

Konjenital Sitomegalovirus (CMV) Enfeksiyonu

Congenital Cytomegalovirus (CMV) Infection

Öz

Sitomegalovirus (CMV), en sık görülen önemli morbidite ve mortaliteye neden olan konjenital enfeksiyondur. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ilerleyici işitme kaybı ve nörogelişimsel geriliği gibi uzun dönem sekellerin önde gelen sebebidir. Bu çalışmada, güncel literatürlerle birlikte sitomegalovirus enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, klinik özellikleri, tanı, tedavi ve prognozu gözden geçirilmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin yaklaşık %10'u semptomatikdir. Sarılık, hepatosplenomegali, peteşi, mikrosefali ve intrauterin gelişme geriliği gibi klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin doğumda ya da bir bebeğin hayatının ilk 3 hafta içinde tanı alması ilerleyici işitme kaybı ve nörogelişimsel gecikmenin önlenmesi için çok önemlidir. Antiviral ilaçlarla konjenital CMV enfeksiyonunun tedavisinin güvenilirliği yenidoğanlarda kontrollü çalışmalarla incelenmiş ve antiviral tedavinin ağır klinik sonuçları azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında konjenital CMV enfeksiyonu olan bebekler öncelikle tespit edilmeli ardından bu bebeklerin anti-viral tedavi için uygun aday olup olmadıkları kararlaştırılmalı ve nörogelişimsel ve işitme tarama takip bakım planları oluşturulmalıdır.

Abstract

Cytomegalovirus is (CMV) the most common congenital infection causing significant morbidity and mortality in infants. It is the leading infectious cause severe long-term sequelae, including progressive sensorineural hearing loss and neurodevelopmental disability in the both developed and developing countries. This article reviews the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prognosis for cytomegalovirus infections in the light of current literature. Approximately 10% of infants born with congenital CMV infection are symptomatic, resulting in clinical manifestations, including jaundice, hepatosplenomegaly, petechiae, microcephaly and intrauterine growth restriction. Diagnosis of congenital CMV infection at birth or in the first 3 weeks of an infant's life is crucial, as this should prompt interventions for prevention of delayed-onset hearing loss and neurodevelopmental delay in affected infants. The safety of antiviral treatment of congenital CMV has been studied in well controlled trials and the antiviral therapy of newborns has shown efficacy in redu-

Dr. Evrim KIRAY BAŞ¹,

Dr. Sinan USLU¹, Dr. Ali BÜLBÜL²

¹Neonatoloji uzmanı, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

²Neonatoloji Doçenti, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

Yazışma Adresleri /Address for

Correspondence:

Evrım KIRAY BAŞ

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Abidei Hürriyet cad. no: 16 Şişli, İstanbul

Tel/phone: +90 542 27173 47

mail: kiray-evrim@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Konjenital enfeksiyon, sitomegalovirus, sensörinöral işitme kaybı.

Keywords:

Congenital infections, cytomegalovirus, sensorineural hearing loss.

Geliş Tarihi - Received

01/09/2016

Kabul Tarihi - Accepted

01/10/2016

cing the more severe outcomes. In light of this information, Infants with congenital CMV infection, once identified, could then be considered as candidates for antiviral therapy, and in long term, neurodevelopmental and hearing screening follow-up plan should be established for infants.

Giriş

Sitomegalovirus (CMV) maternal, fetal ve neonatal yaşamı etkileyen, konjenital enfeksiyon etkenleri arasında en sık görülen patojen olması nedeniyle hem perinatolog ve kadın doğum uzmanları hem de pediatrist ve neonatologlar açısından iyi bilinmesi gereken bir mikroorganizmadır. Bu makalede CMV etkeninin özellikleri, patogenezi, insidansı, konjenital CMV enfeksiyonunun klinik prezantasyonu ile tanısal ve tedavisel yaklaşım güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Etken

Sitomegalovirus, herpes virus ailesinden, çift sarmallı bir DNA virusudur. Kısıtlı konak yapısı, tipik intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve uzun hayat siklusu ile karakterizedir. Virusun izolasyonu ilk kez Smith tarafından 1956 yılında farelerde, 1965 yılında ise insan tükürük bezinde Smith, Weller ve Rowe'un liderlik ettiği üç bağımsız grup tarafından gösterilmiştir. Sitomegalovirus adı Weller tarafından enfekte hücrelerde büyüme yaptığından dolayı kullanılmıştır (1-4).

