

# Beyin Omurilik Sıvısında Polimeraz Zincir Reaksiyonu İle Tanı Alan Konjenital Toksoplazmozisli Bir Yenidoğan Olgusu

## A Newborn with Congenital Toxoplasmosis Diagnosed by Cerebrospinal Fluid Polymerase Chain Reaction

Banu AYDIN<sup>1</sup>, Dilek DİLLİ<sup>1</sup>, Ayşegül ZENCİROĞLU<sup>1</sup>, Nuran UZUNALIÇ<sup>1</sup>, Nurullah OKUMUŞ<sup>1</sup>, Gökçe ÇINAR<sup>2</sup>, Mustafa AYDIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.B. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>S.B. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



### ÖZET

Konjenital toksoplazmozis gebelikte geçirilen akut enfeksiyonun fetusa geçmesiyle oluşan nadir bir enfeksiyondur. Hastalık, yenidoğanlarda serolojik olarak saptanan hafif formdan, koryoretinit, menenjit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonlar gösteren ağır forma kadar geniş bir spektrum içinde kendini gösterebilir. Bu makalede, prenatal ultrasonografide lateral ventrikülde genişleme saptanan ancak postnatal geç dönemde menenjitte ortaya çıkan, serolojik testler negatif olmasına rağmen beyin omurilik sıvısı polimeraz zincir reaksiyonu testi ile tanı konulan fatal seyirli konjenital toksoplazmozisli bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** BOS, Konjenital toksoplazmozis, Yenidoğan

### ABSTRACT

Congenital toxoplasmosis is a rare infection transmitted to the fetus from an acutely infected mother during the pregnancy. In neonates, the disease has a broad spectrum ranging from a mild form that can only be serologically detected to a severe form that presents with chorioretinitis, meningitis, hydrocephalus, and intracranial calcifications. In this article, we report a fatal case of congenital toxoplasmosis that presented with meningitis at the late postnatal period. Although prenatal ultrasonography showed dilatation of lateral ventricles, the serological tests were negative during the postnatal period and the patient was diagnosed to have toxoplasmosis with the cerebrospinal fluid polymerase chain reaction.

**Key Words:** CSF, Congenital toxoplasmosis, Newborn

### GİRİŞ

Konjenital toksoplazmozis, gebelikte geçirilen akut enfeksiyonun fetusa geçmesiyle oluşan, insidansı 0.6-14.3/1000 olan bir enfeksiyondur (1). Yenidoğanda serolojik olarak saptanan hafif formdan, koryoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonlar gösteren ağır forma kadar geniş bir spektrum içinde görülür. Enfeksiyonun bebeğe geçme riski erken gebelikte düşükken, enfeksiyonun ağırlığı ve sekelleri daha ciddidir (2,3). Enfeksiyonun tanısı parazitini kendisinin, DNA parçalarının veya parazitin yüzey antijenlerine karşı oluşmuş antikorların saptanması esasına dayanmaktadır. Toksoplazma gondii yüzey antijenlerine karşı oluşan spesifik antikorları araştıran serolojik testler günümüzde en yaygın kullanılan yöntemdir. Gebelerde en az üç hafta ara ile alınmış iki farklı serum örneğinde spesifik toksoplazma antikorlarında dört kat ve üzeri antikor artışının gösterilmesi tanı

koydurucudur. İlk iki trimesterde sadece IgG antikorunun pozitif olması kronik enfeksiyonu gösterir ve genellikle fetüs için risk oluşturmaz. Üçüncü trimesterde yapılan incelemede, IgG pozitif ve IgM negatif saptanan gebelerde, genellikle kronik enfeksiyon vardır, ancak bu durum, gebeliğin başlarında geçirilmiş akut enfeksiyonu dışlamaz. Toksoplazma IgM ve IgA'nın pozitif olması ise akut enfeksiyonu gösterir; bu durumda fetal enfeksiyon araştırılmalıdır (4). Fetal IgM antikorları doğumdan önce görülmeyebileceği veya yenidoğanın Toksoplazma gondiiye antikor yanıtı gecikebileceği için doğumdan sonra konjenital enfeksiyon tanısını serolojik yöntemlerle koymak oldukça güçtür (5). Bu yazıda, menenjite neden olan, Toksoplazma IgM antikoru negatif saptanan ve beyin omurilik sıvısında (BOS) polimeraz zincir reaksiyon testi (PCR) ile tanı konan, ağır seyirli bir konjenital toksoplazmozis olgusu sunulmaktadır.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Banu AYDIN**

