



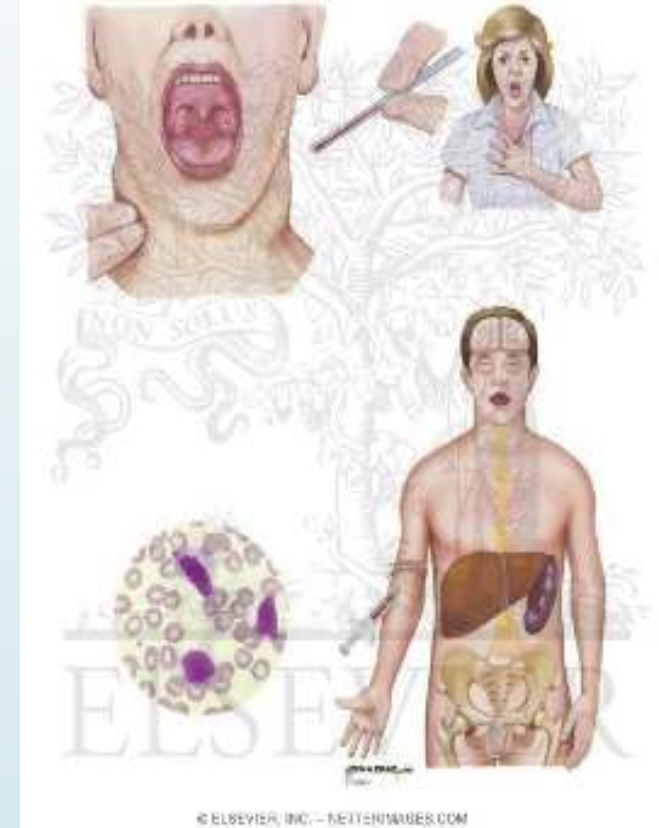
# ENFEKSİYÖZ MONONÜKLEOZ (EMN)

**Uzm. Dr. Yasemin KIRIK**

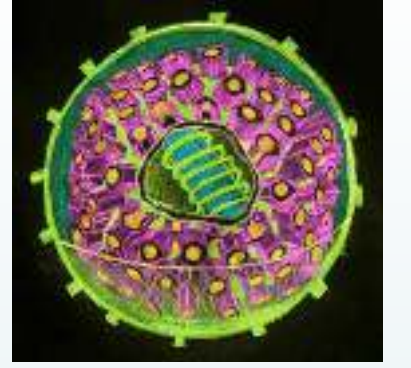
**Doęu-Güney Doęu Bölgesel Toplantıları / HAZİRAN 2023**

# Enfeksiyöz mononükleoz (EM)

- Ateş, boğaz ağrısı ve servikal lenfadenopati ile karakterize,
- Lenfositozun eşlik ettiği,
- Genellikle Epstein-Barr virus (EBV)'un neden olduğu,
- En sık çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen, akut, lenfoproliferatif viral bir hastalıktır.
- Mono, monositer anjin, öpüşme hastalığı, glandüler ateş, ukde humması olarak da bilinir.



# Etyoloji



- Mononükleozun en sık (%90) nedeni **EBV**'dir.
- EBV, human herpesvirus 4 (HHV-4) olarak da isimlendirilir.
- EBV; herpesvirus ailesinden, zarflı, çift sarmallı bir DNA virusudur.
- Elektron mikroskopide virion, 180-200 nm çapında, hegzagonal nükleokapsitler şeklinde görülür.
- EBV, konak seçiciliği fazla olan bir virüstür.
- İn vitro olarak yalnızca insan ve bazı primatların B lenfosit ve nazofarenks epiteli hücre kültürlerinde üretilebilir.

# EBV

- Ürettiđi hücreye sitopatik etki yapmaz, ancak T hücre süpresyonunun olmadığı durumlarda; EBV ile enfekte olup virus genomunu içeren hücre, devamlı üreme özelliği kazanır (*transforme veya immortal hücre*)
- **EBV, EMN'nin başlıca etkeni olması yanısıra**
  - Burkitt lenfoma, nazofarenks karsinomu, Hodgkin lenfoma, lenfoproliferatif hastalıklar ve AIDS olgularında görülen SSS primer lenfomaları

etyolojisinden de sorumlu tutulmaktadır.