Mikrobiyoloji ve Patogenez

İnsan CMV'si tükürük, idrar gibi enfekte vücut sıvıları, seksüel temas, plasental transfer, anne sütü, kan transfüzyonu ve solid organ transplantasyonu ya da kemik iliği nakliyle bulaşabilmektedir. Primer enfeksiyondan sonra virus kişide hayatı boyunca monositler, makrofajlar, nötrofiller, lenfositler, vasküler endotel hücreleri, böbrek epitel hücreleri ve tükürük bezleri gibi çok çeşitli bölgelerde latent olarak kalabilmektedir. CMV enfeksiyonu, diğer herpes viruslar gibi primer enfeksiyondan sonra latent ve reaktivasyon enfeksiyon şeklinde seyreder. CMV ile enfekte lökositlerin plasental bariyeri geçerek, umbilikal kord aracılığıyla fetal dolaşıma katılmasıyla enfeksiyon fetusa bulaşır. Virus önce plasental dokuyu, sonra amniyotik hücreleri enfekte eder. Enfekte amniyotik hücrelerin fetus tarafından aspirasyonu ile fetal orofarenkste çoğalan virus daha sonra fetal dolaşımla hedef organlara ulaşır. Böbrek tubulus epitel hücreleri virusun en çok çoğaldığı yerdir. Fetus idrar yoluyla amni-

yotik sıvıya 20-21. haftalarda virüsü bulaştırmaya başladığından, prenatal tanı için amniyotik sıvı örneğinin bu haftalarda bakılması önerilir (2-5).

Sıklık ve Epidemiyoloji

En sık saptanan konjenital enfeksiyon etkenidir. 5-20/1000 canlı doğum sıklığındadır. Ülkemizde konjenital CMV sıklığı bilinmemekle birlikte gebe kadınlarda CMV seroprevalansı %90.6 olarak saptanmıştır (6). Duyarlı gebelerde (seronegatif) CMV enfeksiyonu iki yol ile bulaşır; bunlardan biri seksüel yolla bulaşım, diğeri ise küçük çocuklarla sıkı temas sonucu oluşan enfeksiyondur. Doğum öncesi dönemde CMV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı olan kadınların (seropozitif) %1'i veya daha azının bebeklerinde konjenital CMV enfeksiyonunu rastlanmakta ve bu bebeklerinde %90'ı, enfeksiyonu asemptomatik geçirmektedir. Duyarlı gebelerin (seronegatif) ise %1.5-2.5'i primer CMV enfeksiyonu geçirebilir ve bu bebeklerin %40'ı konjenital CMV enfeksiyonu riski taşır. Primer enfeksiyon sırasında, vertikal bulaşma riski, reaktivasyona göre 15 kat fazladır. Gestasyon yaşına göre, enfeksiyonun fetusa geçişi ve hastalık oluşturma riski değişmektedir. Gebelik haftası arttıkça fetusa enfeksiyon bulaşma riski artmakta ancak hastalık şiddeti azalmaktadır. Özellikle gebeliğin ilk trimesterinde geçirilen primer CMV enfeksiyonu sonrasında bebeklerde ağır konjenital enfeksiyon bulguları ve anomalilerin görülme riski en yüksektir (4,7,8).

Bulgular

Klinik Bulgular

İntrauterin dönemde CMV ile enfekte olan bebekler genellikle doğumda bulguların varlığına bağlı olarak semptomatik, asemptomatik ve sadece işitme kaybı bulgusu olanlar olmak üzere 3 grupta incelenir. Konjenital CMV enfeksiyonlu bebeklerin ancak %10'u doğumda bulgu verir. Semptomsuz olan %90 olgunun %10-15'ine sensorinöral işitme kaybı eşlik eder. Konjenital CMV enfeksiyonunun en sık görülen klinik belirtileri sarılık, hepatomegali, splenomegali ve peteşidir. Bu bulgular etkilenen çocukların yaklaşık 2/3'ünde gözlemlenir. Konjenital CMV enfeksiyonunun santral sinir sistemi üzerine etkileri çok önemlidir ve etkilenen bebeklerde en sık nörolojik belirtiler mikrosefali, tek veya çift taraflı sensorinöral işitme bozukluğu (%35), hipotoni, letarji, emme zayıflığı ve konvülsiyonlardır. Koriyoretinit veya diğer görme ile ilgili bozukluklar %10-15 sıklıkta rastlanılır. Konjenital CMV enfeksiyonu aynı zamanda intrauterin

gelişim bozukluğu (%40-50) ve preterm doğuma (%10-35) neden olabilmektedir. Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin %10'u multiorgan yetersizliği, viral hemofagositik sendrom gibi ağır bir klinik tablo ile seyretmekte ve antiviral tedavi ve yoğun bakım desteğine rağmen ölüm oranı %30'u bulmaktadır. İlk yıl içinde mortaliteye neden olan diğer nedenler solunum yetmezliği, kanama bozuklukları, fulminan karaciğer yetmezliği ve ikincil bakteriyel enfeksiyonlardır (4,9,10). Erken ve geç klinik bulgular Tablo 1'de sunulmuştur.

