

Rotavirus infeksiyonuna bağlı immün trombositopenik purpura olgusu

A case of rotavirus infection-associated immune thrombocytopenic purpura

Öner ÖZDEMİR, Murat SÜRÜCÜ, Ayşe BUCUK, Ali Furkan ÇETİN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Rotavirus gastroenteriti çocukluk çağında en sık görülen bakteriyel olmayan ishal nedenidir. Tüm yaş gruplarında rotavirus infeksiyonlarının tipik seyri 2-3 gün devam eden ateş ve kusma, sonrasında gelişen kansız sulu dışkılamadır. Özellikle kusma ile birlikte olduğunda rotavirus infeksiyonları ciddi ve yaşamı tehdit eden dehidratasyona neden olabilmektedir. Rotavirus infeksiyonuna bağlı ekstraintestinal tutulumlar ender olmakla birlikte bildirilmektedir. Yine immün trombositopeni birçok viral infeksiyona ikincil olarak görülebilmesine rağmen, rotavirus infeksiyonuna bağlı görülmesi oldukça enderdir. Ateş, kusma, ishal, yaygın peteşiyal döküntü yakınmalarıyla başvuran üç yaşında bir erkek hasta, rotavirus infeksiyonundan dolayı olduğunu düşündüğümüz trombositopenisi olması nedeniyle sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Rotavirus, gastroenterit, immün trombositopenik purpura

ABSTRACT

Rotavirus gastroenteritis is one of the most common abacterial causes of childhood diarrhea. Typical course of rotavirus infection in all ages of patients consists of 2-3 days of lasting fever, vomiting and then subsequent development of watery bloodless diarrhea. Rotavirus infection, especially gastroenteritis with severe vomiting, may cause critical and life-threatening dehydration. Extraintestinal involvement related to rotavirus infection is not commonly reported. Immune thrombocytopenia may happen after some of viral infections; however it has never been reported to be associated with wild-type rotavirus gastroenteritis to date. Here, we present a three-year-old patient with fever, vomiting, diarrhea and generalized purpura, which thought to be related to rotavirus infection.

Key words: Rotavirus, gastroenteritis, immune thrombocytopenic purpura

Alındığı tarih: 20.02.2012

Kabul tarihi: 01.03.2012

Yazışma adresi: Ass. Dr. Murat Sürücü,
Merdivenköy Mah. Karaman Sok. Bozbey Apt.
No: 16/4 Kadıköy İstanbul
e-mail: muratsurucu83@yahoo.com

GİRİŞ

Rotavirus, Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi (CDC) verilerine göre dünyada bebek ve çocuklarda ishalin en sık nedenidir ⁽¹⁾. Çocukların çoğu 2 ya da 3 yaşına kadar en az bir kez virüsle karşılaşmıştır. Yine CDC verilerine göre her yıl yarım milyondan fazla 5 yaş altı çocuk ölümüne neden olmaktadır ⁽¹⁾. Klinikte rotavirus bol sulu kansız ishal, kusma, ateş, karın

ağrısına neden olur. Dehidratasyon, rotavirus infeksiyonunun en sık görülen komplikasyonudur.

Rotavirus infeksiyonuna bağlı intestinal komplikasyonlar (hepatit, nekrotizan enterokolit vb.)^(2,3) sık olarak görülmekle birlikte, literatürde ekstraintestinal tutulumlar da bildirilmiştir. Pnömoni, ekzanem, rabdomiyoliz, nötropeni, dissemine damar içi koagülasyon, hemofagositik lenfositik lenfositosis, miyokardit, ensefalopati, serebellit ve konvülsiyon rotavirusa

bağlı olarak bildirilen ekstraintestinal komplikasyonlar olarak sayılabilir ^(4,5,10). Literatürde yalnızca bir olguda Rotavirusa bağlı immün (idiyopatik) trombositopenik purpura (ITP) bildirilmiştir ⁽¹²⁾.

Rotavirus infeksiyonu özellikle 5 yaş altı çocuklarda oldukça sık görülen bir infeksiyon olmasına rağmen, rotavirusa bağlı ITP çok çok enderdir. Yapılan Medline-Pubmed literatür taramasında yalnızca daha önce rotavirusa ilişkili bildirilen tek bir olguya rastlandı. Burada çok ender de olsa, rotavirus infeksiyonunun ekstraintestinal komplikasyonuna bağlı olduğunu düşündüğümüz ITP geliştiren bir hastamız sunulmaktadır.

OLGU

Üç yaşındaki erkek hasta 1 haftadır devam eden ateş, halsizlik, kusma, ishal yakınmaları ile acil polikliniğimize başvurdu. Acil serviste yapılan tetkiklerinde trombosit: 21.000 /mm³; sodyum: 133 mEq/L; potasyum: 2.8 mEq/L saptanması üzerine gastroenterit ve trombositopeni ön tanıları ile servisi-mize yatırıldı. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde annede astım bronşit hastalığı dışında belirgin özellik yoktu. Yatışındaki fizik muayenede: tartı: 11 kg (3p); boy: 95 cm (25-50p); genel durumu: orta; bilinç: açık, koopere; ateş: 38°C idi. Ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere vücutta yaygın peteşileri mevcuttu. Batın muayenesinde hassasiyet mevcut, defans ve rebound yoktu. Bağırsak sesleri artmış olarak alınıyordu. Karaciğer ve dalak palpe edilmeyordu. Lenfadenomegalisi yoktu. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulguya rastlanılmadı.