# Epidemiyoloji

- EBV enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir.
  - Gelişmekte olan ülkelerde 2 yaşın üzerindeki çocuklarda seropozitiflik %90 iken, gelişmiş toplumlarda bu oran %25-50 arasında değişmektedir.
  - Erişkin yaşta ise tüm toplumlarda, % 90-95 oranında seropozitiflik saptanmaktadır.
- **Primer EBV enfeksiyonu**, küçük yaşlarda genellikle asemptomatik geçirilir ancak yaş ilerledikçe semptomatik seyretme olasılığı artar.
- Her iki cinsten ve yılın her mevsiminde eşit sıklıkla görülür, ancak öğrenciler arasında yapılan çalışmalarda **ilkbahar ve sonbaharda** daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

# Epidemiyoloji

- EBV çevresel kaynaklardan izole edilememiştir.
- Majör rezervuarı **insan**dır.
- Dolayısıyla, insandan insana **orofarenks salgısıyla** öpüşme, gıda paylaşma gibi **yakın temaslara**, nadiren de hava yolu ile bulaşır.
- İyileşen olgularda virus aylarca nazofarenks sekresyonlarında kalır, olguların %90'dan fazlası aralıklı olarak virüsü ömür boyu yayar ve duyarlı kişilere bulaştırabilirler.
- Kan nakli ve organ transplantasyonu ile de bulaş olabilir.
- EBV; servikal epitel, semen ve anne sütünden izole edilmesine karşın, cinsel ilişki ve anne sütünün bulaştaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

# Patogenez ve Patoloji

- EBV'nin orofaringeal epitel hücreleri ile teması, virüsün replikasyonuna, EBV'nin orofaringeal sekresyonlara salınmasına ve orofarenksin lenfoid açısından zengin bölgelerinde **B hücrelerinin** enfeksiyonuna izin verir.
- EBV ile enfekte olmuş B hücreleri, enfeksiyonun lenforetiküler sistem boyunca yayılmasından sorumludur.
- Histopatolojik olarak; organlarda yaygın, fokal ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu olur.
- **Lenf nodları, dalak** gibi lenfoid organlar en sık tutulum yerleridir.

# Patogenez ve Patoloji

- Karaciğer, akciğer, böbrek, kalp ve santral sinir sistemi; fonksiyonel bozuklukla ilişkili olabilecek fokal infiltrasyon yerleridir.
- Organlarda küçük granülomlar olabilir ancak spesifik olmayıp, prognoz göstergesi de değildir .
- Kemik iliği aspirasyonu genellikle normaldir.
- Kİ biyopsi örnekleri, normoselülerden hafif hiperselülere değişen özellik gösterir .



# EBV'ye bağlı EMN'de immün yanıt

- Akut enfeksiyon sırasında, dolaşımdaki B lenfositlerinin %20' sinin nükleusunda EBV antijenleri gösterilmiştir.
- EBV ile enfekte bu transforme lenfositlere, B ve T lenfositlerini kapsayan karmaşık bir immün yanıt gelişir.
- İndüklenen bazı plazma hücreleri Ig M retir. Bu Ig' ler, EBV spesifik antijenlerle reaksiyona girmez. Türdeř olmayan hayvanların (at, koyun, sığır) eritrositleri ile çapraz reaksiyona girerler.
  - Bu Ig M antikrları, EBV viral proteinleri dışında başka bir şeyle reaksiyona girmeleri nedeniyle "heterofil antikor (HA)" olarak adlandırılır.

# Heterofil antikolar-1

- Heterofil antikolar (HA), akut EBV infeksiyonu sırasında infekte hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen kompleks bir glikoprotein yapıya karşı gelişen **Ig M sınıfı** antikolardır.
- EBV; sıklıkla HA pozitif EMN'ye, nadiren de HA negatif EMN'ye neden olur.
- Yaş ilerledikçe HA'nın pozitiflik oranı artar.
  - Çocuklarda %50
  - Erişkinlerde % 80-95

## Heterofil antikorlar-2

- HA negatif EMN'nin diğer enfeksiyöz nedenleri:
  - *Cytomegalovirus (CMV)*
  - *Toxoplasma gondii*
  - *Human immunodeficiency virus (HIV)*
  - Rubella
  - Hepatit A ve B virusu (HAV-HBV)
  - Adenovirus
  - Human herpesvirus 6, 7 ve 8

## EMN - immün yanıt

- EMN'li hastaların çoğunda HA dışında; ampisilin, nadiren trombosit, nötrofil, lenfosit membranlarına veya nükleer antijenlere karşı antikolar ortaya çıkar.
- Bu antikoların bazı komplikasyonlardaki rolü henüz bilinmemektedir.

