



Ebstein Barr Virüs Enfeksiyonunun Nadir Bir Komplikasyonu: Akalküloz Kolesistit

A Rare Comlication of Ebstein-Barr Virus Infection: Acalculous Cholecystitis

Melike Ocak¹, Meltem Akçaboy¹, Emin Çakmakçı², Fatma Nur Öz³, Mehtap Acar¹, Esmâ Altinel Açoğlu¹, Pelin Zorlu¹

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Ebstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu adölesan dönemde ateş, tonsillit, lenfadenit şeklinde seyreden enfeksiyöz mononükleoz tablosuna yol açsa da erken çocukluk döneminde enfeksiyon genellikle subklinik seyreder. EBV enfeksiyonu sırasında karaciğer enzim yüksekliği alışılmış bir bulgudur ancak akut akalkülöz kolesistit (AAK) nadir görülür. Burada akut EBV enfeksiyonu seyrinde gelişen AAK olgusu sunulmuştur. Hekimler EBV'ye bağlı gelişen enfeksiyöz mononükleoz seyri sırasında akut kolesistit gelişebileceğini, klinik iyileşmeye paralel olarak bu komplikasyonun düzeleceğini akılda bulundurmaldır.

Anahtar Kelimeler: Akut akalkülöz kolesistit, Ebstein-Bar virüs, çocuk

ABSTRACT

Infection with Ebstein-Barr virus (EBV) causes clinical signs such as fever, tonsillitis, lymphadenitis in adolescents, whereas it is mainly asymptomatic during early childhood. Elevations in liver function tests are known signs in EBV infection but acute acalculous cholecystitis (AAC) is rare. Herein, we report AAC in the course of acute EBV infection. Physicians should keep in mind that acute cholecystitis may develop during the course of EBV related infectious mononucleosis and this complication will recover-parallel to the clinical improvement of the primary disease.

Keywords: Acute acalculous cholecystitis, Ebstein-Barr virus, child

Giriş

Erken çocukluk döneminde Ebstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu genellikle subklinik veya viral üst solunum yolu enfeksiyonunu taklit eden belirtilerle seyreder. Ancak geç çocukluk ve adölesan döneminde ateş, tonsillit ve lenf bezlerinde şişlikle karakterize enfeksiyöz mononükleoz klinik tablosuna yol açabilir. EBV kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olmakla birlikte çok çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir. Hepatitle beraber hafif serum transaminaz

yüksekliği sık görülen bulgu olsa da çocuklarda EBV ilişkili akut akalkülöz kolesistit (AAK) nadiren bildirilmiştir (1). Burada EBV enfeksiyonu sırasında gelişen ve seyrinde sorunsuz iyileşen bir akalkülöz kolesistit olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

İki yaşında erkek hasta iki gündür devam eden ateş, göz çevresinde ve karında şişlik şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik incelemesinde genel

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Melike Ocak, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 553 394 94 23 E-posta: drmelikeocak@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.05.2015 Kabul tarihi/Accepted: 31.08.2015

durumu iyi, halsiz görünümdeydi. Vücut sıcaklığı 36,4 °C, kalp tepe atımı 120/dk, tansiyon 100/60 mmHg, solunum sayısı 40/dk, bilateral tonsilleri hiperemik ve hipertrofik idi. Batın muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyeti vardı. Karaciğer orta hatta kot altı 2 cm ele geliyordu, dalak ele gelmiyordu ancak traube kapalıydı. Diğer sistem incelemelerinde özellik yoktu.