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta: b\_ay\_yz@yahoo.com

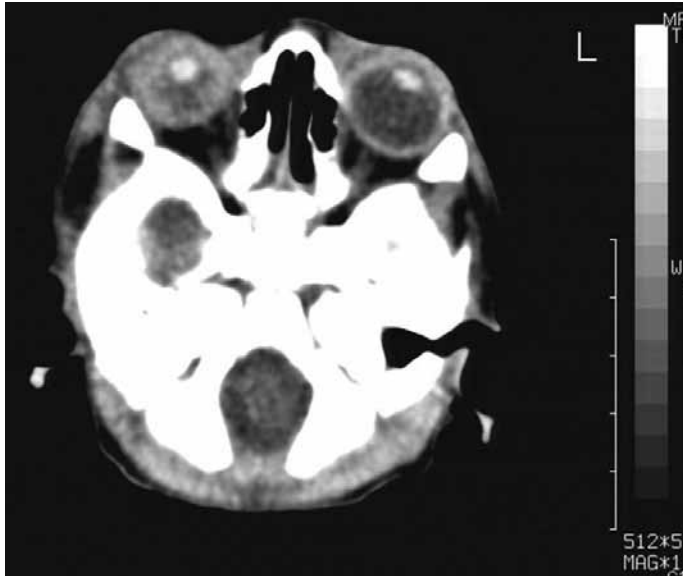
Geliş tarihi / Received : 14.12.2011

Kabul tarihi / Accepted : 24.01.2012

DOI: 10.12956/tjpd.2013.17

## OLGU SUNUMU

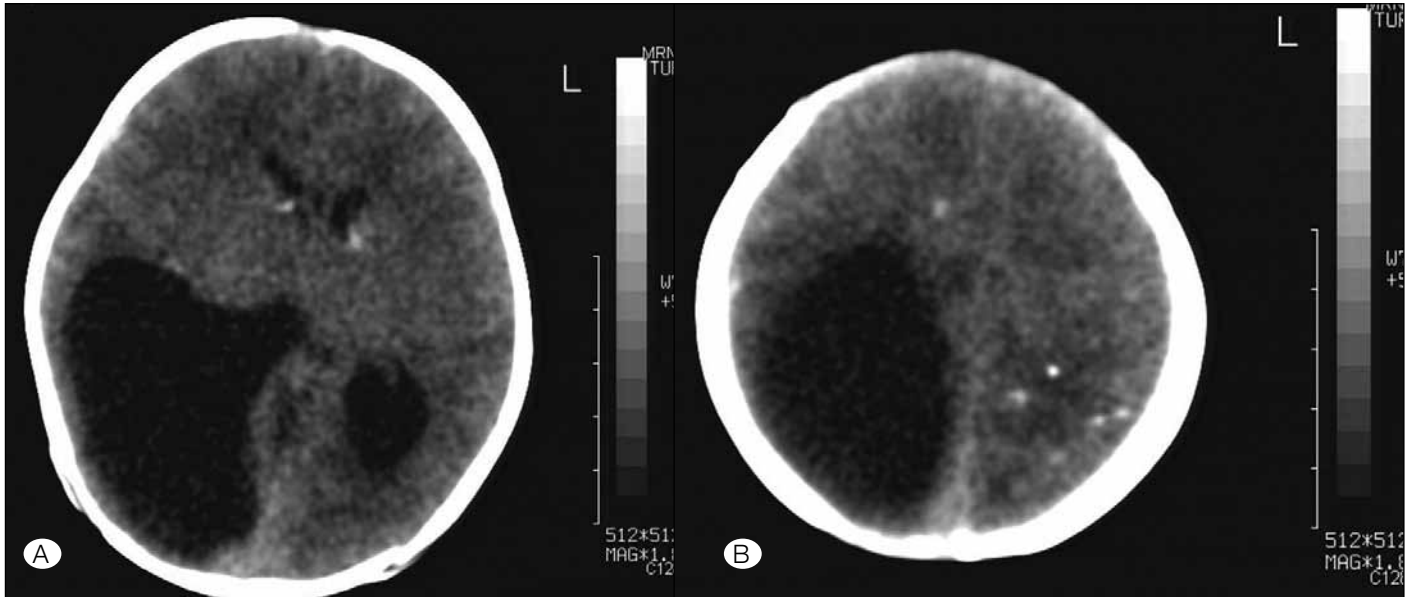
Yirmi iki yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 41. gebelik haftasında, sezaryen ile 2030 gram doğan erkek bebek postnatal 20. günde solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan polikliniğine getirildi; ileri tetkik ve tedavi için Yenidoğan Servisi'ne yatırıldı. Öyküde, bebeğin son iki gündür emmesinin zayıf olduğu ve ara ara morardığı ifade edildi. Anamnez derinleştirildiğinde son trimesterde yapılan prenatal ultrasonografide (USG) lateral ventriküllerde genişleme saptandığı öğrenildi. Genel durumu kötü olarak değerlendirilen hastada ateş: 36.5°C, nabız: 134/dk, solunum sayısı: 46/dk, arteriyel tansiyon: 77/47 mmHg,



