

Sitomegalovirüs İnfeksiyonu ve Sitomegalovirüs Hiperimmünglobülin Tedavisi. Olgu Sunumu*

İsmail H. Kara**, Ahmet Deniz***, İdris Yıldırım***, Metin Kılınc***, Kenan Haspolat***

Özet: Sitomegalovirüs infeksiyonu bütün dünyada yaygın dağılım gösterir. Sitomegalovirüs infeksiyonunun insidansı yaşa, coğrafik bölgelere ve ekonomik duruma göre değişir. Sitomegalovirüs infeksiyonu intranükleer ve sitoplasmik inklüzyon cisimcikleri içeren geniş hücrelerle karakterizedir. Bu makalede, periferik kan yaymasında lösemik hücrelere benzeyen geniş atipik hücrelerle karakterize olan, sitomegalovirüs hiperimmünglobülini ile tedavi ettiğimiz bir sitomegalovirüs infeksiyonu olgusunu bildirdik.

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirüs infeksiyonu, Sitomegalovirüs hiperimmünglobülini, Konjenital infeksiyon.

Konjenital Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu, en yaygın konjenital viral infeksiyondur. Tüm canlı doğanların %1'inde görülmekte olup, bunların da %10'unda yaşamı tehdit eden ağır tablolara neden olmaktadır. Diğer yandan semptomatik CMV infeksiyonunda morbidite %90-95 iken, mortalite oranı %4-37 dir. Asemptomatik olgular idrar ve tükürükleri ile 3-12. haftalar arasında CMV ekskrete ederek infeksiyonu yaydıkları için ayrı bir önem taşımaktadırlar (1,2,3).

CMV infeksiyonu 1) Primer infeksiyon, 2) Reinfeksiyon, 3) Reaktivasyon olmak üzere üç şekilde görülür. Hastalığın bulaşma evresine göre de, 1) Doğumdan önce (konjenital), 2) Doğum esnasında (perinatal) ve 3) Doğumdan sonra (postnatal) olmak üzere sınıflandırılabilir (2,3,4).

Olgu Sunumu

İki yaşında erkek hasta burun, dışeti kanaması ve vücudunda morluklar olması nedeniyle getirildi. Öyküsünden bir haftadan beri burun ve dışeti kanaması ile vücudunda morluklar olduğu, iki gündür ateşinin yükseldiği; özgeçmişinde 18 ay önce ateş, öksürük, nefes darlığı, kusma, uzamış sarılık nedeniyle akciğer enfeksiyonu ve kalp yetmezliği olarak değerlendirilerek tedavi gördüğü, hemogram ve diğer laboratuvar incelemelerinin normal olduğu epikrizinden öğrenildi.

*XLI. Milli Pediatri Kongresinde (27-30/ 06/ 1997, Van) Poster olarak sunulmuştur.

** Dicle Üniversitesi Tıp Fak. Aile Hekimliği ABD, Diyarbakır

*** Dicle Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD, Diyarbakır

Yazışma adresi: Dr. İsmail H. KARA

Dicle Üniversitesi Tıp Fak. Aile Hekimliği ABD; 21280/ Diyarbakır

Soygeçmişinde ailenin üçüncü çocuğu olup, anne ve baba arasında birinci dereceden akrabalık saptandı.

Fizik muayenesinde ateş 38.5 °C, nabız: 140/dakika, ağırlık: 9 kg (3 persentilin altı), boy: 80 cm (3-10 persentil) idi. En büyüğü sol ayak bileği iç yüzde olmak üzere, vücudunun değişik bölgelerinde ekimozlar, ayrıca peteşi, purpura ile burun ve dışetlerinde sızıntı tarzında aktif kanama odakları vardı (Resim 1). Oskültasyonla her iki akciğerde yaygın krepitan raller alınıyordu. Karaciğer ve dalak kosta kenarında 4 cm palpe ediliyordu.



Resim 1. Olgunun tipik görünümü.

