

EBV

Fadıl Vardar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Prof.Dr.

ÖZET

Dünya popülasyonunun % 95' i yetişkinlik dönemine kadar Epstein-Barr Virus'u ile karşılaşmıştır. Tükürük ve boğaz salgıları ile yakın temas, kan ve kontamine eşyalarla bulaşmaktadır. Epidemiler yapmamaktadır. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda prevalansı daha yüksektir. EBV enfeksiyonları genellikle çocukluk döneminde gelişip asemptomatik seyrederek. Sitomegalovirus, rubella, Toxoplasma gondii enfeksiyonları ve bazı hematolojik malinensiler EBV enfeksiyonlarına benzer bulgular oluşturabilir. Tanısı klinik, hematolojik ve serolojik bulgulara dayanır. Enfeksiyonun erken döneminde lökopeni veya normal lökosit sayısı saptanabilir. Lenfomonositoz yanında %30 atipik lenfositler (Virocit yada Downey hücresi) enfeksiyonun 2. haftasından itibaren gelişirler. Klinik dönemlerine özgü tipik serolojik bulgular göstermektedir. Hematolojik, nörolojik, renal, respiratuar, kardiyak, hepatik, splenik rüptür gibi akut ve bazı olgularda lenfoma gibi geç komplikasyonları nedeniyle izlemleri önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: EBV enfeksiyonu, klinik tanı, komplikasyon

SUMMARY

Approximately 95% of the world's population infected Epstein-Barr virus (EBV) up to adulthood. It is transmitted closely contact with through saliva and oropharyngeal secretion, blood and contaminated tools. EBV infection does not occur in epidemics. Prevalence of EBV is higher in in lower social economic community. EBV infections, commonly are asymptomatic, usually beginning in childhood. Some infections such as Cytomegalovirus, Rubella, Toxoplasmosis gondii and some hematological malignancies may be occur clinical evidences similar to EBV infections. Diagnosis of EBV infection rely on clinical signes and evidences of hematologic and serological studies. Leukocytopeni or normal levels of leukocyte may be detect in early period of acute infection. Lymphomonocytosis with 30% atypically lymphocytes (Virocyte or Downey types) may be occur during the second weeks of illness. It demonstrate typically serological finds of characteristic periods of clinic. The long term follow of the patient with infected EBV is very important due to acute complications such as hematological, neurological, renal, respiratory,cardiac, hepatic, rüptüre of spleen and long term complications such as lymphoma.

Key words: EBV infection, clinical diagnosis, complication.

Epstein-Barr Virus (EBV)(Human Herpes Virus-4), tükürük ve boğaz salgıları ile yakın temas, kan ve kontamine eşyalarla bulaşan gama herpes grubundan bir virustur. EBV çift sarmallı DNA virusüdür. Ürettiği hücreye sitopatik etki yapmaz ancak EBV ile enfekte olup virus genomunu içeren hücre devamlı üreme özelliği kazanır. Dünya popülasyonunun % 95' i yetişkinlik dönemine kadar bu virüs ile karşılaşmıştır. ABD ve İngiltere de EBV serokonversiyonu popülasyonunun %50'sinde 5 yaşından önce oluşmaktadır. Yaşamın 2. dekatında bu oran daha da artmaktadır. Düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda EBV antikör prevalansı daha yüksektir. Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek toplumlarda adolesan dönemde hastalığın insidansı 45.2/100000/1yıdır. Epidemiler yapmaz, hafif bulaştırıcı bir enfeksiyon olduğu kabul edilir.

Bu virusa ilişkin enfeksiyonlar genellikle çocukluk döneminde gelişip asemptomatik seyrederek. Sitomegalovirus, rubella, Toxoplasma gondii enfeksiyonları ve bazı hematolojik malinensiler EBV enfeksiyonlarına benzer bulgular oluşturabilir. Bu nedenle EBV enfeksiyonunun tanısı önem taşımaktadır.

Bulaş yolları

EBV'li olguların boğaz çalkantı suyunda düşük titrede EBV bulunmaktadır. Klinik iyileşmeden 18 ay sonrasına kadar boğazda virusa rastlanmaktadır. Tam kan ve B lenfositleri içeren kan ürünleri transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile de bulaş olmaktadır. Servikal sekresyondan EBV izole edilmişse de bulaşta cinsel yolun rolü tam olarak bilinmemektedir. Sağlıklı bireylerin %10-20'sinde, renal transplantlıların %50'sinde, lösemi veya lenfomalıların daha büyük bir kısmında boğaz yıkama suyunda izole edilebilmektedir. EBV genellikle tükürük yolu veya öpüşme ile bulaşır.