**Şekil 1:** Kontrastsız kraniyal tomografide sağ bulbus okulünün sola göre küçük ve dens olduğu görülmektedir.

vücut ağırlığı: 2050 gr (<3 p), boy:51 cm (3-10 p), baş çevresi: 34 cm (<3 p) idi. Mikrognati, sağda mikroftalmi ve gövdesel hipotoni mevcuttu. Respiratuvar asidozu ve apne nöbetleri olan hasta entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Klinik ve laboratuvar bulguları sepsis ile uyumlu olması üzerine parenteral antibiyotik başlandı. Biyokimyasal incelemeler ve hemogram normaldi. BOS değerlendirmesinde menenjit lehine bulgu yoktu. Transfontanel USG'de her iki lateral ventrikülde hidrosefalik dilatasyon, sağda talamusta ve bilateral periventriküler alanlarda kalsifikasyon alanları, sağda periventriküler ventrikül ile sınırları ayırt edilemeyen porenselalik kistler saptandı. Video elektroensefalografi monitorizasyonunda diffüz serebral disfonksiyon ve maturasyon geriliği mevcuttu. Kraniyal tomografide sağ bulbus okuli sola göre hafif küçük ve dens görünümde, sol lateral ventrikül hafif geniş, sağ lateral ventrikül temporal-okspital hornu ve gövde düzlemi belirgin geniş (porenselalik kist), periventriküler alanlarda, bilateral bazal gangliyada ve verteks düzleminde bilateral girus lokalizasyonunda milimetrik kalsifikasyonlar olduğu görüldü (Şekil 1, 2A, 2B). Göz muayenesinde sağda koryoretinit saptandı. İntrauterin enfeksiyon yönünden hasta ve annesinde iki kez bakılan TORCH serolojisinde Toksoplazma IgG pozitif idi ancak IgM pozitifliği saptanmadı.

