



Çocuklarda Hematürinin Nadir Bir Nedeni: Ebstein-Barr Virus

A Rare Cause of Hematuria in Children: Epstein-Barr Virus

Songül Yılmaz¹(ID), Gülsüm İclal Bayhan²(ID), Emre Yaşar Karbancıoğlu³(ID)

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Yılmaz S, Bayhan Gİ, Karbancıoğlu EY. Çocuklarda hematürinin nadir bir nedeni: ebstein-barrvirus. J Pediatr Inf 2021;15(4):240-243.

Öz

16.5 yaşındaki erkek hasta ateş, boğaz ağrısı ve kanlı idrar yapma şikayeti ile acile başvurdu. Vücut ısısı 40°C ölçülen hastanın ödemi yoktu ve kan basıncı normaldi. Fizik muayenesinde orofarenksi hiperemik, ciltte ve sklerada ikter, hepatosplenomegali ve her iki servikal zincirde 4 cm'yi bulan birden fazla lenf nodu saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde belirgin lenfomonositozu ve periferik yaymada Downey hücreleri görüldü. Karaciğer enzimleri ve bilirubin seviyeleri yüksekti, böbrek fonksiyonları normaldi. İdrar tetkikinde hematüri ve nefrotik düzeyde olmayan proteinüri mevcuttu. Kolestatik hepatit ve glomerulonefrit ön tanıları ile izlenen hastanın izleminde idrar çıkışı normal seyretti. Ultrasonografide hepatosplenomegali ve böbreklerin parankim ekojenitesi artmıştı. Epstein-Barr virüs viral kapsit antijen immunoglobulin M pozitif geldi ve polimeraz zincir reaksiyonu ile Epstein-Barr virüs, 140.000 kopya/µL bulundu. İzleminde direngen ateşi devam etmesi ve lenf nodlarında hızlı büyüme nedeni ile steroid tedavisi verildi, sonrasında ateşi tekrarlamadı. Yatışının dördüncü gününde makroskopik hematürisi düzelen hastanın üçüncü haftaki kontrolünde hematüri ve proteinürinin tamamen kaybolduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Hematüri, nefrit, Epstein-Barr virüs

Abstract

A 16.5-year-old male was admitted to the emergency department with fever, sore throat and hematuria. The patient's body temperature was measured as 40°C, there was no edema and his blood pressure was normal. Oropharynx was hyperemic, there was jaundice on the skin and sclera, hepatosplenomegaly, and multiple lymph nodes up to 4 cm in both cervical chains. Laboratory studies revealed prominent lymphomonocytosis and Downey cells in peripheral blood smear. Liver enzymes and bilirubin levels were elevated, kidney functions were normal. Urinary examination revealed hematuria and non-nephrotic proteinuria. His urinary outflow was normal in follow up. Ultrasonography showed hepatosplenomegaly and an increase in renal parenchymal echogenicities. Epstein-Barr Virus viral capsid antigen immunoglobulin M was positive, polymerase chain reaction result was positive with 140.000 copies/µL. In the follow-up, steroid treatment was given due to persistent fever and rapid growth in lymph nodes, and then the fever did not recur. Macroscopic hematuria improved on the fourth day of his hospitalization, and at the third week of control, hematuria and proteinuria disappeared completely.

Keywords: Hematuria, nephritis, Epstein-Barr virus

Giriş

Enfeksiyöz mononükleoz (EMN) ateş, boğaz ağrısı ve lenfadenopati ile karakterize bir klinik tablodur ve en sık etkeni

Epstein-Barr virüstür (EBV). Epstein-Barr virüs enfeksiyonu tüm yaş gruplarında genellikle kendini sınırlayan bir seyir gösterir, özellikle infant ve küçük çocuklarda daha sıklıkla semptomlarla seyrederek ancak yaş büyüdükçe EMN görülme sıklığı

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Songül Yılmaz

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-mail: songulyilmaz23@gmail.com

