

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MONOSİTOZ SENDROMLARI

Adalet Meral Güneş

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Görükle, Bursa

Mononükleer Fagosit Sistemi

Bu sistem kemik iliğinde monoblastlar, promonositler, periferik kandaki monositler ve hem serbest hem de dokuya fiske makrofajları içerir. Vasküler endotel hücreleri, retiküler hücreler, ve dendritik hücreler mononükleer fagositer sisteme dahil edilmez iken, yapılan in vivo çalışmalar monositlerin dendritik hücrelere de dönüşebildiğini göstermiştir. Bu nedenle daha önce retikuloendotelial sistem olarak tanımlanan sistemin aslında, monosit ve makrofajlardan oluşan fonksiyonel bir sistem olduğu düşünülmektedir. Kinetik çalışmalar makrofajların monositlerin değişimi ile oluştuğunu ve monositlerin de kemik iliğindeki kök hücreden geliştiğini kanıtlamıştır.

Periferik kandaki monositler hareketli hücreler olup, damar duvarında bulunurlar ve yüzeye yapışma özelliği vardır. Bir inflamasyon veya kemo-taktik uyarıda aktif diapedez ile damar duvarından geçerler ve inflamasyon alanına gelerek olgun makrofajlara dönüşürler ve fagositik kapasiteleri, hidrolitik enzim içerikleri belirgin olarak artar. Ayrıca serbest makrofajlar, meme bezlerinde, alveolar alanlarda, plevra, periton ve sinoviyada bulunurlar. Daha az hareketli dokuya fiske makrofajlar ise değişik doku (karaciğer, dalak, timus, kemik vb) ve seröz boşluklarda bulunurlar. Mononükleer fagositlerin dağılımı Tablo I'de verilmiştir;

Kemik İliği

Monoblast

Promonosit

Monosit

Makrofaj

Periferik Kan

Monosit

Vücut Başlıkları

Pleural makrofaj

Peritoneal makrofaj

İnflamatuvar Doku

Epitelyum hücreleri

Eksuda makrofajları

Çok nukleuslu dev hücreler

Doku

Karaciğer (Kupffer hücreleri)

Akciğer (Alveolar makrofajlar)

Bağ Dokusu (Histiyositler)

Dalak (Kırmızı Pulpa makrofajları)

Lenf bezleri

Kemik (Osteoklastlar)

Snovya (Tip A hücreleri)

GIS

Genitoüriner sistem

Endokrin organlar

SSS (Mikroglia)

Deri (Histiyosit/Dendritik hücreler)

Monosit ve makrofajların fonksiyonları;

1. Mikroorganizmaların, yabancı cisimlerin ve doku artıklarının fagositozu
2. Kimyasal medyatörlerin salınımı ve inflamatuvar yanıtın oluşturulması
3. Antijen-lenfosit ilişkisinin sağlanması ile immun yanıtın geliştirilmesi; sitotoksikite, tümör hücrelerinin öldürülmesi gibi.

Monosit morfolojisi

Monositlerin çapı heterojendir. Genellikle 12-15µm çapında olmakla birlikte, daha küçük

veya daha büyük çaplarda da olabilirler. Periferik kana geçtikten sonra yarı ömürleri 1 gün kadardır. Endotelial hücrelerin varlığında monositler 2 farklı yöne doğru farklılaşırlar;

1. Endotel duvarından geçenler dendritik hücrelere
2. Subendotelde kalanlar makrofajlara dönüşürler.

Monosit-Makrofaj Yüzey Reseptörleri

Mutlak monosit sayısı yaşa bağımlı olmakla birlikte, yaşamın ilk 2 haftasında genellikle >1000/mm³ üzerindedir. Daha sonraki dönemde ise bu oran azalır ve total lökosit sayısının ancak %10 kadarını oluşturur.