Patogenez

Virüs farinks epitel hücrelerini ve B lenfositleri enfekte eder. EBV spesifik reseptör olan CD21'i taşıyan B lenfosit,nazofarenks epiteli, etkilemektedir. Enfeksiyon sırasında virüs yüzeyindeki zar glikoproteinler(gp350/gp220)ile faringeal epitel hücrelerine ve B lenfositlerde bulunan CD3d kompleman reseptörlerine (CR2,CD21) tutunarak hücre içine girer ve viral DNA sentezi başlar.

Enküstasyon dönemi boyunca prodüktif (litik) halde süren enfeksiyon lenforetiküler sisteme yayılır. Enfekte B hücresinde yapılan EBV ile ilişkili antijenler T lenfositlerde cevap oluşmasına yol açar. T hücre yanıtının oluşmadığı bazı immun yetmezliklerde B hücre proliferasyonu sürebilir ve lenfoma ile sonuçlanabilir.

T hücre yanıtının oluşması ile birlikte klinik iyileşme olur fakat konak virüstan tamamen arındırılamaz. Daha sonra enfeksiyon nonprodüktif (latent) veya prodüktif (litik) formda sürebilir.

EBV – Latent enfeksiyon: Virüsün hücreye girişi ile konak hücre nükleusunda Epstein-Barr nükleer antijenleri (EBNA-1 ve 2) saptanır. EBNA-1 ve EBNA-2'nin oluşturduğu bir dizi uyarı sonucu başta latent membran proteinleri (LMP-1 ve 2) olmak üzere çeşitli proteinler sentezlenir. Bu proteinlerin kompleks ilişkileri sonucunda hücre DNA'sına inkorpore halde pek çok EBV-gen kopyası içeren hücreler oluşur.

EBV – Litik enfeksiyon: Latent virüs bazı kimyasal maddelerle ve antikorlarla reaktif olabilir. Böyle bir uyarı sonucu virüste bir replikasyon başlar. Bu sırada hücre yüzeyinde erken(early) antijen (EA) ve viral kapsid antijen (VCA) saptanırken enfeksiyonda litik form kazanır. Sonuçta konak hücre yıkımı ile birlikte serbest virüsler ortaya çıkar.

Klinik

Enküasyon: Erişkinde 30-50 gün, çocukta 10-14 gündür.

Klasik klinik tablosu 3-5 günlük prodrom döneminden sonra gelişen ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, ve lenfadenopati şeklindedir. Hastalık baş ağrısı, ateş, üşüme, titreme, iştahsızlık, halsizlik şeklinde ani veya sinsi başlangıçlı olabilir. Bu prodrom dönemi bulgularını lenfadenopati ve boğaz bulguları takip eder.

EBV enfeksiyonu 2 yaşından küçük çocuklarda genellikle asemptomatiktir. Hastalığın süresi ve şiddeti çok değişken olabilir. Hastalık çocuklarda genellikle hafif seyrederken, erişkinlerde daha ciddi ve uzun seyrlidir.

Fizik Muayene Bulguları

Ateş (%90-95), lenfadenopati (%80-90), tonsillofarenjit (%80), splenomegali (%50), hepatomegali (%10-15), palatal peteşi (%25-60), sarılık (%5), döküntü (%0-15), periorbital ödem.

Ateş: Sıklıkla 39.4°C'e kadar yükselir ve ortalama 6 gün içinde kademeli olarak düşer. ciddi olgularda ateş 40 - 40.6 °C'a kadar çıkabilir ve 3 hafta veya daha uzun sürebilir, çocuklarda sıklıkla erişkinlerden daha düşük ateş saptanır.

Lenfadenopati: 1-4 cm, ağrısız, yumuşak, mobil, en sık servikal lenf bezleri etkilenir. Streptokok enfeksiyonundan farklı olarak hassas değildir. Bunu sırasıyla axiller, inguinal, epitroclear, popliteal, mediastinal ve mezenterik lenf bezleri izler. Mezenterik lenf bezlerinin etkilenmesi karın ağrısına yol açabilir ve akut apandisit ile karışabilir.

