

Düşük Doz Steroid Tedavisi Sonrası Gelişen CMV Reaktivasyonu

CMV Reactivation after Low Dose Steroid Treatment

ÖZ

Cytomegalovirus (CMV) insandan insana bulaşan ve ömür boyu latent kalabilen bir virüstür. Primer enfeksiyonu daha sıklıkla gribal şikâyetlerle çocukluk döneminde karşımıza çıkmaktayken vücutta latent kalarak özellikle immunsupresan durumlarda reaktivasyon enfeksiyonları yetişkinlik çağında görülebilmektedir. CMV sendromu ya da pnömoni, hepatit, retinit, kolit gibi end-organ CMV hastalığı olarak klinik vermektedir. Kortikosteroid kullanımı CMV reaktivasyonu için risk faktörüdür. Astım harici bilinen kronik hastalığı olmayan 27 yaşındaki kadın hasta ateş, halsizlik, nefes darlığı şikâyetleri ile dış merkezde tetkik edilmiş, verilen antibiyoterapilere rağmen klinik yanıt alınamaması ve tanı konulamaması üzerine hastanemize başvurdu. Nedeni bilinmeyen ateş ön tanısıyla yatırıldı ve ateş etyolojisinde rol oynayan tanılar dışlandı. CMV Ig M ve G pozitif, avidite düşük olarak sonuçlandı. Hastanın 3 yıl önce yapılan tahlillerinde CMV IgG pozitifliği olduğu görüldü. Alınan CMV PCR sonucu 46960 copy/mL olarak sonuçlandı. Hastanın anamnezinde astım atağı sebebiyle acil başvurularında intravenöz olarak ve ardından oral olarak kortikosteroid alma öyküsü olması sebebiyle CMV reaktivasyonu tanısı konuldu. Gansiklovir tedavisinin ardından ateşi düşen ve kliniği düzelen hasta CMV PCR sonucunun negatifleşmesi görüldükten sonra şifa ile taburcu edildi. CMV reaktivasyonu düşük doz kısa süreli steroid tedavileri sonrası da gelişebilmekte olup hastalara steroid verilirken dikkatli olunmalıdır. Nedeni bilinmeyen ateş etyolojisinde CMV'nin de olduğu akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sitomegalovirus, reaktivasyon, kortikosteroid, enfeksiyon hastalıkları.

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) is a virus transmitted from person to person, capable of remaining latent throughout a person's life. While primary infection often manifests with flu-like symptoms in childhood, reactivation infections can occur in adulthood, especially in immunosuppressed conditions. CMV presents clinically as syndromes or end-organ diseases such as pneumonia, hepatitis, retinitis, and colitis. The use of corticosteroids is identified as a risk factor for CMV reactivation. A 27-year-old female patient with no known chronic diseases, except asthma, initially sought care at another facility. there, a diagnosis could not be established and the administered antibiotic were ineffective. Subsequently, she was referred to our hospital. In our hospital initially other potential diagnoses causing fever were ruled out. CMV IgM and IgG were positive; Ig G was with low avidity. In the patient's previous tests, CMV IgG positivity from 3 years ago was identified. CMV PCR results indicated 46960 copies/mL. The patient's history of receiving intravenous and oral corticosteroids for asthma exacerbation led to the diagnosis of CMV reactivation. Following ganciclovir treatment, the patient's fever subsided, and upon negative CMV PCR results, she was discharged in good health. CMV reactivation can occur after low-dose short-term steroid treatments. CMV should be considered in the etiology of unexplained fever.

Keywords: Cytomegalovirus, reactivation, corticosteroid, infectious diseases

Fatma KESMEZ CAN ¹

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. Erzurum, Türkiye



Kübra GÖĞEBAKAN ¹

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. Erzurum, Türkiye



Handan ALAY ¹

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. Erzurum, Türkiye



Ayşe ALBAYRAK ¹

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. Erzurum, Türkiye



Kemalettin ÖZDEN ¹

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. Erzurum, Türkiye



Geliş Tarihi/Received 05.12.2024
Kabul Tarihi/Accepted 15.04.2024
Yayın Tarihi/Publication Date 25.08.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Kübra GÖĞEBAKAN

E-mail: kubrakayaalp94@gmail.com

Cite this article: Can FK, Göğebakan K, Alay H, Albayrak A, Özden K. CMV Reactivation after Low Dose Steroid Treatment. *Atatürk Univ Fac Med J Surg Med Sci.* 2024;3(2): 52-55



