İnsan Parvovirus B19 Enfeksiyonu Sonrası Gelişen Akut Miyelomonositik Lösemi Olgusu: Parvovirus B19-Lösemi İlişkisinde Yeni Gelişmelerin Değerlendirilmesi

A Case with Acute Myelomonocytic Leukemia Developing after Human Parvovirus-B19 Infection: Evaluation of Recent Developments on the Relation between Parvovirus -B19 and Leukemia

Öner Özdemir¹, Ali Furkan Çetin², Çetin Timur³, Behzat Özkan⁴

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Alerji-İmmünoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Endokrinoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

İnsan parvovirus B19 (HPV-B19) enfeksiyonu geçiren kişilerin çoğu asemptomatik kalmalarına rağmen; bazı klinik durumlar bu virüsle ilişkilendirilmiştir. HPV-B19 enfeksiyonu sağlıklı çocuklarda eritema enfeksiyozuma, kronik hemolitik anemili hastalarda aplastik krize ve immünyetmezliği olanlarda kronik saf eritrositer aplaziye yol açabilir. HPV-B19 enfeksiyonunun sıklığı ve klinik önemi değişik malignitelerde ve sitopenik durumlarda araştırılmaya devam edilmektedir. Bu yazıda, ağır demir eksikliği nedeniyle bize başvurmış ve sonrasında lösemi teşhisi konulan 5 aylık bir kız çocuğunu sunmaktayız. Hastanın gelişteki fizik muayenesinde solukluk ve hepatosplenomegalisi vardı. Laboratuvar değerlendirmesinde; hemoglobin: 5,5 g/dL (MCV: 73 fL), lökosit: 12,200/mm³; trombosit: 266,800/mm³ ve retikülosit: %0,9 idi. Serum demiri azalmış, demir bağlama kapasitesi artmış ve ferritin düşüktü. Periferik yayma hipokromi ve mikrositozla beraber monositöz varlığını gösterdi. Rutin biokimya ve elektrolit değerleri normaldi. Hastanın persistan anemi ve hepatosplenomegalisi incelenirken; serum anti-HPV-B19 IgM pozitif saptandı, sonrasında negatifleşti ve spesifik immüno globulin G titresi arttı. Yatışının 27. gününde, transfüzyona rağmen hemoglobin ve trombosit değerleri düşük olarak devam etmesine rağmen, lökosit sayısı 160,000/mm³'e kadar arttı. Sonrasında yapılan kemik iliği aspirasyonu akut Miyelomonositik lösemi bulgularını ortaya koydu. Bu hastadan dolayı, lösemilerde HPV-B19 enfeksiyonunun rolünü yazımızda tartışmak istiyoruz. HPV-B19'un lösemileri taklit eden bir ajan mı yoksa tetikleyen bir faktör mü olduğu halen bilinmemektedir. Ayrıca ileride geliştirilmesi muhtemel bir aşı tedavisinin de özellikle olgumuz gibi hastalarda lösemiye önlemek için kullanılabileceğini düşünmekteyiz. (JAREM 2013; 3: 119-22)

Anahtar Sözcükler: Lösemi, human parvovirus-B19, aplastik kriz, eritema enfeksiyozum, anemi