Geliş Tarihi: 29.08.2020

Kabul Tarihi: 15.03.2021

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 29.12.2021

©Telif Hakkı 2021 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

ğı artar. Epstein-Barr virüsünün etken olduğu EMN sırasında tüm sistemlerin etkilenebildiği; kardiyak, respiratuar, nörolojik, hematolojik ve renal komplikasyonların gelişebildiği bildirilmiştir (1). Böbrek tutulumu oldukça nadirdir ve şiddeti asemptomatik hematüriden akut böbrek yetmezliğine kadar değişmektedir (2-6). Burada kanlı idrar ve ateş yakınması ile başvuran ve EMN tanısı alan bir adolesan olgu sunuldu.

Olgu Sunumu

Daha önceden sağlıklı 16.5 yaşındaki erkek hasta, çocuk acil polikliniğine dört gün önce başlayan ateş, boğaz ağrısı ve iki gündür olan kanlı idrar yapma şikâyeti ile başvurdu. Öyküsünden bir hafta kadar önce kulak ağrısı nedeni ile başvurduğu bir merkezde otit tanısı ile klaritromisin tedavisi başlandığı fakat kulak ağrısında düzelme olmaması ve yeni yakınmalarının eklenmesi üzerine hastanemize başvurduğu öğrenildi. Sistem sorgusunda alt üriner sistem semptomu tariflemeyen hastanın özgeçmiş ve soy geçmişi özellik yoktu.

Hastanın vücut ısısı 40°C, kan basıncı 115/75 mmHg ölçüldü. Genel durumu orta olan hastanın fizik muayenesinde sklera ve ciltte ikteri mevcuttu. Orofarenks hiperemik, her iki ön servikalde 2x3 cm birkaç adet ve sol ön servikalde 4x5 cm bir adet düzgün sınırlı, ağrılı lenf nodları mevcuttu. Karaciğer kot altında 1 cm, dalak kot altında 2 cm ele geliyordu. Kostovertebral açı hassasiyeti yoktu. Pretibiyal ödemi olmayan hastanın diğer sistem muayenelerinde patolojik bulguya rastlanmadı. Hastanın hemogramında beyaz küre sayısı 30230/µL (4000-10000 /µL), hemoglobini: 16.3 g/dl (11-18 g/dl), platelet: 171x10³/µL (150-400x10³/µL) idi ve periferik kan yaymasında %42 monosit, %26 lenfosit, %12 Downey hücresi ve %20 polimorfonükleer lökosit görüldü. Biyokimyasal incelemelerinde alanin aminotransferaz 308 (0-50) IU/L, aspartat aminotransferaz 203 IU/L (0-50 IU/L), total bilirubin 3.369 IU/L (0.2-1.2 IU/L) mg/dL direkt bilirubin 2.296 IU/L (0-0.2 IU/L) mg/dL, gama glutamil transferaz 389 IU/L (0-55 IU/L), kreatin kinaz (CK) 378.5 (30-171) IU/L ve C-reaktif protein (CRP) 14.3 mg/L (0-5 mg/L) olarak bulundu. Böbrek fonksiyonları normaldi (üre: 22 mg/dl, kreatinin: 0.67 mg/dl). İdrarın makroskopik incemesinde çay rengine olduğu görüldü. İdrar tetkikinde dansite 1015, ph 6, protein (+), kan reaksiyonu (++++) bulundu. İdrar mikroskopisinde 222 eritrosit, 4 lökosit mevcuttu. Antistreptolizin O ve kompleman C3 düzeyleri normal geldi. Hasta bu bulgularla EMN, kolesistit, nefrit ön tanıları ile hastaneye yatırıldı ve ursodeoksikolik asit, sefotaksim, yağsız diyet, intravenöz mayi başlandı. Etiyolojiye yönelik toksoplazma, sitomegalovirüs, EBV ve majör hepatit virüsleri (Hepatit A, B, C virüsleri) açısından serolojik testleri gönderildi. Hepatobilier ultrasonografide (USG) splenomegali, hepatomegali, portal hilus yerleşimli büyüğü 20x8 mm boyutunda birkaç adet lenf nodu ve safra kesesi ödemi izlendi. Üriner USG'de her iki

