

Olgu Sunumu: Parvovirüs B19 Enfeksiyonuna Bağlı Gelişen Hepatit Ensefalit ve Akut Böbrek Yetmezliği

Case Report: Parvovirus B19 Infection Associated Hepatitis, Encephalitis and Acute Renal Failure

Nihan Uygur Külcü, Aysu Say, Feray Güven, Serpil Değirmenci, Erdal Sarı
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

İnsan Parvovirus B19 sadece insanda hastalık yapan farklı klinik tablolara yol açabilen bir virüsdür. Eritema enfeksiyozum'un yanı sıra ensefalit, myokardit, hepatit, vaskülit, glomerulonefrit tablolarına sebep olabilmektedir. Burada akut böbrek yetmezliği, hepatit ve ensefalit sebebiyle yatırılıp Parvovirüs B19 enfeksiyonu saptanan beş yaşındaki bir erkek hasta sunulmuştur. Lökopeni ve trombositopeni saptanan hastada Parvovirüs B19 IgM ve Parvovirüs DNA pozitifliği ile akut Parvovirüs B19 enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Hasta sekelsiz olarak iyileşmiştir.

(Çocuk Enf Derg 2007; 1: 70-2)

Anahtar kelimeler: Parvovirüs B19, hepatit, ensefalit, akut böbrek yetmezliği

Summary

Human Parvovirus B19, pathogenic only for humans, can cause different clinical conditions. It can be the cause of erythema infectiosum and as well as encephalitis, myocarditis, hepatitis, vasculitis and glomerulonephritis. We report a fiveyearold boy with Parvovirus B19 infection presenting with encephalitis, acute renal failure and hepatitis. He had leucopenia, thrombocytopenia, ParvovirusB19 IgM seropositivity and Parvovirus DNA positivity in blood. He was diagnosed as acute Parvovirus B19 infection. He recovered without any sequelae. (*J Pediatr Inf 2007; 1: 702*)

Key words: Parvovirus B19, hepatitis, encephalitis, acute renal failure

Giriş

İnsan Parvovirus B19 değişik klinik tablolara sebep olabilen, zarfsız tek zincirli bir DNA virüsüdür. Parvovirus B19 sıklıkla eritema enfeksiyozum'a neden olur. Ayrıca poliartropati, hemolitik anemili hastalarda geçici aplastik kriz, immün yetmezlikli konakta kronik enfeksiyon, anemi ve hidrops fetalis gelişmesine yol açabilir (1). Parvovirus B19 ile enfekte olgularda böbrek tutulumu nadirdir (2). Parvovirus B19'un ensefalit, myokardit, hepatit, vaskülit ve glomerulonefrit tabloları görülebilir. Yazımızda, beş yaşında akut böbrek yetmezliği, hepatit ve ensefalitle seyreden Parvovirus B19 enfeksiyonlu bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Beş yaşında erkek hasta ateş, kusma, ishal şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Şikayetlerinin iki gün önce başladığı, bu sebeple hastaneye baş-

vurduğu ve akut tonsillofarenjit tanısı ile hastaya amoksisilin ve antihistaminik şurup tedavisi verildiği öğrenildi. Tedaviye rağmen şikayetlerinde gerileme olmaması ve bilinç değişikliği gelişmesi sebebiyle santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi ile yatırıldı. Olgu 39 yaşındaki sağlıklı baba ve 32 yaşındaki sağlıklı annenin dördüncü çocuğuydu, diğer kardeşleri sağlıklıydı. 32 haftalık prematüre olarak doğmuş ve prematüriteye bağlı solunum sıkıntısı sebebiyle yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş, ventilatör tedavisine ihtiyaç duymamıştı. Üç yaşında inguinal herni operasyonu geçirmiş olan hastamızın aşılması tam ve büyüme gelişmesi normaldi.

