

CMV hepatitis related portal vein thrombosis "case report"

CMV hepatiti ilişkili portal ven trombozu "olgu sunumu"

Merve Kılıç Tekin¹, Enes Erbağcı^{1*}

ABSTRACT

Cytomegalovirus infection is an uncommon etiology of portal vein thrombosis, particularly highlighted by recent cases in immunocompetent individuals. A 31-year-old male who, during routine employment screening, was found to have elevated alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels, despite being asymptomatic. Doppler ultrasound revealed echogenic thrombus partially occluding the right portal vein. Laboratory tests indicated positive anti-CMV IgM and IgG, with low avidity for anti-CMV IgG, and a CMV PCR level of 137 copies/mL, suggesting portal vein thrombosis due to acute Cytomegalovirus hepatitis. The patient was treated with anticoagulation, resulting in normalization of transaminase levels, while antiviral therapy was unnecessary. Follow-up Doppler imaging confirmed thrombus resolution. When investigating portal vein thrombosis, Cytomegalovirus infection should be considered, even in asymptomatic patients. In cases of Cytomegalovirus hepatitis, it is advisable to evaluate for portal vein thrombosis, including in asymptomatic individuals.

Keywords: Cytomegalovirus, portal vein thrombosis, transaminase, virology

Öz

Sitomegalovirüs enfeksiyonu nadiren portal ven trombozuna yol açabilir. Vakamızda sunduğumuz gibi, son yıllarda bağışıklığı yeterli bireylerde Sitomegalovirüs ilişkili tromboz vakaları dikkat çekmektedir. 31 yaşında erkek hastanın iş başvurusu öncesi rutin taramalarında alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde yükseklik tespit edildi. Aktif yakınması yoktu. Portal venöz doppler incelemesinde sağ portal ven içerisinde lümeni subtotal oklüde eden ekojen trombüs materyalleri tespit edildi. Anti-CMV IgM ve IgG pozitif, trombozu açıklayacak diğer tetkikler normaldi. Anti-CMV IgG düşük avidite, CMV PCR 137 kopya/mL idi ve akut Sitomegalovirüs hepatitine sekonder portal ven trombozu olarak değerlendirildi. Antiviral tedavi uygulanmaksızın, antikoagülan tedavi ile transaminazlar normal düzeye geriledi. Kontrol portal venöz doppler incelemesinde trombüsün çözüldüğü tespit edildi. Portal ven trombozu nedeni araştırılırken hasta asemptomatik olsa da Sitomegalovirüs enfeksiyonu akla gelmelidir. Sitomegalovirüs hepatiti varlığında asemptomatik vakalarda portal ven trombozu yönünden inceleme gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Portal ven trombozu, Sitomegalovirüs, transaminaz, viroloji

1.Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ağrı

Gönderilme Tarihi: 11/09/2024

Kabul Tarihi: 22/10/2024

Yayınlanma Tarihi: 30/10/2024

*Sorumlu Yazar

Enes ERBAĞCI

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ağrı

E-mail: enes_erbagci@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9853-5772

Cite this article: Kılıç Tekin M, Erbağcı E. CMV hepatitis related portal vein thrombosis "case report". Ağrı Med J. 2024; 2(3): 123-125.

Giriş

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu yaygın görülen, immünkompetan kişilerde genellikle asemptomatik seyreden ve tedavi gerektirmeyen bir enfeksiyondur. Ciddi tutulum olan vakalarda gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, göz ve deri tutulumu görülebilir. Nadiren arteriyel ve venöz sistemi etkileyerek derin ven trombozu, portal ven trombozu ve pulmoner emboli ile sonuçlanabilir (1). CMV ilişkili trombotik olaylar literatürde sıklıkla bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülmekle birlikte son yıllarda immünkompetan bireylerde de görülebildiğine dair vaka sunumları dikkati çekmektedir (1,2). Sunduğumuz vaka immünkompetan bir bireyde asemptomatik seyirli CMV hepatiti ve eşlik eden portal ven trombozu olgusudur.

Olgu Sunumu

31 yaşında, ek hastalığı olmayan erkek hastada, iş başvurusu öncesi istenilen rutin kan tetkiklerinde transaminaz yüksekliği tespit edildi. Hastanın geçmişinde ilaç kullanımı, keyif verici madde kullanımı, mantar tüketimi, alkol ve sigara kullanımı yoktu. Aktif şikayeti olmayan hastanın genel durumu iyi, vital bulguları normaldi. Fizik muayenede ense sertliği tespit edilmedi, her iki akciğer sesleri doğal, ral, ronküs ve ek ses duyulmadı, kalp oskültasyonunda üfürüm duyulmadı. Periferik lenfadenopati yoktu. Batın muayenesinde hassasiyet yoktu. Defans veya rebound tespit edilmedi. Derin inspiryumda sağ midklavikuler hasta karaciğer kısmen ele gelmekteydi.

