



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Enfeksiyon Hastalıkları BD Olgu Sunumu

5 Mart 2019 Salı

Dr. Ayşe Tekin Yılmaz



Olgu

- İki ay 15 günlük, erkek hasta
- Yakınmasız, izlem ve tedavi devamının planlanması amacıyla tarafımıza yönlendirilmiş.

Olgu

Öykü

- Otuz gebelik haftasında annenin sancılarının başlaması nedeniyle sezaryen ile doğurtulmuş.
- Doğum tartısı:1260 gr boy:38 cm baş çevresi:28 cm
- Doğum ölçümleri 28 gebelik haftasıyla uyumlu, SGA
- Solunum sıkıntısı ve hipoglisemi nedeniyle yoğun bakımda izleme alınıyor.

- Doğum sonrası 4. gün: Trombositopeni ve genel durumunda bozulma (53,000/mm³)
- Sepsis ?? Antibiyotik tedavisi genişletiliyor+destek tedavisi

Olgu

Öykü

- Doğum sonrası 25. gün:
 - Trombosit: 183,000/mm
 - Total bilirubin: 5,2 mg/dl Direk bilirubin: 3,3 mg/dl AST: 300 U/L ALT:336 U/L
 - PT, Aptt ve INR normal aralıkta
 - Anemi (retikulosit sayısı yüksek, hemolitik anemi olarak değerlendiriliyor)
- Ekokardiyografi: Normal sınırlarda değerlendirme
- Beyin USG: Evre 1 germinal matriks kanaması
- Karın USG: Karaciğer ve dalak büyük, karaciğerde ekojenite artışı

Olgu

Öykü

- Bu süreçte hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesinde oksijen desteğiyle izleniyor.
- Antibiyotik tedavisi 14. günde kesiliyor.
- Destek tedavisi (eritrosit ve trombosit desteği)
- Yeterli tartı alımı sağlanıyor

Fizik bakı

- Karaciğer ve dalak büyüklüğü dışında özellik yok.

Soy-geçmiş

- Özellik yok

Patolojik bulgular

- Erken doğum, SGA
- Sepsis
- Trombositopeni
- Hemolitik anemi
- Kolestaz
- Karaciğer ve dalak büyüklüğü

Tanı ?

Olgu

- TORCH-S enfeksiyonları taramasında
 - CMV IgM pozitif, CMV IgG negatif
 - İdrarda CMV (PZT): 26110000 kopya pozitif
 - Kanda CMV (PZT): 179400 kopya pozitif
- Annede CMV IgM negatif, CMV IgG pozitif

Olgu

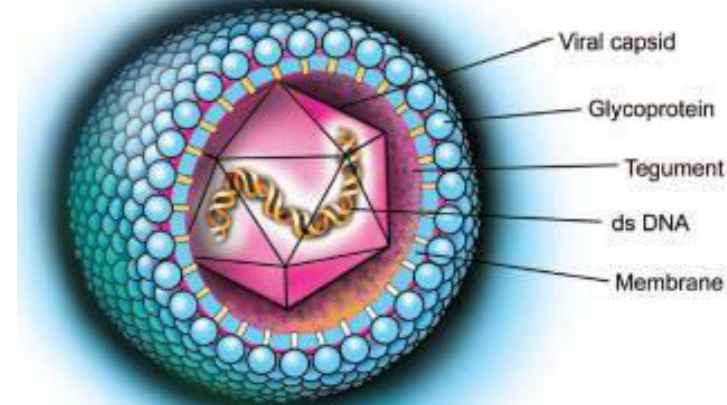
- Metabolik hastalıklar
 - İdrar ve kan aminositleri, normal
 - TANDEM-S, normal
 - **İdrarda redüktan madde ++**
 - Alfa-fetoprotein, normal sınırlarda
 - **Karaciğer biyopsisi: Portal alanda safra kanal azlığı, ağır kolestaz, hafif portal fizroz**

Olgu

- Doğuştan CMV enfeksiyonu tanısıyla damar yoluyla gansiklovir tedavisi başlanmış ve 6 haftaya tamamlanmış.
- İşitme ve görme değerlendirmesi normal
- Kolestaz nedeniyle ursofalk tedavisi verilmiş.
- Tedavi devamı ve izlem açısından çocuk enfeksiyon hastalıkları ve çocuk gastroenteroloji polikliğine yönlendirilmiş.

