

Sağlıklı bebekte sitomegalovirüse bağlı gelişen ağır trombositopeni olgusu ve gansiklovir tedavisi

A case of severe thrombocytopenia developed due to cytomegalovirus and ganciclovir treatment in a healthy infant

Tolga İNCE¹, Saadet ÇELİK CENGİZ², Ali KANIK², Berrak SARIOĞLU²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, İzmir
²Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZ

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Sağlıklı çocuklarda primer enfeksiyon çoğunlukla semptom vermeden kendine sonlanan bir durum ortaya çıkardığından, enfeksiyonun immünkompetan çocuklardaki belirti ve tedavisi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Sağlıklı çocuklardaki CMV enfeksiyonlarında tedavide gansiklovir kullanımı halen tartışmalıdır ve yalnızca seçili olgularda uygulanır. Bu makalede öncesinde sağlıklı olan 52 günlük bir kız hastada gelişen ağır CMV enfeksiyonu olgusu sunulmuştur. Olgunun izleminde uzamış ateş ve derin trombositopenisi gelişmesi üzerine kısa süreli gansiklovir tedavisi başlanmış ve hızlı klinik yanıt alınmıştır. CMV enfeksiyonu immün yetmezliği olmayan çocuklarda çoğu zaman hafif geçmesine rağmen, olgular ağır klinik bulgular yönünden yakından izlenmeli ve gerekli durumlarda antiviral tedavi düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirüs, sağlıklı çocuk, gansiklovir, trombositopeni

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) infection is a common disease worldwide. While infection in immunocompetent individuals has traditionally been considered a benign and self-limited condition, a few studies have reported the clinical manifestations and treatment of CMV infection among immunocompetent patients. Ganciclovir treatment in children with cytomegalovirus infection is still controversial and it is used only in selected cases. We report here a case of a previously healthy 52-day-old girl who developed severe CMV disease with prolonged fever and profound thrombocytopenia. Short-term intravenous ganciclovir treatment was associated with immediate and sustained resolution of the symptoms as well as a sharp decrease of CMV viremia. Antiviral therapy should be considered in select cases of severe primary CMV infection in immunocompetent children.

Key words: Cytomegalovirus, healthy child, ganciclovir, thrombocytopenia

Alındığı tarih: 21.06.2016

Kabul tarihi: 09.10.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Tolga İnce,
Mithatpaşa Cad. No:1606, İnciraltı Yerleşkesi,
Balçova-35340-İzmir
e-mail: drtince@gmail.com

GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV), herpesvirus ailesinden çift zincirli DNA'ya sahip zarflı bir virüsdür. Etken olduğu enfeksiyonlar tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha siktir. Yapılan çalışmalarda, gelişmekte olan ülkelerde erişkin yaş grubunun yaklaşık %90-100'ü seropozitif bulunmuştur ^(1,2). İnsan tükü-

rük bezinde 1965 yılında izole edildikten sonra yalnızca konjenital enfeksiyonlarla ilişkisi olduğu düşünülen CMV'nin, organ transplantasyonu ve immünsüpresif tedavi alan çocuklar gibi immün sistem basılanmasında da ciddi enfeksiyonlara neden olduğu saptanmıştır ^(1,3). İmmün yetmezlikli hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeniyken, sağlıklı çocuklarda primer enfeksiyon çoğunlukla subklinik seyreden, tedavi gerektirmeyen kendi kendine sonla-

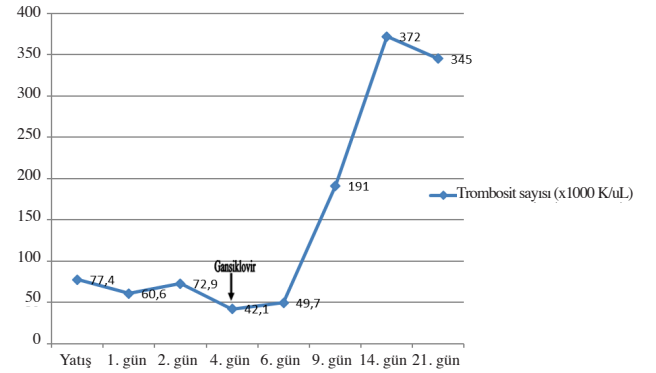
nan bir durumdur ⁽⁴⁾. Bununla birlikte, sağlıklı çocuklarda gelişen ağır hastalıklar da bildirilmektedir ve özellikle üç ayın altında bu hastalara tedavi verilmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır ⁽⁵⁾. Bu makalede ciddi CMV enfeksiyonu sonucu ağır trombositopenisi gelişen ve gansiklovir ile tedavi edilen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