Labaratuvar incelemelerinde; hemoglobin 10,6 gr/dL, beyaz küre 8500/mm³, trombosit sayısı 110,000/mm³ idi. Periferik yaymasında %70 lenfosit, %20 parçalı, %10 monosit mevcuttu. Aspart aminotransferaz (AST) 366 U/L (0-48), alanin aminotransferaz 467 U/L (0-37), gama glutamil transferaz 96 U/L (0-23), total bilirübin 1 mg/dL (0-2), direkt bilirübin 0,5 mg/dL (0-0.5), alkalen fosfataz (ALP) 270 U/L (0-500), protrombin zamanı 13,5 saniye (10-15,3), parsiyel tromboplastin zamanı 25 saniye (22-34), eritrosit sedimentasyon hızı 12 mm/saat (0-10) ve C-reaktif protein 4,4 mg/L (0-4) idi. Böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, kan gazı ve tam idrar analizi normaldi. Batın ultrasonografisinde; hepatomegali, splenomegali, safra kesesi ekojenitesinde ödeme sekonder artış saptandı. Safra kesesi duvar kalınlığı 8 mm idi. Kese komşuluğunda minimal sıvı, porta hepatiste 1 cm ve en büyüğü 12x9 mm boyutunda olan birkaç adet lenfadenopati izlendi (Resim 1, 2). Mevcut ultrasonografi bulguları ile hastada akalküloz kolesistit düşünüldü, destek tedavisi ve ampirik sefoperazon-sulbaktam başlandı. Etiyolojiye yönelik olarak yapılan tetkiklerinde; Hepatit B yüzey antijeni, anti HIV, anti Hepatit C virüsü, anti Hepatit A virüsü Ig M , anti sitomegalovirüs Ig M negatif saptandı. EBV-viral kapsid antijeni (VCA) IgM 2,56 U/mL (<0,8) ve EBV-VCA IgG 5,11 U/mL (<0,8) titrede pozitif bulundu, bakılan EBV polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) 1,9x10³ kopya olarak saptandı. Hastada akut EBV enfeksiyonuna sekonder gelişen akalküloz kolesistit düşünüldü ve ampirik antibiyotik tedavisi kesilerek destek tedavisine devam edildi. Kontrol batın ultrasonografisinde kolesistit bulgusunun düzeldiği görülen ve karaciğer fonksiyon testleri normale dönen hasta yatışının beşinci gününde taburcu edildi.

Tartışma

Akalküloz kolesistit, taş olmaksızın gelişen safra kesesinin inflamasyonudur. Çocukluk çağında nadir görülür. Etiyoloji ve patogenez net olmasa da sepsis, salmonelloz, bruselloz, streptokok ve hepatit A gibi bazı enfeksiyonların seyri sırasında AAK geliştiği bildirilmiştir. Kardiyak ve abdominal cerrahi, yanıklar ve uzamış total parental nütisyon sıvılarının kullanımı da diğer nedenlerindedir (2,3). Safra kesesine azalmış kan akımının, safra yollarında tıkanıklığın ve safra yoğunlaşmasının patogeneze rol oynadığı düşünülmektedir (4).

Primer EBV enfeksiyonu ile ilişkili birçok komplikasyon bildirilmiştir. Asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği EBV enfeksiyonu seyriinde görülen sık bir bulgu olsa da çocukluk döneminde akut EBV enfeksiyonu sırasında gelişen AAK literatürde nadiren bildirilmiştir. Bir olgu eşliğinde EBV ilişkili AAK'nin değerlendirildiği bir derlemede PubMed veri

tabanında 27 olgu saptanmış ve 15 hastanın 4-18 yaş arasında olduğu belirtilmiştir. Genel olarak tüm çocuk hastaların benzer klinik belirtilerle başvurduğu görülmüştür. Hiperbilirubinemi ve orta düzeyde transaminaz yüksekliği en sık görülen laboratuvar bulgularıdır. Ultrasonografik görüntülemelerde safra kesesi duvar kalınlıkları 4,2-19 mm arası bildirilmiştir. Bu hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (5-18). Hastamız da bu komplikasyonun nadir görüldüğü yaş grubundaydı.

EBV ilişkili AAK'nin patogenezi net olarak bilinmemektedir. EBV'nin oral epitelyal hücreleri enfekte ettiği bilinmekle beraber safra kesesinin EBV tarafından direkt invazyonu tanımlanmamıştır. EBV ilişkili kolesistitin patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen virüsün etkisi ile salınan proinflamatuvar sitokinlerin biliyer epitelyal kanallarda hasara yol açtığı düşünülmüştür (19). Kolesistit tanısında başvuru şikayetleri ve laboratuvar bulguları çocuk yaş grubunda özellikli olmayabilir. Ateş, bulantı, kusma, epigastrik ağrı gibi semptomlar görülebilir. Bu semptomlar abdominal enflamatuvar hastalıklar özellikle de apandisit ile karışabilir (20). Hastamız da ateş, karında şişlik ve ağrı gibi genel yakınmalarla başvurmuştu.



Resim 1. Alınan sagittal planda safra kesesi ultrasonografi görüntüsünde; Kese duvarı belirgin kalınlaşmış (8 mm) ödemli görünümündedir. Kese lümeninde kılınmaz izlenmemektedir. Perikolesistik alanda minimal reaktif serbest sıvı eşlik etmektedir



Resim 2. Alınan oblik - sagittal planda safra kesesi ultrasonografi görüntüsünde; Kese duvarı belirgin kalınlaşmış ve ödemli görünümündedir. Perikolesistik alanda minimal reaktif serbest sıvı eşlik etmektedir.