Sitomegalovirüs (Cytomegalovirus,CMV)

- İlk kez tükürük bezlerinden izole edilmiş bir virüs
- Sadece insanlar için patojen
- β -herpes virüs ailesinden, insan herpesvirüs 5 (HHV-5)
- Çift sarmallı DNA virüsü
- Genetik olarak farklı suçları bulunmakta
- Yavaş çoğalan bir virüs
- **Birincil enfeksiyon**
- **Sessiz enfeksiyon**
- **Tekrarlayan enfeksiyon**



HCMV Human Cytomegalovirus

Herpesviridae ailesi

Alfa-herpes virüsler

Hızlı çoğalma
Hücre yıkımı
Nöronlarda
sessiz olarak
kalır

HSV-1
HSV-2
VZV

Beta-herpes virüsler

Yavaş
çoğalma
Hücrelerde
büyüme

CMV

Gama-herpes virüsler

Özellikle
lenfositler içinde
çoğalma

Hücrelerde
malign dönüşüm
izlenebilir

EBV
HSV-6/7/8

CMV-Bulaş

- Doğuştan (Doğum ö

Peri-natal bulaş zamanında doğan bebeklerde genellikle sorun oluşturmazken, erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ağır klinik sorunlara neden olabilir.

- Peri-natal

- Anne sütü

- Doğum sırasında serviks ya da vajen salgıları aracılığıyla

- Doğum sonra

- Kan nakli

- Organ ve t

- KİT

- Kişiden kişiye bulaş (yakın temas)

- CMV enfeksiyonu olan bir çocuk virüsü

- İdrarla 13 ay, tükürük salgısıyla 7 ay süreyle saçmaya devam eder.

CMV enfeksiyonu, virüs bedende çoğaldığı halde klinik yakınma ve bulgular yoktur.

CMV hastalığı, CMV enfeksiyonu varlığında bununla ilişkili klinik yakınma ve bulguların bulunması

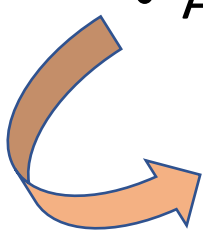
Doğuştan CMV enfeksiyonu

- Doğurgan yaştaki kadınlarda CMV seropozitifliği %45-100
- Gebelik süresince yeni enfeksiyonun gelişmesi %1-7
- Gebelikte birincil CMV enfeksiyonlarının büyük kısmı belirtsizdir ya da ayırt ettirici olmayan klinik bulgular izlenir.
- Tüm yenidoğanların yaklaşık %1'inde CMV enfeksiyonu

Doğuştan CMV enfeksiyonu

- Annede gebelikte birincil enfeksiyon ya da tekrarlayan enfeksiyon bebeğe bulaşla sonuçlanabilir.
 - Birincil enfeksiyon sonrası bebeğe bulaş %40
 - Tekrarlayan enfeksiyon sonrası bebeğe bulaş < %1
- CMV serolojisi pozitif bir annenin yeni bir CMV suşuyla enfeksiyonu da bebeğe bulaşa neden olabilir.

Doğuştan CMV enfeksiyonu

- 
- Annede birincil enfeksiyon
 - Doğumda klinik yakınma ve bulguların görülme riski yüksek
 - Uzun dönem sorunların görülme riski yüksek
 - İşitme kaybı riski açısından annede birincil enfeksiyonla yineleyen enfeksiyon arasında fark yok.
 - Gebelik haftası ne kadar büyükse bebeğe bulaş riski o kadar fazladır, ancak erken gebelik haftalarında bulaş daha ağır klinik bulgulara neden olur

Doğuştan CMV enfeksiyonu, Klinik Sınıflama

Doğumda yakınma ve belirti yok

- Belirtisiz + Doğumda işitme normal
- Belirtisiz + Tek ya da iki yanlı doğuştan sensorinöral işitme kaybı
- Belirtisiz + Doğumda işitme normal, geç başlangıçlı sensorinöral işitme kaybı