Laboratuvar incelemesinde hemoglobin: 9 gr/dl, beyaz küre: 10.100/mm³, trombosit sayısı: 32.900 /mm³ idi. Periferik kan yaymasında %60 segment, %30 atipik lenfosit, %10 lenfosit görüldü. Eritrosit yapısı hipokrom, mikrositer olup, trombositler tekliydi. Eritrosit sedimentasyon hızı 45 mm/saat, CRP 8 mg/l (N), romatoid faktör negatifti. Serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz değerleri, immünoglobülin düzeyleri normaldi. HbsAg, antiHbs, formol gel, sıtma, salmonella, brucella aglutinas-yonları, kemik iliğinde leishmania negatif bulundu. TORCH grubu infeksiyonların serolojik analizinde CMV IgM (+) ve CMV IgG (+) bulundu. Akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk ve retikülönodüler dansite artışı, abdominal ultrasonografisinde hepatosplenomegali saptandı. Kranyografi ve kranyal tomografi incelemeleri normal bulundu.

Periferik kan yaymasında %30 atipik lenfosit görülen hastaya malignite açısından kemik iliği aspirasyon biopsisi yapıldı. Hematolojik bir malignensi saptanmayan hastanın kemik iliğinde myeloid seri normal olup, eritroid seri ve megakaryositer seride artış mevcuttu.

Yatışının ikinci gününde üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması nedeniyle hemoglobini 6 gr/dl'ye düşen hastaya iki defa 10 ml/kg'dan kan transfüzyonu, Ranitidine 2 mg/kg İV uygulandı. Periferik kan yaymasında trombositlerin nadir tekli görülmesi nedeniyle trombosit transfüzyonu yapıldı. Akciğer infeksiyonu nedeniyle 10 gün, Penicilin-G 300.000 Ü/kg, Kemicettin 100 mg/kg İV uygulandı. CMV IgM (+) ve CMV IgG (+) bulunan hastaya Blacklock protokolü'ne (5) göre Sitomegalovirüs Hiperimmünglobülin (CMVIG; Cytotect ®) 0-4-8. günlerde 0.4mg/kg İV, 12-16. günlerde 0.2 mg/kg İV uygulandı.

Tedaviye iyi yanıt veren hastada nörolojik, odioojik, oftalmolojik, nefrolojik sorun oluşmadı. Hematolojik tabloda klinik ve laboratuvar olarak düzelme saptandı. Karaciğer fonksiyon testleri de normal sınırlarda izlendi. Bir ay sonra kontrole gelen hastanın sağlıklı olduğu, komplikasyon gelişmediği gözlemlendi.

Tartışma

Konjenital CMV infeksiyonunun insidansı %1 ile %10 arasında değişir. Genellikle düşük yaşam standartlarına sahip toplumlarda daha yüksek oranlarda rastlanır. CMV infeksiyonu için en önemli risk grubunu gebeler oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuk doğurma yaşındaki kadınların yaklaşık %20-70'inde daha

önce geçirilmiş CMV infeksiyonuna ait serolojik kanıtlar bulunmuştur (2).

Anneden pasif olarak bebeğe geçen antikorlar 6. ay civarında, 1/8 veya daha alt düzeylere iner.Yaşamın ilk aylarında, yüksek titrede CMV IgM seropozitifliğinin kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon inhibisyon, fluoresan antibody veya ELİSA yöntemiyle saptanması, konjenital CMV infeksiyonu olarak değerlendirilir. Polymerase Chaine Reaction ve DNA hibridizasyon teknikleri idrar ve diğer vücut sıvılarında ki çok düşük düzeydeki antikorları da saptayabilir (6,7,8).

Ülkemizde Tuncer ve ark. anne serumlarında %29.3 CMV IgG, %11.9 CMV IgM seropozitifliğini bildirirken, bebeklerinde ise %22.9 CMV IgG seropozitifliğini bildirmişlerdir. Cengiz ve ark. annelerde %76.8 CMV IgG ve %24.8 CMV IgM seropozitifliği bildirmişlerdir. 18-20 yaş grubu kadınlarda %54.5 olan CMV IgG seropozitifliği yaşla artmakta olup, 26-30 yaş grubu kadınlarda %70.5 olarak saptanmıştır (7,8).