böbrek parankim ekojenitesinde hafif artış dışında anlamlı patoloji saptanmadı. İdrar tetkikinde proteinüri görülmesi nedeni ile toplanan 24 saatlik idrarında 15 mg/m²/saat proteinüri saptandı. Yakın kan basıncı takibi yapılan hastanın izleminde idrar çıkışı normaldi ve kan basınçları yaş ve boyuna göre normal aralıkta seyretti. İdrar kültüründe üreme olmadı. Yatışının dördüncü gününde makroskopik hematürisinin düzeldiği görüldü.

İzleminin altıncı gününde ateşlerinin dirençli devam etmesi, servikal lenf nodu boyutlarının belirgin derecede büyümesi, tonsillerinde belirgin hipertrofi gelişmesi ve uyurken nefes almakta zorlanma şeklinde solunum yolu obstrüksiyon bulguları ortaya çıkması üzerine hastaya metil prednizolon ilk dört gün 0.7 mg/kg/gün, takip eden altı gün 0.1 mg/kg/gün olacak şekilde başlandı (10). Steroid tedavisinden hemen sonra hastanın ateşi düştü ve tekrarlamadı. Solunum yolu obstrüksiyon bulguları azaldı.

Hepatit B yüzey antijeni, anti-Hepatit A virüs immunglobulin (Ig) M, anti-Hepatit C virüs IgM ve CMV IgM negatif gelen hastanın, EBV viral kapsid antijeni (VCA) IgM pozitif olarak, anti EBV nükleer antijen (EBNA) negatif olarak sonuçlandı. Akut EBV enfeksiyonu tanısında seroloji standart test olmakla birlikte, hastamızın atipik klinik seyri sebebi ile çalışan EBV polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) sonucu 140.000 kopya/µL olarak pozitif geldi (7). Steroid tedavisi ile izlemde lenf nodlarının ve tonsillerinin küçüldüğü, karaciğer ve dalak boyutlarının normale döndüğü ve karaciğer fonksiyon testlerinin düzeldiği görüldü. Birinci haftanın sonunda tekrarlanan idrar tetkikinde mikroskopik hematürinin devam etmesine rağmen proteinürinin azaldığı (5.8 mg/m²/sa) görüldü. Üçüncü hafta kontrolünde mikroskopik hematürinin ve proteinürinin tamamen düzeldiği saptandı. Ayaktan izlemine devam edilen hastanın taburculuk sonrası 10. ayında şikâyeti yoktu ve muayenesi normaldi.

Tartışma

Enfeksiyöz mononükleoz (EMN)'nin klasik triadı ateş, lenfadenopati ve farenjitir. Enfeksiyöz mononükleozlu 98 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada ateş (%98) en sık klinik bulgu iken, bunu tonsillofarenjit (%85) ve hepatomegalinin (%77) izlediği bildirilmiştir. Toplam 13 hastada komplikasyon gelişmiş olup; birinde hemofagositik sendrom, beşinde karaciğer yetmezliği, dördünde hematolojik komplikasyon, ikisinde üst solunum yolu obstrüksiyonu ve nöbetle başvuran bir vakada da nörolojik komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir. Hiçbir vakada böbrek tutulumu görülmemiştir (8). Nazofarenkste ödem ve buna bağlı belirgin burun tıkanıklığı ile bilateral palpebral ödem EBV enfeksiyonu tanısında önemli ipuçlarıdır. Virüsün nazofarenkste replikasyonu neticesinde gelişen lenfoproliferasyon veya lenfatik obstrüksiyondan

kaynaklandığı düşünülmektedir (9). Nazofarenks ödemi neticesinde sekonder otit komplikasyonu gelişebilir. Hastamız ilk başvurduğu merkezde otit tanısı almış olmasına karşın hastanemize başvurusunda otit bulguları mevcut değildi.

