

Konjenital CMV Enfeksiyonunun Prematürelde Nadir Görülen Santral Sinir Sistemi Bulgusu: Nöronal Migrasyon Anomalisi

Neuronal Migration Anomaly in a Symptomatic Preterm Infant with Congenital CMV Infection

Sezin ÜNAL¹, Dilek ULUBAŞ IŞIK¹, Gökhan GÜRALL², İter ARİFOĞLU¹, Çağatay ÖZCAN¹, Ahmet Yağmur BAŞ¹, Nihal DEMİREL¹

¹Ankara Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Bu çalışma, "Konjenital CMV Enfeksiyonunun Nadir Santral Sinir Sistemi Bulguları: Pakıgri ve Serebellar Hipoplazi" başlığı ile 15 - 19 Kasım 2017 tarihleri arasında Antalya'da gerçekleştirilecek olan 61. Türkiye Milli Pediatri Kongresi için gönderilmiş olup değerlendirme kurulu tarafından Poster Sunum olarak kabul edilmiştir.



ÖZ

Sitomegalovirüs en sık konjenital enfeksiyon yapan etkindir. Gebeliğin erken döneminde enfekte olan fetusların %10-15'i doğumda semptomatik olup, olgularda intrauterin büyüme kısıtlanması, hepatosplenomegali, kolestaz, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, pnömoni, pansitopeni, hemolitik anemi, peteşi, purpura, dermal eritropoez ve santral sinir sistemi bulgularının belirgin olduğu ağır sistemik hastalık tablosu görülmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonunda santral sinir sistemine ait bulgular oldukça çeşitli olup nöronal migrasyon anomalileri nadiren tespit edilmektedir. Burada ağır nöronal migrasyon anomalisinin ön planda olduğu konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu olan bir prematüre yenidoğan olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Nöronal migrasyon anomalileri, Prematüre, Sitomegalovirüs, Yenidoğan

ABSTRACT

Cytomegalovirus is the most common etiologic agent of congenital infections. If the fetus is infected by the virus in the first trimester of gestation, 10-15% of newborns present symptoms at birth. These symptomatic neonates exhibit a multisystem disease including intrauterine growth retardation, hepatosplenomegaly, cholestasis, impaired liver function tests, pneumonia, pancytopenia, hemolytic anemia, petechia, purpura, dermal erythropoiesis and central nervous system signs. Among the variable central nervous system findings, neuronal migration anomalies are infrequently identified in neonates. Herein, a premature neonate with neuronal migration anomaly due to congenital cytomegalovirus infection is presented.

Key Words: Neuronal migration disorders, Premature, Cytomegalovirus, Infant

GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV) en sık konjenital enfeksiyon yapan etkindir. Sıklığı 0.2–2.4/1000 canlı doğum olarak tanımlanmaktadır. Bulaş riski gebelik haftası ilerledikçe artmasına rağmen fetal hastalık ciddiyeti azalmaktadır. Gebeliğin erken döneminde enfekte olan fetusların %10-15'i doğumda semptomatik olup, olgularda intrauterin büyüme kısıtlanması, hepatosplenomegali, kolestaz, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, pnömoni, pansitopeni, hemolitik anemi, peteşi, purpura, dermal eritropoez ve santral sinir sistemi bulgularının belirgin olduğu ağır sistemik hastalık tablosu görülmektedir (1).

Konjenital CMV enfeksiyonunda santral sinir sistemine ait bulgular oldukça çeşitlidir. En sık mikrosefali, sensörinöral işitme kaybı, koryoretinit ve konvülsiyon gelişmektedir. Ventrikülomegali-hidroze fali, periventriküler ekojenite artışı ve kalsifikasyon, beyaz cevher tutulumu ve lentikülostriat vaskülopati başta olmak üzere nöroradyolojik bulgular olguların %70'inde saptanmaktadır. Nöronal migrasyon anomalileri, temporal kistik periventriküler lökomalazi, oksipital intraventriküler septa, serebral atrofi, korpus kallosum disgenезisi ve serebellar hipoplazi nadiren tespit edilmektedir (2).