Doğumda yakınma ve belirtiler pozitif

- Klasik 'sitomegalik inklüzyon hastalığı'
- Doğuştan CMV hastalığı
- Birincil nöro-fenotip doğuştan CMV enfeksiyonu

Doğuştan CMV enfeksiyonu- Klinik

Anne karnında izlenebilen bulgular

- Büyüme geriliği
- Karaciğer-dalak büyüklüğü
- Barsak ekojenitesinde değişiklikler
- Karaciğerde kalsifikasyon
- Assit, plevral efüzyon
- Serebral Usg bulguları
 - Ventriküllerde genişleme
 - İntrakraniyal kalsifikasyonlar
 - Mikrosefali

Doğuştan CMV enfeksiyonu- Klinik

- Doğuştan CMV enfeksiyonu olan yenidoğanların
 - %20'sinden azında klinik yakınma ve bulgu
 - Diğer TORCH-S enfeksiyonlarıyla benzer bulgular
 - Klinik yakınma ve bulgusu olmayan yenidoğanların %20'sinde ise uzun dönem izlemde işitme kaybı

Doğuştan CMV enfeksiyonu- Klinik

- **Erken doğum (%25-35)**
- SGA
- Doğumda sarılık
- Peteşi-purpura
- Karaciğer-dalak büyüklüğü
- Assit
- Miyokardit
- Enterokolit
- Hipotoni, zayıf emme
- Hemofagositoz
- Göz sorunları
- Nöbet
- Hemolitik anemi
- Mikrosefali
- **Sensorinöral işitme kaybı**
- Kraniyum kemik sorunları
 - Sütürlerin üst üste gelmesi
 - Kraniyumun düzleşmesi
 - Scalp rugae

Kalıtsal olmayan sensorinöral işitme kaybının en sık nedeni, DOĞUŞTAN CMV ENFEKSİYONU

Doğuştan CMV enfeksiyonu- Klinik

<32 gebelik haftasında doğum + klinik CMV hastalığı

Pnömoni
Viral sepsis
Trombositpeni

DAHA SIK

Mikrosefali ve
intrakraniyal
kalsifikasyonlar

TERM YENİDOĞANA GÖRE DAHA AZ

Doğuştan CMV enfeksiyonu- Klinik

Birincil nörofenotip CMV enfeksiyonu

- Mikrosefali
- Yenidoğan nöbetleri
- Nöro-radyolojik bulgular
- Diğer sistemleri etkilenmez.
- İzole mikrosefali durumunda genetik lökodistrofiler ayırıcı tanıda düşünülmeli

Fetal brain disruption sequence (FBDS)

- Doğuştan Zika virüs sendromu
- Genetik bozukluklar
- Nadiren CMV enfeksiyonu



Doğuştan CMV enfeksiyonu- Klinik

- Doğumda belirtisiz olan olguların %20'sinde geç dönemde işitme kaybı gelişir
 - Genellikle tek yanlı ancak zamanla 2 yanlı olabilir
 - %2'sinde iki yanlı işitme ve kohlear implant gereksinimi
- Bu olgular yenidoğan işitme taramasında saptanamaz.
- Yenidoğan döneminde klinik bulguların izlendiği CMV enfeksiyonunda %25-50 olguda işitme kaybı saptanır.
 - Genellikle iki yanlı



Doğuştan CMV enfeksiyonu- Klinik

- Doğumda belirtisiz olguların bir bölümünde küçük retinal lezyonlar izlenebilir ancak genellikle görme sorunu oluşturmaz.
- Diğer göz bulguları
 - Koryoretinit, **uzun dönem nörolojik gelişim için kötü prognoz**
 - Retinal skar
 - Optik atrofi
 - Strabismus
 - Merkezi görüş kaybı

Katarakt ve mikrooftalmi CMV enfeksiyonunda beklenmeyen bulgular, diğer hastalıklar araştırılmalı