Tonsillofarenjit: Boğaz ağrısı hastalığın kardinal semptomlarından biridir. Tonsiller hipertrofik, hiperemik ve eksüdatiftir. Tonsillerin üzeri kalın grimsi beyaz renkte membranla kaplıdır. 7-10 gün sürer.

Splenomegali: Hastaların %50'sinde görülebilir. Nadir durumlarda rüptüre olup hemoraji, şok ve ölüm ile sonuçlanabilir.

Hepatomegali: Hastaların %10-15'inde görülürken, hepatik enzimlerin ılımlı yükselmesi %80 hastada görülür.

Döküntü: %3-19 arasında değişir. Sıklıkla gövde ve üst ekstremitelerde maküler, makülopapüler, peteşiel döküntüler olur. Nadiren yalnızca palmar bölgede olabilir. Hastalığın ilk birkaç günü içinde görülürler ve 1 hf içinde geriler. Kaşıntılı değildir. Ampisilin/Amoksisilin alımı sonrası, hastaların %90-100'ünde kaşıntılı, makülopapüler döküntü meydana gelir. Ayırıcı tanıda önemlidir.

Periorbital ödem: %10-20 hastada saptanır. İlk birkaç gün içinde ortaya çıkar, sıklıkla bilateraldir. Sıklıkla üst göz kapakları etkilenir. (Hogland's sign)

Tanı

Klinik, hematolojik ve serolojik bulgulara dayanır.

Hematolojik bulgular: Lökosit sayısı: Enfeksiyonun erken döneminde lökopeni veya normal lökosit sayısı saptanabilir. Lenfomonositoz yanında %30 atipik lenfositler enfeksiyonun 2. haftasından itibaren gelişirler. Viroisit yada Downey hücresi gibi isimlerde verilen atipik lenfositler matür lenfositlerden daha büyük, çekirdekleri lobule veya çentikli, stoplazması daha geniş, bazofilik hücrelerdir. Atipik lenfositler uyarılmış sitotoksik T lenfositleridir. Atipik lenfositler mononükleozların (rubella, kabakulak, toxoplazma, CMV) tümünde görülmektedir. Nötropeni ve trombositopeni görülebilir.

Otoantikorlar ve diğer antikorlar: ANA ve RF gibi klinik bulgusu olmayan otoantikorlar, bazen EMN seyri sırasında oluşabilir. Bunun ötesinde yanlış pozitif sifiliz testi ve kabakulak-kızamık IgM testlerine neden olabilir. Buna karşın EBV'nin indüklemesiyle oluşan bazı otoantikorlar klinik önem kazanabilir. Örneğin IgM ye IgG yapısındaki antitrombosit antikorlar trombositopeni ile ilişkili olabilir. Hipogamaglobulinemi ve izole IgA eksikliği meydana gelebilir.

Heterofil Antikorlar: Hastalığın başlangıcında ve seyri sırasında gösterilebilir. Hastalığın 2-3. haftasında saptanabilir. 6 aylık bir zamanda aşamalı olarak kaybolurlar. Akut EBV enfeksiyonu geçiren küçük çocuklarda heterofil antikor oluşmayabilir. Hızlı heterofil antikor arama testleri, standart Paul-Bunnet testi sonuçları ile yüksek korelasyon gösterir ve %90-98 gibi yüksek spesifiteye sahiptir. Lenfomalı ve hepatitli olgularda daha fazla olmak üzere Monospot testinde yanlış pozitif sonuçlar görülmektedir.

EBV Spesifik Serolojik Testler

1. Anti VCA (viral kapsid antijen):

Anti VCA IgM 4-8 hafta pozitif kalır, akut enfeksiyon göstergesidir.

Anti VCA IgG ise geçirilmiş enfeksiyon göstergesidir ve ömür boyu kalıcıdır.

2. Anti EA:

Anti EA-D: Enfeksiyöz mononükleozda,

Anti EA-R ise Burkitt lenfomada saptanır.