ABSTRACT

Human parvovirus B19 (HPV-B19) infection is the etiological agent for the common childhood disease erythema infectiosum ("fifth disease") in healthy children, which usually appears as a mild, febrile illness or subclinical infection. Although most individuals with human HPV-B19 infection are asymptomatic, several clinical conditions have been linked to this virus. The infection can also cause transient arthralgias in adults and hydrops fetalis after maternal infection during pregnancy, as well as intrauterine fetal death. Some of the hematologic manifestations of HPV-B19 infection are aplastic crisis in patients with chronic hemolytic anemia and chronic pure red cell aplasia in immunocompromised patients. The frequency and clinical importance of HPV-B19 infection has been investigated in various malignancies and cytopenias. HPV-B19 causes a lytic infection of erythroid progenitor cells in the bone marrow, leading to a suppression of erythropoiesis. Following HPV-B19 infection, immunocompetent individuals usually develop reticulocytopenia with a slight clinical drop in hemoglobin concentration, whereas individuals suffering from hemolytic disorders may develop a severe, even life-threatening red-cell aplasia due to their rapid erythrocyte turnover. Furthermore, immunosuppressed individuals may develop a persistent B19 infection with chronic anemia. In persistent HPV-B19 infections, there is generally a decrease or absence of erythroid precursors. Studies of HPV-B19-infected children with hematological malignancies have shown that they usually present with persistent anemia and not the immune-mediated symptoms of rash or arthropathy. They also showed that megakaryoblasts and lymphoblasts could be affected and that some patients were even pancytopenic. Here, we report a 5-month-old girl presented with severe iron deficiency anemia, later diagnosed as having leukemia. Initial physical examination revealed palor and hepatosplenomegaly. Laboratory evaluation showed hemoglobin: 5.5 g/dL (MCV: 73 fL), leukocyte: 12,200/mm³; platelet: 266,800/mm³ and reticulocyte: %0.9. Serum iron decreased, iron binding capacity increased and ferritin was low. Peripheral smear showed hypochromia and microcytosis with monocytosis. Routine biochemistry and electrolytes were normal. During evaluation of her persisting anemia and hepatosplenomegaly, serum anti-HPV-B19 IgM was found to be positive, later it became negative and specific IgG titration increased. On the 27th day of admission; while hemoglobin and platelet were continuing low even after transfusions, leukocytes increased up to 160,000/mm³. Subsequent bone marrow aspiration revealed acute Myelomonocytic leukemia. Because of this patient, we want to discuss the controversial role of infections and specifically HPV-B19 in leukemias. A future possible vaccine might be utilized to prevent HPV-B19 infection in certain risk groups, such as the one presented in this case report. It is not definitely known whether HPV-B19 is one of the triggering factors or mimicking agents for leukemias. (JAREM 2013; 3: 119-22)

Key Words: Leukemia, human parvovirus-B19, aplastic crisis, erythema infectiosum, anemia

Bu olgu sunumu, 55. Türkiye Milli Pediatri Kongresi'nde sunulmuştur, 12-16 Ekim 2011, Antalya, Türkiye.
This case was presented at the 55th Turkey National Paediatrics Congress, 12-16 October, Antalya, Turkey.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Öner Özdemir,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Alerji-İmmünoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 566 40 00 E-posta: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 24.01.2013 **Kabul Tarihi / Accepted Date:** 07.11.2013
© Telif Hakkı 2013 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2013 by AVES Yayıncılık Ltd. Available online at www.jarem.org
doi: 10.5152/jarem.2013.273

GİRİŞ

İnsan Parvovirus - B19 (HPV-B19) tüm dünyada insanlarda yaygın olarak görülen, birçok klinik sendrom ile ilişkilendirilen, küçük bir DNA virüsüdür. HPV-B19 enfeksiyonunun çocuklarda görülme sıklığı %10 civarındadır ve genellikle asemptomatiktir. Çocuklarda eritema enfeksiyozum diye bilinen klinik tablonun nedenidir. Ayrıca HPV-B19 eritroid progenitör hücrelerine yönelim göstererek kemik iliğine yerleşip bazen ciddi-uzamış sitopenilere yol açar. Eritrosit yaşam süresinin azaldığı vakamızdaki demir eksikliği anemisi, HIV, talassemi, orak hücre anemisi, sferositoz vb. hastalıkların olduğu durumlarda enfeksiyona daha sık rastlanır (1). Non-immün hidrops fetalis, geçici eritroblastopeni, kronik hemolitik anemili hastalarda aplastik kriz, immünyetmezlikli hastalarda kronik saf eritroid aplazi ile de ilişkilendirilmiştir (Tablo 1). HPV-B19 enfeksiyonu sırasında rastlanılan değişik hastalıkların özellikleri ve bunların enfeksiyonla birlikteliği tarafımızdan 1996 yılında yayınlanan bir makalede detaylıca tartışılmıştır (2).