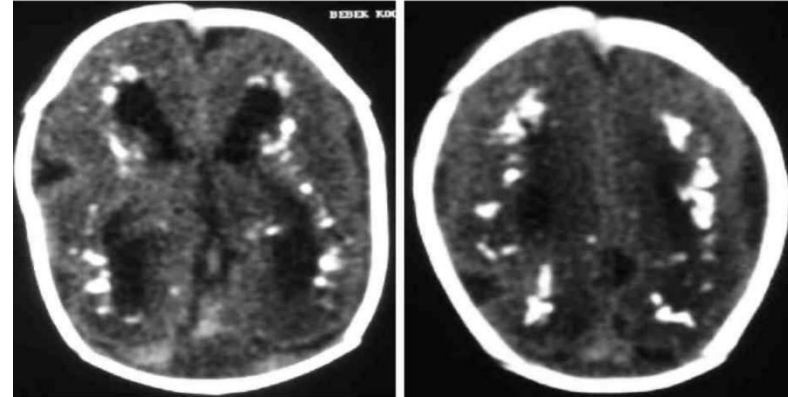
Doğuştan CMV enfeksiyonu-Laboratuvar

- Trombositopeni
- Transaminaz yüksekliği
- Direkt ve indirek hiperbilürubinemi
- Hemolitik anemi
- Nötropeni
- Lenfopeni/lenfositoz
- Lökomoid reaksiyon
- BOS protein yüksekliği



Doğuştan CMV enfeksiyonu-Radyoloji

- Mikrosefali
- İntrakraniyal kalsifikasyonlar (özellikle periventriküler)
- Ventriküllerde genişleme
- Ventriküllerde yapışıklık, septalar
- Periventriküler lökomalazi
- Periventriküler kistik anomaliler
- Migrasyon bozuklukları (polimikrogri, lizzensefali, pakigri)
- Serebral atrofi
- Korpus kallosum gelişiminde sorunlar
- Sereballar hipoplazi
- Vaskülit ya da inmeyle uyumlu bulgular



Doğuştan CMV enfeksiyonu-Ayırıcı Tanı

- TORCH-S enfeksiyonları
 - Doğuştan toksoplazma enfeksiyonu
 - Doğuştan rubella enfeksiyonu
 - Doğuştan HSV enfeksiyonu
 - Doğuştan sifiliz enfeksiyonu
- HIV enfeksiyonu
- Doğuştan Zika virüs sendromu
- Hepatit A,B, C
- EBV (nadir)
- Enterovirüs-adenovirüs
- Biliyer atrezi
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- İskemi
- Venöz tromboz
- Hema-fagositoz
- Genetik ve metabolik hastalıklar
- Annenin gebelikte toksin- ilaç maruziyeti
 - Fetal-alkol sendromu
 - Kokain ve diğer ilaç kullanımları
 - Isoretinoin

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tanı

- CMV çok sayıda örnekte gösterilebilir
 - İdrar, tükürük, orta kulak sıvısı, anne sütü, semen, servikovajinal salgılar, dışkı, BOS, kan, amniyotik sıvı, bronkoalveolar lavaj, nazofarenks ve sinüs yıkama sıvısı
- Herhangi bir yöntemle CMV pozitifliği saptanması, aktif CMV enfeksiyonu?
- Yaşamın ilk 21 gününde saptanan CMV pozitifliği doğuştan CMV enfeksiyonunu gösterir.

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tanı

Akut ya da yakın zamanda geçirilmiş **olası** CMV enfeksiyonu

CMV IgM pozitifliği

İki-4 hafta içinde CMV IgG titresinde 4 kat artış

- **CMV IgG**

- Klinik yakınma ve bulguların ortaya çıkmasından 2-3 hafta

- Bağışıklık sistemi sorunları olan hastalarda tanı için seroloji incelemeleri kullanılmaz.