Otuz yaşında sağlıklı anneden, 39. gestasyonel haftada 3025 g doğan 52 günlük sağlıklı kız hastanın dış merkezde 5 gün süreyle ishal nedeniyle hastanede yatırılarak izlendiği, trombositopenisi ve anemisi gelişmesi üzerine hastanemize sevk edildiği öyküsünden öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsünde ek özellik belirtilmedi. Olgunun kabulünde genel durumu kötü, vücut ağırlığı: 5200 g (50-75 persentil), boy: 56 cm (25-50 persentil) idi. Fizik muayenesinde ateş yüksekliği (38.6°C), taşikardi (136/dk.) ve kutis marmoratus dışında diğer sistem bulguları normal bulundu. İlk yapılan laboratuvar incelemelerinde lökositoz (25300/ μ L), trombositopeni (77400/ μ L), anemi (hemoglobin: 7,94 g/dL) ve CRP yüksekliği (9,9 mg/L) saptanması nedeniyle sepsis ön tanısı düşünülerek ampicilin, sefotaksim, uygun sıvı ve destek tedavileri başlandı. Serum elektrolitleri ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan, kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmayan olgunun izleminde genel durumunda iyileşme gözlenmedi. Hastanın periferik yayma incelemesinde hemoliz bulgusu yoktu, ancak lenfosit hâkimiyetinin (%92) olması ve ateş yüksekliğinin devam etmesi üzerine etiyolojiye yönelik olarak viral serolojilerine bakıldı. Anti-CMV IgM ve IgG pozitifliği saptanması üzerine gönderilen CMV-DNA yükü 3.4x1000 kopya/mL (pozitif) bulundu. Konjenital CMV enfeksiyonu açısından bakılan kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), abdominal USG ve göz dibi bakısında patolojik bir bulgu saptanmadı. Bu bulgularla primer CMV enfeksiyonu tanısı düşünülen olgunun izlemi devam etti

Olası immün yetmezlik için bakılan total immünglobulin düzeyleri ve lenfosit paneli sonuçları (IgA:

35,6 mg/dL (1,3-53), IgG: 296 mg/dL (176-601) IgM: 101 mg/dl (17-105), IgE: 72,5 IU/mL (0-230), Salt lenfosit sayısı: $6 \times 10^3/\mu$ L, CD45: 96,8 (%88-100), CD3: 85,7 (%69-85), CD4: 56,9 (%29-59), CD8: 22,5 (%19-48), NK: 2,6 (%5-20), CD19: 11,1 (%11-16) yaşına göre normal olarak değerlendirildi. Olgunun izleminin 4. gününde genel durumunun düzelmemesi, ateşinin devam etmesi ve trombositopenisinin derinleşmesi (Şekil 1) nedeniyle gansiklovir tedavisi başlanmasına karar verildi. Tedavi sonrası ikinci günde olgunun ateş yüksekliği geriledi, dördüncü günde trombosit sayısı 191.000/ μ L'ye yükseldi. Genel durumu hızla düzelen olgunun CMV-DNA yükü tedavinin 21. gününde negatifleşti (500 kopya/mL). Gansiklovir tedavisi 3 hafta verilen olgu şifa ile taburcu edildi. Kontrol muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan, yinelenen CMV-DNA yükü negatif (<36 kopya/mL) gelen hasta kliniğimizde izlenmeye devam etmektedir.



Şekil 1. Hastanın trombosit sayısı izlemi.

TARTIŞMA

Sitomegalovirüs enfeksiyonu tükürük, idrar gibi enfekte vücut sıvıları, seksüel temas, plasental transfer, anne sütü, kan transfüzyonu ve solid organ transplantasyonu ya da kemik iliği nakliyle bulaşabilmektedir ⁽⁴⁾. Sağlıklı çocuklar ve erişkinlerin ancak %10'unda primer Epstein-Barr virüs enfeksiyonuna benzer mononükleoz sendromuna neden olurken, daha ender bir kısım hastada artrit, artralji, ülseratif kolit, pnömoni, hepatit, aseptik menenjit, miyokardit, Guillian-Barre sendromu, trombositopeni ve hemoli-

tik anemi gibi ağır hastalık tabloları gelişebilir ^(6,7). İmmünkompetan çocuklarda rutin antiviral tedavi bu nedenle önerilmemektedir.