Laboratuvar Bulguları- Non spesifik

Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde sıklıkla rastlanan spesifik olmayan laboratuvar bulguları hiperbilirubinemi, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliğidir.

- Kan sayımı: Trombositopeni, hemolitik anemi
- Kan biyokimyası: Karaciğer enzim yüksekliği, direkt ve indirekt bilirubin yüksekliği
- BOS biyokimyası: Protein yüksekliği
- Koagülasyon testleri: PT, aPTT'de uzama

Laboratuvar Bulguları-Spesifik

Konjenital CMV tanısında seroloji değersizdir. Yenidoğan döneminde, CMV IgM, enfekte bebeklerin yarısında yalancı negatif saptanabilmektedir ve duyarlılığı düşüktür.

- **Prenatal dönem:** Amniyotik sıvıda CMV DNA, fetal kanda CMV IgM saptanması
- **Doğum-ilk 3 hafta:** İdrar veya tükürükte PCR ile CMV DNA saptanması (en önemli dönem)
- **3.Hafta-1 yıl:** İdrar veya tükürükte PCR ile CMV DNA saptanması, CMV IgG titresinde artış saptanması (konjenital enfeksiyon ile postnatal enfeksiyon ayrımı yenidoğan döneminde tarama amaçlı alınan ancak ülkemizde yapılamayan dried blood spot olarak bilinen test ile yapılabilir).
- **>1 yıl:** İdrar veya tükürükte PCR ile CMV DNA saptanması, CMV IgG titresinde artış (Bir yıldan sonra dried blood spot testi ile alınan örnek sağlıklı sonuç vermemektedir. Sıklıkla bu dönemdeki bulgular postnatal enfeksiyon ile ilişkilidir).

Postnatal enfeksiyon ile konjenital enfeksiyonu ayırt etmek tedavi gerekliliği için önemlidir.

Görüntüleme Bulguları (kraniyal USG, BT, MRG)

- İntrakraniyal kalsifikasyonlar (periventriküler),

- Vaskülopati, beyaz cevher bozuklukları
- Migrasyon anomalileri (fokal polimikrogri, pakigri, lizensefali)
- Periventriküler lökomalazi (3,4, 9-11)
İşitme testi (Otoakustik emisyon-OAE, İşitsel uyartılmış beyin sapı cevabı-BERA)
- Sensörinöral işitme kaybı (4, 12-15)

Tablo 1. Konjenital CMV enfeksiyonunda klinik bulgular.

İntrauterin Bulgular

- Periventriküler kalsifikasyonlar, serebral ventrikülomegali, mikrosefali, serebellar hipoplazi, polimikrogri, periventriküler psödokist, periventriküler ekojenite artışı, geniş sisterna magna
- Hiperekojenik fetal barsak (ilk belirleyici bulgu olabilir)
- Fetal büyüme geriliği, plasental büyüme XI
- Hepatosplenomegali, hepatik kalsifikasyonlar,
- Hidrops, asit, plevral efüzyon

Postnatal Klinik Bulgular

- Peteşi, sarılık, hepatosplenomegali, SGA, mikrosefali (en sık bulgular)
- Sensörinöral işitme kaybı (%35)
- Letarji, hipotoni, emme bozukluğu, konvülsiyon
- Koriyoretinit (en sık oküler anomali, uzun dönem kötü nörogelişim ile ilişkili)
- Hemolitik anemi, trombositopeni
- Pnömoni
- Graves hastalığı, diabetes insipidus, nefrotik sendrom
- Preterm bebeklerde özellikle pnömoni, viral sepsis, trombositopeni ile karşımıza çıkar

Geç Dönem Bulguları

- İşitme kaybı
- Entellektüel gerilik, konvülsiyonlar
- Mikrosefali, serebral palsy
- Strabismus, görme bozuklukları, koriyoretinit, diş bozuklukları

Tedavi

Genel Destek Tedavisi

- Beslenme desteği,
- Sıvı-elektrolit dengesi ve elektrolit bozukluklarının tedavisi
- Kan ürünleri transfüzyonları
- Konvülsiyonların kontrolü
- Yeterli oksijenasyonun sağlanması, gerekirse mekanik ventilasyon

*Antiviral Tedavi***1. Antiviral tedavi verme kararı:**

Antiviral tedavi endikasyonu kararı, hastanın semptomatik olup olmayışına ve immün durumuna göre verilir.

2. Antiviral tedavi başlama zamanı

Antiviral tedavi, özellikle ilk 30 gün içinde başlandığında tedavi etkinliği daha başarılıdır. Asemptomatik ve işitme testinden geçmiş hastalara tedavi başlanmaz. Bu hastaların ilerleyen zamanlarda ortaya çıkabilecek ve progresif olarak ilerleyebilecek sensorinöral işitme kaybı açısından yakın takipleri önemlidir.