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Cytomegalovirus (CMV), Herpesviridae ailesine ait bir DNA virüsüdür. Virüsün adı, enfekte hücrede büyümeye neden olarak mikroskop altında görülen karakteristik inklüzyon cisimlerinden türetilmiştir. Bulaşı; tükürük, idrar, gözyaşı, kan veya genital salgılar gibi vücut sıvıları aracılığıyla gerçekleşir. ¹ CMV, ilk enfeksiyonun ardından bağışıklık sisteminden temizlenmeyi başarıyla engeller ve nötrofillerde, T lenfositlerde, endotel hücrelerinde ömür boyu varlığını sürdürerek insan nüfusunun büyük bir kısmında kalıcı bir enfeksiyona neden olur. ² Dünya genelinde CMV'nin seropozitiflik oranı %45 ile %100 arasında değişmektedir. ¹ CMV enfeksiyonu, immün sistemi normal olan bireylerde yaygın bir durum değildir ancak bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde reaktif olarak doku tutulumları yapabilir. ³ Primer veya reaktif CMV enfeksiyonları genellikle edinilmiş bağışıklık yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında, organ nakil hastalarında, malignite hastalarında, steroid veya immünsüpresan alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar olarak gözlenir. ⁴ Klinik belirtiler, hafif grip benzeri ateşli hastalıktan (özellikle primer enfeksiyonda) yaşamı tehdit eden doku-invaziv end-organ hastalığına kadar geniş bir yelpazede değişir. CMV; retina, solunum sistemi, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistemi, hematolojik sistemi etkileyebilir; özofajit, kolit, pnömoni, hepatit, ensefalit, retinit, miyokardit, hemolitik anemi, portal ven trombozu yapabilir. ⁵

CMV hastalığının tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve klinik bulgulara dayanır. Genellikle ateş, halsizlik, atipik lenfositoz, lökopeni veya nötropeni, trombositopeni ve yüksek karaciğer transaminazları olarak kendini gösteren CMV sendromu ve end-organ CMV hastalığı (pnömoni, hepatit, retinit vb.) olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Uygun klinik semptomların veya belirtilerin yanında ilgili organ dokusunda CMV'nin histopatolojik olarak gösterilmesi, dokuda virüs izolasyonu ve bazı durumlarda kanda CMV DNA miktarının gösterilmesiyle; primer enfeksiyonda ise serokonversiyonun gösterilmesiyle tanı konur. ⁶ CMV enfeksiyonunu tedavi etmek için şu anda yaygın olarak tercih edilen ilaç, intravenöz gansiklovir tedavisidir. Gansiklovirin bir türevi olan valgansiklovir, oral biyoyararlanımı olan bir gansiklovir proilacıdır ve rutin olarak solid organ nakli alıcılarına CMV profilaksisi olarak verilir. Valgansiklovir, özellikle GCV'ye dirençli durumlarda etkili bir seçenek olabilir. ⁷

OLGU SUNUMU

27 yaşında kadın hasta 3 hafta önce nefes darlığı şikâyetiyle birkaç defa acil servise başvurmuş, astım atağı

sebebiyle intravenöz yoldan ve nebulizatörlerle tedavi verilmiş. Astım haricinde kronik hastalığı yokmuş. Göğüs hastalıkları tarafından mevcut bronkodilatörlerine ek günlük 64 mg metilprednizolon tablet reçete edilmiş ve hasta 6 gün kullanmış. Bu durumdan yaklaşık 5 gün sonra başlayan üşüme, titreme, ateş, nefes darlığı şikâyetleriyle dış merkeze başvurmuş ve yatırılarak 8 gün tetkik ve tedavi edilmiş. Şikâyetlerinin geçmemesi üzerine kendi isteğiyle hastanemize başvurmuş. Hastanın epikrizinde enfeksiyon odağı araştırıldığı ancak bulunamadığı; 3 gün seftriakson, 2 gün piperasilin tazobaktam, 3 gün meropenem tedavisi verildiği fakat ateş yanıtı alınmadığı yazılmıştı.

Hasta nedeni bilinmeyen ateş ön tanısı ile kliniğimize yatırıldı. Genel durumu orta, bilinç açık, oryante ve koopere idi, halsiz görünümü mevcuttu. Fizik muayenesinde batında defans rebound yoktu, hepatosplenomegali saptandı. Solunum sesleri bibaziller azalmıştı ve apikallerde ronküs mevcuttu. Bu bulgular dışında diğer sistemlerin fizik muayenesinde ek özellik yoktu. Oksijen saturasyonu oda havasında %80'di, diğer vitalleri stabildi. Yatışı boyunca 38-39°C dereceyi geçen ateşi ve eşlik eden taşikardisi, takipnesi ve saturasyon düşüklüğü oldu. Hastanın kan ve balgam kültürleri, serolojik testleri, hemogram biyokimya tetkikleri istendi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre sayısı (WBC) 16090 / μ L (nötrofil %44,3, lenfosit %45,6, monosit %8,3), trombosit sayısı 160000 / μ L, hemoglobin

