoproliferatif hastalık:** Immün yetmezlikli konakta daha ağır klinik

Klinik Bilimler 121. soru  
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 405

LERİ 405

**Tanı**

- Atipik lenfositler (**CD8T lenfositler, Downey hücreleri**) belirlenir. HIV, CMV, T. gondii başta olmak üzere başka enfeksiyonlarda da atipik lenfositler görülebilir.
- **Heterofil antikorlar** Iam aglutinasyonu (**Monotest**) ya da tüpte aglutinasyon yöntemi (**Paul Bunnel**) ile belirlenebilir.
- **Viral hepatitlerden** ayrimında heterofil antikor testi faydalıdır.
- **Kesin tanı** için özgün抗jenlere özgü antikor yanıtı araştırılır. EBV enfeksiyonunda ortaya çıkan **ilk antijen EBNA'dır**. Kendisine karşı antikor yanıtı geç dönemde oluştuğu için **akut enfeksiyon** tanısında **en sık anti VCA IgM** kullanılır.
- EBV'ye karşı **immünenin araştırılmasında anti-VCA IgG** en uygun testtir.

- Hümoral immunité değişiklikleri:** Virüsün uyarımı ile B lenfositlerde poliklonal bir antikor yanıtı ortaya çıkar. Bunlar, virüsün nötralizasyonunu sağlayamadığı gibi, çoğunlukla **otoantikor etkinliği** de gösterirler. EBV mononükleozda virüsten başka yapılara karşı gelişen bu antikorlar bazı **otoimmün patolojilerin** başlıca gelişim nedenidir:
  - Anti-trombosit antikorlar: Trombositopeni
  - Anti-nötrofil antikorlar: Nötropeni
  - Anti-ampisilin antikorlar: Ampisilin raşı (kaşintılı, diğer beta laktamlılara karşı da gelişebilir)
  - Anti-akson ve miyelin antikorlar: Guillain-Barré sendromu vb. nörolojik hastalıklar

#### Klinik Özellikler:

- Kuluçka süresi; çocukların 12-14 gün, erişkinlerde ise 30-50 gündür.

#### EBV İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

- ✓ Enfeksiyöz mononükleoz (EM)
- ✓ Saçlı oral lökoplaki (HIV enfeksiyonunda)
- ✓ Afrika (endemik) Burkitt lenfomasi (B lenfosit orijinli, ortalama yaşı: 5, sıkılıkla çenede)
- ✓ Nazofarinks karsinomu (Güney Çin'de, nazofarinks epitelii orijinli, anaplastik)
- ✓ İmmün yetmezliklilerde maligniteler:
  - ↳ Hodgkin lenfoması (lenfositten fakir tipin %90'i, mikst sellüler tipin %70'i)
  - ↳ Primer beyin lenfoması (AIDS'te)
  - ↳ Lenfoproliferatif sendrom (Duncan sendromu)
  - ↳ Leyomiyosarkom (AIDS'te)
  - ↳ Diğer B lenfomaları
  - ↳ Bazı T lenfosit ve NK lenfomaları
  - ↳ Çeşitli kanserler (tükürük bezi, larinks, mide vb. GIS kanserleri)

#### EBV ENFEKSİYONU KLINİK TABLOLARI (ÖZET)

- ✓ **Konjenital:** Mikrognati, katarakt
- ✓ **Pediatrik EM:** Asemptomatik/hafif klinik
- ✓ **Erişkin EM:** Belirgin klinik (tonsillit)
- ✓ **İmmün yetmezliklide EM:** B neoplazileri

- **Konjenital ve neonatal enfeksiyon:** Anomalilere yol açar.

- Mikrognati
- Katarakt
- Abortus
- Düşük doğum ağırlığı

- **İnfant ve çocukluk çağında enfeksiyöz mononükleoz:** Sıklıkla asemptomatik ya da

Klinik Bilimler 121. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 2. Fasikül Sayfa 778

- **Genç erişkinlerde enteksiyoz mononükleoz:**

- Hastalık, bu yaş grubunda pediatrik popülasyondakine göre daha belirgin semptomlarla geçirilir. İlk semptomlar derin bir halsizlik, yorgunluk, bulantı ve iştahsızlıktır.
- Hastalığın erken döneminde; yüksek ateş, kısa süren, kaçınızsız, yaygın makülopapüler cilt döküntüsü ve buna eşlik eden **EBV mononükleoz triadı** görülür.