Nadiren de lösemi, lenfoma gibi solid tümörlerin gelişmesinde suçlanmış olmakla beraber, daha çok akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile ilişkisi sorgulanmıştır (3, 4). Yine ALL ya da akut myeloid lösemi (AML) tanılı hastalarda açıklanamayan anemi, sitopeni beraberinde lenfositoz/monositoz gelişmesine sebep olduğu gösterilmiştir (5). Burada, ağır demir eksikliği anemisi nedeniyle araştırılırken akut HPV- B19 enfeksiyonu geçirdiği fark edilen, bu sırada ilerleyici lökositoz ve trombositopeni gelişmesinden dolayı yapılan kemik iliği aspirasyonu'nda (KİA) akut miyelomonositik lösemi (AML-M4 tipi) saptadığımız nadir rastlanan bir olguu sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

Beş aylık kız çocuk 4 gündür süren ateş, öksürük, solukluk nedeniyle polikliniğimize getirildi. Yirmi üç yaşında sağlıklı, G4-P4-A0 anneden, miadında, 2900 gr olarak doğmuştu. Hastanın prenatal/postnatal takipleri normal, özgeçmiş/soygeçmiş öyküsünde özellik yoktu. Genel durumu orta; soluk görünümde, ağırlığı: 7 kg (10-25p), boyu: 65 cm (10-25p), ateşi: 36,5 °C idi. Sistemik muayenesinde karaciğer ve dalak kot altında 2 cm ele geliyordu. Diğer sistem muayeneleri tamamen doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin (Hb): 5,5g/dL, hematokrit: %15,6; MCV: 73; lökosit (WBC): 12,200/mm³; ve trombosit (PLT): 266,800/mm³ idi. Periferik yaymada başlangıçtaki %21 oranındaki monositoz (2,600/mm³) dikkat çekiciydi. Ayrıca hipokromi ve mikrositoz da belirgindi. Serum demir ve ferritinini düşük, demir bağlama kapasite