# EMN - immün yanıt

- EMN'nin erken döneminde hücresel bağışıklıkta baskılanma olur.
- Hastalığın ilk birkaç haftasında **lenfomonositoz** vardır.
- Bu artan lenfositler, reaktif T lenfositleridir ve çoğu CD8+ sitotoksik T hücre özelliği taşır.
- EBV'ye karşı hücresel immün yanıtta T lenfositlerin yanında natural killer hücreler de rol oynar.

# EMN - immün yanıt

- Enfeksiyonun sınırlandırılması sonucu, klinik tablo ve histopatolojik değişikliklerle birlikte;
- Atipik lenfositoz, T hücre değişiklikleri de geriler ancak virus konaktan elimine edilemez.
- Klinik iyileşmeden sonra 12-18 ay süre ile virus, nazofarenks sekresyonlarından izole edilebilir, enfekte B lenfositleri içinde latent olarak kalır.

# Klinik

- **İnkübasyon süresi** çocuklarda 10-14 gün, erişkinlerde ise 30-50 gündür.
- Baş ağrısı, kırıklık ve yorgunluğun eşlik ettiği 3-5 günlük prodrom döneminden sonra;  
**ateş, farenjit, lenfadenopati (klasik triad)** ve atipik lenfositoz gelişir.
- Küçük çocuklar genellikle asemptomatik olup, genç erişkinlerde semptomlar daha belirgindir.
- Hastaların doktora en sık başvuru nedeni **boğaz ağrısı (7-10 gün)** ve **düşmeyen ateştir. (10-14 gün )**

# Klinik



- **Ateş, halsizlik ve kırıklık** değişmez yakınmalardır.
  - Çocuklarda ateş olmayabilir; yorgunluk ve halsizlik aylarca devam edebilir.
- Boğaz ağrısı öyküsüne sıklıkla **faringeal inflamasyon** ve **beyaz, gri-yeşil ve hatta nekrotik görünebilen tonsiller eksüdalar** eşlik eder. Palatal peteşi (yumuşak-sert damak bileşkesinde) ara sıra mevcuttur; bu bulgu streptokok farenjiti olan hastalarda da görülebilir. Uvulada ödem eşlik edebilir.



## Klinik

- **Lenfadenopati** sık olup, hastalığın tek bulgusu olabilir.
- Lenf nodu tutulumu tipik olarak simetriktir ve anterior zincirlerden daha çok **posterior servikal** ve **posterior auriküler lenf nodlarını** tutar.
- Aksiller, inguinal, epitroklear, mediastinal, mezenterik hatta jeneralize lenfadenopati de olabilir.



# Klinik

- Lenfadenopatiler; 5-25 mm çapta, mobil, tek veya birden fazla, sert, ağrısız, palpasyonla ağrılı, süpüre olmayan lenf nodu şeklindedir.
- Buldukları yerlere göre çeşitli belirtilere neden olabilirler.
  - Mezenterik LAP nedeniyle karın ağrısı,
  - Paratrakeal LAP nedeniyle öksürük ... gibi

## Klinik



- **Maküler döküntü**, genellikle gövde ve ekstremitelerde ilk birkaç günde ortaya çıkar.
  - 1-6 gün devam eder, hafif şiddette ve kaşıntısız olup kısa sürede kaybolur.
- Geçici bilateral üst göz kapağı ödemi
- Bulantı ve iştahsızlık; nadiren kusma
- Artralji ve/veya miyalji olabilir; ancak diğer viral enfeksiyonlara göre seyrek
- Diğer semptomlar; paroksizmal öksürük, göğüs ağrısı, retrobulber ağrı ve fotofobi

# Klinik

- Yetişkin ve yaşlılarda boğaz ile ilişkili semptom ve bulgular genellikle hafif olup, lenfadenopati çok az veya yoktur.
- Geç dönem belirtileri:
  - Hepatomegali (%10)
  - Splenomegali (%50-60); dalak 3 haftada normale döner, hassasiyet olabilir
  - Sarılık (genç erişkinlerin %10'u, yaşlıların %30'u)
  - Hepatit, kolesistit

# Klinik

- EBV-EMN'nin farklı klinik varyantları olabilir.
- Bazı olgular farenjit olmaksızın ateş ve lenfadenopati ile kendini gösterir (tifoidal form). Bu olguların çoğunda HA negatiftir.
- **Hamilelik sırasında EBV enfeksiyonu**
  - Hamilelik sırasında enfeksiyon gelişen kadınlarda fetüs için teratojenik risk olduğuna dair çok az kanıt vardır. EBV'nin transplasental geçişi nadir görünmektedir.