Konjenital CMV infeksiyonlu yenidoğanların %5'ten daha azı yenidoğan döneminde semptomatiktir. Olası klinik tablo çok sınırlı tutulundan, pnömoni, korioretinit, polinörit, gastrit, kolit, hepatosplenomegali, sarılık, anemi, trombositopeni ve MSS tutulumlarını içeren tablolara kadar değişir. Pnömoni, hepatit ve peteşial raşlar bebeklik veya çocuklukta CMV infeksiyonunun sık rastlanan bulgularıdır. Meningoensefalit, polinörit ve korioretinit nadirdir. İnterstisyel pnömoni, immünsüprese kişilerde CMV infeksiyonunun en yaygın bulgusudur. Dispne, ateş ve prodüktif olmayan öksürükle karakterizedir. Gastrointestinal hastalık, disfaji, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare veya GİS kanaması ile ortaya çıkabilir (2,3,6).

Olgumuzda pnömoni, gastrit, hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni bulgularını yansıtan klinik tablo bulunuyordu. Öyküsünde yenidoğan döneminde uzamış sarılık bulunduğu öğrenilmişti Akciğer enfeksiyonu tanısı mevcut klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak kondu. Balgam direkt tetkiki, balgam kültürü ve hemokültür yapılamadı. Yatışının ikinci gününde GİS kanaması oluştu. 10 gün antibiyotik tedavisine rağmen klinik ve laboratuvar parametrelerinde belirgin bir düzelme izlenmedi. CMV IgM (+) ve CMV IgG (+) bulunan hastaya Blacklock protokolü'ne göre Sitomegalovirüs Hiperimmünglobülin uygulandıktan sonra hastada hematolojik tabloda klinik ve laboratuvar olarak düzelme saptandı (5).

Konjenital CMV enfeksiyonlu, semptomatik yenidoğanların bir kısmı yaşamın ilk ayında oluşan komplikasyonlar nedeniyle ölebilir, fakat çoğunluğu nörolojik sekelli olarak yaşamaya devam eder. Asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonlu yenidoğanların bir kısmı yaşamın erken dönemlerinde işitme kaybı nedeniyle teşhis edilebilir (3). Olgumuzda ise, yapılan odiolejik, nörolojik ve tomografik araştırmalar sonucunda işitme kaybı ve nörolojik defekt saptanmadı.

CMV enfeksiyonunun patognomonik özelliği, çarpıcı şekilde genişlemiş, intranükleer ve sitoplazmik inklüzyon cisimciklerine sahip hücreler oluşturmasıdır. Hastalık bu yüzden Weller tarafından bu şekilde isimlendirilmiştir. Olgumuzda da başvuru sırasında anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali yanısıra periferik kan yaymasında ilk olarak göze çarpan ve lösemik bir tablo ile karışmasına neden olan bu atipik hücreler olmuştur (2,6).

Virüs sitomegalik hücreler bulunsun veya bulunmasın fokal mononükleer hücre infiltrasyonlarını indükler. Karaciğer, akciğer, böbrek ve tükrük bezleri en yaygın infekte olan organlardır. Virüs, beyin ve karaciğerde fokal nekroza, ayrıca beyinde yaygın, kalsifikasyonlu granülatöz değişikliklere yolaçabilir (2,6).

CMVIG, Cohn-Onclay tarafından, Massachusset halk sağlığı biyoloji laboratuvarında ilk olarak, CMV'ye karşı yüksek titrede antikor içeren plazma ayrıştırılarak, soğuk etanol presipitasyonları halinde üretilmiştir (9).

CMVIG'in profilaktik kullanımının, primer CMV enfeksiyonunu önlediği, morbidite ve mortalite'yi azalttığı bildirilmiştir. Werner BG ve ark. tarafından yapılan çalışmada CMVIG uygulanan, 152 hastanın sadece 7'sinde yan etki (flushing, taşikardi, sırt ağrısı, göğüste sıkışma hissi, myalji, artralji, ısı artışı ve kan basıncı artışı) bildirilmiştir (6,9).