11,1 g/dL, Aspartat aminotransferaz (AST) 28,3 U/L, Alanin aminotransferaz (ALT) 54,6 U/L,

Laktat dehidrogenaz (LDH) 433,5 U/L, total protein 5,2 g/dL, albumin 2,4 g/dL, INR 1,1 sn, C-Reaktif Protein (CRP) 20 mg/L olarak saptandı. Ampirik olarak moksifloksasin günde bir kez 400 mg intravenöz tedavisi başlandı. Brucella, EBV, toksoplazma, HIV, sifiliz, quantiferon tetkikleri negatifti. Solunum yolu patojen etkenleri hızlı PCR tetkikinde pozitif sonuçlanan olmadı. Yapılan ekokardiyografide enfektif endokardit lehine bulgu saptanmadı. Göğüs hastalıkları akciğerde pnömonik odak olmadığını doğruladı. PPD sonucu 2 mm ölçüldü. CMV Ig M ve G pozitif, avidite düşük olarak sonuçlandı. Batın, lenf bezi ve jinekolojik ultrasonda splenomegali dışında ek patoloji saptanmadı. Dahiliye lenfomonositoz açısından periferik yayma ile hematolojik maligniteler açısından değerlendirdi, periferik yaymada blast izlenmediğini, dev trombositler dışında patoloji görülmediğini belirtti. Romatolojik hadiseler açısından alınan otoimmün markerları negatif sonuçlandı. Bu süreçte, yatışının 4. gününde olan hastanın ateşi günde 2 ya da 3 kez 38°C derecenin üzerine çıkmaktaydı. Hemogram takiplerinde WBC sayısı 310090 / μ L'ye, CRP ise 75 mg/L kadar yükseldi. Hiçbir kan kültüründe ve balgam kültüründe

üreme olmadı.

CMV tetkikleri tekrarlandığında aynı şekilde CMV Ig M ve G pozitif, avidite düşük olarak sonuçlandı. Hastanın 3 yıl önce yapılan tahlillerinde CMV IgG pozitifliği olduğu görüldü.

Alınan ilk CMV PCR sonucu 8730 copy/mL iken 4 gün sonra alınan CMV PCR sonucu 46960 copy/mL olarak sonuçlandı. Başka hiçbir klinik neden veya laboratuvar sonucu, mevcut ateşli hastalığı açıklamadığı için hastanın düşük doz steroid tedavisi sonucu CMV reaktivasyonu geliştirdiği sonucuna varıldı.

Hastaya gansiklovir 5 mg/kg, 12 saat arayla intravenöz şekilde tedavisi başlandı ve moksifloksasin tedavisi kesildi. Ateşi tedavinin ikinci gününden sonra tekrarlamadı. Hastanın genel durumu 1 hafta içinde düzeldi. Gansiklovir tedavisinin 7. gününde alınan PCR 1280 copy/mL olarak sonuçlanırken 14. ve 20. gününde alınanlar negatif sonuçlandı. 21 günlük gansiklovir tedavisinin ardından hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

CMV reaktivasyonu sıklıkla ilişkilendirilmiş olan durumlar solid organ veya kemik iliği malignitesi, nötropeni, sistemik glukokortikoidlerin kullanılması, teşhis edilmiş bağışıklık yetersizliği (kemik iliği ya da solid organ transplantasyonu, HIV pozitifliği)dir. ⁸ Glukokortikoidlerin varlığında CMV'nin litik replikasyonunun arttığı invitro olarak gösterilmiştir. ⁹ Organ nakil hastalarında reddi önlemek için kortikosteroidli kombinasyonlar verildiğinde CMV reaktivasyonunun arttığı bilinmektedir. ¹⁰ İnflamatuar bağırsak hastalığı tedavisinde steroid kullanımının yaygın olduğu yıllar ile steroid bazlı rejimlerin terk edildiği yılların CMV reaktivasyon oranı kıyaslandığında CMV kolitinin steroid bazlı rejimlerde çok daha yüksek olduğu görülmüştür. ¹¹ 52 hastadan oluşan bir çalışmada dermatomiyozit tanısı sebebiyle devamlı steroid kullanan hastalarda CMV geliştikten sonra analiz yapılmış, steroid kullanımından CMV reaktivasyonunun saptanmasına kadar geçen ortalama süre 6 hafta, CMV reaktivasyonu tanısına kadar geçen toplam oral prednizolon miktarı 2000 mg olarak saptanmış. ¹² Akciğer nakli hastaları içinde CMV reaktivasyonu geçiren 39 hasta üzerinde yapılan araştırmada median olarak 273 günde reaktivasyon geliştiği, 0.5-0.75 mg/kg/gün prednisolon tedavisi almanın anlamlı risk faktörü olduğu bulunmuştur. ¹³ Hematopoetik nakil alıcıları içinde 55 CMV reaktivasyonu olgusunda yapılan başka bir çalışmada haftalık 600 mg prednizolonun üzerinde steroid kullanan kişilerde, daha az steroid kullananlara göre

anlamlı seviyede fazla CMV geliştiği saptanmış. ¹⁴ Ayrıca ek immunsupresif patoloji olmaksızın, kısa süreli ya da düşük doz steroid alımı sonrası CMV reaktivasyon vakaları da bildirilmiştir. ¹⁵