# Tanı

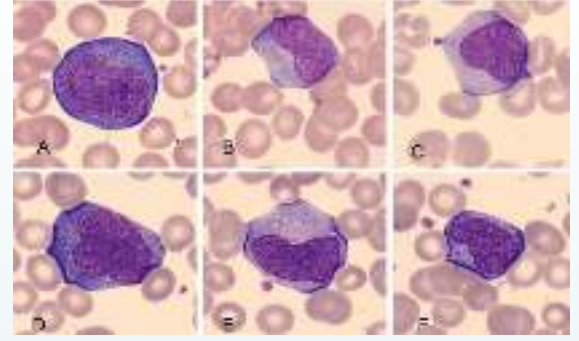
## ► Klinik Tanı

- Özellikle adolesan ve genç erişkinlerde olmak üzere; ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, lenfadenopati ve farenjitin eşlik ettiği bir olguda EMN düşünülmelidir.
- Palatal peteşi, splenomegali ve posterior servikal adenopatinin varlığı EMN için oldukça belirleyicidir.

## ► Laboratuvar

- Öykü ve fizik muayene bulgularıyla EMN düşünülen bir hastada, ilk yapılması gereken laboratuvar incelemeleri periferik kanda lökosit sayımı ve lökosit formülüdür.

# Tanı



- Hastalığın erken döneminde lökosit sayısı normaldir veya lökopeni saptanır.
- İkinci-üçüncü haftalarda genellikle **lökositoz** vardır.
- Lökosit formülünde %50-60'a varan **lenfositoz** vardır.
- Bu lenfositlerin genellikle %10'u **virosit** ya da **Downey hücresi** gibi isimlerle anılan atipik lenfositlerdir (%95 T lenfosit, %5 B lenfosit).
  - Atipik lenfositler matür lenfositten daha büyük olup, sitoplazmaları bazofilik boyanır özellikte, lobüler yapıda nükleuslu, kenarları çentikli hücrelerdir. Lenfositlerin kenarları komşu eritrositlerce itilmiştir.

# Tanı

- **Atipik lenfositler, EMN için patognomonik değildir.**
  - CMV enfeksiyonları
  - Viral hepatitler
  - Toksoplazmoz
  - Rubella
  - Kabakulak
  - Roseola
  - İlaç reaksiyonları
  - Akut HIV enfeksiyonu

gibi durumlarda da görülebilirler
- Ancak bu durumlarda genellikle %10'dan daha az orandadırlar.



# Tanı

- EMN tanısında ikinci yapılacak laboratuvar incelemesi hasta serumunda heterofil antikor aranmasıdır.
- HA, **Monospot test** veya **Klasik Paul-Bunnell testi** ile aranabilir.
- Paul-Bunnell testinde  $\geq 1/64$  titreler, EMN tanısını doğrular.
- HA testleri, normalde insan serumunda bulunabilen
  - **Forssman antikorlarının varlığında** veya
  - **Serum hastalığında** da pozitif bulunabilir.

# Tanı

- HA, hastalığın ilk haftasından itibaren serumda bulunabilir, **2-3. haftada** pozitif olma olasılığı artar. **3-6 ay** süreyle serumda bulunur, daha sonra kaybolur.
- HA testlerinin negatif bulunduğu, tanısında güçlük çekilen olgularda, **EBV'ye özgül antikorların** aranması gerekir.
- EBV enfeksiyonu sırasında, virusun çeşitli antijenik yapılarına karşı antikor yanıtı gelişir.