Enfeksiyon ilişkili glomerulonefrit; bakteriyel, viral, parazitik enfeksiyonlar nedeni ile olabilmektedir. En sık etken streptokoklar (%27.7) ve stafilokoklar (%24.4) olmasına karşın pek çok patojenin glomerulonefrite neden olduğu bildirilmiştir. Nadir görülen etkenlerden biri de EBV'dir (10). Böbrek tutulumu mekanizması net değildir. Akut enfeksiyon sırasında virüsün direkt renal invazyonuna ikincil olabildiği gibi uzun vadede immün aracılı mekanizmalar ile glomerulonefrit gelişebildiği de öne sürülmüştür (6,11). Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarında böbrek tutulumunu değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur (10,12,13). Enfeksiyöz mononükleozlu hastaların %5-15'inde idrar sedimentinde anormallikler olduğu bildirilse de parankimal tutulum oldukça nadir görülmektedir (1). Wechsler ve arkadaşları (14), 556 EMN vakasının yalnızca 17'sinde mikroskopik hematüri ve hafif proteinüri gördüklerini, hiçbir hastanın böbrek fonksiyonlarının bozulmadığını bildirmişlerdir. Fakat literatürde EMN seyirinde akut böbrek yetmezliği gelişen vakalar da mevcuttur (6,11,13).

Epstein-Barr virus enfeksiyonu sırasında görülen akut böbrek yetmezliği (ABY) vakalarının analiz edildiği bir literatür derlemesinde 1955-2015 yılları arasında bildirilen 38 vaka değerlendirilmiş, hastaların 8'inin başvurusunda makroskopik hematüri ve eşlik eden proteinürinin olduğu saptanmıştır. Hastalara böbrek biyopsisi yapıldığında 27'sinde akut interstisyel nefrit, 7'sinde rabdomiyoliz, 3'ünde hemolitik üremik sendroma ikincil böbrek yetmezliği geliştiği belirtilmiştir (15). Bildirilen en sık tutulum şekli akut tubulointerstisyel nefrit (TİN) (12). Fakat literatürde tek olguluk vaka sunumları şeklinde EBV ile ilişkili membranoproliferatif glomerulonefrit, minimal değişiklik hastalığı, fokal segmental glomeruloskleroz ve kresentrik glomerulonefrit de bildirilmiştir (1,6,11,14).

Pek çok ilaç ve enfeksiyon, akut TİN'e neden olabilmektedir. Akut TİN, halsizlik, bulantı, ateş, yan ağrısı, döküntünün görülebildiği ve hematüri, non-nefrotik düzeyde proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk ile karakterize bir klinik durumdur. Akut faz reaktanlarında yükseklik ve periferik yaymada eozinofili görülebilir. Mikroskopik hematüri neredeyse tüm hastalarda görülmekte iken makroskopik hematüri oldukça nadirdir (13). Günümüzde kullanılan pek çok ilacın TİN'e sebep olduğu düşünüldüğünde, hastamızda ayırıcı tanıda ilaçlara bağlı renal etkilenme de düşünülmüştü. Ancak hastamızın kullandığı tek ilaç olan klaritromisin bildirilen nefrotoksik etkisinin bulunmayışı, konsantrasyon defektini düşündüren idrar bulgularının ve periferik yaymada eozinofilinin yokluğu nedeni ile ilaç ilişkili TİN'den uzaklaşıldı (16).

Hastamızda daha önceden hematüri ve proteinüri görülmemesi ve enfeksiyon sonrasında bulgunun gerilemesi nedeni ile kronik glomerulonefrit düşünülmeydi. Enfeksiyöz mononükleozis semptomları ile birlikte ağrısız glomerüler hematüri oluşu ve enfeksiyon bulgularının düzelmesi ile birlikte hematüri ve proteinürinin gerilemesi nedeni ile hastamızda her ne kadar doku tanısı olmadığından tutulumun yeri ve şiddeti belirlenememiş olsa da EBV'nin böbrek tutulumu olduğu düşünüldü. Hastamızda hem kolesistit hem de glomerulonefrit komplikasyonunun bir arada görülmesi adolesan yaş grubunda olmasına bağlandı.