Laboratuvar incelemelerinde: yatışındaki tam kan sayımında lökosit: 6.200/mm³, hematokrit: %34, hemoglobin: 11.9 gr/dl, trombosit: 21.000/mm³, MCV:73fl, sedimantasyon: 16 mm/saat, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normal, rutin kan biyokimyasında sodyum: 133 mEq/l, potasyum: 2.8 mEq/l, klor: 109 mEq/l, gaita mikroskopisinde eritrosit ve lökosit görülmedi. Dışkı kültüründe üreme olmadı. Dışkıda kaset test ile

bakılan rotavirus antijeni pozitif olarak saptandı. Viral serolojisinde Elisa yöntemi ile bakılan hepatit markırları, anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV), Herpes simpleks virus (HSV) tip I/II immunoglobulin M (IgM), anti-sitomegalovirus (CMV) IgM, anti-Parvovirus B19 IgM, anti-Epstein Barr virus (EBV) VCA IgM; kemiluminesans yöntemi ile bakılan anti-Rubella IgM, anti-toxoplazma IgM negatifti. Direkt Coombs da negatif bulundu. C3:67.1 mg/dL (79-152) olarak hafif ve C4: 3.8 mg/dL (16-38) düşük saptandı. Total immunoglobulin E (IgE): 462 IU/l olarak yüksek; diğer immunoglobulinler (immunoglobulin G, A ve M) normaldi. Otoimmün ve romatizmal hastalıklar yönünden bakılan romatoid faktör, anti nükleer antikor (ANA) ve anti-dsDNA: negatif saptanmıştır.

Trombositopenisi nedeniyle periferik yayma yapılan hasta çocuk hematoloji birimiyle konsülte edildi. Periferik yaymada atipik hücre ve blast görülmedi. Trombositopeni infeksiyona bağlı olarak değerlendirildi ve trombositopeni yapacak nedenlere yönelik araştırma yapılması istendi. Bu arada hastanın takibinde trombosit sayısı 16.000/mm³'e düşmesi üzerine etiolojide olası viral infeksiyona bağlı olabileceği düşünülen hastaya 1 g/kg'dan 2 gün intravenöz immunoglobulin (İVİG) tedavisi verildi. Tedavi sonrası bakılan kontrol trombosit sayısı 55.000/mm³ ve daha sonraki ise 183.000/mm³'e yükseldi. Kusma, ishal yakınmaları gerileyen, döküntüleri kaybolan ve ağızdan beslenmesi iyi olan hastanın kontrol biyokimyasının ve elektrolitlerinin normal olması üzerine i.v. sıvı tedavisi kesildi. Trombositopeni etiolojisine yönelik olarak yapılan tetkikler sonucunda; rotavirus dışında bakılabilen viral ya da bakteriyel ajan saptanmayan hastamızdaki ITP, rotavirus infeksiyonuna bağlı olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

ITP çocukluk döneminde en sık 2-8 yaş arasında görülen bir hastalıktır. ITP oluşmasında immünolojik faktörler en önemli yeri tutmaktadır. Viral ajanların

da hastalığı bu yolla oluşturduğu sanılmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda ITP oluşumunda en sık karşılaşılan virüsler Epstein-Barr virüsü (EBV), varisella, kızamık, kızamıkçık, sitomegalovirus, hepatit B ve human parvovirus B19'dur ^(6,7). Hastamızda bakılan viral serolojide anti-HIV, TORCH grubu ajanlar, anti-human Parvovirus IgM, Anti-HBsAg, anti-EBV VCA IgM negatifti. Ayrıca bakılamayan diğer viral ya da bakteriyel ajanlara yönelik bir klinik bulgu da yoktu. Olgumuzda yalnızca viral etken olarak dışkıda rotavirus antijeni pozitif saptandı.

Gastroenteritli hastamızda gelişen trombositopenide ayırıcı tanıda hemolitik üremik sendrom (HÜS) düşünülmesi gereken önemli bir hastalıktır. HÜS hemolitik anemi, trombositopeni, böbrek yetmezliği triadı ile tanımlanır ⁽⁸⁾. Olgumuz anemik olmadığı gibi üre, kreatinin değerleri normal olup, böbrek yetmezliği bulguları da yoktu. Yapılan periferik yaymada HÜS açısından anlamlı olan parçalanmış eritrositler (şistosit vb.) görülmeyp eritrosit morfolojisi de normaldi.