# Tanı

- Akut enfeksiyon tanısında en yararlı test **Anti-VCA IgM ve Anti-EBNA IgG** bakılmasıdır.
  - **Anti-VCA IgM;**
    - Klinik belirtilerle birlikte pozitifleşir.
    - 4-8 hafta süreyle pozitif kalır ve sonrasında negatifleşir.
  - **Anti-VCA IgG;**
    - Enfeksiyonla birlikte pozitifleşir.
    - Ömür boyu pozitif kalır.
  - **Anti-EBNA IgG;**
    - Klinik hastalığın başlangıcından 6 ila 12 hafta sonra ortaya çıkmaya başlar ve yaşam boyu devam eder;
    - VCA pozitif hastada serokonversiyonu akut enfeksiyon lehinedir.

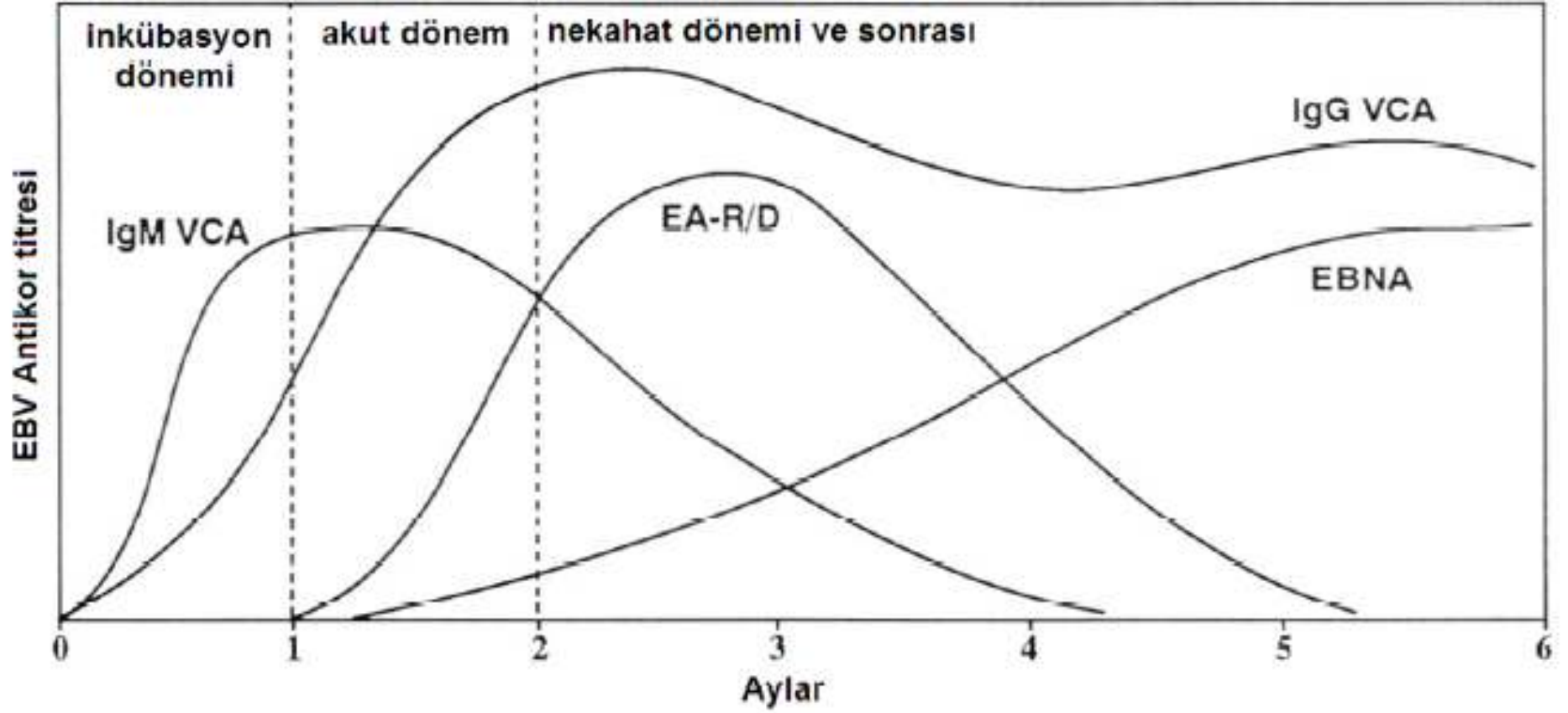
# Tanı

## ► Anti-EA-D

- İndirekt immünfloresan ile çekirdek ve sitoplazma difüz boyanır.
- Akut EBV infeksiyonunda %70 pozitifdir.
- VCA IgG ile birlikte pozitifliği akut infeksiyonu düşündürür.
- Varlığı ve titresini klinik hastalığın süresi ve ciddiyeti ile koreledir.