3. Antiviral tedavi yolu:

Antiviral ilaçlar, hastanın klinik durumuna göre intravenöz ya da oral olarak başlanır. Sepsis benzeri tablo, pnömoni, miyokardit, kolit, ösofajit, ağır retinit ya da immün yetersizlik gibi ciddi veya yaşamı tehdit edici organ tutulumu olan hastalık durumlarında virusun çoğalmasını önlemek ve bebeğin genel durumunu stabilize etmek için intravenöz tedavi ile başlanır.

4. Antiviral ilaç dozları ve süresi:

Tedavide kullanılan anti-viral ilaçların ortak özelliği virusa ait DNA polimerazı inhibe ederek virusun çoğalmasını önlemeleridir. Gansiklovir, 12 mg/kg/gün (günde 2 doza bölünerek) intravenöz olarak, santral venöz yoldan verilir. Toksikiteden dolayı intravenöz tedavi 6 haftadan uzun verilmemelidir. Genel durumu iyileşen hastanın tedavisine gansiklovirin valin esteri olan ve gastrointestinal sistemden emilimi gansiklovire göre daha iyi olan Valgansiklovir ile oral yolla devam edilir. Valgansiklovir, 32 mg/kg/gün (günde 2 doza bölünerek), oral olarak verilir. Tüm hastalarda tedavi 6 aya tamamlanır. Dirençli olgularda foskarnet ve cidofovir ile tedaviye devam edilir. Foskarnet, kemik iliği baskılaması etkisi nedeniyle gansiklovirin kullanılmadığı veya CMV enfeksiyonu ile eş zamanlı kemik iliği yetmezliği olan hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir.

5. Tedavi sırasında izlem:

Hastalar tedavi sırasında kan sayımı (nötropeni, trombositopeni) ve biyokimyasal (hepatotoksisite, nefrotoksisite) açıdan, önce haftalık ardından 2-4 haftalık aralıklarla izlenir. Tedaviye cevap, klinik durumun takibi, nörolojik muayene, göz ve işitme muayeneleri ile belirlenir (9,16).

Geç Komplikasyonlar ve Prognoz

Doğumda semptomatik CMV enfeksiyonu olan bebeklerin yaklaşık %70-80'i bir veya birden fazla kalıcı geç

dönem komplikasyonla yaşamını devam ettirmek zorunda kalmaktadır. En sık komplikasyonu sensorinöral işitme kaybıdır. Yenidoğan döneminde asemptomatik olanların %10-15'inde, semptomatik olanların ise %50'sinde işitme kaybı görülür. Yenidoğan işitme taramasından geçemeyenlerin %6'sında, okul çağında çocuklarda işitme kaybının %10-20'sinden konjenital CMV enfeksiyonu sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle doğumda asemptomatik olsa da adolesan döneme kadar işitme açısından takibi önemlidir. İşitme kaybı dışında görme bozukluğu, dental anomaliler, serebral palsi, epilepsi, değişik derecelerde psikomotor gerilik ve okul adaptasyon bozukluğu gelişebilir. Yenidoğan döneminde korioretinit, mikrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyon varlığı, uzun dönemde kötü nörogelişim ile ilişkili iken peteşi ve intrauterin büyüme geriliği varlığı ise uzun dönemde işitme kaybı ile ilişkilidir (17,18).

“Sonuç olarak konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin antiviral tedavi kararı, destekleyici tedavi gerektiren bebeklerin zamanında belirlenmesi ve bu bebeklere çok yönlü destekleyici tedavi olanaklarının sunulması, mental gelişim ve sensorinöral işitme kaybı açısından yakın izlemleri oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. McGavran MH, Smith MG. Ultrastructural, cytochemical, and microchemical observations on cytomegalovirus (salivary gland virus) infection of human cells in tissue culture. *Exp Mol Pathol* 1965; 76: 1-10.
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015: 1738-53.
3. Britt W. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, 2011: 706.
4. Harrison GJ. Cytomegalovirus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, 2014: 1969.
5. Mocarski ES, Jr. Immunomodulation by Cytomegaloviruses: manipulative strategies beyond evasion. *Trends Microbiol* 2002; 10: 332-39.
6. Hizel S, Parker S, Onde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int* 1999; 41: 506-509.
7. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17: 253-76.
8. Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *J Clin Virol* 2009; 46 Suppl 4: S6-10.

9. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: Kimberlin DW (ed). *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th, American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, IL, 2015: 317.*
10. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2013; 57 (Suppl 4): S178-81.
11. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997; 99: 409-14.
12. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1997; 130: 624-30.
13. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol* 2006; 35: 226-31.
14. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 13: 972-82.
15. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol* 2008; 41: 57-62.
16. Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, Wald ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 504-509.
17. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009; 46 (Suppl 4): S22-26.
18. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1232-39.