tesini artmış, transferrin saturasyonu: %8, retikülosit: %0,9 ve direkt Coombs: (-) saptandı. Glukoz: 87 mg/dL; üre: 10 mg/dL, kreatinin: 0,34 mg/dL; AST: 35U/L; ALT: 18U/L; LDH: 257U/L; ürik asit: 2,9 mg/dL idi. Elektrolit değerleri normaldi. CRP yüksekliği (13,6 mg/dL; n:<0,8) ve ateş öyküsü olması üzerine hemokültür ve idrar kültürü alınarak seftriakson (75 mg/kg/gün) antibiyoterapisi başlandı. Verilen eritrosit transfüzyonlarına rağmen düzelmeyen derin ve inatçı anemi ayrıca hepatosplenomegalisi nedeniyle hastaya kemik iliği aspirasyonu (KİA) yapıldı. İlk yapılan KİA'da; eritroid seri hipoplazik, miyeloid seri hiperplazik ve blast: oranı ≤%5 saptandı. İlk alınan idrar, kan ve diğer kültürlerinde üreme saptanmadı. Ancak hastanın ateşinin ampirik olarak başlanan seftriakson antibiyoterapisi ile düşmemesi, yatışının 9. gününde genel durumunun kötüleşmesi ve sepsis şüphesi üzerine ikili antibiyoterapi olarak Amikasin (15 mg/kg/gün) ve Ampisilin+sulbaktam (100 mg/kg/gün) başlandı. Başlangıçta nedeni bilinmeyen ateş olarak değerlendirilen hastanın tekrarlanan idrar, BOS kültürü ve ateşli dönemlerinde 4 kez alınan kan kültürlerinde üreme gözlenmedi. Bu sırada bakılan ferritin: 196 ng/mL ve fibrinojen: 237mg/dL idi. İmmunoglobulin (Ig) G, IgA, IgM ve IgE değerleri normal sınırlar içerisinde saptandı. Nedeni bilinmeyen ateş ve hafif artmış hepatosplenomegali (3-4cm) nedeniyle alınan TORCH, EBV, Salmone-la, Brusella serolojileri negatif, kalın damla yayması normaldi. İlk KİA yapıldıktan sonra istenen serum anti-HPV-B19 IgM: pozitif, anti-HPV-B19 IgG: negatif olarak saptandı. Dört hafta sonra yapılan seroloji kontrolünde anti-HPV-B19 IgM negatifleşti, fakat anti-HPV-B19 IgG titresinde ise 7 kat artış saptandı. Viral DNA tespiti için kan ve KİA'dan çalışılan PCR testi negatif olarak sonuçlandı. Batın ultrasonografisinde hepatosplenomegali dışında bir özellik yoktu. Batın BT'de hepatosplenomegali doğrulandı, ek başka bir patoloji mevcut değildi. Beyin/toraks BT'leri doğal olarak saptandı. Spinal MRI yapılarak tümöral kitle ya da patoloji de saptanmadı. Yatışının 14. gününde eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmesine rağmen hala tam kan sayımında Hb: 6,1g/dL; WBC: 18,500/mm³; PLT: 51.000/mm³ ve periferik yaymada monosit oranı -8,500/mm³ (%45)- belirgin derecede artmıştı. Bunun üzerine ikinci kez KİA yapıldı. Atipik hücre oranı %17, eritroid seri hipoplazik, myeloid dizide kesintisiz matürasyon, monosit oranının artışına (%15) rağmen megakaryositlerin olmadığı gözlemlendi. On gün sonra KİA kontrolü hematoloji uzmanımız tarafından önerildi. Sonrasında anemi için eritrosit süspansiyonu ile ikinci kez transfüze edildi. Amikasin ve ampisilin+sulbaktam antibiyoterapisinin 10. gününde halen ateşi ve genel durumu kötüleştiğinin devam etmesi üzerine antibiyoterapisi Meropenem ve Vankomisin ile

Tablo 1. HPV-B19 enfeksiyonunun kan hücrelerinin 3 serisinde meydana getirdiği hematolojik bozukluklar görülmektedir

Eritrositer seri	Lökosit seri	Trombositer seri
Saf eritrositer aplazi	Otoimmün nötrope	Otoimmün trombositopeni
Aplastik kriz	MDS	ITP
Lökoeritroblastozis	Lökoeritroblastozis	Trombositoz (nadir)
Anemi	Hemofagositik lenfositosis	
Geçici eritroblastopeni	Lenfoma: HD, NHL	
	Lösemi: ALL, AML, T-large granüler lenfosit lösemi, JMML	
	Lenfositoz, monositoz	

ALL: akut lenfoblastik lösemi; AML: akut myeloid lösemi; ITP: idiopatik trombositopenik purpura; HD: Hodgkin lenfoma; NHL: non-Hodgkin lenfoma; JMML: juvenil myelomonositik lösemi; MDS: myelodisplastik sendrom