Olgun monositler kemik iliğindeki progenitör hücrelerden gelişir. Ancak, kemik iliğinde depo edilmezler ve olgunlaşan monositler nötrofillerden çok daha önce periferik dolaşıma salınır. Özellikle, miyelosupresyonu izleyen dönemde nötrofillerden çok daha önce periferik kana geçerler ve hematopoietik kök hücre naklinden sonra engraftmanı izlemede faydalı bir markerdir.

Monositozis ile ilişkili durumlar; enfeksiyonlar, malign hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları ana başlıkları altında gruplandırılabilirler (Tablo II).

Tablo II : Monositoz ile ilişkili hastalıklar

ENFEKSİYONLAR
Enfektif Endokardit
Tuberküloz
Brusellozis
Tifo
Konjenital sifiliz
Kala-Azar
Viral enfeksiyonlar: EBV, CMV
MALİYN HASTALIKLAR
Miyelodisplastik Sendrom
Akut Miyeloid Lösemi
Hodgkin Hastalığı
Hodgkin dışı lenfoma
BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI
Ülseratif Kolit
Sarkoidoz
Crohn's Hastalığı
Sistemik Lupus Eritamatozis
Romatoid Artrit
Miyozit
NEDENİ BİLİNMEYENLER
Postsplenektomi
Lipidozlar (Niemann-Pick..vb)

Mononukeozlar içinde erişkin ve pediatrik hastaları en sık etkileyen hastalıklardan “Epstein-Barr Virus’a bağlı gelişen hastalıkları ayrıca incelemek istedim.

Epstein-Barr Virus’a Bağlı Gelişen Hastalıklar

Epidemiyoloji:

Epstein-Barr virus (EBV) herpes virus grubundan olup 1964 yılında Epstein ve Barr isimli iki araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. Dünya nüfusunun %95’i bu virus ile karşılaşmış olup, güney Asya ve Afrika’da endemik olarak enfeksiyon çok daha yaygındır. EBV ile karşılaşma gelişmiş olan ülkelerde 5 yaş altında daha nadir olmasına karşın, gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş ve altında daha sıktır. Türk toplumunda yaşa göre EBV ile karşılaşma prevalansına bakıldığında 5yaş altında sıklık % 60-70, >15 yaşın üstünde ise %90’dır.

Patogenezi:

EBV tükürük yolu ile yayılır ve orofaringeal B hücreleri ile yassı epitel hücrelerini enfekte eder. B hücre içine girişi için viral zarf glikoproteini gp350, B hücre yüzeyinde bulunan viral reseptör CD21’e bağlanır. B hücre içindeki virion CD 21 negatif epitel hücrelerinin içine de transfer olur ve çoğalır. Böylece EBV aynı anda hem orofarinksdeki B hücrelerini hem de yassı epitel hücrelerini enfekte etmiş olur (Şekil I). EBV enfeksiyonunun oluşması için B hücre sayısının yeterli olması gerekir. Örneğin; olgun B hücrelerin olmadığı X’e bağlı agammaglobulinemi hastalığında EBV enfeksiyonu gelişmez Epitel hücreleri ise daha çok virusun içinde çoğaldığı ve diğer kişilere enfeksiyonun bulaşmasında önemli olan hücrelerdir.

Primer EBV enfeksiyonu iki tip enfeksiyona yol açar;

A. Latent enfeksiyon

B. Litik enfeksiyon

Naif B hücresi içine EBV virusu girdikten sonra EBV nükleer antijenleri (EBNA’lar ve latent membran proteinlerinin (LMP’ler) etkisiyle B hücre proliferasyonu olur. B hücre proliferasyonu aşamasına “latent enfeksiyon tip III” adı verilir. Prolifere B hücreler lenf bezinde germinal merkeze doğru ilerledikçe; EBNA antijenlerinden sadece EBNA1 ve LMP’lerin ekspresyonu devam eder ve viral transmembran proteinleri (EBER) ekspresyonu ile enfekte B hücreleri apoptozisden korunurlar. Bu aşamaya da “latent enfeksiyon tip II” adı verilir. Daha sonra B hücreleri olgunlaşarak “olgun-hafıza B hücresi” olur ve dinlenme fazına geçerler ve hiçbir antijen içermezler. Bu döneme de “latent enfeksiyon tip 0” denir. Hafıza B hücreleri sadece bölünürken EBNA1 proteinini eksprese ederler. Bu dönem ise

“latent enfeksiyon tip I”dir. Latent dönemde olan hafıza B hücrelerinde EBV’ye ait viral promotorların büyük bir bölümü sessizleşmiştir. Böylece sitotoksik T hücrelerin enfekte hücreleri tanıyarak yok etmesinden kaçmış olur.