Son yıllarda immün sistemi sağlam çocuklarda CMV'nin düşünülenin aksine daha fazla sayıda gastroenterit, kolit, meningoensefalit, pnömoni, trombositopeni, hemolitik anemi, üveit ve transvers miyelite sebep olduğu öne sürülmüştür. Bildirilen olguların çoğu bir yaş üstü ağır hepatit olgularıdır ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Olgumuzda ise hepatit tablosu yoktu, ateş, trombositopeni ve anemi ana klinik bulgularıdır. Erken sütçocukluğu döneminde tespit edilen olgularda karşılaşılan sorunlardan bir tanesi enfeksiyonun konjenital veya postnatal edinildiğinin ayırımıdır. Yaşamın ilk 21 günlük dönemi içerisinde tükrük, kan, idrar, BOS da CMV saptanması duyarlılığı en yüksek konjenital enfeksiyon kanıtıdır ⁽⁹⁾. Olgumuzda yakınmaların 6. haftadan sonra başlaması, konjenital CMV enfeksiyonunu düşündürecek hiçbir yakınma veya bulgusunun (mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon, hepatosplenomegali, sarılık, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme) olmaması ve kanda CMV-DNA pozitifliği nedeniyle primer CMV enfeksiyonu düşünülmüştür.

İmmün yetmezlikli çocuklara ve konjenital CMV enfeksiyonu geçiren yenidoğanlara tedavi verilmesi konusunda fikir birliği var iken, sağlıklı kişilerde görülen CMV enfeksiyonlarında tedavi verilmesi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Ağır CMV enfeksiyonu geçiren immünkompetan çocuklarda gansiklovir tedavisi daha önce de kullanılmıştır ^(5,8). Bir çalışmada, gansiklovir tek başına veya anti-CMV İmmünglobulin ile birlikte iki hafta süreyle yaşları 20 gün ile 33 hafta arasında değişen ağır CMV enfeksiyonlu çocuklarda kullanılmış, iki tedavi de etkili bulunmuştur ⁽¹¹⁾. Olgumuzda gansiklovir tedavisi başlandıktan kısa bir süre sonra klinik bulgular ve trombositopeni gerilemiş, üç hafta sonra CMV-DNA yükü negatif bulunmuştur. Hadaya ve ark.'nın ⁽⁵⁾ çalışmasında da, beş günlük tedavi sonrası klinik iyileşme sağlanmışken bir ay sonra olguda CMV-DNA negatif bulunmuştur.

Sonuç olarak, CMV enfeksiyonunun immün yet-

mezliği olmayan çocuklarda rutin tedavisi önerilmemekle birlikte, kontrol edilmesi zor trombositopeni, pnömoni veya karaciğer yetmezliği içeren yaşamı tehdit edici semptomatik hastalığı olan çocuklar antiviral tedavi için adaydırlar. CMV enfeksiyonu immün yetmezliği olmayan çocuklarda çoğu zaman hafif geçmesine rağmen, olgular ağır klinik bulgular yönünden yakından izlenmeli ve gerekli durumlarda antiviral tedavi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tezer H, Seçmeer G. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:1-7.
2. Bonnet F, Neau D, Viallard JF, Morlat P, Ragnaud JM, Dupon M, et al. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne* 2001;152:227-235.
3. 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. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(65\)90019-5](https://doi.org/10.1016/0014-4800(65)90019-5)
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1586-96.
5. Hadaya K, Kaiser L, Rubbia-Brandt L, Gervais A, Diana A. Ganciclovir for severe cytomegalovirus primary infection in an immunocompetent child. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:218-20. <https://doi.org/10.1007/s10096-003-1079-z>
6. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 2004;4:725-38. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01202-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01202-2)
7. Yış R, Yış U, Çarman KB, Güneş N, Akar E, Derundere Ü. Sağlıklı bir çocukta sitomegalovirüs ilişkili diffüz ensefalomyelit. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2015;5(1):69-74.
8. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:52-6. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.1.52>
9. Ceylan Ö, Köse M, Aslan D, Deniz K, Patroğlu T, Öztürk MK. Sağlıklı bir bebekte sitomegalovirüse bağlı gelişen kolit olgusu. *J Pediatr Inf* 2013;7:166-9. <https://doi.org/10.5152/ced.2013.40>
10. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology Journal* 2008;5:47. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-47>
11. Nigro G, Krzysztofiak A, Bartmann U, et al. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus-associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children. *Arch Virol* 1997;142:573-80. <https://doi.org/10.1007/s007050050103>