değişildi. (Bu sırada hastanın HPV-B19 için istenen serolojik test sonuçları çıkmamış ve HPV-B19 enfeksiyonu geçirdiği tarafımızdan bilinmiyordu). Trombosit sayımları günlük olarak takip edilen hastanın yatışının 20. ve 25. günlerinde trombosit sayısı 20,000/mm³'nin altında olduğundan trombosit süspansiyonu verildi. Yirmi yedinci gününde alınan tam kan sayımında Hb: 6,9 g/dL, WBC: 160,000/mm³; PLT: 12,000/mm³ ve periferik yaymada monosit sayısı aşırı artmış (93,000/mm³ -%63-) olarak saptandı. Tekrar eritrosit ve trombosit süspansiyonu verildi. Üçüncü defa KiA tekrarlandı. Atipik hücre bu kez %75 oranında bulundu (Şekil 1). Histokimyasal incelemede blastlarda SB (Sudan Black) ve NSE (Non-spesifik Esteraz), ayrıca akım sitometrik incelemede de CD13/CD33/CD64 ve MPO göstergelerinin pozitifliği saptanan hastaya akut miyelomonositik lösemi (AML-M4) tanısı konuldu. Hiperlökositozu olan hastanın biyokimyasal incelemesinde üre: 59 mg/dL; kreatinin: 1,26 mg/dL; ürik asit: 9,7 mg/dL; LDH: 553 U/L saptanması üzerine sınırlı intravenöz hidrasyon ile alkalinizasyona ve sonrasında AML indüksiyon kemoterapisine başlandı. Böbrek fonksiyonları giderek azalan hastanın, kemoterapinin 4. günündeyken 1,5 kilogram ağırlık artışı oldu. Kemoterapinin 5. gününde solunum sıkıntısı ve ileri derecede batın distansiyonu gelişen hastamızın tam kan sayımında Hb: 3,8 g/dL; lökosit: 129,000/mm³; PLT: 10,000/mm³; PT: 38 sn; APTT: 43,9 sn ve INR: 1,8 saptandı. Dissemine intravasküler koagülasyon ve trombositopenisine bağlı intraabdominal kanama düşünülen hastaya yapılan batın ultrasonogramında tüm kadrantlarda serbest sıvı saptandı. Eritrosit, trombosit süspansiyonu, TDP verilmesine ve K vitamini yapılmasına rağmen kardiyo-respiratuar arrest gelişen hasta aynı gün kaybedildi. Hastadan bu sunum için bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Akut miyelomonositik lösemi (AML-M4 tipi) 2 yaş altı çocuklarda ≤1.7/1.000.000/yıl sıklığında görülüp, AML olgularının %20'sini ve çocukluk çağı lösemilerinin ise %3'ünü kapsar (6). AML etyolojisi konjenital (Li-Fraumeni sendromu, Fanconi anemisi, Down sendromu vb.) ve edinsel (MDS, aplastik anemi, pestisit ve organik solvent maruziyeti, HPV-B19 gibi bazı enfeksiyonlar vb.) kolaylaştırıcı sebepler bulunabilir. Hastamızda bu predispozan faktörlerden HPV-B19 enfeksiyonu dışında, hikâyesinde/özgeçmişinde, klinikte ve laboratuvar incelemelerinde başka bir tetikleyici fak-

Şekil 1. Hastamızın kemik iliği aspirasyonu sonrası yapılan değerlendirilmesinde; değişik büyüklükte atipik myeloblastlar ve monoblastlar görülmektedir

töre rastlanılmadı. HPV-B19 enfeksiyonuna karşı konak savunmasında humoral yanıt etkindir. Hastamız immünyetmezlik açısından değerlendirildiğinde; öyküsünde tekrarlayan enfeksiyonların olmaması, büyüme/gelişimi ve immüno-globülin değerlerinin yaşına uygun olması nedeniyle immünyetmezlik düşünülmüdü. Ayrıca HPV-B19 enfeksiyonuna cevaben önce anti-HPV-B19 IgM pozitifken, 4 hafta sonraki serolojik kontrolünde anti-HPV-B19 IgM'in negatifleşmesi ve anti-HPV-B19 IgG'de yedi kat artış saptanması da hastamızda humoral bağışıklığın yeterli olduğunu gösterdi. Ayrıca HPV-B19'un lösemi, MDS gibi tabloları alta yatan sferositoz, subklinik immünyetmezlik vb. olmadan da bu hastalarda taklit edebildiği bildirilmiştir (7).