Klinik izlem sırasında hastada masif hepatosplenomegali ve pansitopeni gelişti. Abdominal USG'de pankreas parankim ekosunda belirgin artış belirlendi, ancak amilaz düzeyi normaldi. Metabolik tetkiklerden TANDEM Mass, idrarda organik asit ve idrar-kan aminoasit kromatografisi normal bulundu. Kemik iliği aspirasyonunda depo hastalığı veya hemofagositik lenfohistiyositozu destekleyen bulguya rastlanmadı. Serum akut faz reaktan düzeyleri tedaviye rağmen giderek yükselen hastaya tekrar lomber ponksiyon yapıldı. BOS'ta glukoz düzeyi düşük (11 mg/dl), protein düzeyi ise yüksekti (1606 mg/dl). Baş çevresi ölçümlerinde hızlı artış olan hastanın tekrarlanan transfontanel



**Şekil 2:** Kontrastsız kraniyal tomografide sağ lateral ventrikülde porenselalik kist (A) ve mikrokalsifikasyonlar (B) görülmektedir.

USG'sinde hidrosefaliye artış gözlenmesi üzerine obstrüktif hidrosefali düşünüldü. Menenjitte yönelik ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. BOS kültüründe üreme saptanmadı. BOS örneklerinden sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks (HSV) ve toksoplazma için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi çalışıldı. Ancak standart tedaviye rağmen genel durumu giderek bozulan hasta solunum ve dolaşım yetmezliği ile yatışının 30. gününde (lomber ponksiyon işleminden bir gün sonra) kaybedildi. BOS toksoplazma PCR testinin 267.000 kopya/ml (pozitif) olduğu hasta kaybedildikten sonra öğrenildi.

## TARTIŞMA

Konjenital toksoplazmozis, gebelik sırasında veya gebelikten önceki 6-8 hafta önce akut enfeksiyon geçiren annelerin bebeklerinde görülen enfeksiyon tablosudur. Annede oluşan parazitemi sırasında parazit transplasental olarak fetüse geçebilir. İlk trimesterde enfeksiyonun fetüse geçme riski %10-25 iken, ikinci trimesterde %30-54, üçüncü trimesterde %60-65 civarındadır. Gebelik haftası arttıkça enfeksiyonun fetüse geçme riski artarken enfeksiyonun şiddeti azalmaktadır (6). Annede gelişen akut toksoplazma enfeksiyonu sırasında fetüsün enfekte olması sonucu abortus, ölü doğum, erken doğum ve ağır konjenital enfeksiyon oluşabilir. Erken gebelikte oluşan enfeksiyona bağlı yaklaşık %10-15 oranında ağır fetal enfeksiyon gelişmektedir (2,3). Olgumuzun kliniğini göz önüne aldığımızda annenin erken dönemde enfekte olduğunu düşünmekteyiz.

Gebelikte enfeksiyonun tanısında en yaygın kullanılan yöntem Toksoplazma gondii yüzey antijenlerine karşı oluşan spesifik antikorları araştıran serolojik testlerdir. Bulaştan sonra 10-30. günler arasında serumda IgG ve IgA ortaya çıkar. IgM antikorları 2-3. haftada en yüksek düzeye ulaşır, 1-2 ay içinde IgM ve IgA seviyeleri düşerek önce IgA 3-6 ay arasında kaybolur, IgM ise 10. aya kadar serumda kalabilir. IgG antikorları birinci ayın sonuna doğru yükselmeye başlar, 6-8 haftada en yüksek düzeye ulaşır. 6-8 ay yüksek devam eden titre 12-18 ay içinde azalır ve serumda yıllarca düşük titrede pozitif kalmaya devam edebilir (7). IgG'nin pozitif olması akut veya kronik enfeksiyonu göstermez. Wong ve ark. gebelerde pozitif IgG sonucunun IgM, IgG avidite, IgA veya IgE antikorlarının araştırılmasından sonra yorumlanması gerektiğini bildirmişlerdir (8). Antenatal muayenede Toksoplazma IgM veya IgA pozitif saptandığında fetal enfeksiyon araştırılmalıdır (9). Fetal enfeksiyon tanısı için 20. gebelik haftasına kadar amniyon sıvısında PCR yöntemi ile Toksoplazma gondii DNA'sının araştırılması önerilmektedir (10). Ayrıca USG ile de konjenital toksoplazmozis bulguları araştırılmalıdır; USG'de hidrosefali, hidransefali, mikrosefali, intraserebral kalsifikasyon, intrauterin gelişme geriliği, korpus kollozum agenezisi ve hidrops fetalis görülebilir (11). Olgumuzun son trimesterde yapılan prenatal USG'sinde hidrosefali saptanmış, bunun üzerine annede TORCH serolojisi bakılmış ve anti toksoplazma IgG antikor pozitif, IgM antikor negatif bulunmuştur. Bu tabloya

