

**Prematürelde Postnatal Sitomegalovirüs Enfeksiyonu***Postnatal Cytomegalovirus Infection in Premature Infants*

Elif Özalkaya<sup>1</sup>, Özlem Öz<sup>1</sup>, Arzu Akdağ<sup>1</sup>, Sevilay Topçuoğlu<sup>2</sup>, Deniz Çakır<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>2</sup>Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**ÖZ**

**GİRİŞ:** Prematürelde postnatal CMV (sitomegalovirüs) enfeksiyonu en sık enfekte anne sütü alımı ile kazanılmaktadır. Diğer bulaş yolları perinatal dönemde genital sekresyonlar ve kan transfüzyonudur. Tanı postnatal 3. haftadan sonra idrar, kan ve sekresyonlarda PCR ya da kültür ile virüsün izole edilmesine dayanmaktadır. Term olgularda enfeksiyon çoğunlukla asemptomatiktir. Prematürelde CMV ilişkili klinik bulgu ve sepsise neden olabilir. Prematüre olgularda CMV ilişkili sepsis az sayıda bildirilmiştir.

**OLGU SUNUMU:** Olgularımızın her ikisi de 1000 gr altında prematüre idi. C/S ile doğmuşlardı. Premature formulası ile beslenmişler, lökosit filtresi kullanılarak çoklu eritrosit süspansiyonu transfüzyonu almışlardı. İzlemlerinin 2. ayında birinci olguda beslenme intoleransı ve splenomegali, ikinci olguda oksijen ihtiyacında artma ve invaziv ventilasyon ihtiyacı gelişti. Laboratuvar bulgularında her iki olguda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, kolestaz, trombositopeni ve akut faz yüksekliği saptandı. Kan CMV IgM ve CMV DNA PCR pozitif bulundu. Gansiklovir başlandı. Birinci olgunun 2, ikinci olgunun altı hafta sonunda klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi. İzlemlerinde nörolojik sekel ya da işitme kaybı gelişmedi.

**TARTIŞMA:** Prematürelde, 3. haftadan sonra gelişen sepsis nedeni olarak postnatal CMV enfeksiyonu akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** postnatal CMV enfeksiyonu, CMV ilişkili sepsis

**Türkçe Kısa Başlık:** Postnatal Sitomegalovirüs Enfeksiyonu

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Elif ÖZALKAYA.*

*Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bursa, Türkiye*

*E-posta: elifozalkay@gmail.com*

## Postnatal Cytomegalovirus Infection in Premature Infants

Elif Özalkaya<sup>1</sup>, Özlem Öz<sup>1</sup>, Arzu Akdağ<sup>1</sup>, Sevilay Topçuoğlu<sup>2</sup>, Deniz Çakır<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bursa Şevket Yılmaz Training Hospital

<sup>2</sup>Zeynep Kamil Maternity and Children Training Hospital

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Postnatal CMV (cytomegalovirus) infection in the premature infants is most often transmitted with infected breast milk. The other routes of transmission are blood transfusion and genital secretions. Diagnosis is made by PCR or viral culture of urine, blood, or other body secretions after the first 3 weeks of life. It is mostly asymptomatic in term infants. CMV infection may cause sepsis and many clinical signs in premature infants. There are a few reports of premature infants with CMV sepsis in the literature.

**CASE REPORTS:** Both of our cases were premature infants weighing less than 1000 g and born with cesarean section. Since both of the mothers did not have breast milk, infants were fed with premature formula. They were transfused with erythrocyte suspension more than once. The first case has developed feeding intolerance and splenomegaly, the second case had increased oxygen demand and invasive mechanical ventilation support at the end of the second month of life. Laboratory findings showed cholestasis, thrombocytopenia, elevated transaminases and acute phase reactants. Blood CMV IgM and CMV DNA PCR were positive in both cases. Ganciclovir treatment was started. The first case had improvement in clinical and laboratory findings in 2 weeks, the second case had improvement in 6th week of the treatment. None of the patients developed neurological sequelae or hearing loss.

**CONCLUSION:** We aimed to remind that postnatal CMV infection should be suspected in preterm infants who developed sepsis later than first 3 weeks of life.