Hastanın başvurusunda bakılan alanin aminotransferaz (ALT) 120 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) 77 U/L idi. Hemogramda lökosit 4570/ μ L, nötrofil 1490/ μ L, lenfosit 2680/ μ L, monosit 280/ μ L olup lenfomonositoz eşlik etmiyordu. Etiyolojiyi aydınlatmak amacıyla çekilen abdomen ultrasonografide hepatomegali (160 cm) ve karaciğer parankimi eko paterni grade 2 artmış olarak tespit edildi. Portal venöz doppler incelemesinde sağ portal ven içerisinde, sağ posterior portal dal içerisinde periferden akım geçisine izin veren lümeni subtotal oklüde eden ekojen trombüs materyalleri tespit edildi.

Portal ven trombozunun etiyojisini aydınlatmak amacıyla serolojik, romatolojik ve hematolojik tetkikler istendi (Tablo 1). Serolojik tetkikler arasında CMV IgM (20.12 AI) ve CMV IgG (121.6 AI) pozitif tespit edildi. CMV IgG aviditesi (17) düşük olarak tespit edildi. Tek serum örneğinden gönderilen CMV PCR 137 kopya/mL olarak sonuçlandı. Hiperkoagülabilite açısından değerlendirilen testlerde mevcut durumu açıklayacak anlamlı sonuç tespit edilmedi. Benzer şekilde romatolojik açıdan istenen tetkiklerle de mevcut durum açıklanamadı. Diğer hepatit etkenlerinin de serolojik olarak ekarte edilmesi üzerine CMV hepatitine bağlı portal ven trombozu tanısı konuldu.

Hasta mevcut hastalığı ile ilgili bilgilendirildi. İmmünkompetan olması ve ciddi organ tutulumu olmaması nedeniyle antiviral tedavi verilmedi. 70 kg olan hastaya portal ven trombozu nedeniyle tedavi dozunda 2x0,8 ml enoksaparin subkutan tedavisi verildi.

Hematoloji tarafından antikoagülan tedavisi yönetilen hastanın tedaviye uyumu tamdı. Antiviral tedavi almayan hastanın tanı aldıktan sonraki 1. ayında transaminaz değerleri normal değerlerine (ALT 17 U/L, AST 18 U/L) geriledi. Antikoagülan tedavisinin 3. ayında bakılan portal venöz dopplerde bahsi geçen trombüsün çözüldüğü tespit edildi. Bu süreçte advers olay yaşamayan hastanın antikoagülan tedavisi tamamlanarak tedavisi sonlandırıldı.

Tartışma

Sunmuş olduğumuz vakada son yıllarda dikkati çeken CMV enfeksiyonu ile venöz tromboz arasındaki ilişkiyi vurgulamak ve

bu konuda bilimsel literatüre katkı sağlamak istedik.

Tablo 1: Portal ven trombozu ilişkili laboratuvar tetkikleri sonuçları

Tetkik	Sonuç	Normal Değer
Serolojik Tetkikler		
HbsAg	0.23 (Negatif)	0.0-1.0 S/CO
Anti Hbc IgG	0.19 (Negatif)	0.0-1.02 S/CO
Anti HCV	0.07 (Negatif)	0.0-1.0 S/CO
Anti HIV	0.11 (Negatif)	0.0-1.0 S/CO
Anti HAV IgM	0.09 (Negatif)	0.0-0.1 S/CO
Anti HAV IgG	0.34 (Pozitif)	0.0-0.1 S/CO
Anti CMV IgM	20.12 (Pozitif)	0.0-1.0 AI
Anti CMV IgG	121.6 (Pozitif)	0.0-1.0 AI
CMV IgG Avidite	17 (Düşük avidite)	50-60 H
EBV VCA IgM	0.02 (Negatif)	0-10 arb U/mL
EBV VCA IgG	0.08 (Negatif)	0-5 arb U/mL
EBV EBNA IgG	0.1 (Negatif)	5-10 arb U/mL
Anti Toxoplasma IgM	0.08 (Negatif)	0.0-0.6 AI
Anti Toxoplasma IgG	0.1 (Negatif)	0.0-3.0 AI
Anti Rubella IgM	0.35 (Negatif)	0.0-1.0 AI
Anti Rubella IgG	117.1 (Pozitif)	0.0-1.0 AI
HSV-1 IgM	Negatif	
HSV-1 IgG	Negatif	
HSV-2 IgM	Negatif	
HSV-2 IgG	Negatif	
Brucella Rose Bengal	Negatif	
VDRL	Negatif	
CMV PCR	137 kopya/ml	
Hiperkoagülabilite tetkikleri		
PAI 4G/5G	Negatif	
MTHFR c.677C>T	Negatif	
MTHFR c.1298A>C	Negatif	
FXIII p.V34L	Negatif	
Protrombin g.20210G>A	Negatif	
FV Leiden c.1691G>A	Negatif	
Romatolojik tetkikler		
ANA	Negatif	
ASMA	Negatif	
Sedimantasyon	17 (Pozitif)	0.0-15 mm/saat