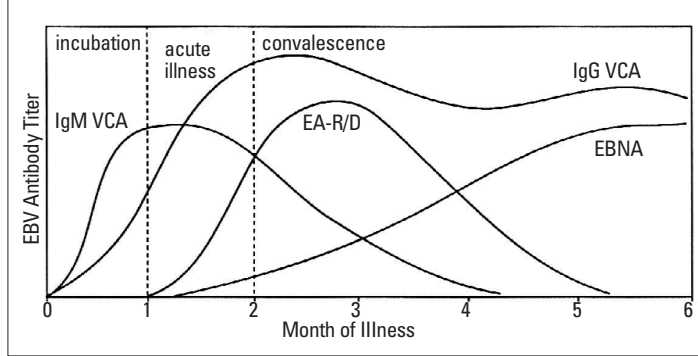
Anti EA kompleksine karşı oluşan antikorlar viral replikasyon ile ilişkilidir. Enfekte hücrelerin litik siklusu geçtiklerinin ilk göstergesidir.

Akut enfeksiyon sırasında %70-80 hastada saptanır. Sıklıkla 6 ay sonra kaybolur.

3. Anti EBNA

EBNA'ya karşı oluşan antikorlar enfeksiyonun erken döneminde ortaya çıksada (ilk ortaya çıkan antijendir), geç dönemde (iyileşme döneminde) kanda saptanabilirler (Geç dönemde pozitifleşen EBV enfeksiyonu tanısı) Hücre DNA'sına bağlıdır. Ömür boyu vücutta kalır.

EBV enfeksiyonun farklı dönemlerine özgü tipik serolojik bulgular: Primer enfeksiyon: VCA IgM veya IgG (genelde yüksek)± EA (genelde yüksek), EBNA (-) Konvelesan dönem: VCAIgG±EA (düşük), EBNA(+) Reaktivasyon: VCAIgG(yüksek) ±EA(yüksek), EBNA(+).



Virüsün gösterilmesi

Normal bireylerde de virüs atılımı olduğundan tanıda pek değer taşımaz. Klinikte rutin kullanılmaz. EBV'nin geç dönem viral antijenleri lökositleri yüksek oranda enfekte olmuş hastaların lenf nodundan ve periferik kanından izole edilebilir. Patolojik materyelde EBV'nin gösterilmesinde en spesifik yöntem nükleik asit hibridizasyonudur. Primer EBV enfeksiyonu olan ve reaktivasyonu olan hastaların serumunda PCR ile positif EBV gösterilmiştir.

Komplikasyonlar

- **Hematolojik:** Trombositopeni, hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, agammaglobulinemi, hemofagositik sendrom.
- **Hemofagositik sendrom:** EBV enfeksiyonunun nadir görülen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni kemik iliğinde hemofagositik hücrelerle ve yaygın damar içi koagülasyonla kendini gösterir. %30-40 mortalite bildirilmektedir.
- **Respiratuar:** Persistan öksürük, pnömoni, plevral efüzyon, hiler lenfadenopati
- **Kardiyak:** Göğüs ağrısı ve miyokardit ve perikardit gelişebilir.
- **Nörolojik:** EBV'nun neden olduğu enfeksiyöz mononükleozlu hastaların %1-5'inde SSS komplikasyonu gelişmektedir. Aseptik menenjit, ensafelit, transvers myelit, akut hemipleji, enfeksiyöz polinöropati, optik nevrit, periferik nöropati, Bu nörolojik komplikasyonlar klinik bulguların ortaya çıkmasından 2-3 hafta sonra başlar ve prognoz genellikle iyidir.
- **Dalak rüptürü:** Spontan veya minör travma ile oluşabilir. Sol tarafta ani başlayan ağrı durumunda, peritoneal irritasyon, hemoraji, şok durumlarında akla gelmelidir.
- **Diğer:** Orşit, böbrek yetmezliği, artrit, rabdomiyoliz, pankreatit, oküler etkilenme, genital ülserler, bilier obstrüksiyon. EBV enfeksiyonu sonucunda hepatik yetmezlik gelişmesi çok seyrek, ancak gelişen karaciğer yetmezliğinin mortalitesi yüksektir. EBV'nun Burkitt lenfoma ve nazofarenks karsinoma ile de ilişkisi saptanmıştır.
- **Konjenital ve Neonatal EBV Enfeksiyon:** Konjenital enfeksiyon sonucu hepatosplenomegali, mikrosefali, katarakt, mental gerilik, mikrognafi, abortus ile kaybedilen bir vaka bildirilmiştir. Birinci trimesterde EBV enfeksiyonu varsa terapötik abortus önerilir. Konjenital enfeksiyonun serolojik göstergeleri; VCA-IgM ve IgG (+), EA-IgG(+), EBNA antikorları (-) şeklindedir. Infantlarda hastalık genellikle asemptomatik ve abortif seyreder.
- **Ayrırcı Tanı:** Streptokokal tonsillit ve farenjit, difteri, kan hastalıkları, rubella, kızamık, viral hepatitler sitomegalovirus enfeksiyonu, tooplazmoz.

