



Konjenital sitomegalovirus enfeksiyonu

Emrah Can¹, Selda Arslan¹, Serdar Cömert¹, Ali Bülbül², Sinan Uslu²

ÖZET:

Konjenital sitomegalovirus enfeksiyonu

Santral sinir sistemini tutulumu olan konjenital CMV enfeksiyonu tedavisinde Gansiklovir tedavisi tartışmalıdır. Zamanında spontan doğumla doğan olgunun annesinde CMV IgG (+), CMV IgM (-) saptandığı öğrenildi. Olgunun fizik muayenesinde dismorfik yüz görünümü ve 3 cm hepatomegali tespit edildi. Kranial tomografisinde subaraknoid mesafede genişlik ventrikül dilatasyonu, periventriküler kalsifikasyon saptanması nedeniyle olguda konjenital CMV enfeksiyonu düşünüldü. Olgunun serolojik testlerinde CMV IgM (+) saptandı. Koryoretinit tespit edilmedi. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller ve odyometri normal saptandı. Plazma CMV DNA PCR pozitif saptanan olguya Gansiklovir tedavisi 6 hafta olarak devam edildi.

Konjenital CMV enfeksiyonunda multisistem tutulumu olabileceği öngörülmesi ve santral sinir sistemi tutulumunda medikal tedavi başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirus, konjenital, enfeksiyon, yenidoğan

ABSTRACT:

Congenital cytomegalovirus Infection: a case report

Gancyclovir and valgancyclovir treatment in congenital CMV infection with central nervous system involvement is controversial. A term neonate delivered via vaginal route was found to have dysmorphic facies and a palpable liver extending 3 cm below intercostal margin. The detection of enlargement of subarachnoid space, ventricular dilatation and periventricular calcification in cranial computerized tomography suggested congenital CMV infection. Serologic tests of the patient revealed that CMV IgM was positive. The mother's serology was found to be CMV IgG(+) and CMV IgM(-). Chorioretinitis was not found in ophthalmological examination. Brain stem evoked potentials and audiometric evaluation were found to be normal. After detection of CMV DNA positivity in PCR, gancyclovir treatment was continued for 6 weeks.

Multisystemic involvement in congenital CMV infection should be suspected and in case of central nervous system involvement, medical treatment should be initiated.

Key words: Cytomegalovirus, congenital, infection, newborn

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2010;44:134-136

¹Neonatoloji Yan Dal Asistan, ²Neonatoloji Uzmanı, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Uzm. Dr. Emrah Can, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5000/6352

E-posta / E-mail: ecan@sislietfal.gov.tr

Geliş tarihi / Date of receipt:
24 Ağustos 2010 / August 24, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance:
28 Eylül 2010 / September 28, 2010

GİRİŞ

Sitomegalovirus(CMV), gebelik döneminde ve fetusta oldukça yaygın olarak görülen enfeksiyöz ajandır. Tüm canlı doğumların %1'inde CMV enfeksiyonu bildirilmektedir (1-2). Gebelikteki CMV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir, ancak fetus ve yenidoğanda ciddi hastalığa yol açabilir (3). Sağlıklı kişilerde görülen asemptomatik ya da hafif seyirli CMV enfeksiyonunda tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Konjenital CMV enfeksiyonunun prevalansı % 0,64'dür. Konjenital enfeksiyon gebelik sırasında bebeğe transplental geçiş ile bulaşmaktadır. Annenin primer enfeksiyonunda bebeğe bulaşma oranı % 15-50 iken annenin tekrarlayan enfeksiyonlarında bulaşma oranı % 0,15-1'olarak bildirilmektedir (4). Konjenital CMV enfeksiyonunda vakaların %11'u semptomatik olmaktadır (2). Konjenital semptomatik enfeksiyonun karakteristik bulguları: intrauterin