S/CO: sinyal/cut off, AI: Antikor indeks, H: Yüksek, U/mL: Unite/mililitre

CMV, Herpesvirüs ailesinde yer alan ve latent olarak konakçıda yaşayabilen bir virüsdür. CMV enfeksiyonu bağışıklığı baskılanmış bireylerde fazlasıyla tanımlanmış ve biliniyor olmasına rağmen, sağlıklı yetişkinlerde çoğunlukla asemptomatik geçirilmesi nedeniyle daha az ilgi çekmiştir (3). Semptomatik seyrinde ise sıklıkla enfeksiyöz mononükleoz benzeri sendrom ve döküntüye sebep olmaktadır (4). Daha ciddi seyrettiği ve organ tutulumlarının olduğu klinik tablolar sıklıkla bağışıklığı baskılanmış

bireylerde görülmekte olup immünkompetan bireylerde nadiren görülmektedir (5). Ancak son yıllarda immünkompetan hastalarda ciddi organ tutulumunun olduğu CMV enfeksiyonu bildirimleri artmıştır. Şiddetli CMV enfeksiyonu olan 290 immünkompetan bireyin incelendiği bir çalışmada organ tutulumları sıklık sırasına göre; Gastrointestinal (kolit), merkezi sinir sistemi (menenjit, ensefalit, transvers miyelit), hematolojik (hemolitik anemi, trombositopeni), göz (üveit ve retinit), karaciğer (hepatit), akciğer (pnömonit) ve arteriovenöz sistemde tromboz olarak tespit edilmiştir (6).

CMV enfeksiyonu da dahil viral hepatitler özellikle portal ven trombozu olmak üzere venöz tromboembolizme neden olabilmektedir (7). CMV enfeksiyonu son zamanlarda tromboz etiolojisinde daha yaygın bir sebep olarak gündeme gelmektedir (8). Dan justo ve ark.'larının yapmış olduğu meta analizde akut CMV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tromboz insidansı %6,4; tromboz nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda akut CMV enfeksiyonu insidansı %1,9-9,1 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen vakaların çoğunluğu n=64 (%65,9) immünkompetan kişiler olup, en sık tromboz bölgeleri derin ven trombozu, pulmoner emboli, splanknik ven ve dalak enfarktüsü olarak tespit edilmiştir. İmmünkompetanların %38'i, bağışıklık yetersizliği olanların ise %3'ü splanknik ven trombozu ile başvurmuş olup, tromboz için diğer predispozan faktör ise kalıtsal bozukluk olarak tespit edilmiştir (9).

CMV'nin koagülasyon sistemine direk müdahale ettiği düşünülmektedir. CMV ile enfekte endotel hücrelerinde membran değişiklikleri ve adezyon moleküllerindeki artış sonucu trombosit ve lökosit adezyonu artar. Sonuç olarak gelişen lokal inflamasyon yanıtı ve kana salınan doku faktörü trombin oluşumunu indükler. Ayrıca bu süreçte von Willebrand faktör ve faktör 8 seviyelerinde artış gözlenir. CMV zarf yapısının da prokoagülan özelliği olup bahsi geçen tüm mekanizmalarla tromboza yatkınlık gelişmiştir (10). Sunduğumuz vakada von Willebrand faktör ya da faktör 8 düzeylerine bakılamamıştır.

Portal ven trombozu olan hastalar incelendiğinde en sık semptomlar ateş ve karın ağrısı olarak tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde birçok olgu sunumunda semptomatik vakalar sunulmuştur (1,2). Sunduğumuz vaka hastamızın asemptomatik olması açısından farklılık içermektedir.

CMV tanısı için idrar, tükürük, boğaz sürüntüsü veya doku örneklerinden bakılan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), viral kültür ya da serolojik tetkikler kullanılır. Serolojik tanı için pozitif IgM ya da 2 hafta arayla 4 kat titre artışı olan bir IgG testi gerekir. IgM ve IgG aynı anda pozitif ise avidite testi yapılarak düşük aviditeyi akut enfeksiyon kabul etmek gerekir (11). Vakamızda düşük avidite ve CMV PCR pozitifliği tanıda yardımcı olmuştur.