**Keywords:** postnatal CMV infection, CMV related sepsis

**İngilizce Kısa Başlık:** Cytomegalovirus Infection

## **Giriş**

İnfanntların büyük çoğunluğu CMV enfeksiyonunu doğum kanalı ya da kan transfüzyonları yerine anne sütü ile kazanmaktadır (1). Prematürelde enfeksiyon asemptomatik olabileceği gibi bradikardi, apne ve respiratuar bozulma ile karakterize sepsis benzeri sendroma neden olabilmektedir. İlişkili diğer semptomlar nötropeni, trombositopeni, hepatit ve pnömonidir. Prematürelde CMV pozitif anne sütünün dondurulması ile enfeksiyon sıklığı azalmakta, sepsis sıklığı değişmemektedir (2). Transfüzyon ilişkili CMV'yi, kan transfüzyonunda lökosit filtresi kullanılması veya CMV negatif kan kullanılması %65 oranında azaltmaktadır. Fetal ve neonatal dönemde CMV negatif kanın verilmesi tercih edilmelidir (3). CMV pozitifliği bilinmeyen kanın lökosit filtresi ile verilmesi sonrasında sepsis sıklığı bilinmemektedir. Tedavide gansiklovir kullanılmaktadır (4). CMV ilişkili sepsis prematürelde yatış süresini uzatmakta, prognozu etkilememektedir. Üçüncü haftadan sonra kültür negatif sepsis olgularında postnatal CMV enfeksiyonu mutlaka düşünülmeli ve tedavi edilmelidir. Bu olgu sunumları ile postnatal CMV enfeksiyonunun bulaş yolları, tedavi ve prognozu tartışılarak, çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde 3. haftadan sonra gelişen sepsiste postnatal CMV enfeksiyonunun ayırıcı tanıda akılda tutulması amaçlanmıştır.

## **Olgu Sunumları**

*Olgu 1:* 28 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan ikiz eşi olarak C/S ile 29 haftalık 910 gr doğan kız hasta. Özgeçmişinde bir özellik yoktu. Doğumunun 2. Gününden itibaren orogastrik sonda ile formül mama ile beslendi. Tam enteral beslenen, oksijen ihtiyacı olmayan hastanın klinik izleminin seksen sekizinci gününde genel durumunda kötüleşme, kusma, batın distansiyonu, splenomegali ve oksijen ihtiyacı gelişti. Laboratuvarında CRP yüksekliği, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve kolestaz saptandı (Tablo-1). Kan, idrar ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Kolestaz nedeni ile tetkik edilen hastanın yapılan batın ultrasonu ile karaciğer dışı kolestaz nedenleri (bilier atrezi, koledok kisti, duktal stenoz, spontan perforasyon, kolelityazis, neoplazm), metabolik tarama testlerinin normal olması (Tandem MASS, idrar organik asit analizi, kan ve idrar aminoasit kromatografisi normal bulundu) ile metabolik hastalıklara bağlı kolestaz nedenleri, uzun süre total

parenteral nutrisyon (TPN) almaması ile TPN kolestazi ekarte edildi. Hastanın viral serolojisinde toksoplazma, rubella, herpes serolojileri negatif, Anti CMV IgM ve CMV IgG pozitif bulundu. CMV PCR' ında 366 kopya saptandı (Tablo-1).

**Tablo-1** Olguların Laboratuvar Bulguları

	Beyaz kan hücresi	Trombosit	AST	ALT	T. Bil	D. Bil	CMV IgG	CMV IgM	CMV PCR
1. olgu Tedavi öncesi	6500 bin/mm <sup>3</sup>	45 bin	75 u/l	115 u/l	7,3 mg/dl	3,4 mg/dl	(+)	(+)	366 kopya
1. olgu Tedavi sonrası	8400 bin/mm <sup>3</sup>	123 bin	23 u/l	45 u/l	1,2 mg/dl	0,2 mg/dl			
2. olgu Tedavi öncesi	1250bin/mm <sup>3</sup>	25 bin	34 u/l	123 u/l	11,4 mg/dl	6,7 mg/dl	(+)	(+)	563 kopya
2. olgu Tedavi sonrası	6500 bin/mm <sup>3</sup>	125 bin	19 u/l	43 u/l	4,3 mg/dl	2,7 mg/dl			

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, T.Bil: Total Bilurubin, D.Bil: Direkt Bilurubin,

Kolestaz dışında CRP yüksekliği ve trombositopenisi olan, klinik olarak sepsis olan olguya gansiklovir 6 mg/kg/gün, 2 dozda başlandı. 3 haftalık tedavi sonrasında klinik bulguları ve laboratuvar değerleri düzelen bebek 104. gününde taburcu edildi. İzleminde ek bulgusu olmadı.