## EBV MONONÜKLEOZ TRIADI

✓ **Ateş**

✓ **Eksüdatif-membranöz tonsillit:** Boğaz ağrısı en sık semptomdur (%82). Çok şiddetli olabilir. Lenfoid hiperplazi nedeniyle tonsillalar çok büyür ve orta hatta birleşir. Üst hava yolu obstrüksiyonuna yol açabilir (öpüşen tonsillalar).

✓ **Servikal LAP:** Anterior veya posterior servikal konglomere LAP görülür; hafif ağrılidir ve en sık saptanan bulgudur (%94). Özellikle epitroklear LAP tanı destekler.

- **Uvula ödemi** nadirse de diğer farenjitlerden ayırt edici bir özelliktir.
- *Streptococcus pyogenes* tonsillitindekine benzer özellikle **damak peteşileri** görülür.
- Hastalarda %10-15 **hepatomegali** ve %5 ikter görülür. Karaciğer enzim patolojileri siktir.
- Hastalığın geç döneminde, olguların %50'sinde **splenomegali** saptanır. Dalak çok frajildir; nadir (%1-2) de olsa palpasyonla veya **spontan olarak rüptüre olabilir**.
- Bazi hastalarda Gianotti-Crosti sendromu da görülebilir ve 15-50 gün sürebilir.

• **X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (Duncan sendromu, Purtlo sendromu):**

- Coğunlukla **5 yaşın altındaki erkek çocuklarda** görülür.
- **EBV enfeksiyonu gelişinceye kadarki** zaman diliminde belirgin bir hücresel ya da hümoral immün yetmezlik tablosu gözlenmez.

☒ **Normalde** CD4+ T lenfositlerin ve NK hücrelerin aktivasyonu için, bu lenfositlerin yüzeyinde bulunan bir reseptör olan **Signaling Lymphocytic Activation Molecule (SLAM) proteininin**, intrasellüler bir protein (SLAM ile ilişkili protein, **SAP**) tarafından uyarılması gereklidir. Bu uyarım sonucunda T lenfositlerin ve NK hücrelerin IFN-gamma sentezi gerçekleştirilir ve sitotoksik aktivite sağlanmış olur.

☒ **Hastalıkta** sorun, X kromozomunun uzun kolunda, 25. pozisyonunda meydana gelen bir mutasyondur (Xq25). SAP proteini gereğince sentezlenemez. Bu çocukların primer EBV enfeksiyonu gelişmesi halinde **IFN-gamma yapımı** düzenlenemez; **sitotoksik T lenfosit aktivasyonu gerçekleşmez** ve **B lenfositlerin kontrolsüz çoğalması önlenemez**. Dolayısıyla EBV enfeksiyonu çok ağır geçirilir; olguların **%65'i akut enfeksiyon sırasında ölürl**. Yaşayanlarında ise zaman içerisinde lösemi benzeri poliklonal B lenfosit çoğalması ile yüksek fataliteli lenfomalar ve hipogammaglobülinemi gelişir. Hastalık, **coğunlukla 10 yaşından önce fatalite ile sonuçlanır**.

• **HIV enfeksiyonu/AIDS olgularında EBV ile ilişkili tablolar:**

- Sağlı oral lökoplaki: AIDS'e ilerleme bulgusudur.
- Primer beyin lenfoması: Olguların tümünde tümör dokusunda EBV genomu saptanmıştır.
- Leyomiyosarkom
- B lenfosit lenfomaları