## ► Anti-EA-R

- İndirekt immünfloresan ile sadece sitoplazma boyanır.
- Nadiren pozitif saptanır.
- Yaklaşık 2 yıl saptanabilir düzeylerde kalır.



*EBV virüsüne yönelik antikorların zaman içindeki değişimi*

# Enfeksiyöz mononükleozun serolojik tanısı

İnfeksiyon	Anti-VCA IgG	Anti-VCA IgM	Anti-EA	Anti-EBNA
EBV infeksiyonu geçirmemiş	-	-	-	-
Akut infeksiyon	+I+++	+I+++	+	-
Yeni geçirilmiş infeksiyon	++	+I-	+I+++	+I-
Geçmişte geçirilmiş infeksiyon	+	-	-	+
Kronik /Reaktif infeksiyon	+	-	+I-	+

\*\*\*Anti-VCA IgM, Anti-VCA IgG, Anti-EBNA IgG ve Anti-EA IgM titrelerine bakılarak EBV-EMN evresi yorumlanabilir.

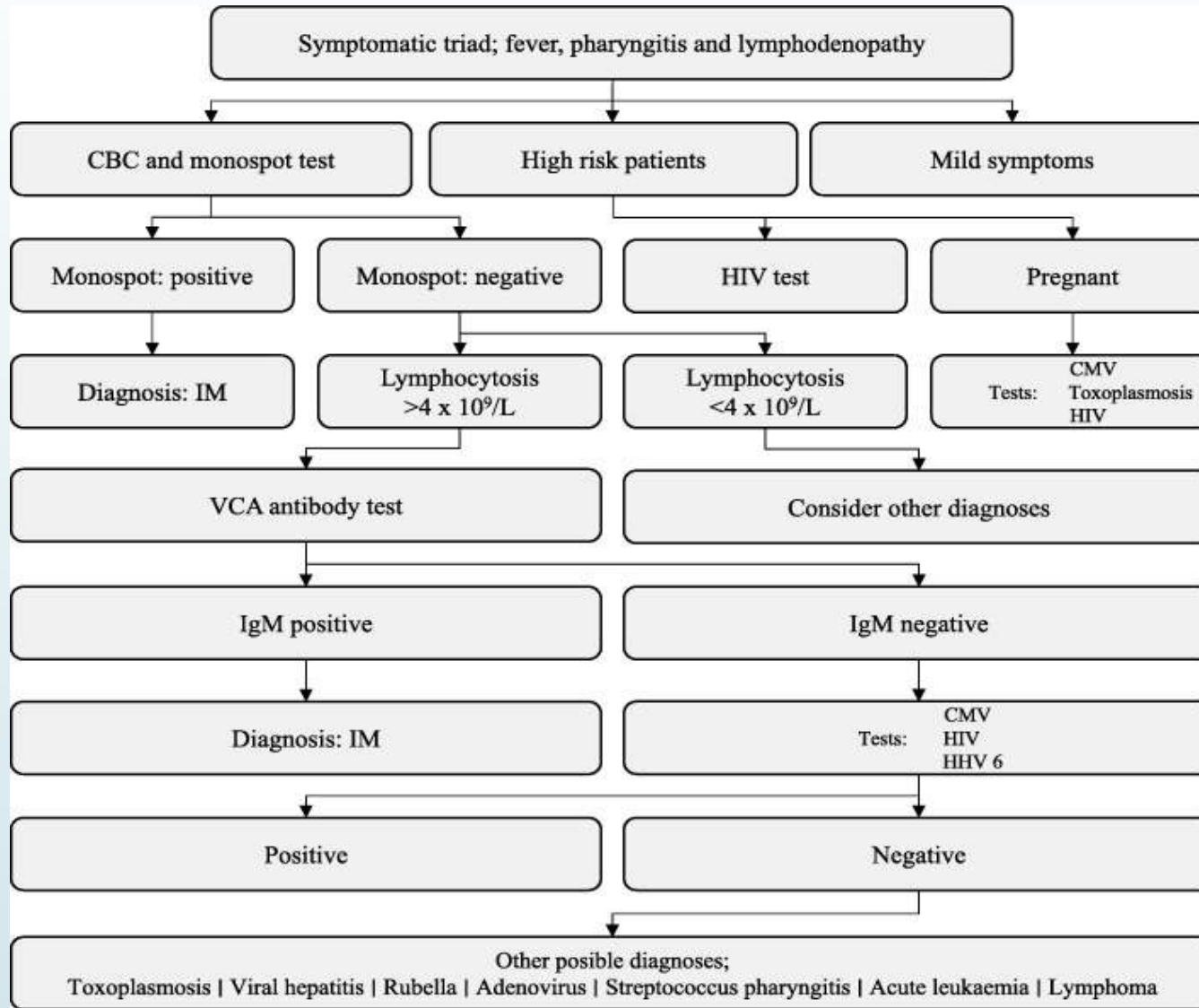
# Tanı

- Tanıda diğer bir yöntem **virus izolasyonudur**.
- EMN'li hastaların nazofarenks örneklerinden veya dolaşımdaki lenfositlerden %80-90 oranında EBV izolasyonu mümkündür.
- Özel viroloji laboratuvarları gereklidir.
- Akut enfeksiyon dışında da nazofarenksden virus izolasyonu mümkün olduğundan hastalık tanısında değeri kısıtlıdır.
- EBV-EMN tanısında EBV-DNA bakılması önerilmemektedir.

## Tanı –Diğer testler

- EMN'li hastaların çoğunda **eritrosit sedimantasyon hızı yüksektir.**
- **Anemi** nadiren saptanır.
- Hafif **trombositopeni** çoğunlukla bulunur.
- Hemen hemen her hastada karaciğer fonksiyon testleri bozuk olup **AST ve ALT** düzeyleri genellikle normalin **2-3 katıdır.**
- Bazı olgularda hafif alkalin fosfataz yüksekliği ve hiperbilirubinemi görülür.





# Ayırıcı Tanı

- EMN' li hastaların çoğunda tanı koymak kolaydır.