*Olgu 2:* 22 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden birinci yaşayan bebeği olarak C/S ile 25 haftalık 770 gr doğan erkek hasta. Annenin birinci gebeliği 5. ayda inutero mort fetal olurken, ikinci gebeliği 2,5 ayda spontan abort idi. Respiratuar distres sendromu olan hastaya surfaktan verildi. Noninvaziv ventilasyon ile takip edildi. Orogastrik sonda ile formül mama ile beslendi. Klinik izleminin altmış ikinci gününde genel durumda kötüleşme ve invaziv ventilasyon ihtiyacı gelişti. Akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyonu mevcuttu. Laboratuvar bulgularında CRP yüksekliği, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve kolestaz saptandı (Tablo-1). Kan, idrar, BOS ve trakeal kültürlerinde üreme

olmadı. Kolestaz nedeni ile tetkik edilen hastanın yapılan batın ultrasonu ile karaciğer dışı kolestaz nedenleri (bilier atrezi, koledok kisti, duktal stenoz, spontan perforasyon, kolelityazis, neoplasm), metabolik tarama testlerinin normal olması (Tandem MASS, İdrar organik asit analizi, kan ve idrar aminoasit kromotografisi normal bulundu) ile metabolik hastalıklara bağlı kolestaz nedenleri, uzun süre TPN almaması ile TPN kolestazı ekarte edildi. Hastanın alınan viral serolojisinde toksoplazma, rubella, herpes serolojileri negatif saptandı. Dokuz kez kan transfüzyonu olan prematürede olası CMV enfeksiyonu düşünülerek yapılan tetkiklerde Anti CMV IgM, Anti CMV IgG pozitif ve CMV PCR'da 463 kopya saptandı (Tablo-1). Sepsis ve pnömoni kliniği olan hastaya gansiklovir 6 mg/kg/gün, 2 dozda başlandı. Üç haftalık tedavi sonrasında CRP yüksekliğinin ve trombositopeninin devam etmesi üzerine tedavi altı haftaya tamamlandı. Altı haftalık tedavi sonrası klinik bulguları ve laboratuvar bulguları düzelen bebek 111 . gününde taburcu edildi .

## ***Tartışma***

Bu çalışmada postnatal CMV enfeksiyonuna sekonder sepsis bulguları olan iki prematüre olgu sunulmuştur. İki olguda da ilk 3 hafta içerisinde CMV serolojisi çalışılmamıştır. Postnatal CMV tanısı semptomların ilk 3 haftadan sonra ortaya çıkması ile konulmuştur.

CMV en sık anne sütü ile kazanıldığından yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu anne sütü alan prematürelere CMV enfeksiyonu ve CMV ilişkili sepsis sıklığı ile ilgilidir. Prematürelere yapılan çalışmalarda CMV sıklığı anne sütü alanlarda %6,5-%19, dondurulmuş anne sütü alanlarda %4,4 - %13, CMV ilişkili sepsis sıklığı anne sütü alanlarda %1 - %4, dondurulmuş anne sütü alanlarda %1,7 - %5 arasında saptanmıştır (2,5). Anne sütünün dondurulması CMV viral titresini azaltmakta ancak tamamen sıfırlanamaktadır (6, 7). CMV enfeksiyon sıklığı dondurulmayan anne sütüne göre, dondurulmuş anne sütünde azalırken, CMV ilişkili sepsis sıklığı değişmemektedir (2). CMV pozitif anne sütü alan prematürelere CMV ilişkili sepsis sıklığı değişmemekle birlikte CMV enfeksiyon sıklığı azaldığından sütlerin dondurulduktan sonra kullanılması uygun olacaktır. Bizim olgularımızın her ikisi de formula ile beslenmişlerdi. Postnatal CMV enfeksiyonu ve CMV ilişkili sepsis anne sütü ile ilişkili değildi.