Latent enfeksiyonda pozitif bulunan EBV antijenlerinin özellikleri;

EBNA’lar:

EBNA-1 viral DNA’ya bağlanır ve EBV genomunun B hücre içinde sirküler DNA epizomu şeklinde bulunmasını sağlar.

EBNA-2 EBV LMP-1 ve LMP-2 ekspresyonunu artırarak B hücre proliferasyonunu artırır.

EBNA-3 hem LMP-1 hem de EBNA-2 ekspresyonunu artırır.

LMP’ler:

LMP-1: Onkogen özelliğinde olup, lenfoma oluşumunda önemli rol oynar.

LMP-2: Latent enfeksiyonun reaktif olmasına engel olur ve latent fazın devamını sağlar.

EBER: (EBV encoded RNA): Protein kodlamazlar. Ancak, onkogeneze ve apoptozisin engellenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir.

Değişik hastalıklarda EBV latent genlerinin ekspresyonu Tablo 1’de verilmiştir;

Tablo 1: Değişik Hastalıklarda EBV Latent Genlerinin Ekspresyonu							
Type	EBER	EBNA-1	EBNA-2	EBNA-3	LMP-1	LMP-2	Hastalık
1	+	+	-	-	-	-	BL
2	+	+	-	-	+	+	NPC, HD
3	+	+	+	+	+	+	IM, LPD
Other	+	+/-	-	-	-	+	Taşıyıcı

EBV latent enfekte B hücrelerince epitel hücrelerine taşınır ve ara ara replike olarak taşıyıcıların tükürük, semen, anne sütü ya da servikal sekresyonlarınca sekrete edilir.

Litik enfeksiyon tükürük bez epitelinde gelişir. Latent enfeksiyondan tekrar epitelde çoğaldığı “Litik Enfeksiyona” geçişte EBV promotor bölgesine bağlanarak viral replikasyona yol açan viral transkripsiyon aktivatörleri rol oynar. Bunlar;

- EBV ZEBRA proteinleri
- BCRF-1: IL-10 ile homolog bir yapıdadır ve T hepler 1 hücre fonksiyonunu inhibe ederek EBV immun sistemden kaçır.
- EBV-BILF1 geni tarafından kodlanan G protein reseptörleri (G proteins coupled reseptors)

Böylece virus hem enfekte B hücreleri hem de epitel hücresi içinde çoğalarak tükürüğe salgılanır ve sağlıklı bireylerin enfekte olmasına yol açar. İmmun sistemi sağlıklı bireylerde litik enfeksiyonun kontrolü sitotoksik CD8+ T hücreleri ile sağlanır.

EBV Enfeksiyonuna Karşı İmmun Yanıt:

EBV enfeksiyonu ile hem humoral hem de hücrel immun sistem uyarılır. Ancak, enfeksiyonun kontrolünde hücrel immun yanıt daha önemlidir. Primer enfeksiyon sırasında EBV ile enfekte B hücrelerin proliferasyonu, sitotoksik CD4+, CD8+ T ve NK hücreleri tarafından kontrol edilir. Primer enfeksiyondan sonra latent ve litik enfeksiyonun kontrolü de sitotoksik CD8+ T hücreleri tarafından yapılır. Sitotoksik T hücre yanıtı, direkt olarak EBV’nin LMP ve EBNA-3 proteinlerine karşıdır. Ancak, EBV çok zeki bir virus olup, immun sistemin tanınmasından değişik mekanizmalar ile kaçabilir:

- EBV apoptozisi inhibe eden başlıca 2 proteini kodlar; BHFR1 ve LMP-1. Her ikisi de bcl-2 proteini ile homolog yapıda olup, bir çok hücrel proteinin ekspresyonunu artırarak enfekte B hücre proliferasyonunu artırır.
- Immun sistemden kaçışı sağlayan sitokin ve sitokin reseptörlerini kodlar; BCRF1 ve BARF1. Her ikisi de interferon alfa ve gama’nın etkinliğini bloke ederek EBV ile enfekte olan hücrelerin kontrolsüz artışına yol açar.