Tablo I. Primer Ebstein-Barr virüs enfeksiyonu ve akut akalkülöz kolesistiti olan hastaların özellikleri

Yazar/yıl	Yaş/cinsiyet	Ülke	Ateş	Abdominal semptomlar ^a	Safra kesesi duvar kalınlığı (mm)	Antibiyotik kullanımı	Cerrahi
Yoshie ve ark./2004 (7)	15/kız	Japonya	Evet	Evet	10	Hayır	Hayır
Prassouli ve ark. 2007 (8)	13/kız	Yunanistan	Evet	Evet	13,6	Evet	Hayır
Lagona ve ark. 2007 (9)	4/kız	Yunanistan	Evet	Evet	9	Hayır	Hayır
Gora-Gebka ve ark. 2008 (10)	4/kız	Polonya	Evet	Evet	7	Evet	Hayır
Gora-Gebka ve ark. 2008 (10)	9/kız	Polonya	Evet	Evet	9	Evet	Hayır
Pellicia ve ark. 2008 (11)	14/kız	İtalya	Evet	Evet	10	Hayır	Hayır
Attalakos ve ark. 2009 (12)	5/erkek	Yunanistan	Evet	Evet	4,2	Hayır	Hayır
Arya ve ark. 2010 (13)	16/kız	Amerika	Evet	Evet	9	Evet	Hayır
Aydın ve ark. 2013 (14)	7/kız	Türkiye	Evet	Evet	Belirgin artmış	Hayır	Hayır
Poddighe ve ark. 2014 (15)	7/kız	İtalya	Evet	Evet	10	Evet	Hayır
Kim ve ark. 2014 (16)	10/kız	Kore	Evet	Evet	6	Evet	Hayır
Suga ve ark. 2014 (17)	6/kız	Japonya	Evet	Evet	4,6	Evet	Hayır
Fretzayas ve ark. 2014 (18)	11/kız	Yunanistan	Evet	Evet	7,3	-	Hayır
Fretzayas ve ark. 2014 (18)	12/kız	Yunanistan	Evet	Evet	9	-	Hayır
Alkhoury ve ark. 2015 (6)	15/kız	Amerika	Evet	Evet	19	Hayır	Hayır

a: hastaneye karın ağrısı ile başvuru

Akut kolesistit tanısında abdominal ultrasonografi (USG) tanısaldır. Tanıda safra kesesi duvar kalınlığının 3,5 mm'nin üzerinde olmasının özgüllüğü %98,5 ve duyarlılığı %100'dür. Perikolesistik sıvı, intramural gaz ve sonolüsent halo diğer yardımcı USG bulgularıdır (21). Hastamızın da karında hassasiyet nedeniyle istenen abdominal USG görüntülemesi AKK ile uyumlu idi.

EBV enfeksiyonu tanısında klinik bulgulara ek olarak serolojik testler kullanılır. Akut enfeksiyonda EBV DNA'sı kanda PZR ile tespit edilir. Viral yük hastalığın şiddeti ve bulaştırıcılığı ile ilişkilidir (22). Serolojik testlerinden EBV-VCA IgM, IgG'si pozitif ve EBV PZR'si 1,9 X 10³ kopya olan ve uyumlu USG bulguları saptanan hastamız akut EBV enfeksiyonu ilişkili AAK tanısı almıştır.

Akut akalkülöz kolesistit cerrahi dışı destek tedaviden, kolesistektomiye kadar değişen tedavi aralığını içerir. Imamoğlu ve ark.'nın (23) AAK'ı olan çocuklardaki tedavi algoritmasına göre acil cerrahi müdahale gerektiren durumlar, takip USG bulgularında bozulma veya iyileşme olmayan olgulardır. Yazarlar çocukluk yaş grubunda AAK tedavisinde ilk olarak cerrahi dışı yaklaşım ve yakın USG takibi önermiştir. EBV seyri sırasında gelişen AAK olgularında semptomatik tedavinin yeterli olduğu bildirilmiştir. Literatürlerde sunulan EBV ilişkili AAK olgularından sadece 22 yaşındaki inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle takipli olan hastaya kolesistektomi yapılmış, diğer olgular ise hastamıza benzer olarak destek tedavi ile komplikasyonsuz iyileşmiştir (24).

Akut akalkülöz kolesistit EBV enfeksiyonu sırasında görülebilir. AAK tanısı alan hastaların ayırıcı tanısında gereksiz

cerrahi müdahaleyi ve antibiyotiklerin kullanımını önlemek amacıyla EBV'nin düşünülmesi gerekmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirilmesi: Editörler kurulu dışındaki kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Meltem Akçaboy, Konsept: Pelin Zorlu, Dizayn: Meltem Akçaboy, Mehtap Acar, Veri Toplama veya İşleme: Emin Çakmakçı, Analiz veya Yorumlama: Melike Ocak, Literatür Arama: Esmâ Altınel Açel, Yazan: Melike Ocak, Fatma Nur Öz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Olgu sunumu için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:263-8.
2. Wang AJ, Wang TE, Lin CC, Lin SC, Shih SC. Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2821-3.
3. Tsakayannis DE, Kozakewich HP, Lillehi CW. Acalculous cholecystitis in children. *J Pediatr Surg* 1996;31:127-31.
4. Huang SC, Yang YJ. Septic shock and hypofibrinogenemia predict a fatal outcome in childhood acute acalculous cholecystitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:548-52.