- **Avidite testi**

- Düşük avidite, akut ya da son 3 ay içinde geçirilmiş enfeksiyon

- Yüksek avidite, eski ya da yinleyen enfeksiyon

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tanı

- **Polimeraz zincir tepkimesi incelemeleri**
- **CMV antijeninemi (pp65)**
- **Patoloji**
 - **İnklüzyon cisimcikleri**
 - **Bazofilik boyanma gösteren çekirdek içi inklüzyon cisimcikleri**
- **Kültür**

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tanı

- Seroloji incelemeleriyle akut CMV hastalığı tanısı alan 52 olguda, klinik yakınma ve bulguların ortaya çıkmasından sonraki ilk 1 ay içinde
 - CMV DNA pozitifliği %100, 2 . ayın sonunda ise % 82
 - pp65 pozitifliği %50, 2. ayın sonunda %21
- Tüm CMV enfeksiyonlarının tanısında

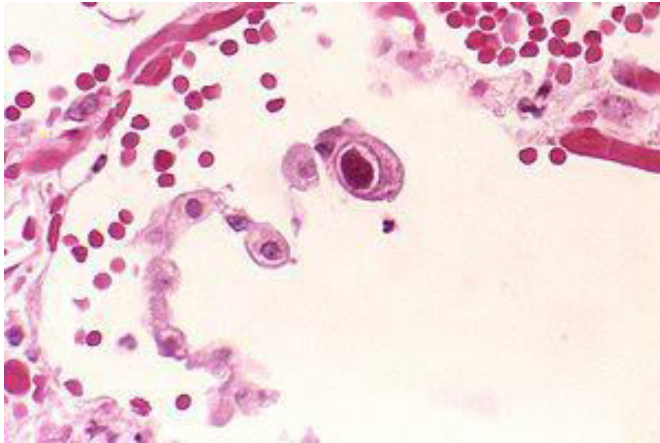
CMV IgG negatif

CMV IgM pozitif

CMV DNA (PZT ile) pozitif olması akut enfeksiyon lehine

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tanı

- Yaşamın ilk 21 gününde tükürük ya da idrar örneğinde kültür ya da PZT ile CMV gösterilmesi
- Doğumda CMV IgM pozitifliği
- Yenidoğan tarama testleri için alınan topuk kanında CMV DNA gösterilmesi
- Biyopsi örneklerinde patolojik tanı, inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi



Belirtisiz- sessiz CMV enfeksiyonunda virüs yükü genellikle düşük olduğu için topuk kanında saptanamayabilir.

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tanı

- **Gebelikte birincil CMV enfeksiyonu**

- Daha önce CMV serolojisi negatif
- CMV IgM ve IgG pozitifliği
- Düşük CMV IgG aviditesi

Gebelikte rutin tarama ?

- **Gebelikte yenileyen CMV enfeksiyonu**

- Daha önce CMV serolojisi pozitif
- CMV IgM pozitif, CMV IgG titresinde artış
- Yüksek CMV IgG aviditesi

**Gebelikte
kesin tanı 21.
haftadan
sonra
amniyosentez**

Doğuştan CMV enfeksiyonu

- **Tedavi öncesi değerlendirme**

- Fizik bakı
- Kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirme
- Beyin ultrasonografisi
- Beyin US görüntülemeye patolojik bulgular varsa beyin MRG ya da tomografi
 - MR görüntülemeyle yapısal bozukluklar daha net değerlendirilirken, kalsifikasyonların gösterilmesi için tomografi daha iyi
- Görme ve işitme değerlendirilmesi
- Kanda CMV DNA düzeyi

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tedavi

- Yaşamın ilk 1 ayı içinde başlanmasıyla tedavi sonuçları daha iyi
- Doğum sonrası 1. aydan sonra başlanan tedavinin yararı ve gerekliliği?
- **Birinci basamak tedavide**
 - Damar yoluyla tedavide gansiklovir
 - Ağızdan tedavide valgansiklovir
- **Foskarnet, sidofovir**
 - Direnç, tedaviye yanıtızsızlık, gansiklovirin toksik etkilerinin görülmesi durumunda tedavide kullanılır.

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tedavi

- **Kimlere tedavi verilmeli?**
 - Klinik bulgu-belirtilerin izlendiği ve CMV pozitif saptanan tüm olgular
 - İşitme kaybının ilerlemesinin durdurulması
 - Geç başlangıçlı işitme kaybı riskinin azaltılması
 - Nörolojik sorunlarda azalma
 - Birincil bağışıklık sistemi sorunları varlığında belirti ve bulguların varlığından bağımsız olarak tedavi verilmeli
 - İzole işitme kaybı???