Klinik:

EBV, sağlıklı erişkinlerin %90’ında periferik kan B lenfosit ve tükürük bezinde latent olarak bulunur. Patogeneze göre, B ve T/NK hücreler üzerinden yaptığı hastalıkları başlıca 2 guruba ayırabiliriz;

- B hücre enfeksiyonu:
Enfeksiyöz Mononukleoz (EM)
- T hücre/NK enfeksiyonu:
 - EBV-Hemafagositik Lenfositik lenfosit
 - Kronik aktif EBV enfeksiyonu (KA-EBV)
 - EBV+ Lenfoma:
 - Hodgkin lenfoma
 - Burkitt’s Lenfoma
 - Nasofaringeal karsinoma

Enfeksiyöz Mononukleozis (EM):

Gelmiş ülkelerde Daha çok adolesanlarda görüldüğü belirtilse de gelişmekte olan ülkelerde 10 yaşın altında daha sıktır. Ateş, lenfadenomegali,

faranjit olguların hemen hepsinde görülür. Splenomegali %50 olguda vardır. Hepatomegali, palatal peteşi, deri döküntüsü ise %10-20 olguda saptanır. Daha nadir komplikasyonlar; hemolitik anemi, trombositopeni, aplastik anemi, miyokardit, hepatit, genital ülser, nörolojik (Guillan-Barré sendromu, ansefalit, menejit vb.) hastalıklardır.

Pek çok olguda, lökositöz ve periferik yaymada lenfosit ve mononükleer hücrelerde artış ve atipik lenfositler görülür. B hücrelerde proliferasyon artışına bağlı olarak poliklonal antikör titresi artar; heterofil antikör düzeyi, soğuk aglutininler, romatoid faktör, antinükleer antikör düzeyleri artmıştır.

EBV'ye Bağlı Gelişen Hemafagositik Sendrom (EBV-HLH):

Burada enfeksiyonun T/NK hücrelerince kontrol edilemeyeşine bağlı olarak gelişen hiperinflamasyon söz konusudur. Immün yetmezlikli çocuklarda bildirilmekle birlikte daha önce tamamen sağlıklı olan çocuklarda da görülür. Daha çok Güney Asya ülkeleri ve Japonya'dan bildirilmektedir. Ancak, EM, kronik aktif EBV, familial HLH, X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık, periferik T-hücre lenfoma ve NK hücre lösemisi gibi hastalıklar sırasında da görülebilir. EBV-HLH sistemik bir hastalıktır. Tanı için Histiyosit gurubunun HLH için tanımlanmış olduğu 8 kriterden en az 5'inin olması gerekir; ateş splenomegali, hemafagositoz, düşük NK hücre aktivitesi, hiperferritinemi, sIL2 resptörlerinde artış, bisitopeni, hipertrigliseridemi. Ayrıca, tüm olgularda EBV enfeksiyonunun serolojik veya viral DNA-mRNA saptanması ile tanımlanması gerekir. Bu hastalıkta, EBV ile enfekte T ve NK hücrelerinde proliferasyon ile makrofajlar aktive olmakta ve hipersitokinemiye yol açarak doku hasarı gelişmektedir.

