

# Hepatit A Virüsüne Bağlı Gelişen Heterofil Negatif İnfeksiyöz Mononükleoz Benzeri Sendrom

Ayşegül ULU<sup>1</sup>, Önder ERGÖNÜL<sup>1</sup>, Aysel ÇELİKBAŞ<sup>1</sup>, Levent BAŞARAN<sup>2</sup>, Başak DOKUZOĞUZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

<sup>2</sup>Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Merkezi, ANKARA

## ÖZET

*Kliniğimize, 20 yaşındaki erkek hasta ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati (LAP) ve sarılık bulgularıyla başvurdu. Klinik bulgular açısından infeksiyöz mononükleoz (İM) ön tanısıyla izlenen hastanın yapılan tetkiklerinde Hepatit A IgM pozitif olarak saptandı. Bu olgu nedeniyle, heterofil negatif infeksiyöz mononükleoz benzeri sendromu (İMBS)'na yol açan çeşitli nedenler gözden geçirildi.*

**Anahtar Kelimeler:** İnfeksiyöz mononükleoz, heterofil negatif mononükleoz benzeri sendrom, hepatit A.

## SUMMARY

### Heterophile Negative Infectious Mononucleosis Like Syndrome Due To Hepatitis A Virus

*Twenty years old male patient with symptoms of fever, sore throat, lymphadenopathy and jaundice admitted to our clinic. Hepatit A IgM determined positive in laboratory tests of the patient although he was followed as infectious mononucleosis. In this report, causes of heterophile negative infectious mononucleosis like syndrome is reviewed.*

**Key Words:** Infectious mononucleosis, heterophile negative mononucleosis like syndrome, hepatitis A.



## GİRİŞ

Hepatit A, gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın bir enfeksiyondur (1). Veriler Türkiye’de hepatit A virüs (HAV) enfeksiyonunun çok yaygın olduğunu ortaya koymaktadır (2). Akut A hepatiti asemptomatik enfeksiyondan fulminan hastalığa kadar değişen geniş bir yelpazede farklı klinik seyir izleyebilir. Hepatit A seyrinde ekstrahepatik bulgular nadiren görülür; ürtiker, ensefalit, interstisyel nefrit, hemolitik anemi tanımlanan klinik tablolardır (1).

Klasik enfeksiyöz mononükleoz (İM) tablosu klinik olarak boğaz ağrısı, ateş, lenfadenopati (LAP), serolojik olarak heterofil antikorların varlığı ve hematolojik olarak atipik lenfositleri içeren mononükleoz ile karakterize bir tablodur (3). Bu tablo en sık olarak Epstein-Barr virüs (EBV) tarafından oluşturulmaktadır. Ancak EBV dışında mononükleoz benzeri tabloya neden olabilecek birçok viral enfeksiyon mevcuttur (3-6).

Bu yazıda, İM’ye benzer tabloya neden olan HAV enfeksiyonu olgusu sunulmuştur. İnfeksiyöz mononükleoz benzeri sendrom (İMBS)’a neden olabilecek etyolojiler ve hepatit A’nın ekstrahepatik manifestasyonları gözden geçirilmiştir.

## MATERYAL ve METOD

Yirmi yaşında erkek hasta iki haftadır süren halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, ateş ve karın ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. Bu semptomlara ek olarak, hastaneye başvurmadan bir gün önce skleralarında sararma olduğu öyküsünden öğrenildi. Kliniğe kabulünde genel durumu orta, ateşi 38°C, nabızı 104/dakika, kan basıncı 110/70 mmHg olarak saptandı. Skleralar ikterik görünümdeydi. Orofarenks hiperemik, tonsiller hipertrofikti, sol ön servikal ve submandibüler olmak üzere dört adet, 10-15 mm çapında hassas, hareketli LAP mevcuttu. Hastanın karın muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyeti saptandı ve karaciğer kosta altında 4 cm palpe edildi. Laboratuvar incelemede; beyaz küre sayısı 22.000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik yaymasında nötrofiller %28, lenfositler %52, monositler %2 ve atipik lenfositler %8 oranında saptandı. Biyokimyasal incelemede, aspartat aminotransferaz (AST): 1660 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 2647 U/L, alkalen fosfataz (ALP): 200 U/L, gama glutamil transferaz (GGT): 435 U/L, total bilirubin: 11.2 mg/dL, direkt bilirubin: 8.7 mg/dL olarak saptandı. Boğaz, idrar ve kan kültüründe patojen mikroorganizma saptanmadı. Sero-