CMVIG kemik iliği, böbrek ve karaciğer alıcılarında CMV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmıştır. FDA, CMV pozitif, vericiler, CMV negatif alıcılarda ki CMV enfeksiyonları tedavisinde CMVIG kullanımını onaylamıştır. Ülkemizde, Mete ve arkadaşları tarafından CMVIG'in tedavi amacıyla kullanımına ait tek olguyu içeren çalışmalarında, bir aylık süre içinde, tüm klinik ve laboratuvar bulgularında (beyin atrofisi dışında) düzelme saptandığı bildirilmiştir. Klinik tablonun tedaviye en az yanıt veren yönünün, CMVIG uygulanması ve medikal tedaviye karşın durdurulamayan serebral

atrofi ve sonuçta gelişen West sendromu olduğu bildirilmiştir (4,6,10).

Olgumuzda CMVIG, Mete ve arkadaşları tarafından da uygulanan, Blacklock tedavi protokolü (5), prototip alınarak kullanılmış olup, tedaviye iyi yanıt alınmıştır. Tedavi sırasında ve sonraki takiplerde hafif bir ısı artışı ve artralji dışında önemli bir yan etki oluşmamıştır. Diğer tedavi yöntemleri (Gansiklovir ve Foskarnet) temin edilemediğinden dolayı kullanılamamıştır. CMVIG'in çok pahalı olması nedeniyle kullanımı kısıtlanmaktadır. CMV enfeksiyonu ayırıcı tanısında, lösemi benzeri bir tablo ile karşılaşılabileceği vurgulanmak istenmiştir.

Cytomegalovirus Infection and Cytomegalovirus Immune Globulin Therapy. A case report

Abstract: Cytomegalovirus infections are worldwide in distribution. The incidence of cytomegalovirus infection is related to age, geographic location, and economic status. The histologic lesion of cytomegalovirus infection is characterized by enlarged cells that contain intranuclear and cytoplasmic inclusion bodies. In this article, we reported that a case of cytomegalovirus infection is characterized by enlarged cells likely leukemic cells in peripheral blood smear was treated by cytomegalovirus immune globulin.

Key words: Cytomegalovirus infection, Cytomegalovirus immunoglobulin, Congenital infection.

Kaynaklar

1. Nigro G, Scholz H, Bartmann U: Ganciclovir Therapy for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection in Infants: A two-regimen Experience, The Journal of Pediatrics, 1994 (çev: Demir N, Vardar F: Ege Pediatri Bülteni, 2:122, 1995).
2. Donald NM: Cytomegalovirus, in: Behrman RE (ed), Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia: WB. Saunders, 1992, pp: 803-5.
3. Hodinka RL, Friedman HM: Human Cytomegalovirus, in: Balows A (ed), Manual of Clinical Microbiology, 5'th ed, Washington: American Society for Microbiology, 1991, pp: 829-36.
4. Mete Z, Göçmen İ, Saraoğlu E: Bir olgu nedeniyle (CMV) enfeksiyonları ve CMV-hiperimmüngammaglobülin uygulamasından alınan sonuç, Turkish Journal of Infection, 7: 175-7, 1993.
5. Blacklock HA: The use of CMV hyperimmunegammaglobulin in preterms. Lancet 11: 152, 1985.
6. Krugman S, Katz SL: Infectious Disease of Children, St Louis: Mosby Comp, 1985, pp: 8-21.

7. Tuncer I, Bitirgen M, Şengül AZ, ve ark: Anne ve yenidoğanda Cytomegalovirus antikorlarının araştırılması, S.Ü. Tıp Fak Derg, 5:16, 1990.
8. Cengiz AT, Kıyan M, Cengiz L, Uğurel MŞ: Düşük veya ölü doğum yapma, prematürite gibi obstetrikle ilgili sorunları bulunan ve konjenital anomalili doğum yapan annelerin ve yenidoğanların serumlarında, ELİSA ile Cytomegalovirus (CMV) IgG ve IgM antikorlarının araştırılması, T Klin Jineköl Obs, 3:98-104, 1993.
9. Werner BG, Snyderman DR, Freeman R, et al: Cytomegalovirus immunoglobulin for the prevention of primary CMV disease in renal transplant patients: Analysis of usage under treatment IND status, Transplant proc, 25: 1441-3, 1993.
10. Barlett JG: Enfeksiyon Hastalıkları Tedavisi Cep Kitabı. Çev. Ed. Özsüt H, Turgut Yay. ve Tic. AŞ. İst.1996.