Tedavi

- Enfeksiyöz mononükleoz kendi kendini sınırlayıcı bir hastalıktır. Antimikrobiyal ilaçların hastalığın gidişatına bir etkisi yoktur. Akut dönemde **yatak istirahati**, ateşi düşürmek ve boğaz ağrısını hafifletmek için antipiretik ve analjezikler verilebilir. **Kortikosteroidlerin** tedavideki yeri tartışmalıdır. Ateş süresini kısalttığı ve semptomların hafiflemesini sağladığı saptanmışsa da immunolojik dengeyi bozduğundan sıklıkla önerilmez. Ancak hava yolu obstrüksiyonu, ciddi trombositopeni, hemolitik anemi, santral sinir sistemi tutulumu, miyokardit perikardit gibi hayatı tehdit eden durumlarda verilebilir. **Asiklovir, Gansiklovir, ve Foskarnet'in** EBV DNA polimeraz enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu ilaçlar EBV replikasyonunu litik fazda bloke ederler. Ancak klinik araştırmalarda bu ilaçların yararı saptanmamıştır. Splenomegalisi olan hastaların **kabızlık, sportif aktiviteler ve ağır kaldırmaktan kaçınması** önerilir.

AntiCD-20 monoklonal antikorlar (rituximab) EBV'nin yol açtığı lenfoproliferatif hastalığı olan bireylerde hastalığın hasarını azaltmaktadır. Kemoterapi ile kombine kullanıldığında EBV viral yükünde azalma gözlenmiştir.

AntiTNF- α kullanımı, virüsün indüklediği hiperenflamatuar durumu baskılamada etkili bulunmuş.

Ölüm: Nadirdir. EBV enfeksiyonunun komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Nörolojik komplikasyonlar, dalak rüptürü, üst solunum yolu obstrüksiyonu en sık ölüm nedenlerindedir. Granülositopeni, trombositopeni, hepatik yetmezlik, miyokardite bağlı ölümler bildirilmektedir.

Korunma

EBV enfeksiyonu geçiren hastaların en az 6 ay süre ile kan vermemesi önerilir.

Günümüzde EBV için aşı henüz yoktur. Virüsün gp 350 proteine (zar glikoproteini) ve EBV epitoplarına karşı aşı araştırması sürmektedir. Malignensi potansiyeli olduğu için (!) canlı atenüe aşı önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Schooley RT. EBV In: Mandell. Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed 2000:1599-1608.
2. Novarro WH, Kaplan LD. Lymphoproliferative disease Blood 2006;107(1);13-20.
3. Fidan I, Yüksel S, İmir T. Değişik yaş gruplarında Epstein-Barr virus antikorlarının araştırılması. İnfeksiyon Dergisi/Turkish Journal of Infection) 2005;19:453-6.
4. Demir T, Ulaş F, Kibar Y. Bilateral optik nörit olgusu. TKlin Oftalmoloji 2003;12:161-4.
5. Arslan N, Akman H, Sayan M, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Epstein-Barr virus enfeksiyonuna ikincil gelişen hepatik yetmezlik. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:47-9.
6. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000; 343: 481-92.
7. Jenson HB. Epstein-Barr virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Textbook of Pediatrics (16th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2000: 977-81.
8. Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler M, Teachey DT. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barrvirus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29:569-73.
9. Mischler M, Fleming GM, Shanley TP, Madden L, Levine J, Castle V, Filipovich AH, Cornell TT. Epstein-Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis and X-linked lymphoproliferative disease: a mimicker of sepsis in the pediatric intensive care unit. Pediatrics. 2007;119;1212-8.
10. Ludere R, Kok M, Niesters HG, Schuurman R, de Weerd O, Thijsen SF. Real-time Epstein-Barr virus PCR for the diagnosis of primary EBV infections and EBV reactivation. Mol Diagn. 2005;9:195-200.