lojik incelemede toksoplazma IgM, rubella IgM ve sitomegalovirüs (CMV) IgM değerleri negatifti. Heterofil antikor testi negatifti ve EBV viral kapsid antijen (VKA) IgM ve diğer EBV spesifik testler negatif bulundu. HBsAg negatif, anti-HCV negatif, anti-HAV IgM pozitif idi. Wright ve Gruber Widal aglutinasyon testleri negatifti. Batın ultrasonografi (USG)’sinde portal hilus düzeyinde 19 x 12 mm ve daha küçük boyutlu birkaç adet hipoekoik LAP tespit edildi ve bunların koledok proksimal kesisine bası yaptığı gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Klasik İM tablosu klinik olarak boğaz ağrısı, ateş, LAP, serolojik olarak heterofil antikorların varlığı ve hematolojik olarak atipik lenfositleri içeren mononükleoz ile karakterize bir tablodur (1). Tipik İM tablosunun yaklaşık %90’ından EBV sorumludur. Genellikle genç erişkinlerde, 15-35 yaşlarında görülür. Heterofil antikorlar EBV’ye bağlı İM tablosunda başlangıçta veya hastalık süresince %90 olguda saptanır. Monospot testi genellikle heterofil antikorların gösterilmesinde duyarlı ve özgündür (7,8). Heterofil antikorlar klinik belirtiler başlamadan genellikle birkaç hafta önce pozitif olur ve yaklaşık üç ay boyunca pozitif kalır (7). Tanı için en değerli serolojik bulgu, VKA’ya karşı gelişen IgM saptanmasıdır (8).

Heterofil antikorlar negatif olduğunda ve viral antikor IgM negatif ise İMBS nedeni olabilecek hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülür (Tablo 1) (9). İnfeksiyöz nedenler arasında CMV, heterofil negatif non-EBV mononükleozun en sık nedenidir (7).

**Tablo 1.** Heterofil negatif mononükleoz sendromunun ayırıcı tanısı (9).

Sitomegalovirüs*
"Human immunodeficiency virus"*
Epstein-Barr virüs*
Toksoplazma
"Human herpes virus 6"*
Kızamık*
Kızamıkçık*
Viral hepatitler (hepatit A, B, C)*
Bakteriyel farenjit
İlaç reaksiyonu*

\*Atipik lenfositoz görülebilir.



Toksoplazma, hepatit A, B, C, “human herpes virus type 6 (HHV-6)”, “human immunodeficiency virus (HIV)” ve kızamıkçık da benzeri bir tabloya neden olabilir (3-6). CD4 hücreler tarafından salgılanan sitokinlerin ve majör “histocompatibility complex (MHC) 2” tarafından CD8 hücrelere sunulan bir viral süper antijenin İMBS'nin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (10). İMBS'nin farklı etyolojilerini ortaya koymada klinik anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri yardımcıdır.

EBV infeksiyonu sırasında da heterofil antikorlar negatif saptanabilir. Hastalığın erken döneminde, çocuklarda ve genç yaş grubunda EBV'ye bağlı heterofil antikor negatif mononükleoz tablosu görülebilir. Çocukluk çağında daha fazla olmak üzere ve genç pediatrik yaş grubundaki heterofil antikor negatif olgular sıklıkla daha hafif seyredir. Reaktif veya persistan infeksiyonlar da heterofil antikor negatif İM'ye neden olabilir (3,7).

Sunulan olguda hastanın sarılık oluşmadan önce iki haftadır olan üst solunum yolu infeksiyonu benzeri yakınmaları, daha sonra bizim saptadığımız ateş, multipl LAP, hepatomegali ve lenfomonositoz tablosuyla tipik bir İM tablosu görünümündeydi. HAV infeksiyonunun prodromal döneminde bu bulgulara rastlanabileceği gibi, EBV infeksiyonu seyri sırasında da akut hepatit ve sarılık bulguları görülebilir (%20-50) (11).

Hepatit A nadir de olsa heterofil antikor negatif mononükleoz nedenlerinden biridir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir (Tablo 2) (12).

Bu hastada EBV'ye bağlı İM, heterofil antikor negatifliği ve spesifik serolojik testlerle dışlandı ve serolojik olarak akut hepatit A tanısı kondu. Hastanın takibinde verilen destek tedavisiyle karaciğer enzimleri ile korele olarak LAP'lerinin gerilediği görüldü ve daha sonra hasta hepatit A tanısı ile izlenerek taburcu edildi.