5. Agergaard J, Larsen CS. Acute acalculous cholecystitis in a patient with primary Epstein-Barr virus infection: A case report and literature review. *Int J Infect Dis* 2015;35:67-72.
6. Alkhoury F, Diaz D, Hidalgo J. Acute acalculous cholecystitis (AAC) in the pediatric population associated with Epstein-Barr virus infection: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2015;11:50-2.
7. Yoshie K, Ohta M, Okabe N, Komatsu T, Umemura S. Gallbladder wall thickening associated with infectious mononucleosis. *Abdom Imaging* 2004;29:694-5.
8. Prassouli A, Panagiotou J, Vakaki M, et al. Acute acalculous cholecystitis as the initial presentation of primary Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Surg* 2007;42:11-3.
9. Lagona E, Sharifi F, Voutsioti A, Mavri A, Markouri M, Attilakos A. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis associated with acute acalculous cholecystitis. *Infection* 2007;35:118-9.
10. Gora-Gebka M, Liberek A, Bako W, Szarszewski A, Kaminska B, Korzon M. Acute acalculous cholecystitis of viral etiology-a rare condition in children? *J Pediatr Surg* 2008;43:25-7.
11. Pelliccia P, Savino A, Cecamore C, et al. Imaging spectrum of EBV-infection in a young patient. *J Ultrasound* 2008;11:82-4.
12. Attilakos A, Prassouli A, Hadjigeorgiou G, et al. Acute acalculous cholecystitis in children with Epstein-Barr virus infection: A role for Gilbert's syndrome? *Int J Infect Dis* 2009;13:161-4.
13. Arya SO, Saini A, El-Baba M, Salimnia H, Abdel-Haq N. Epstein Barr virus-associated acute acalculous cholecystitis: A rare occurrence but favorable outcome. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:799-804.
14. Aydın Teke T, Tanir G, Özel A, Timur OM, Ekşioğlu AS. A case of acute acalculous cholecystitis during the course of reactive Epstein-Barr virus infection. *Turk J Gastroenterol* 2013;24:571-2.
15. Poddighe D, Cagnoli G, Masticci N, Bruni P. Acute acalculous cholecystitis associated with severe EBV hepatitis in an immunocompetent child. *BMJ Case Rep* 2014:2014.
16. Kim A, Yang HR, Moon JS, Chang JY, Ko JS. Epstein-Barr virus infection with acute acalculous cholecystitis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17: 57-60.
17. Suga K, Shono M, Goji A, et al. A case of acute acalculous cholecystitis complicated by primary Epstein-Barr virus infection. *J Med Invest* 2014;61:426-9.
18. Fretzayas A, Moustaki M, Attilakos A, Brozou T, Nicolaidou P. Acalculous cholecystitis or biliary dyskinesia for Epstein-Barr virus gallbladder involvement? *Prague Med Rep* 2014;115:67-72.
19. Gupta E, Bhatia V, Choudhary A, Rastogi A, Gupta NL. Epstein-Barr virus associated acute hepatitis with cross-reacting antibodies to other herpes viruses in immunocompetent patients: report of two cases. *J Med Virol* 2013; 85:519-23.
20. Mirvis SE, Vainright JR, Nelson AW, et al. The diagnosis of acute acalculous cholecystitis: A comparison of sonography, scintigraphy, and CT. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:1171-5.
21. Deitch EA, Engel JM. Ultrasonic detection of acute cholecystitis with pericholecystic abscesses. *Am Surg* 1981;47:211-4.
22. Katz BZ. Epstein-Barr Virus Infections (Mononucleosis and Lymphoproliferative Disorders). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, 3rd ed. Churchill, Livingstone, 2008.
23. İmamoğlu M, Sarihan H, Sari A, Ahmetoğlu A. Acute acalculous cholecystitis in children: Diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg* 2002;37:36-9.
24. Hage S, Bruns T, Kantowski M, Fix P, Seidel T, Stallmach A. Cholestatic hepatitis, acute acalculous cholecystitis, and hemolytic anemia: Primary Epstein-Barr virus infection under azathioprine. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1613-6.