Burada ağır nöronal migrasyon anomalisinin ön planda olduğu konjenital CMV enfeksiyonu olan bir prematüre yenidoğan olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Obstetrik takibi olmayan yirmi bir yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 32 gebelik haftasında fetal distress bulgusu olması ile sezaryen ile doğan kız olgu yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Olgunun ağırlığı 1400 gr (<10p) ve baş çevresi 27 cm (<10p)'di. Ayrıca takipne, retraksiyon ve hepatomegali (ön-aksiller hatta 8 cm, orta hattı 6 cm geçerek sol ön klavikular hatta 5 cm) mevcuttu. Hemogloblin: 13.4 gr/dl, lökosit: 25370/mm³, trombosit: 108000/fl, normoblast: %80, alanin aminotransferaz: 9 U/L, aspartat aminotransferaz 92 U/L, total/direkt bilirubin: 4.4/0.6 mg/dL ve albumin: 3.3 g/dL saptandı. Akciğer-batın grafisinde retikülogranüler parankim görünümü ile dilate bağırsak ansları mevcuttu. Kranyal ultrasonografisinde lateral ventriküllerde dilatasyon, ventrikül duvarına komşu kalsifikasyonu düşündürülen ekojen noktalar, periventriküler beyaz cevherde diffüz ekojenite artışı, gri beyaz cevher sınırında düzleşme, geniş sisterna magna ve görece hipoplazik serebellar hemisferler dikkati çekmekteydi (Şekil 1A, B). Olgunun serum CMV IgM: 2.06 U/ml (referans aralığı: 0.1 – 1.1 U/ml), CMV IgG: 13 U/ml (referans aralığı: 0.0 – 0.89 U/ml) ve CMV IgG Avidite: %85, CMV-PCR: 7.28x100 kopya/ml, beyin omurilik sıvısı CMV-PCR: 3.79x100 kopya/ml saptandı. Diğer TORCH (Toksoplazma, rubella, herpes simpleks virüs) enfeksiyonlarına ait IgM tetkikleri negatifti. Annenin CMV IgG Aviditesi %88 olarak belirlendi. Üçüncü günde intravenöz gansiklovir başlandı. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme frontoparietal bölgede daha belirgin olan pakigri-agiri, lateral ventiküllerde dilatasyon, yaygın periventriküler kalsifikasyon, geniş sisterna magna ve hipoplazik serebellar hemisferler görüldü (Şekil 2A, B). Koryoretinit saptanmadı, işitme değerlendirilemedi. Dördüncü günden itibaren entübe izlenen olgu 16. gününde nazokomiyal sepsis ve tüketim koagülopatisi ile eksitus oldu.

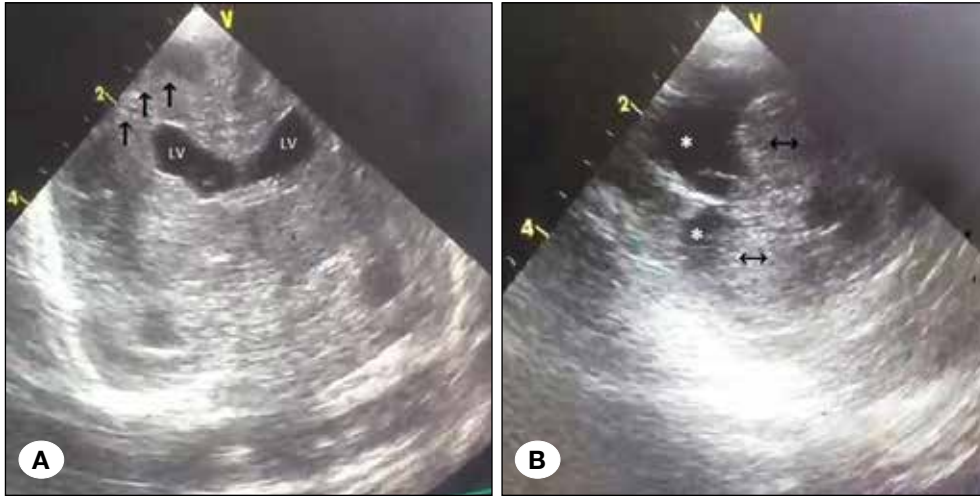
TARTIŞMA

Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan yenidoğanların %25-35'i prematüredir. Prematürelere term olgulara göre daha sık pnömoni, viral sepsis ve trombositopeni görülürken daha nadir santral sinir sistemi bulgusu bildirilmiştir (3,4). Evre 1 intraventriküler kanama (%28), evre 2-4 intraventriküler kanama (%33), periventriküler lökomalazi-kistik değişiklikler (%28) ve kalsifikasyon (%11) prematüre olgularda sıklıkla tespit edilmektedir (5). Sunduğumuz çok düşük doğum ağırlıklı prematüre konjenital CMV enfeksiyonu olan olgu prematürelere nadiren saptanan ağır santral sistemi bulgularından biri olan nöronal migrasyon anomalisi tespit edilmesi açısından ilgi çekicidir.