- Uygun klinik belirti ve bulguların yanında, atipik lenfositoz ve heterofil antikor testinin pozitifliği tanıyı koydurur.
- Klinik belirtilerin çok tipik olmadığı ve heterofil antikor testinin negatif bulunduğu olgularda tanı koymak zor olabilir.

# Ayırıcı tanı

- **Heterofil antikor testinin negatif** olduğu durumlarda şunlar akla gelmelidir;
  1. Çocukluk yaş grubu (bu grupta, erişkinlere göre HA negatifliği daha fazladır).
  2. Heterofil antikorlarını aramak için koyun eritrositleri kullanılması (koyun eritrositleri yerine at eritrositleri kullanılırsa HA pozitifliği artar).
  3. Hastalığın erken döneminde olmak (test, 1-2 hafta sonra tekrarlanırsa pozitif bulunabilir).
- Lösemi, lenfoma, pankreas kanseri, sistemik lupus eritematozus, HIV enfeksiyonu ve kızamıkçık hastalarında nadiren **yanlış pozitif heterofil testler** bildirilmiştir.

# Ayırıcı tanı

- Streptokoksik anjin
- Adenoviruslara bağlı anjin, difteri ve vincent anjini
- Cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonu
- Lenfoproliferatif hastalıklar
- Akut toksoplazmoz
- Rubella
- Akut HIV enfeksiyonu
- Viral hepatitler

# Komplikasyonlar

- EMN'de komplikasyonlar oldukça nadir görülür.
- En sık görülen komplikasyonu **hemolitik anemidir.**
  - %25 görülür ve hafif seyirlidir.
- En ölümcül komplikasyonu **dalak rüptürüdür.**
  - 1-2/1000 görülür.
  - Olguların yarısında spontan gelişir.
  - Hastalığın genellikle 4-21. günlerinde olur.
  - Rüptür komplikasyonunu önlemek için hastaların spor yapmaması, kabız kalmaması ve dalak palpasyonunun dikkatli yapılması önerilir.