Kronik Aktif EBV (KAEBV):

Batı ülkelerinde nadir görülmektedir ve Japonya ve Güney Asya ülkelerinde siktir. Tanıda başlıca 3 bulgu vardır;

- EM semptomlarının 6 ay boyunca devam etmesi veya ara ara yinelemesi
- EBV antikör düzeyinde (Anti-VCA ve Anti-EA) anormal derecede artış ve/veya EBV genomunun periferik kan ya da etkilenen dokudan izole edilmesi
- Başka bir hastalıkla açıklanamayan kronik hastalık hali; pnömoni, aplastik anemi, üveit, hepatit gibi.

Aslında EBV-HLH ve KAEBV birbirine çok benzer klinik bulgular vermektedir. Ancak, EBV-HLH'de sitotoksik CD8+ T hücreleri egemen iken, KAEBV'de CD4+ hücreler daha aktiftir.

X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalık:

Erkek çocuklarda görülen bu hastalık fatal seyirli olup, etkilenen erkek çocuk EBV enfeksiyonunu sınırlandıramaz. Tanımlanan olguların %57'sinde EM, %30'unda edinsel hipogammaglobulinemi, %24'ünde maliyn lenfoma gelişmiştir. Olgularda X kromozomu üzerindeki SAP geninde mutasyon vardır. Normalde bu gen T hücre yüzeyinde bulunan bir proteini kodlar. Bu sayede T ve B hücreleri (SLAM) ile NK hücreleri (2B4) üzerinde bulunan 2 protein SAP proteini ile iletişime girer. Mutant halde ise T ve B hücreleri arasında normal iletişim sağlanamaz ve EBV ile enfekte B hücrelerinde artmış bir proliferasyon görülür.

EBV İle İlişkili Kanserler:

a. Nazofaringeal karsinoma:

Sıklıkla Güney Asya, kuzey Afrika ve Alaska'da görülür. Avrupa ülkelerinde ve ABD'de sporadiktir. EBV genomu tümör içindek i epitel hücrelerinden izole edilmiştir. EBV genomu nazofarinksdeki epitelden erken dönemde, karsinoma in situ safhasında, izole edilmiştir. Bu hastalarda serumda EBV-spesifik Ig A düzeyi artmıştır. Endemik olan ülkelerde tarama yöntemi olarak önerilmektedir. Ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirmesinde de kullanılmaktadır. Tedavi sonrası yüksek antikör titresi kötü prognoz ile ilişkilidir.

b. Lenfoma:

-Burkitt's Lenfoma

Afrika'da endemik olarak bulunur ve hastaların %90'ında EBV ili ilintilidir. Özellikle Plazmodium Falsiparum'un yaygın olduğu yerlerde siktir. Malaria enfeksiyonunun T-hücre kontrolünü azalttığı, böylece EBV ile enfekte B hücrelerde kontrolsüz bir artış olduğu düşünülmektedir. Tümör Afrika'da genellikle çene kemiğinde yerleşmiş olup, Avrupa ve ABD'de abdominal yerleşimlidir. Burkitt's lenfomada kromozom 8 üzerinde bulunan c-myc geni kromozom 14, 22 veya 2'ye transloke olmakta ve c-myc geninde anormal regülasyon oluşmaktadır. EBV ile enfekte B hücresinde c-myc ekspresyonu hücrelerde tumoral gelişimi sağlamaktadır. Tümör dokusunda EBV genomu saptanmıştır. Bu da tümörün EBV ile enfekte tek bir hücreden klonal geliştiğini gösteren bir bulgudur.

-Hodgkin's Lenfoma

ABD'de Hodgkin's hastalığı olan olguların %40-60'ında tümör dokusunda EBV genomu izole edilmiştir. EBV genomu miks sellüler ve lenfositlerden fakir tipte sıklıkla bulunmuştur.

Türk çocuklarında lenfoma ve EBV arasındaki Ayhan Çavdar ve arkadaşları tarafından ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Bu çalışmalarda Burkitt's lenfomalı çocukların serumlarında EBV-VCA, EA, ve EBNA titrelerinin sağlıklı çocuklardan çok daha yüksek olduğu saptanmış ve tümör dokusundan da EBV tip I DNA tanımlanmıştır. Ayrıca Hodgkin lenfomalı çocuklarda da EBV'ye bağlı antikör titrelerinin sağlıklı kontrollere göre çok yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca tümör dokusunda EBV-LMP-1 saptanarak Hodgkin'li olgular ile EBV ilişkisi kanıtlanmıştır.