Otoimmün ve bazı romatizmal hastalıklarda (özellikle sistemik lupus eritematozis) trombosit yüzey antijenlerine karşı gelişen immunoglobulin G (IgG) antikorları sonucunda oluşan trombosit yıkımına bağlı trombositopeni gelişir. Olgumuzda SLE ve otoimmün hastalıklar açısından bakılan ANA, romatoid faktör ve anti-dsDNA negatifti.

Kemik iliği tutulumu ile seyreden maligniteler de trombosit yapım defektine yol açarak trombositopeni ile kendini gösterebilirler. Hastamızda klinik olarak malignite düşünülmediği gibi laboratuvar bulgularında tam kan sayımı, sedimantasyon, LDH vb. değerleri normaldi. Çocuk hematoloji birimi tarafından da değerlendirilen periferik yaymada atipik hücre ve blast görülmedi. Trombositopeni daha çok viral enfeksiyona bağlı olarak değerlendirilip, tedavi edildi ve hasta şifa ile taburcu edildi.

Deneyisel hayvan modellerinde, rotavirus enfeksiyonuna bağlı viremi esnasında rotavirus antijenleri, RNA'sı veya enfeksiyöz virüsün kendisi karaciğer, kalp, akciğer ve santral sinir sistemi gibi birçok

bağırsak dışı dokuda gösterilmiştir ^(9,10). Rotavirus antijenleri ve RNA'sı, ishalleri çocukların serumlarında da saptanmıştır ⁽¹¹⁾. Bu bulgular, ekstraintestinal rotavirus replikasyonunu (tutulumunu) desteklemekte; rotavirusun bağırsak dokusu ile sınırlı kalmadığını, bağırsaktan sistemik dolaşıma oradan da dokulara yayıldığını düşündürmektedir. Olgumuzda rotavirus antijenemisi sonucunda aktive olan immün sistemin verdiği yanıt sonrasında olası bir çapraz reaksiyonla trombositopeni geliştiği düşünülmektedir. Kompleman C3 ve özellikle C4 düzeylerinin hastamızda düşük saptanması, gelişen trombositopenide kompleman yolağının rol aldığını ve immün sistemin aktive olduğunu doğrulamaktadır.

Literatür taramamızda bu zamana kadar yalnızca Sıddıqı et al. ⁽¹²⁾ tarafından yayınlanan bir olguda rotavirus aşılması sonrasında gelişen enfeksiyona bağlı olduğu düşünülen ITP sunulmuştur. Sonuç olarak, trombositopeni etiyolojisine yönelik olarak yapılan tetkikler sonucunda, hastamıza rotavirus enfeksiyonuna bağlı ITP tanısı konuldu. Hastamız ITP etiyopatogenezinde, diğer virüsler kadar bundan sonra rotavirusun da düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Parashar UD, Burton A, Lanata C, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Steele D et al. Global mortality from rotavirus disease in children in the year 2004. *J Infect Dis* 2009;200.
2. St Geme JW 3rd, Hyman D. Hepatic injury during rotavirus infections. *J Pediatr* 1988;113(3):952-95. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(88\)80044-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80044-1)
3. Tai IC, Huang YC, Lien RI, Huang CG, Tsao KC, Lin TY. Clinical manifestations of a cluster of rotavirus infection in young infants hospitalized in neonatal care units. *J Microbiol Immunol Infect* 2012;45(1):15-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2011.09.023> PMID:22154991
4. Contino MF, Lebby T, Arcinue EL. Rotaviral gastrointestinal infection causing afebrile seizures in infancy and childhood. *Am J Emerg Med* 1994;12(1):94-95. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757\(94\)90211-9](http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757(94)90211-9)
5. Kawano G, Oshige K, Syutou S, Koteda Y, Yokoyama T, Kim BG et al. Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis: a retrospective study of 39 cases including virological tests and efficacy of anticonvulsants. *Brain Dev* 2007;29(10):617-622. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2007.03.012> PMID:17544607
6. Beardsyl DS, Nathan DG. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). Nathan and

- Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th edition, USA, WB Saunders Company 1998; p.1590.
7. Murray JC, Kelley PK, Hogrefe WR, McClain KL. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: Association with human parvovirus B19 infection. Am J Pediatr Hematol/Oncol 1994;16:314-9. PMID:7978048
 8. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis 2011;6(1):60. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-60> PMID:21902819 PMCID:3198674
 9. Blutt SE, Fenaux M, Warfield KL, Greenberg HB, Conner ME. Active viremia in rotavirus-infected mice. J Virol 2006;80:6702-5. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00329-06> PMID:16775359 PMCID:1488936
 10. Dalgıç N, Haşim O, Pullu M, Sacar M, Kafadar I, Yılmaz A. Is Rotavirus diarrhea a systemic viral infection? Çocuk Enf Derg 2010;4:48-55.
 11. Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Miyake F, Suga S, Asano Y et al. Analysis of rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis. Pediatrics 2008;122:392-7. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2290> PMID:18676558
 12. Siddiqui AH, Chitlur MB. Immune thrombocytopenic purpura in a 5-month-old female with rotavirus infection. Pediatr Blood Cancer 2010;54:633. PMID:20054872