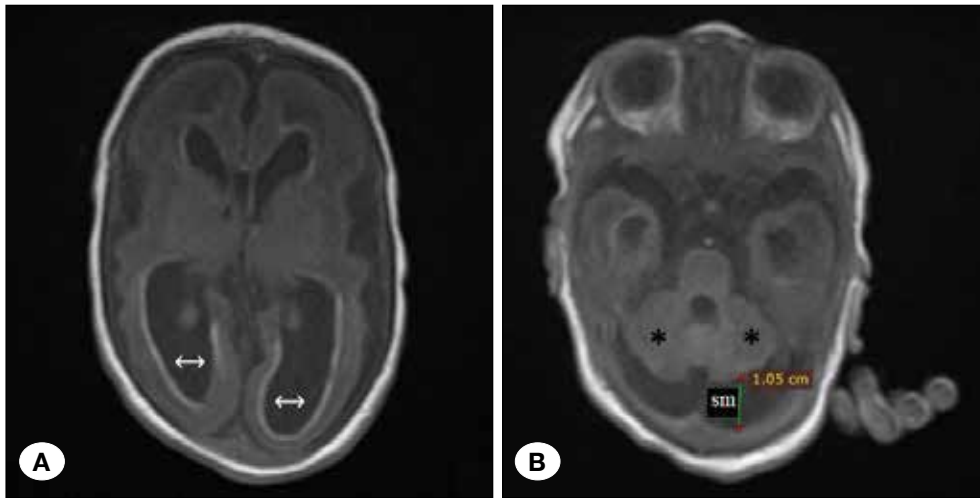
Nöronal migrasyon gebeliğin ikinci ayında başlamakta ve gerekli sinyallerde hata olduğunda tamamlanamamaktadır. Hasarlı nöronal migrasyon sonucunda oluşan girus gelişiminin eksikliği korpus kallosum agenezisi veya serebellar hipoplazi ile sonuçlanmaktadır. Kranyal bulgularının şiddetinin gelişmekte olan beyin dokusunun CMV ile enfekte olma zamanı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Enfeksiyon başlangıcı 16-18 gebelik haftasından önce olduğunda lizensefali-pakigri, 18-24 gebelik haftaları arasında olduğunda polimikrogr gelişmesi beklenirken, 30 gebelik haftasından sonra enfekte olan fetuslarda giral paternde belirgin bozulma görülmemektedir (6). Nöronal migrasyon anomalisi sıklıkla konjenital CMV enfeksiyonu olan olguların çocukluk dönemi izlemlerinde bildirilmiştir ancak yenidoğan döneminde nadiren saptanmıştır (2). Carpetti ve ark. (7) 40 term olgunun birinde nöronal migrasyon anomalisi tespit etmiştir. Turner ve ark.(5) ise 18 prematüre bebeğin hiç birisinde nöronal migrasyon anomalisi saptamadıklarını belirtmişlerdir. Fetal otopsilerde %15 oranında nöronal migrasyon anomalisi tespit edilmesine karşın preterm bebeklerde nadiren saptanması, ağır enfekte fetusların prenatal tanı sonucunda termine edilerek ağır nörolojik hasarlı yenidoğanların doğmasının engellenmesine bağlı olduğunu düşündürmektedir (8,9).

Oosterim ve ark. (10) kranyal ultrasonografinin nöronal migrasyon anomalilerini tespit etme oranının düşük olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, yazarlar migrasyon anomalisi, periventriküler kalsifikasyon, beyaz cevher kistleri, serebellar hipoplazi ve ventrikulomegali varlığını "ağır nöroradyolojik bulgular" olarak tanımlamışlar ve bu bulguların varlığının birinci trimester enfeksiyonuna ve yüksek mortaliteye işaret ettiğini belirtmişlerdir (10). Sunduğumuz olguda migrasyon anomalisinin kranyal ultrasonografi ile görüntülenebilmiş olması nörolojik hasarın ciddiyeti açısından anlamlıdır. Bununla birlikte, ağır nöroradyolojik bulguların varlığı olgunun ilk trimesterde enfekte olduğuna işaret etmektedir.