Fizik muayenede bilinç bulanık, sorulara anlamsız yanıtlar veriyor, zaman oriyantasyonu bozulmuş, pupiller izokorik, bilateral ışık refleksi olumlu, TA: 100/70 mmHg, ateş (aksiler) 38° C, kalp atım hızı: 104/dk idi. Dehidratasyon bulgularına rastlanmadı. Meningeal irritasyon bulguları yoktu. Solunum sesleri kaba ve belirgin inspiratu-

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Nihan Uygur Külcü
Köse Raif Paşa Sk.
No:5/14 Çimen Apt.
34800 Yeşilköy
İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 391 06 80/1445
Gsm: +90 505 688 00 77
E-mail:
nihanped@hotmail.com

ar stridoru bulunmaktaydı. Diğer sistem muayene bulguları doğaldı.

Başvuruda lökosit: 11000/mm³, Hgb: 15.8 gr/dl, trombosit: 333.000/mm³, Hct: % 46.5, MCV: 76.1 fl. Biyokimyasal tetkiklerinde kan şekeri: 107 mg/dl, BUN: 62 mg/dl, kreatinin: 2.4 mg/dl, AST: 180 IU/ml, ALT: 107 IU/ml, LDH: 836 U/l, Na: 131 mEq/lt, K: 4.7 mEq/l, klorür: 96 mEq/lt, kalsiyum: 5.9 mg/dl, fosfor: 7.3 mg/dl, magnezyum: 2.3 mg/dl, serum total protein: 5.9 gr/dl, albumin: 3.4 gr/dl, GGT: 14 U/l, total bilirubin: 0.46 mg/dl, direkt bilirubin: 0.16 mg/dl, PT: 16.8 saniye, aPTT: 31.9 sn, PT aktivitesi: % 65, INR: 1.35, fibrinojen: 216 mg/dl, CRP: 16.7 mg/dl, arteryel kan gazı analizinde pH: 7.46, pCO₂: 22.9 mmHg, pO₂: 55.7 mmHg, bikarbonat: 16.4 mmol/l, BE: -7.6 mmol/l olarak saptandı. Böbrek fonksiyon testleri bozuk olan olgunun tansiyonu, aldığı-çıkardığı sıvı miktarı takip edildi. Başvuruda hesaplanan GFR: 25 ml/dk/1.73 m² idi. 3-5 ml/kg/saat arasında değişen idrar çıkışı oldu. Hastanın günde 2-3 kez sulu, yeşil renkte dışkılması vardı. Dışkı mikroskopisinde patoloji saptanmadı, Rotavirüs ve Adenovirüs negatif, gaita kültüründe üreme olmadı. Takipte ateşleri 37.5-38.4 °C arasında seyir gösterdi. Bilinç değişikliği olan hastanın kranyal bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde anormal bulgu izlenmedi. Lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısının rengi berraktı, 15 lenfosit sayıldı. BOS şekeri: 84 mg/dl (Kan şekeri: 126 mg/dl), BOS protein: 62 mg/dl, BOS klorür: 111 mg/dl olarak saptandı. BOS gram boyamasında ve kültüründe etken saptanmadı. CRP pozitifliği de saptanan hastaya olası bir bakteriyel enfeksiyona yönelik 100 mg/kg/gün dozunda seftriakson tedavisi başlandı. Hipokalsemisini düzeltmek amacıyla intravenöz kalsiyum glukonat tedavisi 50 mg/kg/gün dozunda başlandı. 24 saatlik idrarda kalsiyum/kreatinin oranı normal sınırdıydı.

Takibin ikinci gününde bilinç seviyesinde iyileşme izlendi. İdrar çıkışı 5 ml/kg/saat ve GFR 50 ml/dk/1.73 m² olarak hesaplandı. BUN ve kreatinin değerleri sırasıyla 31 mg/dl ve 1.2 mg/dl olarak ölçüldü. Hastanın inspiratuar stridorunda belirgin düzelme izlendi. Batın ultrasonografisinde karaciğer ve böbrek boyutları normal, hepatik inflamasyon lehine değerlendirilen periportal eko artışı, her iki böbrekte evre II parankim eko artışı izlendi. Serum AST ve ALT değerlerindeki yüksekliğin nedeni araştırıldı. Hastanın HAV, HCV, HIV, Toksoplasma, CMV, EBV serolojilerinde anormal bulgu saptanmadı. Aşılamaya bağlı antiHBs pozitif. Yatışın üçüncü gününde olgunun trombosit sayısı: 79.000/mm³, serum BUN: 10 mg/dl, kreatinin: 0.3 mg/dl, GFR: 85 ml/dk/1.73 m², saatlik idrar çıkışı 2.5 ml/kg idi. Yatışın dördüncü gününde trombosit sayısı: 65000/mm³, lökosit sayısı: 3700 /mm³, mutlak nötrofil sayısı: 1600/mm³ bulundu.