göre anne olasılıkla toksoplazma enfeksiyonunu konsepsiyondan hemen önce veya gebeliğin çok erken dönemlerinde geçirmiştir. Bu nedenle de annede doğumdan sonra bakılan serolojik testlerde akut enfeksiyon düşündürülen bir bulgu saptanmamıştır; Toksoplazma IgG avidite testi ise teknik nedenlerle yapılamamıştır. Gebelikte akut toksoplazmozisin taranmasının nedeni konjenital toksoplazmozis ve sekellerinden korunmaktır. Enfeksiyon, antenatal ilk muayenede ya da mümkünse gebelik öncesi araştırılmalıdır. Gebelerde en az üç hafta ara ile alınmış iki farklı serum örneğinde spesifik toksoplazma antikorlarında dört kat ve üzeri antikor artışının gösterilmesi tanı koydurucudur. Annede negatif serolojik testlerin pozitifleşmesi önemli bir bulgudur ve akut enfeksiyonu gösterir (4). Bu nedenle toksoplazmozisten şüphelenilen durumlarda annede seroloji tekrarlanmalıdır.

Konjenital toksoplazma enfeksiyonu olan yenidoğanların %75'i doğumda asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda klasik triad koryoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonlardır. Bu semptomlar diğer TORCH grubu enfeksiyonlarda da görülebilir (4). Olgumuzda toksoplazma antikorlarıyla birlikte diğer TORCH grubu enfeksiyonların antikorlarına da bakılmış ve negatif bulunmuştur. Hastalığın erken döneminde görülebilen diğer bulgular anemi, konvülsiyon, hepatosplenomegali ve lenfadenopati gibi nonspesifik bulgulardır. Bu bulgular bakteriyel sepsis; hemolitik anemi, hemofagositik lenfositosis, infantil lösemi gibi hematolojik hastalıklar; Gaucher, Nieman Pick, glikojen depo hastalıkları gibi bazı metabolik hastalıkların seyrinde de görülebilir. Olgumuz hematolojik ve metabolik hastalıklar açısından tetkik edilmiş ve tabloyu açıklayacak bir patoloji saptanmamıştır.

Yenidoğan bebeklerde konjenital toksoplazmozisin laboratuvar tanısını koymakta bazı güçlükler bulunmaktadır. Bebekte tek başına toksoplazma IgG antikorunun pozitif olmasının maternal kaynaklı olabileceği için tanıda yararı yoktur. Şüphelenildiği durumda beraberinde IgM ve IgA antikorlarının da bakılması önerilmektedir. Ancak yenidoğanda IgM yanıtı hemen oluşmayabileceği için negatif sonuç alınabilir (5). Ayrıca konjenital toksoplazmozis tanısında IgM antikorlarının spesifitesinin relatif olarak düşük olması (%77-90) nedeniyle yalancı negatif sonuç görülebilir (12). Said ve ark. (13) konjenital toksoplazmozis tanısında IgM'nin sensitivitesinin de düşük olduğunu (%62.5) bildirmişlerdir. Olgumuzda iki kez çalışılan toksoplazma serolojisinde IgG antikor pozitif, IgM antikor negatif saptanmıştır, IgA antikor ise teknik nedenlerle çalışılmamıştır. Son yıllarda PCR yöntemi ile parazitin DNA parçacıklarının enfekte dokularda saptanarak daha çabuk ve daha sensitif olarak tanı konduğu bildirilmektedir (14). Sterker ve ark. konjenital toksoplazmozisli olgularda PCR yönteminin serolojik testlere göre daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (15). Olairu ve ark. konjenital toksoplazmozisten şüphelenilen ancak serolojik testlerle tanı konulamayan hastalarda vücut sıvılarında PCR yöntemi ile parazitin araştırılması gerektiğini vurgulamışlardır (16). Başka bir çalışmada ise PCR yöntemi ile IgM antikoruna göre hastalığın çok daha erken dönemde saptanabildiği gösterilmiştir (17). Olgumuzda