**Tablo 2.** İM ve viral hepatitin klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması (12).

Klinik parametreler	İM	Viral hepatit
<b>Semptomlar</b>		
Yorgunluk	+	+
Keyifsizlik	+	+
Boğaz ağrısı	+	+/-
Erken makülopapüler döküntü	+	+/-
<b>Bulgular</b>		
Erken bilateral göz kapağı ödemi	+	-
Tek taraflı LAP	-	-
Bilateral posterior servikal LAP	+	+/-
Ağrılı hepatomegali	+/-	+
Splenomegali	+	-
<b>Laboratuvar bulguları</b>		
Beyaz küre	N*/↑	N
Yüksek AST**/ALT***	++	+++
Atipik lenfosit (≥ %10)	+	-
Trombositopeni	+/-	+/-
Yüksek IgM EBV VKA**** titresi	+	-
Hepatit ( A, B, D) IgM pozitifliği	-	+

\* Normal,  
↑ Yüksek,  
\*\* Aspartat aminotransferaz,  
\*\*\* Alanin aminotransferaz,  
\*\*\*\* Viral kapsid antijen.



LAP, viral infeksiyonların seyri sırasında sık rastlanan bir bulgudur. EBV, rubella, adenovirüs, HIV, kızamık vb. gibi. LAP'ın muhtemel mekanizması viral infeksiyona karşı immün hiperplazi cevabıdır (13,14). Sunulan olguda görülen LAP gibi ekstrehepatik manifestasyonların HAV infeksiyonu seyrinde saptanması oldukça nadir görülür. Lenf nodu büyümesi HAV infeksiyonu olan çocuklarda hepatik hilum, pankreas ve omentumda ultrason bulgusu olarak saptanmıştır. Yetişkinlerde ise uzamış kolestatik HAV infeksiyonu ile ilişkili olarak jeneralize LAP saptanmış ve transaminaz seviyelerinde düşmeye paralel olarak küçülme tespit edilmiştir (14).

Lokal perihepatik LAP kolestatik hepatit A, akut ve kronik hepatit B ve C vakalarında da rapor edilmiştir. İmmün klerens mekanizmasının bozulmasını yansıtır ve devam eden viral infeksiyon ve inflamasyonun sonucudur (15). Transaminazların düşmesine paralel olarak lenf nodunun kaybolması da bu düşüncüyü desteklemektedir.

Sonuç olarak, akut hepatit A İMBS'ye neden olabilir. Bu nedenle ülkemiz gibi hepatit A'nın yaygın olduğu ülkelerde İM kliniği ile başvuran hastalarda düşünülmesi gerekir.

#### KAYNAKLAR

1. Curry MP, Chapiro S. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1426-41.
2. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi. Balık İ, Tabak F. (editörler) *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2007: 37-40.
3. Johannsen EC, Schooley RT. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1801-21.
4. Thami GP, Kanwar AJ. Heterophile negative infectious mononucleosis like syndrome due to hepatitis B virus. *JAPI* 2000; 42: 9.

5. Begovac J, Puntaric V. Mononucleosis-like syndrome associated with a multisystem coxsackie virus type B3 infection in adolescence. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 426-7.
6. Letters to the editor. Infectious mononucleosis-like illness in an infant with measles. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 520-2.
7. Simon MW. Heterophile-negative mononucleosis. *International Pediatrics* 2004; 19: 114-8.
8. Farid F. Infectious Mononucleosis-Like Syndrome (IMLS). *Proceedings of UCLA Healthcare*. 2003;7:40-2.
9. Meier JL. Mononucleosis. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2003; 5: 27-33.
10. Tripp RA, Hamilton AM. Pathogenesis of an infectious mononucleosis-like disease induced by a Murine  $\gamma$ -Herpesvirus: Role for a viral superantigen? *J Exp Med* 1997; 185: 1641-50.
11. Deusch M, Dourakis SP, Sevastianos VA. Deep jaundice in an adolescent. *Postgrad Med J* 2003; 79: 548-9.
12. Cunha BA. Infectious Mononucleosis. <http://www.emedicine.com>
13. Rubinovitch B, Levi I. Generalized and regional lymphadenopathy. In: Cohen J, Powderly WG, (eds). *Infectious Disease*. 2<sup>nd</sup> ed. Spain: Elsevier, 2004: 197-209.
14. Chandy A, George M. Generalized lymphadenopathy as a marker of ongoing inflammation in prolonged cholestatic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 877-8.
15. Choi MS, Lee JH, Koh KC, et al. Clinical significance of enlarged perihepatic lymph nodes in chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 329-32.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Ayşegül ULU

Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

1. İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

ANKARA