-EBV'ye bağlı lenfoproliferatif hastalık

Konjenital ya da edinisel immün yetmezlikler ile birlikte görülür. Örneğin; kombine immün yetmezlik, organ yada hematopoietik kök hücre transplantı (HLKT) olanlar ve AIDS'li olgular. Ayrıca azaltılmış T hücre ve HLA- uyumsuz kök hücre nakilleri sonrasında, CMV enfeksiyonu geçiren transplant olgularında, trnasplant sonrasında primer EBV geçiren olgulara lenfoproliferatif hastalık açısından risk artmıştır. Görüldüğü üzere, bu olgulara T hücre yetmezliği söz konusu olup, EBV ile enfekte B hücre proliferasyonu kontrol edilememektedir. Klinik olarak, EM benzer bir klinik vardır ya da daha yaygın bir hastalık olup tüm organlarda (karaciğer, akciğer, santral sinir sistemi vb.) lenfoproliferasyon yapabilir. Etkilenen dokularda plazma hücrelerinde artış, B hücrelerde hiperplazi, B-hücre lenfoma ya da immunoblastik lenfoma gelişir. Ancak, Burkitt's lenfomada görülen tipik kromozomal translokasyon yoktur. Bu lezyonlar, monoklonal, poliklonal ya da oligoklonal olabilir. Poliklonal lezyonlarda prognoz daha iyidir. EBV lenfoproliferatif hastalıkta dokuda EBV DNA, RNA saptanması gerekir.

-Diğer kanserler:

EBV genomu daha bir çok tümöral hastalıkta doku düzeyinde saptanmıştır. Bunlar, nazal T hücre/NK hücre lenfoması, periferik T hücre lenfoması, santral sinir sistemi lenfoması, lenfomatooid granulomatozis gibi tümörlerdir.

EBV ve HIV Enfeksiyonu

Sağlıklı bireylere göre AIDS'li olgularda periferik kanda çok daha fazla sayıda EBV ile enfekte B hücresi vardır. Bu olgularda T- hücreleri EBV ile enfekte olan B hücrelerini inhibe etmede yetersizdir. HIV'li olguların sekresyonlarında EBV miktarı artmıştır ve serumda EBV antikörleri yüksektir. Bu olgularda EBV-spesifik T hücre sayısında azalma olduğu ve EBV viral yükünün arttığı durumlarda EBV' ye bağlı lenfoma gelişme riski artar. Bu durum, genellikle AIDS'li olgularda görülen fırsatçı enfeksiyonlar sonrasında gelişir.

Sonuç

EBV, toplumda erişkin yaşa dek karşılaşma oranı %90 olan, dünyada en yaygın görülen virusdur. Çoğu kişi hastalığı asemptomatik olarak geçirir ve virüs konakçıda ömür boyu kalır. EBV tükürük yolu ile bulaşır. Yaşam siklusu sırasında; Waldeyer halkasında bulunan naif B hücrelerini enfekte eder ve bu hücreler lenfoid dokuda germinal merkeze giderek farklılaşır ve latent EBV ile enfekte memory B hücreleri haline dönüşür. Burada virus latent olarak bulunur. Daha sonraki bir dönemde, enfekte hücreler litik faza girerek viral replikasyon ile aktif virus salgılanır ve yeni naif B hücreleri ve tükürük yolu ile de diğer kişiler enfekte olur. EBV ile enfeksiyonun sınırlandırılmasında sitotoksik CXD4+, CD8+T ve NK hücreleri etkenidir. Bu hücrelerin sayı ve fonksiyonlarının azaldığı durumlarda EBV'ye bağlı HLH, KAEBV, lenfoproliferatif hastalık, lenfoma gibi hastalıklar oluşur.