Tedavinin dördüncü gününde lomber ponksiyon tekrarlandı. Alınan örnekte 3 lenfosit sayıldı. BOS proteini: 104 mg/dl, BOS şekeri: 51 mg/dl (kan şekeri: 84 mg/dl) idi. BOS Gram yayma ve kültüründe etken saptanmadı. BOS viral etkenler açısından incelendi: CMV-PCR: negatif, BOS enterovirus PCR: negatif, BOS HSV-DNA: negatif idi. Trombositopeni ve nötropeninin olası nedeni için bakılan serum Parvovirus IgM (titresi 2.21, >1.2 pozitif) pozitif bulundu. Hastanın

son bir aylık dönemde herhangi bir döküntülü hastalık geçiren çocuk yada erişkin ile karşılaşmadığı öğrenildi. PCR yöntemi ile Parvovirus DNA bakılması için kan örneği gönderildi. Serum kalsiyum seviyesi yatışının yedinci gününde normal düzeye ulaştı. Kalsiyum yerine koyma tedavisinin kesilmesinden iki gün sonra bakılan kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, serum parathormon düzeyleri ile 24 saatlik idrarda kalsiyum/kreatinin oranı normal sınırlar içindeydi. Hastanın idrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Kanda Parvovirus B19 DNA'nın saptanması ile akut Parvovirus B19 enfeksiyonu tanısı konuldu. Uygulanan antibiyoterapi yedinci günde kesildi. Yatışın onuncu gününde batın ultrasonografisi normal bulunan hasta taburcu edildi.

Tartışma

Parvovirus B19'un sebep olduğu klinik tablolar geniş bir yelpaze oluşturur. En belirgin klinik görünümüler eritema infectiosum, artrit ve artralji, intrauterin enfeksiyon ve hidrops fetalis, hemolitik hastalığı olan bireylerde geçici aplastik krizler ve immun yetmezlikli olgularda kronik anemi ile birlikte direngen (persistan) enfeksiyon'dur. Miyokardit, vaskülit, glomerulonefrit ve nörolojik tutulum ise daha az sıklıkta izlenir (3).

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda Parvovirus B19 enfeksiyonunun dünyada yaygın olduğu gösterilmiştir (4,5,6) 2-5 yaş arası çocuklarda seropozitiflik oranı %5-10'dur, artan yaş ile birlikte oran yükselmekte ve 15 yaşında Parvovirus B19'a karşı IgG oranı %50 ve 30 yaşında %60 seviyesine ulaşmaktadır(4). Ülkemizde 4-6 yaş grubunda yapılan bir çalışmada Parvovirus B19 IgG antikor pozitifliği %38.6 oranında saptanmıştır (5). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada 12 yaş altındaki çocuklarda Parvovirus IgG ve IgM seroprevalansları sırasıyla % 11.4 ve % 1.4 olarak bulunmuştur (6).