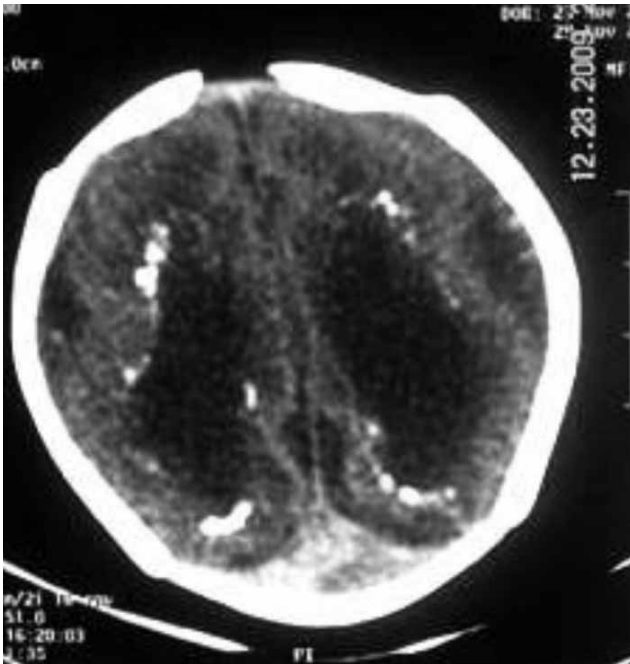
gelişme geriliği, prematurite, hepatoplenomegali, sarılık, trombositopeni, purpura, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyondur (4). DNA'nın serumda ya da idrarda tespit edilmesi konjenital CMV enfeksiyonu tanısı koydurmaktadır. Semptomatik olan konjenital CMV enfeksiyonlarında ve santral sinir sistemini tutan olgularda Gansiklovir ve Valgansiklovir tedavisi önerilmektedir (5).

OLGU

Bebek A, 19 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, midede normal spontan doğumla doğdu. Anamnezinde; antenatal takiplerinde yedinci ayda korpus kallosum agenezisi tespit edildiği ve annenin yapılan tetkiklerinde CMV IgM: (-) saptandığı öğrenildi. Postnatal dönemde sorun yaşamayan bebeğin fizik muayenesinde; tartısı 3110 g (50-75p), boyu 49 cm (25-50p), baş çevre-



Resim 1: Kranyal BT'de kalsifikasyonlar



Resim 2: Kranyal BT'de kalsifikasyonlar

si 31cm (<3p) olarak ölçüldü. Bebekte dismorfik yüz görünümü (kısa alın, dismorfik burun, kısa palpebral fisür, mikrosefali, küçük yüz) ve 3cm hepatomegali tespit edildi. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Laboratuvar tetkiklerinde; Hb:19,7g/dl, Hct:%57, trombosit: 128,000/mm² ve karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT) normal bulundu. Kranyal tomografisinde subarahnoid mesafede genişleme, ventrikül dilatasyonu, periventriküler kalsifikasyon saptanması nedeniyle olguda konjenital CMV enfeksiyonu ön tanısı konuldu. Olgunun serolojik testlerinde CMV IgM (+), CMV IgG (+) saptandı. Göz muayenesinde koryoretinit tespit edilmedi. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BERA) ve odyometri normal saptandı. Plazma CMV DNA PCR pozitif saptanan hastaya Gansiklovir tedavisi IV olarak başlandı. Tedaviye 6 hafta devam edilen olgu takibi devam etmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Konjenital CMV enfeksiyonu tedavisinde onay almış antiviral tedavi bulunmamaktadır. Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi ve Amerikan Pediatri Akademisi, semptomatik santral sinir sistemi tutulumu (mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon, işitme bozukluğu ve retinit) olan konjenital CMV enfeksiyonu olan olgularda Gansiklovir tedavisinin düşünülmesini önermektedir (4). Gansiklovir; Guanin deoksiganosin analogu olup insanlarda CMV enfeksiyonunun tedavisinde etkili olduğu gösterilen ve kullanılan ilk antiviral ilaçtır. Enfekte hücrelerde enzimler tarafından monofosforile edilir. Gansiklovir trifosfat, deoksiganosin trifosfatın viral DNA'ya birleşmesini inhibe eder, viral DNA zincir yapımı yavaşlar, enfeksiyöz olmayan viral DNA parçaları oluşur. Ayrıca viral DNA polimerazı inhibe eder (2). Gansiklovir trifosfatın enfekte hücrelerdeki konsantrasyonu enfekte olmayan hücrelerdekinin 10 katıdır ve hücre içindeki yarı ömrü 24 saatten uzundur.