HPV-B19 erken myeloblastlardan ekprese edilen ve reseptör fonksiyonu gören glikosfingolipidler (globotetraosilseramid) aracılığıyla kemik iliğine yerleşir. Globo-glikosfingolipid ekspresyonu da akut monoblastik lösemi fenotiplerinde (AML, M4-M5) saptanmıştır (8). Bu da M4- fenotipli lösemi gelişen hastamızda olduğu gibi, enfeksiyonun bu AML tipinin oluşumunda tetikleyici/etyolojisinde faktörlerden biri olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Yine, 'P' antijeni aracılığıyla da eritroid progenitör hücre içine ulaşan HPV-B19, DNA onarım mekanizmalarını etkileyerek replike olur ve DNA hasarı oluşturur. Eritroblastopeni ve gelişen anemi, eritropoietin uyarısıyla HPV-B19'un enfekte eritroid hücrelerde viral replikasyonu daha da artırır. HPV-B19 enfeksiyonu kemik iliğindeki eritroid ve myeloid seriyi baskılaması yanında immün hücre proliferasyonunu artırması ile karakterizedir. Enfeksiyon sırasında meydana gelen immün reaksiyon sonucu artmış mediatörler de sitopeninin (monositopeni, bisitopeni ya da pansitopeni) oluşumuna katkıda bulunurlar (9). Bunlar sonuçta gizli kalmış prelösemik klonların açığa çıkmasına da yol açabilirler. Bir çalışmada; akut HPV-B19 enfeksiyonu esnasında kemik iliğinde meydana gelen eritroid/myeloid supresyon ve immün hücre proliferasyonunun akut lösemi gelişiminde önemli rolü olduğu iddia edilmiştir (4).

HPV-B19 enfeksiyonu MDS, JMML gibi hastalıkları taklit etmesi yanında; hastada myeloid ya da lenfoid lösemilerin oluşumundan persistan enfeksiyon sonrası ya da hızlı bir şekilde lösemiye transformasyona yukarıda anlatılan mekanizmalarla yol açtığı bildirilmektedir. Örneğin; lösemi hastalığının prodromal döneminde bu ve daha önce bildirdiğimiz vakalarımızda olduğu gibi bazen persistan HPV-B19 enfeksiyonu görülür (2-4). Yani değişik hematolojik hastalıklarda HPV-B19 enfeksiyonu prodromal tabloyu taklit eden ya da presipite eden bir role sahip olabilir. Literatür incelemelerinde de HPV-B19 enfeksiyonunun daha çok ALL ile ilişkilendirildiği gözlenmektedir. Örneğin bir çalışmada ALL hastalarındaki rastlanılma sıklığı %8-18 arasında değişmektedir (2-4). AML-M7 ile ilişkilendirilen bir çalışmada ise yeni tanı konulan 14 lenfoblastik ve 2 myeloid lösemi hastası araştırılmıştır. Bunların 4/16'sının üçü ALL ve biri AML-M7 idi. Bu 4 lösemi vakasında HPV-B19 enfeksiyonu tespit edilmiş ve etyopatogeneze açısından ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4). Fisgin ve ark. da orbital granülositik sarkomalı AML gelişen bir hastada öncelikle demir eksikliği ve HPV-B19 enfeksiyonunun indüklediği eritroid hipoplazi tespit edildiğini ve sonrasında AML geliştiğini bildirmişlerdir (10). Yine 69 yaşında bir erkek hastanın HPV-B19 enfeksiyonuna bağladıkları aplastik kriz sonrasında eritrolösemiye dönüşümünü Sitar ve ark. (11) bildirmişlerdir. Bu vakada da eritrolösemisinin zaten bu hastada önceden olduğu ve enfeksiyonla mı bunun açığa çıktığı yoksa enfeksiyona bağlı değişimlerin prelösemik klonu ön plana mı çıkardığı tartışılmıştır.