Sokal ve arkadaşları Parvovirus B19 enfeksiyonuna bağlı akut hepatit ve hızlı ilerleyen (fulminan) hepatit gelişebileceğini bildirmiştir (7). Hillingso ve arkadaşları Parvovirus B19'un çocuklarda hepatit, geçici bilinç değişikliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve non-A, non-B fulminan karaciğer yetmezliği, erişkinlerde ise hepatit/karaciğer fonksiyon bozukluğu yapabileceğini düşünmüşlerdir (8). Ülkemizden bildirilen iki çocuk olgunun akut hepatit tablosunun nedeni olarak PCR ile Parvovirus B-19 saptanmıştır (9). Yoto ve arkadaşları iki hipotez ile hepatik işlev bozukluğunu açıklamaya çalışmıştır: Birinci hipotez Parvovirus B19 için hücre sel almaç (reseptör) işlevi gören eritrosit P antijeni ile ilgilidir. Fetal karaciğer hücreleri de eritroid hücreler gibi P antijeni ekspres edebilir ve fetal ölümlerin çoğu karaciğer hasarı ile bağlantılı olabilir. İntrauterin ölen olguların karaciğer dokularının incelenmesi ile Parvovirus B19 gösterilmiş ve insitu hibridizasyon yöntemi ile onaylanmıştır. İkinci hipotezde ise karaciğer fonksiyon bozukluğunun immunolojik olaylar sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Artmış sitokin seviyeleri fagositik sistemde bozukluğa ve dolayısıyla hepatik ve/veya pansitopenik işlev bozukluğuna sebep olmaktadır. Parvovirus B19'la bağlantılı hemofagositik sendrom ve bazı sitokinlerin (interferon gamma ve tumor necrosis factor alfa) kara-

ciğer hasarında rolü olduğu düşünülmektedir (10). Naides ve arkadaşları Parvovirus B19'un düşük üretim hızına sahip hepatositleri enfekte ettiğini ve virüsün yapısal olmayan proteini, NSI, ekspresyonu ile hepatositlerde hasar ve işlevlerde bozukluğa yol açtığı hipotezini öne sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar Parvovirus B19'a karşı hümmoral bağışıklık yanıtında seçici eksikliğin yada diğer hepatotropik virüslerle enfeksiyonun hastaları klinik olarak karaciğer hastalığına yatkın kıldığı sonucuna varmışlardır (11). Olgumuzda hepatite sebep olabilecek virüslere karşı serolojik araştırma yapıldı. Serumda Anti-Parvovirus B19 IgM, aşılama ya bağlı antiHBS IgG pozitifliği ve PCR yöntemi ile Parvovirus B19 DNA'sı saptadık. İmmunolojik açıdan araştırma yapamadık.

İnsan parvovirus B19 çocuklarda menenjit, ensefalit, meningoensefalit ve periferik nöropati'ye sebep olabilir (12). İngiltere'de 1997-98 yılları arasında izlenen meningoensefalit tanılı 162 çocuk (yaşları 1gün -15yaş iki ay) hastanın 7'sinde (%4.3) beyin omurilik sıvısının PCR ile analizi ile etken olarak Parvovirus B19 saptanmıştır. Hastaların tümünün beyin omurilik sıvısı (BOS) şekeri ve protein düzeyleri normal sınırlarda ve BOS'ta lökosit sayısı ise 13-75 /mm³ arasında bulunmuştur. Araştırmacılar yenidoğan, okul çocuğu ve adölesan dönemdeki meningoensefalitlerin ayırıcı tanısında Parvovirus B19'un da düşünülmesi gerektiğini önermişlerdir (13). Hastamızın başvuruda beyin omurilik sıvısındaki hücre sayısı 15/mm³ ve protein seviyesi hafif artmış olarak bulundu.

Erol ve arkadaşları Parvovirus B19'a bağlı meningoensefaliti sebebiyle geliştiğini düşündükleri refrakter bir status epileptikuslu bir kız çocuğunu yayınlamışlardır (14). İki yaşında bir erkek çocuğunda Parvovirus B19'a bağlı akut serebellar ataksi bildirilmiştir (15). Ensefalit kliniği gösteren olgumuzda beyin omurilik sıvısında PCR yöntemi ile enterovirus ve herpes simpleks viruslerine ait DNA'ya rastlanmadı.

Parvovirus B19 enfeksiyonu seyirinde böbrek tutulumuna bağlı farklı tablolar gelişebilir. Segmental/fokal proliferatif glomerulonefrit (16), akut böbrek yetmezliği (2), Henoch-Schönlein purpurası (17) izlenebilir. Olgumuzun başvurusunda böbrek fonksiyonlarında bozukluk ve glomerül filtrasyon hızında düşüklük saptadık. Sıvı-elektrolit tedavisinin düzenlenmesi ile olgumuzda böbrek fonksiyon bozukluğu kısa sürede düzeldi.