## EBV-EMN'de gelişen komplikasyonlar

<b>Hemopoetik sistem</b>	Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni
<b>Gastrointestinal sistem</b>	Hepatit (fatal hepatit çok nadir), kolesistit, pankreatit, mezenterik adenit, asit, gastrik psödolenfoma ve yaygın ülserler
<b>Dalak</b>	Rüptür, infarkt
<b>Kalp</b>	Miyokardit, perikardit, ileti bozuklukları
<b>Solunum sistemi</b>	Hava yolu obstruksiyonu (tonsiller hipertrofi, damak ödemeine bağlı), alveoler/interstisyel pnömoni (genellikle çocuklarda), plevral effüzyon
<b>Sinir sistemi</b>	Bell's paralizi, transvers miyelit, Guillain-Barre sendromu, aseptik menenjit, ensefalit, ensefalomiyelit, optik nörit, konvulziyon, psikoz
<b>Kas-iskelet sistemi</b>	Monoartrit/poliartrit, miyozit
<b>Göz</b>	Konjonktivit, keratit, üveit, retinit
<b>Böbrekler</b>	ABY, glomerulonefrit, interstisyel nefrit, unilateral/bilateral orşit

# Klinik Seyir ve Prognoz

- EMN'li hastaların çoğu, genellikle 2-3 haftada **kendiliğinden iyileşir.**
- Mortalite < %1 olup, genellikle komplikasyonlara (ensefalit, dalak rüptürü, hava yolu obstrüksiyonu) bağlıdır.
- HIV/AIDS veya transplant sonrası immün sistemi baskılanmış kişilerde ciddi klinik seyir gösterir.

# Klinik Seyir ve Prognoz

## ► Kronik Yorgunluk Sendromu

- Nadir bir durum olup 6 aydan uzun süren olgularda düşünülebilir.
- Hastalarda uzun süreli halsizlik, yorgunluk şikayetleri olur.
- Bazen depresyon gelişebilir.
- EBV dışındaki diğer mikroorganizmalara bağlı da gelişebileceği, seroepidemiolojik çalışmalarda bildirilmiştir.



# KRONİK AKTİF EBV ENFEKSİYONU

- Kronik aktif Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu,
  - B lenfositleri, T lenfositleri veya NK hücreleri içerebilen,
  - Nadir görülen ve yaşamı tehdit eden lenfoproliferatif bir hastalıktır.
- Ateş, pansitopeni, yüksek karaciğer fonksiyon testleri ve EBV viremisi ile birlikte kalıcı EMN benzeri bir sendrom ile karakterizedir.

# Tedavi

- Özgül tedavisi yoktur. Tedavinin temel dayanağı destekleyici bakımdır.
- Tedavi **semptomatik** olup istirahat ve bol sıvı önerilir.
- Analjezik-antipiretik olarak **parasetamol, ibuprofen** veya **nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar** verilebilir.
- Spesifik antiviral tedavisi yoktur, asiklovirin etkisi doğrulanamamıştır.
- Antibiyotik verilmemelidir (deri döküntüleri gelişebilir).
- Cerrahi tedavi; genellikle spontan dalak rüptürü geliştiği için önerilebilir.

# Tedavi

- **Steroid tedavisi**, yeterli kanıt olmamakla birlikte bazı özel durumlarda önerilmektedir.
- Hemolitik anemi, ağır trombositopeni, hava yolu obstruksiyonu olanlarda kısa süreli olarak dexametazon 0.25 mg/kg 6 saatte bir önerilmektedir.
- Bazı araştırmacılar; nörolojik komplikasyonlarda, miyokardit ve perikardit gibi durumlarda da önermektedirler (prednizolon 60-80 mg/gün, 1-3 hafta süreyle, azaltarak kesilmelidir).

# Korunma ve kontrol

- ▶ Akut olguların izolasyonu gerekli değildir.
- ▶ CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)' ye göre; insandan insana yayılımı hemen hemen neredeyse önlenemez.
- ▶ Günümüzde Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunu önleyecek ticari olarak temin edilebilen bir aşı bulunmamaktadır.

## Sonuç olarak,

- Enfeksiyöz mononükleoz (EMN), esas olarak ergenlerde ve genç erişkinlerde görülen EBV enfeksiyonuna bağlı akut bir hastalıktır.
- Ateş, farenjit, LAP ve eşlik eden lenfositozun saptandığı hastalarda öncelikli olarak EBV enfeksiyonu düşünülmelidir.
- Özgül tedavisi yoktur. Tedavinin temel dayanağı destekleyici bakımdır.



Teşekkürler ...