Santral sinir sistemi tutulumu olan konjenital CMV enfeksiyonlu bebeklere 6 hafta süre ile Gansiklovir 12 mg/kg/gün, iki dozda verilmiş, tedavi verilmeyen grupla karşılaştırıldığında, 6. ayda yapılan işitme testlerinde başlangıca göre düzelme olduğu bildirilmiştir (7). Gansiklovir tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmada ilacın işitme üzerine yararlı etkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda ise Gansiklovir tedavisinin işitme bozukluğunda tam düzelme olmamasına rağmen, işitme bozukluğunun ilerlemesini önlediği bildirilmektedir (8,9,10). Semptomatik nörolojik tutulumu olan konjenital CMV

enfeksiyonlu 47 yenidoğan ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, 12 mg/kg/gün, 2 doza bölünmüş şekilde, 6 hafta süreyle Gansiklovir tedavisi uygulanmış, tedavi sırasında idrarda virus düzeyi anlamlı oranda azalmış, ancak tedavi kesildikten sonra virus atılımında tekrar artış saptanmış ve bu olgularda sıklıkla tedaviye bağlı nötropeni gözlemlendiği ifade edilmiştir (9).

Ülkemizde Gansiklovir (Cymevene) 500 mg liyofilize flakon şeklinde olup serum fizyolojik ya da %5 dekstroz ile sulandırılarak, 10 mg/ml konsantrasyonda 1 saatlik infüzyonla uygulanmaktadır. İnfüzyon bölgesinde irritasyon, flebit, nötropeni olguların %30-50'sinde görülmektedir (5). Ayrıca nefrotoksisite, hepatotoksisite, mutajenik, karsinojenik ve immünsupresif olduğu da bildirilmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonu olan 6 yenidoğana, 5-12 mg/kg/gün, 2-7 hafta süre ile gansiklovir verildiğinde, korioretinit, trombositopeni ve aneminin düzeldiği, tedavi sırasında viral yükte azalma olduğu bildirilmiştir (10). Gansiklovir tedavisi, uzun süre intravenöz tedavi olması, yan etkilerinin sıklığı ve iyileşmenin sınırlı olması nedeniyle konjenital CMV enfeksiyonunda tartışmalı olmaya devam etmektedir. Olguların parenteral tedavi için hastaneye yatırılma

zorunluluğu ve yatış sürecinde hastane enfeksiyonu ve katater enfeksiyonu riski ortaya çıkması gibi sebeplerle oral tedavide alımı sonrasında hızla vücutta gansiklovire metabolize edilen, gansiklovirin L-valyl esteri olan Valgansiklovir'in kullanımını artmaktadır. Bu sayede bebeklerin hastane yatış süresini azaltıp, gelişebilecek bu risklerin azaltılabilmesi mümkün olabilmektedir (4). Valgansiklovir'in uzun dönemde işitme üzerine etkisinin olumlu olduğu bildirilmektedir (11). Olgumuz, antenatal tanı nedeniyle doğmuş ve konjenital enfeksiyon riski nedeniyle serolojik olarak değerlendirilerek santal tutulum olduğu tespit edilmiş ve Gansiklovir tedavisi oral uygulanarak enfeksiyon polikliniğince izlemi planlanmıştır.

Sonuç olarak konjenital CMV enfeksiyonu için standart tedavi protokolü tartışmalı olmakla birlikte enfeksiyon düşünüldüğünde, serolojik testlerin sonucuna göre multisistem tutulumu olabileceği öngörülmesi, gerekli görüntüleme yöntemleri ile araştırılma yapılmalı ve gereğinde uygun tedavi başlanarak tedavi yan etkiler açısından izlenmelidir. Bu sayede özellikle işitme ile ilişkili morbiditenin önlenmesi mümkün olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gershon A, Hotez PJ, Katz SL. Cytomegalovirus. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th edition. St. Louis, Mosby, 2004: 47-71.
2. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. WB Saunders Company, 2004:1066-9.
3. Crumpacker C S, Wadhwa S. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6th edition. Philadelphia, Curcill Livingstone, 2005: 1786-1801.
4. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Disease*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 259-262.
5. Drew WL, Miner RC, Busch DF, et al. Prevalance of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1991; 163: 716-9.
6. Gilbert C, Roj J, Belanger R, et al. Lack of emergence of cytomegalovirus UL97 mutations conferring ganciclovir (GCV) resistance following preemptive GCV therapy in allogeneic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;215:3669-71.
7. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143:16-25.
8. Whitley RJ, Cloud G, Grube W, et al. Ganciclovir treatment of asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1997; 175:1080-86.
9. Trang JM, Kidd L, Gruber W, et al. Linear singledose pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 15-21.
10. Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, et al. Ganciclovir Therapy for Congenital Cytomegalovirus Infection in Six Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:782-5.
11. Yılmaz Çiftdoğan D, Vardar F. Effect on Hearing of Oral Valganciclovir for Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Trop Pediatr*. 2010 Jun 24.
12. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009 Dec;46 Suppl 4:S22-6.