Parvovirus B19 enfeksiyonu sırasında farklı klinik semptom ve bulguların ortaya çıkmasında sitokin yanıtındaki farklılıklar önemli rol oynar. Semptomatik parvovirus B19 enfeksiyonunda etkili sitokin polimorfizmleri saptanmıştır. TGF beta 1 +869 T allel varlığı akut enfeksiyon esnasında cilt döküntüsünden sorumlu tutulmuştur. Diğer klinik bulgu ve

semptomlardan ve virüsün persistansından sorumlu sitokin polimorfizmleri araştırılmaktadır (18). Farklı klinik tabloların birlikte izlendiği çocuklarda Parvovirus B19'un sorumlu etken olarak karşımıza çıkabileceğini hatırlatmak amacıyla bu olguyu sunduk.

Kaynaklar

1. Portmore AC. Parvovirus (erythema infectiosum, aplastic crisis). In: Mandell GJ, Bebbet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th edition New York: Churchill Livingstone: 1995; p.1439-46.
2. Leray H, Canaud B, Cristol JP, Jonquet O, Dapres G, Ortiz JP, Mion C. Parvovirus B19 infection revealed by acute renal insufficiency. Nephrologie 1992; 13: 123-5.
3. Cherry JD. Human parvovirus B19. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL (eds). Fifth edition. Saunders. 2004; p.1796-809.
4. Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B-19 in England and Wales. J Med Microbiol 1988; 25: 151-3.
5. Çolak D, Ögünç D, Aktekin M, Başustaoğlu AC, Gültekin M. Antalya'nın Ahatlı bölgesinde 4-6 yaş grubu çocuklarda Parvovirus B19 antikor seroprevalansı. KLİMİK Dergisi 1998; 11: 61-2.
6. Bahar A, Kocabeyoğlu Ö, Karademir F, Emekdaş G, Göçmen İ, Mete Z. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2001; 15: 283-5.
7. Sokal EM, Melchior M, Cornu C et al. Acute Parvovirus B19 infection associated with fulminant hepatitis of favorable prognosis in young children. Lancet 1998; 352: 1739-41.
8. Hillingso JG, Jensen IP, Tom-Petersen LT. Parvovirus B19 and acute hepatitis in adults. Lancet 1998; 351: 955-6.
9. Aydın M, Bulut Y, Poyrazoğlu G, Turgut M, Seyrek A. Detection of human parvovirus B19 in children with acute hepatitis. Ann Trop Paediatr 2006; 26: 25-8.
10. Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K et al. Human parvovirus B19 nfection associated with acute hepatitis. Lancet 1996; 347: 1563-4.
11. Naides SJ, Karetnyi YV, Cooling LL et al. Human parvovirus B19 infection and hepatitis. Lancet 1996; 347: 1563-4.
12. Török TJ. Unusual clinical manifestations reported with parvovirus B19 infection. In: Anderson LJ, Young NS (eds). Monographs in Virology: Human parvovirus B19. Basel: Karger; 1997 vol 20. p.61-92.
13. Barah F, Valley PJ, Chiswick ML, Cleator GM, Kerr JR. Association of human parvovirus B19 infection with acute meningencephalitis. Lancet 2001; 358: 729-30
14. Erol I, Alehan F, Yalçın K. Refractory status epilepticus owing to human parvovirus B19 ensefalitis in a child. J Child Neurol 2006; 21: 820-2.
15. Shimizu Y, Ueno T, Komatsu H, Takada H, Nunoue T. Acute cerebellar ataxia with human parvovirus B19 infection. Arch Dis Child 1999; 80: 72-3.
16. Onguru P, Dede F, Bodur H, Ayli D, Akıncı E, Cevik MA, Kılıç A. Glomerulonefritis associating parvovirus B19 infection. Ren Fail 2006; 28: 85-8.
17. Sharad S, Kapur S. Emerging human infections: An overview on Parvovirus B19. JIACM 2005; 6: 319-26.
18. Kerr JR, McCoy M, Burke B, Matthey DL, Pravica V, Hutchinson IV. Cytokine gene polymorphisms associated with symptomatic parvovirus B19 infection. J Clin Pathol 2003; 56: 725-7.