Sonuç olarak bu olgu ile EBV enfeksiyonu sırasında renal etkilenmenin nadiren gelişebildiğini ve oldukça farklı bir klinik seyir gösterebileceğini vurgulamak istiyoruz. Epstein-Barr virüsün etken olduğu EMN hastalarında böbrek tutulumunun gelişebileceği, öte taraftan glomerulonefrit saptanan hastalarda etkenin EBV de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir ve tasarım - SY; Dizayn -EYK; Denetleme - GİB; Kaynaklar - SY; Veri toplanması ve/veya işlemesi - EYK; Analiz - GİB; Literatür taraması - GİB; Yazıyı yazan - SY; Eleştirel inceleme - GİB.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Op Peadiatr* 2000;12(3):263-8. [CrossRef]
2. Dettmar AK, Oh J. Infection-related focal segmental glomerulosclerosis in children. *BioMed Res Int* 2016;2016. [CrossRef]
3. Helin K, Ekroos H. A case of mononucleosis complicated by acute nephritis. *Scandinavian J Urol Nephrol* 2002;36(2):152-3. [CrossRef]
4. Lee S, Kjellstrand C. Renal disease in infectious mononucleosis. *Clin Nephrol* 1978;9(6):236-40. [CrossRef]
5. Mayer HB, Wanke CA, Williams M, Crosson AW, Federman M, Hammer SM. Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis complicated by acute renal failure: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;22(6):1009-18. [CrossRef]
6. Mikhalkova D, Khanna S, Vaidya R, Sethi S, Hogan MC. Epstein-Barr virus-associated nephrotic syndrome. *Clin Kidney J* 2012;5(1):50-2. [CrossRef]
7. Long Katz BZ. Epstein-Barr Virus (Mononucleosis and Lymphoproliferative Disorders). In: Long SS PC, Fischer M (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed.* Philadelphia: Elsevier; 2018:1088-95. [CrossRef]
8. Tsai Ming-Han, Hsu Chih-Yi, Yen Meng-Hsiu, Yan Dah-Chin, Chiu Cheng-Hsun, Huang Yhu-Chering, et al. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38(4):255. [CrossRef]

9. Bass MH. Periorbital edema as the initial sign of infectious mononucleosis. *The Journal of pediatrics*. 1954;45(2):204-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Williams E, Bhagani S, Harber M. Infectious diseases and the kidney. *Practical Nephrology: Springer* 2014;257-68. [\[CrossRef\]](#)
11. Woodroffe AJ, Row PG, Meadows R, Lawrence JR. Nephritis in infectious mononucleosis. *Q J Med* 1974;43(171):451-60. [\[CrossRef\]](#)
12. Lei PS, Lowichik A, Allen W, Mauch TJ. Acute Renal Failure: Unusual complication of Epstein-Barr Virus-Induced Infectious Mononucleosis. *Clin Infect Dis* 2000;31(6):1519-24. [\[CrossRef\]](#)
13. Ruebner RL, Fadrowski JJ. Tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Clinics* 2019;66(1):111-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Wechsler HF, Rosenblum AH, Sills CT. Infectious mononucleosis: Report of an epidemic in an army post: Part I. *Ann Int Med* 1946;25(1):113-33. [\[CrossRef\]](#)
15. Moretti M, Lava SA, Zraggen L, Simonetti GD, Kottanattu L, Bianchetti MG, et al. Acute kidney injury in symptomatic primary Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: Systematic review. *J Clin Virol* 2017;91:12-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Eddy AA. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol* 2020;35(4):547-54. [\[CrossRef\]](#)