Hastamızdaki gibi myeloid lösemi gelişimiyle beraber HPV-B19 enfeksiyonu çok nadir bildirilmiştir. Yine Greaves gibi bazı otörlerin bildirdiği üzere, enfeksiyonun çocukluk çağı lösemisi gelişiminde önemli rol oynadığına inanılmaktadır (12). Prelösemik klonların çocukluk çağında gelişimi, bir ya da daha fazla genetik ve/veya proliferatif olaya ihtiyaç duymaktadır. Başlangıçtaki genetik ve daha sonraki proliferatif safhadaki enfeksiyonların etkisinin olabileceği düşünülmektedir. HPV-B19 enfeksiyonu gibi sık görülen ve bilinen enfeksiyonlara gelişen anormal bir immün cevap pre-lösemik klonların proliferasyonuna yol açabilir. Hatta bu sırada sekonder genetik mutasyonların fiksasyonu ve epigenetik değişimler meydana gelebilir. HPV-B19'un da myelotropik bir virüs olması bunu kolaylaştırır. Bir çalışmada, HPV-B19 enfeksiyonunun duyarlı B-prekürsör hücrelerde spesifik DNA metilasyon paternini ve spesifik anahtar genleri etkileyerek, bu hücrelerin lökomojenik potansiyeline katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu değişimlerin enfeksiyon atıldıktan sonra bile devam ettiği gösterilmiştir (13). Örneğin, Yalçın ve ark. erişkin akut lösemide HPV-B19 enfeksiyonunun, P15 (INK4B) geninin promoter metilasyonuna yol açabileceğini göstermişlerdir (14). Ayrıca HPV-B19 enfeksiyonunun Ph1+ veya bcr-abl-pozitif akut lösemilerle birlikteliği literatürde bildirilmiştir (15, 16).

Eğer fizik muayenede hastalık için patognomonik olan eritem (tokatlanmış yüz görünümü) görülür ve tanınırsa HPV-B19 enfeksiyonu teşhisinde yardımcı laboratuvar tetkiklerine gerek yoktur. Teşhiste klinik bulguların yanında laboratuvar olarak doğrulama gerekirse; serum spesifik anti-HPV-B19 IgM testi immün yetmezliği olmayan hastalarda önerilen testtir. Viral DNA testi ise aplastik krizde olan ve/veya bağımsızlık sistemi baskılanmış hastalarda özellikle gereklidir. Viral DNA tespiti kemik iliğinden yapılması daha değerlidir (17). Tedavi destekleyici olup, çoğu hasta kendiliğinden düzelmektedir. Gerekirse transfüzyon ya da İVİG tedavileri kullanılabilir (18). Hastamızda eritrosit, trombosit ve TDP destekleri gerektiğinde yapılmış olup, immünyetmezlik bulguları düşünülmendiğinden İVİG verilmemiştir. AML'ye dönüşümüne de, kemoterapisi başlandı fakat başarılı olunamadı.

SONUÇ

Olgumuz nadir rastlanılmasına rağmen HPV-B19 enfeksiyonunun AML'nin myelomonositer (M4) tipinin gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Belki de, bu tür AML-M4 vaka serilerinde HPV-B19 enfeksiyonunun geçirilip geçirilmediğinin etyolojiyi araştırırken hastanın hikâye ve özgeçmişinden sorgulamak gerekecektir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.Ö.; Tasarım - Ö.Ö.; Denetleme - B.Ö., Ç.T.; Kaynaklar - AF.Ç., Ö.Ö.; Malzemeler - AF.Ç., Ö.Ö.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - AF.Ç.; Analiz ve/veya yorum - Ç.T., Ö.Ö.; Literatür taraması - AF.Ç., Ö.Ö.; Yazıyı yazan - AF.Ç., Ö.Ö.; Eleştirel inceleme - Ç.T., B.Ö.; Diğer - Ö.Ö., AF.Ç., Ç.T., B.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this case has received no financial support.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this case.

Author Contributions: Concept - Ö.Ö.; Design - Ö.Ö.; Supervision - B.Ö., Ç.T.; Funding - AF.Ç., Ö.Ö.; Materials - AF.Ç., Ö.Ö.; Data Collection and/or Processing - AF.Ç.; Analysis and/or Interpretation - Ç.T., Ö.Ö.; Literature Review - AF.Ç., Ö.Ö.; Writing - AF.Ç., Ö.Ö.; Critical Review - Ç.T., B.Ö.; Other- Ö.Ö., AF.Ç., Ç.T., B.Ö.