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tedavi

- **Kimlere tedavi önerilmez?**
 - Annede gebelikte CMV enfeksiyonu
 - Belirtisiz ve işitme sorunu saptanmayan bebekler ?
 - Geç başlangıçlı işitme kaybı için riskli hastalar
 - Tedavide yarar-zarar?
 - Yakın klinik izlem ve işitme kaybı gelişmesi durumunda destek tedavilerin erken başlanması ?
 - Ağızdan valgansiklovir tedavisi?

	Önerilen Başlangıç Tedavisi		
	GANSİKLOVİR	VALGANSİKLOVİR	TEDAVİ YOK
CMV İLİŞKİLİ BULGULAR	Yaşamı tehdit eden bulgular - Sepsis - Pnömoni - Miyokardit - Ağır hepatit - Enterokolit - Görme sorunu oluşturan retinit - Ağır trombositopeni	Hafif-orta ağır kliik bulgular - Nöbet ya da ensefalopati olmaksızın mikrosefali ya da intrakraniyal kalsifikasyon - Hepatit olmaksızın karaciğer dalak-büyüklüğü - İzole işitme kaybı?	Belirtisiz ve işitme testini geçmiş
GENEL DURUM	Yoğun bakım desteği gereksinimi	Beslenme ve solunum desteği gereksinimi yok	
BAĞIŞIKLIK DURUMU	Bağışıklık sorunu var	Bağışıklık sorunu yok	Bağışıklık sorunu yok

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tedavi

- Gansiklovir
 - 6 mg/kg/doz 12 saatte bir
 - Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirir.
 - Altı haftadan uzun süre kullanılması önerilmez.
 - İki haftalık damar yoluyla tedavi sonrası bebeğin klinik durumuna göre ağızdan valgansiklovir tedavisine geçilebilir.
- Tedavi süresince nötropeni, trombositopeni ve hepatit gelişimi açısından yakın izlem

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tedavi

- Valgansiklovir
 - 16 mg/kg/doz 12 saatte bir
 - Ağızdan tedaviye 6 ay süreyle devam edilir.
 - 6 aylık tedavi sonunda viremi devam ediyorsa tedavi süresi 12 aya uzatılır.
- 12 aydan uzun süreli tedavinin yararı ?

Doğuştan CMV enfeksiyonu-Tedavi

- **Tedavi yanıtının değerlendirilmesi**
 - Virüs yükünün izlemi
 - Ağır klinik bulguların varlığında haftalık, orta- hafif ağırlıkta hastalık durumunda 3 ayda bir
 - Nörolojik gelişimin izlenmesi
 - Üç-6 ayda bir işitme değerlendirilmesi
 - Üç-6 ayda bir göz değerlendirmesi
- Koryoretinit tedaviye intravitral gansiklovir ya da foskarnet eklenebilir.

Olgu

Polikliniğimizde ilk değerlendirmesinde,

- Büyüme ve gelişmesi ayına uygun
- Fizik bakıda karaciğer ve dalak 2 cm ele geliyor
- Altı hafta süreyle damar yoluyla gansiklovir ve 5 hafta valgansiklovir tedavisi almıştı.
- İşitme ve görme sorunu yoktu.

Olgu

- Hb: 9,5 g/dl MCV:80
- Beyaz küre: 14,700/mm³ (%18 nötrofil, %65 lenfosit)
- Trombosit: 401,000/mm³
- Protrombin zamanı:12 sn
- Aktive protrombin zamanı:35,8 sn, INR:0,9
- AST: 52 U/L, ALT: 45 U/L, GGT: 26 U/L, LDH: 951 U/L
- Total bilirubin: 4,7 mg/dl, direk bilirubin: 2,11 mg/dl
- Albumin :38,91 g/L
- CMV IgM pozitif, CMV IgG pozitif
- CMV virüs yükü: 10800 kopya

Olgu

- Hastanın CMV DNA pozitifliğinin ve kolestaz kliniğinin devam etmesi nedeniyle valgansiklovir tedavisinin 6 aya tamamlanması planlandı.



Teşekkürler