da seroloji testleri negatif olmakla birlikte BOS'ta çalışılan PCR testi pozitif saptanmıştır. Standart antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastada serolojik testlerin negatif bulunması, ancak tekrarlanan BOS örneğinde PCR testinin toksoplazma için pozitif olması, bu enfeksiyona özgün tedaviye geçişi geciktirmiş ve hasta kaybedilmiştir.

## SONUÇ

Burada sunulan olguda vurgulandığı gibi konjenital toksoplazma enfeksiyonu sinsi ve fatal seyirli olabilmektedir. Prenatal dönemde annede eğer Toksoplazma IgG antikoru pozitifliği varsa IgM antikoru negatif olsa bile titre artışı açısından en az üç hafta arayla iki kez seroloji tekrarlanmalı, IgG pozitifliği varlığında avidite testi yapılmalıdır. Yenidoğanda erken tanı ve tedavi yaşam kurtarıcı olabileceğinden, bebekte serolojik testler negatif olsa bile klinik ve radyolojik incelemeler intrauterin enfeksiyonu destekliyor ise hem serum hem de BOS PCR testlerinin de yapılması uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Carter AO, Frank JW. Congenital toxoplasmosis: Epidemiologic features and control. *CMAJ* 1986;135:618-32.
2. Uludağ S, Madazlı R, Şen C, Ocak V. Gebelik ve toksoplazmozisde klinik yönetim. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1:165-9.
3. Desmont G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: A prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy pathophysiology of congenital disease. *Perinatal Medi* 1979;51-7.
4. Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. In: Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS (eds). *Toxoplasma gondii*. 6th ed. Newyork: Churchill Livingstone, 2005;2:3170-228.
5. Magi B, Migliorini L. Western blotting for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *New Microbiol* 2011;34:93-5.
6. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: A meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369:115-22.
7. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554-66.
8. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994;18:853-61.
9. Cazenave J, Forestier F, Bessieres MH, Broussin B, Begueret J. Contribution of a new PCR assay to the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 1992;12:119-27.
10. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994;331:695-9.
11. Wigglesworth JS, Singer DB. Textbook of fetal and perinatal pathology. In: Singer DB (ed). *Infections of Fetuses and Neonates*. 2nd ed. Boston: Blackwell, 1991:1:574-6.
12. Gupta K, Vasishta RK, Bansal A, Khadwal A, Khurana S, Sodhi KS. Cortical cysts with hydrocephalus and ventriculitis: An unusual presentation of congenital toxoplasmosis at autopsy. *J Clin Pathol* 2011;64:272-4.
13. Said RN, Zaki MM, Abdelrazik MB. Congenital toxoplasmosis: evaluation of molecular and serological methods for achieving economic and early diagnosis among egyptian preterm infants. *J Trop Pediatr* 2011;57:333-9.
14. Fioretti DP. Problems and limitations of conventional and innovative methods for the diagnosis of Toxoplasmosis in humans and animals. *Parassitologia* 2004;46:177-81.
15. Sterkers Y, Ribot J, Albaba S, Issert E, Bastien P, Pratlong F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction on neonatal peripheral blood. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71:174-6.
16. Olariu TR, Remington JS, McLeod R, Alam A, Montoya JG. Severe congenital toxoplasmosis in the united States Clinical and serologic findings in untreated infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 1056-61.
17. Nagaty IM, Ibrahim KM, Abdel-Tawab AH, Hassan AE. Diagnosis of *Toxoplasma gondii* by ELISA and PCR in mothers and their infants. *J Egypt Soc Parasitol* 2009;39:625-32.