KAYNAKLAR

- Barash J, Dushnitsky D, Stoege D, Bardenstein R, Barak Y. Human parvovirus B19 infection in children: uncommon clinical presentations. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 763-5.
- Savasan S, Ozdemir O, Ovali F, Zulfikar B, Yilmaz K. Various associations of human parvovirus B19 infection. *J Pak Med Assoc* 1996; 46: 235-9.
- Savaşan S, Ozdemir O. Parvovirus B19 infection and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 120: 168-9. [\[CrossRef\]](#)
- Kerr JR, Barah F, Cunniffe VS, Smith J, Vallely PJ, Will AM, et al. Association of acute parvovirus B19 infection with new onset of acute lymphoblastic and myeloblastic leukaemia. *J Clin Pathol* 2003; 56: 873-5. [\[CrossRef\]](#)
- Kishore J, Sen M, Kumar A, Kumar A. A pilot study on parvovirus B19 infection in pediatric haematological malignancies. *Indian J Med Res* 2011; 133: 407-13.
- Ali R, Özkalemkas F, Özkocaman V, Özçelik T, Ozan Ü, Tunalı A. Güney Marmara bölgesi akut miyeloid lösemisinin epidemiyolojik özellikleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 28: 33-7.
- Tavil B, Sanal O, Turul T, Yel L, Gurgey A, Gumruk F. Parvovirus B19-induced persistent pure red cell aplasia in a child with T-cell immunodeficiency. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 63-8. [\[CrossRef\]](#)
- Cooling LL, Koerner TA, Naides SJ. Multiple glycosphingolipids determine the tissue tropism of parvovirus B19. *J Infect Dis* 1995; 172: 1198-205. [\[CrossRef\]](#)
- Kerr JR, Barah F, Matthey DL, Laing I, Hopkins SJ, Hutchinson IV, et al. Serum tumour necrosis factor-α (TNF-α) and interferon-γ (IFN-γ) are detectable during acute and convalescent parvovirus B19 infection and are associated with prolonged and chronic fatigue. *J Gen Virol* 2001; 82: 3011-9.
- Fişgin T, Yaralı N, Duru F, Kara A. Parvovirus-B19 infection preceding acute myeloid leukemia with orbital granulocytic sarcoma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 2059-61. [\[CrossRef\]](#)
- Sitar G, Balduini CL, Manenti L, Castello A, Balanzin D, Ascari E. Possible evolution of human parvovirus B19 infection into erythroleukemia. *Haematologica* 1999; 84: 957-9.
- Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997; 349: 344-9. [\[CrossRef\]](#)
- Vasconcelos GM, Christensen BC, Houseman EA, Xiao J, Marsit CJ, Wiencke JK, et al. History of Parvovirus B19 infection is associated with a DNA methylation signature in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Epigenetics* 2011; 6: 1436-43. [\[CrossRef\]](#)
- Yalcin A, Serin MS, Emekdas G, Tiftik N, Aslan G, Eskandari G, et al. Promoter methylation of P15(INK4B) gene is possibly associated with parvovirus B19 infection in adult acute leukemias. *Int J Lab Hematol* 2009; 3: 407-19. [\[CrossRef\]](#)
- Petrella T, Bailly F, Mugneret F, Caillot D, Chavanet P, Guy H, et al. Bone marrow necrosis and human parvovirus associated infection preceding an Ph1+ acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1992; 8: 415-9. [\[CrossRef\]](#)
- Abla O, Gassas A, Stevens R, Grant R, Abdelhaleem M. bcr-abl-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia associated with parvovirus B19 infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 98-9. [\[CrossRef\]](#)
- Heegaard ED, Jensen L, Hornsleth A, Schmiegelow K. The role of parvovirus B19 infection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16: 329-34. [\[CrossRef\]](#)
- Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of ten years duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321: 519-23. [\[CrossRef\]](#)