Trombozu tanımak için doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ya da ventilasyon perfüzyon sintigrafisi gerekir. Tanısal süreçte sigara öyküsü, geçirilmiş ameliyat öyküsü, oral kontraseptif kullanımı, gebelik durumu, genetik trombofili paneli, romatolojik faktörlerin değerlendirilmesi gerekir (12). Vakamızda doppler USG ile trombüsün tespiti, trombofili paneli ve romatolojik faktörlerin ekartasyonu tanıda yardımcı olmuştur.

Literatürde sıklıkla trombozun eşlik ettiği bu hastalara antikoagülasyon uygulandığı dikkat çekmektedir. CMV primer enfeksiyonunun kendisi geçici ve geri döndürülebilir bir risk faktörü olması nedeniyle hastalara üç ay boyunca antikoagülasyon uygun görülmüştür (13).

İmmün sistemi sağlam hastalarda CMV enfeksiyonu genellikle hafiftir ve antiviral tedavi gerektirmez (6). Antiviral tedavi venöz tromboemboli tanılı her CMV primer enfeksiyonunda endike değildir. Şiddetli venöz tromboembolide, antikoagülasyona rağmen trombozun devam ettiği olgularda, ciddi organ

tutulunda veya yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda antiviral tedavi düşünülebilir. Antiviral tedavi için gansiklovir ya da valgansiklovir önerilmektedir (12). Sunduğumuz vaka immünkompetan olup şiddetli tromboz kliniği olmadığı için antiviral tedavi verilmemiştir. Antikoagülan ilaçlar ile tedavi edilmiştir.

Sonuç

Sunduğumuz vaka CMV enfeksiyonunun immünkompetan bireylerde asemptomatik seyredebileceği ve diğer trombofilik faktörlerin yokluğunda bile tromboza neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle CMV hepatiti tanılı hasta asemptomatik olsa dahi portal sistem trombozu açısından görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Yine aynı şekilde venöz tromboemboli vakalarında etiolojide CMV enfeksiyonu akla gelmelidir. Bu sayede tromboz gibi önemli bir komplikasyon tanınabilir ve erken tedaviye erişim sağlanabilir. Bu da mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etki gösterebilir. Asemptomatik CMV hepatitinde bile gözlenebilen bu ciddi komplikasyonu tanıma ve tedavi etmek adına ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilgilendirilmiş Onam

Olgu sunumlarında etik kurul başvurusu gerekmemekte olup hastanın bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Puccia F, Lombardo V, Giannitrapani L, Licata A, Mazzola G, Soresi M. Case report: acute portal vein thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *J Ultrasound*. 2017;20(2):161-5.
2. Burkey C, Teng C, Hussein KI, Sabetta J. Cytomegalovirus (CMV)-associated portal vein thrombosis in a healthy, immunocompetent man. *BMJ Case Rep*. 2020;13(12):e238645.
3. Studahl M, Bergström T, Ekland-Sjöberg K, Ricksten A. Detection of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid in immunocompetent patients as a sign of active infection. *J Med Virol*. 1995;46(3):274-80.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About Cytomegalovirus. Erişim tarihi: 23 Eylül 2024. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/cmV/clinical/overview.html>
5. Gugliesi F, Coscia A, Griffante G, Galitska G, Pasquero S, Albano C, vd. Where do we Stand after Decades of Studying Human Cytomegalovirus? *Microorganisms*. 08 Mayıs 2020;8(5):685.
6. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*. 2008;47:547.
7. Galli L, Gerdes VEA, Guasti L, Squizzato A. Thrombosis Associated with Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(4):234-9.
8. Tichelaar VYIG, Sprenger HG, Mäkelburg ABU, Niesters BGM, Kluijn-Nelemans HC, Lijfering WM. Active cytomegalovirus infection in patients with acute venous thrombosis: a case-control study. *Am J Hematol*. 2011;86(6):510-2.
9. Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2011;22(2):195-9.
10. Squizzato A, Gerdes VEA, Büller HR. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):403-10.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory Testing for CMV and Congenital CMV. Erişim tarihi: 23 Eylül 2024. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/cytomegalovirus/php/laboratories/index.html>
12. Deconinck L, Flateau C, Pichenot M, Morell-Dubois S, Maillard H, Hatron PY, et al. Antiviral therapy of primary cytomegalovirus infection with vascular thrombosis in immunocompetent adults. *Med Mal Infect*. 2016;46(2):87-92.
13. Pichenot M, Morell-Dubois S, Flateau C, Deconinck L, Hatron PY, Lambert M. Acute cytomegalovirus infection as a transient risk factor for thrombosis: report of three cases and focus on specific coagulation pathways. *Thromb Res*. 2013;132(1):145-7.