SONUÇ

İmmunsupresif tedavi kullanımları ya da immun yetmezliğe sebep olan hastalıkların sayısı dünya genelinde artmaktadır ve bu durum CMV reaktivasyonu sayısını da artırmaktadır. Vakamızda olduğu gibi glukokortikoidlerin kısa süre düşük dozlarda alınması dahi CMV reaktivasyonu için risk oluşturmaktadır ve ayırıcı tanılarda akılda tutulması gerekmektedir. Nedeni bilinmeyen ateş olgularında viral etyolojilerin de olabildiği unutulmamalıdır.

Informed Consent: Patient informed consent was obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – KKC, KK; Design- KKC, KK; Supervision- KKC, KK; Resources- KKC, KK; Data Collection and/or Processing- KKC, KK; Analysis and/or Interpretation- FKC, KK, AA, KÖ; Literature Search- AA, H.A, KÖ; Writing Manuscript- FKC, KK, H.A, AA; Critical Review- KÖ;

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

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

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- KKC, KK; Tasarım- KKC, KK; Denetleme- KKC, KK; Kaynaklar- KKC, KK; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- KKC, KK; Analiz ve/veya Yorum- FKC, KK, AA, KÖ; Literatür Taraması- AA, H.A, KÖ; Yazıyı Yazan- FKC, KK, H.A, AA; Eleştirel İnceleme- KÖ

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

REFERENCES

- Schottstedt V, Blümel J, Burger R, et al. Human Cytomegalovirus (HCMV) – Revised. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2010;37(6):365-375. doi:10.1159/000322141
- Taylor GH. Cytomegalovirus. *American family physician*. 2003;67(3):519-524.
- Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *Journal of General Virology*. 2006;87(7):1763-1779. doi:10.1099/vir.0.81891-0
- Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in Medical Virology*. 2010;20(4):202-213. doi:10.1002/rmv.655
- Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care*. 2009;13(3):R68. doi:10.1186/cc7875
- Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of

- Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9). doi:10.1111/ctr.13512
7. Lischka P, Zimmermann H. Antiviral strategies to combat cytomegalovirus infections in transplant recipients. *Current Opinion in Pharmacology*. 2008;8(5):541-548. doi:10.1016/j.coph.2008.07.002
8. Lachance P, Chen J, Featherstone R, Sligl WI. Association Between Cytomegalovirus Reactivation and Clinical Outcomes in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(2). doi:10.1093/ofid/ofx029
9. Lathey JL, Spector SA. Unrestricted replication of human cytomegalovirus in hydrocortisone-treated macrophages. *Journal of Virology*. 1991;65(11):6371-6375. doi:10.1128/jvi.65.11.6371-6375.1991
10. Van Damme E, Sauviller S, Lau B, et al. Glucocorticosteroids trigger reactivation of human cytomegalovirus from latently infected myeloid cells and increase the risk for HCMV infection in D+R+ liver transplant patients. *Journal of General Virology*. 2015;96(1):131-143. doi:10.1099/vir.0.069872-0
11. Hissong E, Chen Z, Yantiss RK. Cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease: an uncommon occurrence related to corticosteroid dependence. *Modern Pathology*. 2019;32(8):1210-1216. doi:10.1038/s41379-019-0258-0
12. Sekiguchi A, Inoue Y, Yamazaki S, et al. Demographic and clinical characteristics of cytomegalovirus reactivation in dermatomyositis. *The Journal of Dermatology*. 2020;47(8):876-881. doi:10.1111/1346-8138.15409
13. Kwak SH, Lee SH, Park MS, et al. Risk Factors for Cytomegalovirus Reactivation in Lung Transplant Recipients. *Lung*. 2020;198(5):829-838. doi:10.1007/s00408-020-00380-z
14. Haddad LE, Ariza-Heredia E, Shah DP, et al. The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;219(6):898-907. doi:10.1093/infdis/jiy592
15. Troselj-Vukic B, Milotic I, Milotic F, Crnic-Martinovic M, Grahovac B. Cytomegalovirus reactivation after low-dose steroid treatment for hemolytic anemia in a patient with primary Epstein-Barr virus infection. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2007;119(13-14):435-437. doi:10.1007/s00508-007-0821-4