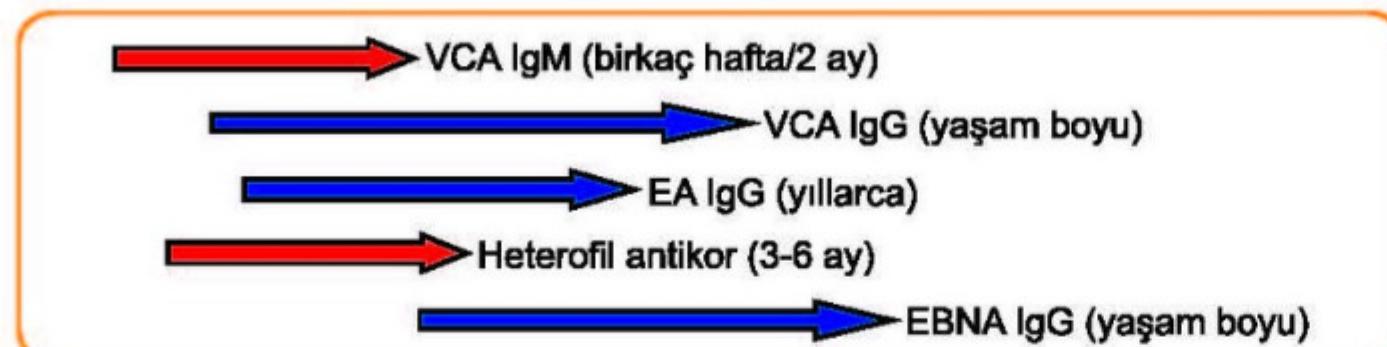
**Tanı:**

• **Hematolojik bulgular:**

- Rölatif veya absolu lenfositoz (%60-70 lenfosit): Lökosit sayısı  $\text{mm}^{-3}$ 'te birkaç 10.000 olabilir.
- Total lökosit sayısının %10-90'ı atipik hücre niteliğindedir.
- Atipik lenfositler; CMV enfeksiyonu, toksoplazmoz, viral hepatitler, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, tbc, tifo, sitma, mikoplazmoz gibi hastalıklarda veya difenilhidantoin gibi ilaçlara bağlı reaksiyonlarda da görülebilir.
- Diğerleri: EBV mononükleozda nötropeni, anemi (nadir), trombositopeni (%50) görebilir.

➤ Virüs-spesifik antikorlar:

- ☒ Hastalıktan kuvvetle kuşkulandırılarak ve heterofil antikor testi negatif bulunuyor ise, kesin tanı için virüs-spesifik antikorlar aranmalıdır.
- ☒ Bütün akut olgularda en erkenden pozitifleşen ve kanda çok kısa bir süre pozitifliğini koruyan antikor **anti-VCA IgM**'dir (Şekil VI-17). Bir hastada önce anti-VCA IgM pozitif, EBNA IgG negatif; sonra 4-8 hafta içinde anti-VCA IgM negatif, EBNA IgG pozitif bulunursa, hasta kesin olarak yeni geçirilmiş EBV mononükleozdur. **EBNA IgG en geç pozitifleşen antikordur**. Yeni enfeksiyonun geç/konvalesan evresinden sonra pozitifleşir ve bütün olgularda **yaşam boyu pozitif kalır**.
- ☒ EBV enfeksiyonunda EA'ya karşı iki ayrı türden antikor gelişir. Bunlardan **anti-EA-D EBV mononükleozda ve nazofarinks kanserinde, anti-EA-R ise Burkitt lenfomasında** pozitif bulunur (Tablo VI-7).



Şekil VI-17: EBV mononükleoz tamısındaki seroloji



- ✓ İlk pozitifleşen antijen ► EBNA
- ✓ İlk pozitifleşen antikor ► Anti-VCA IgM (akut enfeksiyonun kanıtı)
- ✓ En geç pozitifleşen ve hayatı boyu pozitif kalan antikor ► Anti-EBNA IgG
- ✓ Burkitt lenfomalarında pozitif olan ► Anti-EA-R
- ✓ Nazofarinks kanserlerinde pozitif olan ► Anti-EA-D

Tablo VI-7: Klinik durum ile anti-viral antikorlar arasındaki ilişki

KLİNİK TABLO	VCA IgM	VCA IgG	EA IgG	EBNA IgG
Duyarlı	-	-	-	-
Akut primer enfeksiyon	+	+	+/-	-
Yeni geçirilmiş primer enfeksiyon	+/-	+	+/-	+/-
Geçirilmiş enfeksiyon	-	+	+/-	+

+/-: Genelde pozitif bulunur; bazı olgularda negatif de olabilir.

• Diğer testler:

- Olguların %90'ında karaciğer transaminazları veya laktik dehidrojenaz düzeylerinin en azından birisi normalin 2-3 katına çıkar. Alkalen fosfataz yüksek bulunabilir.
- Romatoid faktör ve kriyoglobülin pozitif olabilir.



#### EBV-CMV MONONÜKLEOZ FARKLARI

- ✓ CMV'de atipik lenfositoz daha düşük oranda görülür.
- ✓ CMV'de lökositoz değil lökopeni daha siktir.
- ✓ CMV'de kan transfüzyonu daha sık nedendir.
- ✓ CMV'de ciddi boğaz ağrısı ve konglomere servikal LAP yoktur.
- ✓ CMV'de karaciğer tutulumu daha sık, enzimler EBV'den daha düşüktür.