Ancak, serolojik tetkiklerin ve dokularda virüsün tespitinin enfeksiyonun zamanına ilişkin verdiği bilgiler kısıtlıdır. Konjenital CMV enfeksiyonu tanısı için sıklıkla kullanılan CMV IgM testinin sensitivitesinin düşük ve yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle diğer TORCH enfeksiyonlarına ait IgM tetkiklerin eş zamanlı yapılması önerilmektedir. Sunulan olguda da CMV IgM pozitifliği saptanmasıyla eş zamanlı olarak bakılan toksoplazma, rubella ve herpes simpleks virüs IgM sonuçları negatiftir. Virüsün serum dışında beyin omurilik sıvısında da tespit edilmiş olması ile konjenital CMV enfeksiyonu tanısı kesinleşmiştir. Ancak annenin gebeliğin takipsiz olması sonucunda ne tarama olarak ne de fetal bulguların başladığı zamanda CMV serolojik tetkiklerinin değerlendirilmemiş olması primer veya rekürren enfeksiyon ayırımını olanaksız kıldığı gibi enfeksiyonun fetusa bulaş zamanının da tespit edilememesine yol açmıştır. Maternal CMV serokonverasyonu 4 – 6 ay arasında gelişmektedir. IgG Avidite testi antijene bağlanmış olan IgG oranını yüzde olarak ifade eder ve enfeksiyonun geçilmiş olma zamanını öngörmektedir. Yüksek avidite sonuçları daha önce geçirilmiş enfeksiyonu desteklemektedir (11). Sunduğumuz



Şekil 1: Transfontanel Ultrasonografi. **A)** Koronal kesitte frontal düzlemde geniş lateral ventriküller (LV; frontal horn kalınlıkları sağda 8mm, solda 7 mm; genişlikleri sağda ve solda 13 mm) ve düzleşmiş gri -beyaz cevher sınırı (siyah oklar) izlenmektedir. **B)** Posterior fossanın aksiyel kesitinde geniş sisterna magna (yıldız) ve hipoplazik serebellar hemisferler (çift taraflı ok) izlenmektedir.



Şekil 2: Kranyal Manyetik Rezonans Görüntüleme. **A)** Koronal T1a görüntüde frontal bölgede daha belirgin olan pakigiri-agiri, ventrikulomegali, periventriküler hiperintens çizgi şeklinde kalsifikasyonlar (çift taraflı ok) izlenmektedir. **B)** Aksiyel T1a görüntüde geniş lateral ventrikül temporal boynuzu ve çevresinde hiperintens kalsifikasyonlar, geniş sisterna magna (sm) ve hafif serebellar hipoplazi (yıldız) mevcuttur.

olgunun ve annesinin CMV IgG Avidite testinin yüksek bulunması enfeksiyonun gebeliğin erken döneminde geçirildiğini desteklemektedir.

Sonuç olarak; konjenital CMV enfeksiyonlarında nöronal migrasyon anomalisi nadir görülmesine rağmen varlığının ilk trimester enfeksiyonunu desteklediği hatırlanmalı, girus gelişiminin tam olmadığı preterm bebekler bu açıdan dikkatle değerlendirilmeli ve yüksek mortalite riski konusunda aile bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:97-107.
2. Manara R, Balao L, Baracchini C, Drigo P, D'Elia R, Ruga EM. Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatric Radiology* 2011;41:962-70.
3. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:93-9.
4. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002;110:762-7.
5. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2014;133:e609-15.
6. Averill LW, Kandula VV, Akyol Y, Epelman M. Fetal brain magnetic resonance imaging findings in congenital cytomegalovirus infection with postnatal imaging correlation. *Semin Ultrasound CT MR* 2015;36:476-86.
7. Capretti MG, Lanari M, Tani G, Ancora G, Sciutti R, Marsico C, et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2014;36:203-11.
8. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, Piccirilli G, Chiereghin A, Petrisli E, et al. Congenital cytomegalovirus infection: Patterns of fetal brain damage. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E419-E27.
9. Dogan Y, Yuksel A, Kalelioglu IH, Has R, Tattli B, Yildirim A. Intracranial ultrasound abnormalities and fetal cytomegalovirus infection: Report of 8 cases and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2011;30:141-9.
10. Oosterom N, Nijman J, Gunkel J, Wolfs TF, Groenendaal F, Verboon-Macielek MA, et al. Neuro-imaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: Relation to trimester of infection. *Neonatology* 2015;107:289-96.
11. Satılmış A, Güre A, Ongun H, Mendilcioğlu İ, Çolak D, Oygür N. CMV seroconversion in pregnant and the incidence of congenital CMV infection. *Turk J Pediatr* 2007;49:30-6.