Transfüzyon ilişkili CMV enfeksiyonunu azaltmanın iki yolu lökosit filtrasyonu veya CMV negatif kan transfüzyonudur. Üçüncü jenerasyon lökosit filtreleri ile eritrosit süspansiyonundaki lökositler  $5 \times 10^6$  ve daha düşük düzeylere inmekte, CMV enfeksiyon geçişi azaltılmakta, fakat sıfırlanmamaktadır. Yenidoğanda CMV geçişini azaltmak için lökosit filtresi ile transfüzyon yerine, CMV negatif kan transfüzyonu önerilse de (3), toplumun %80'inin CMV seropozitif olması ve enfeksiyona rağmen serolojinin yanlış negatif sonuçlanabilmesi nedeni ile tartışmalıdır (8). Bizim olgularımıza CMV pozitiflik durumu bilinmeyen eritrosit süspansiyonu 3. jenerasyon lökosit filtresi ile birden fazla verilmişti. Transfüzyon ilişkili CMV geçişi azaltılmış ancak sıfırlanmamış idi. Anne sütü almayan, C/S ile doğan prematürelere 3. haftadan sonra gelişen CMV ilişkili klinik bulguların ve sepsis nedeninin kan transfüzyonları olduğu düşünüldü. CMV enfeksiyon geçişinin sıfırlanması için CMV negatif kanın lökosit filtresi ile verilmesi tartışmalı olsa da (8) çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere, CMV negatif olduğu belirlenen tek donörden alınan, pediatrik torbalardaki kanın lökosit filtresi ile verilmesi düşünülebilir. Prematürelere CMV sepsis için risk faktörleri, düşük doğum ağırlığı ve haftası, postnatal erken dönemde CMV geçişi (9), CMV pozitif anne bebeğinin anne sütü ile hayatının ilk ayında ya da bir aydan uzun beslenme (10), anne sütünde CMV 'nin erken ve uzun süre saptanması (11), çok miktarda anne sütü alımı (12) olduğu belirlenmiştir. Bizim olgularımızın düşük doğum ağırlığı ve doğum haftası ile doğmuş olmaları CMV ilişkili sepsis için risk faktörleri idi. CMV ilişkili semptomlar hepatit, nötropeni, trombositopeni ve pnömonidir (13). En sık tek semptom trombositopenidir. Antiviral tedavi veya trombosit transfüzyonu verilmeden düzelebilir (14). CMV ilişkili sepsis semptomları bradikardi, apne ve respiratuar kötüleşmedir (6). Sık görülen klinik bulguları dışında CMV ilişkili nekrotizan enterokolit (15) ve jejunal striktür (16) olan prematüre olgular bildirilmiştir. Bizim olgularımızın her ikisinde postnatal 3. haftadan sonra hepatit, kolestaz, trombositopeni, solunum sıkıntısı gelişirken, ikinci olguda ek olarak nötropeni ve pnömoni gelişmiştir. Postnatal CMV'de tanı serolojiden çok virusun kültür ya da PCR ile saptanmasına dayanmaktadır. Kültürde idrar ve tükürük tercih edilen örneklerdir. 2-4 hafta içinde sonuçlanır. PCR ile kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, plasma, tükürük ve biopsi materyelinde CMV DNA saptanması ile hızlı tanı konulmaktadır. CMV serolojik tanısında CMV IgM ilk 4-6 haftada pozitifleşir, %10 IgM antikorları negatif olabilir.

IgM'nin yüksekliği invaziv hastalık tanısını koydurmaz. (17). Her iki olgumuzda da CMV enfeksiyonu kanda CMV Ig M ve PCR ile saptanmıştır. Yenidoğanda postnatal CMV'ye sekonder sepsis, pnömoni, ciddi ya da dirençli trombositopeni varsa gansiklovir önerilmektedir (4). Olgularımızdan ilkinde CMV ilişkili sepsis, ikinci olguya ise hem CMV ilişkili sepsis hem de CMV pnömonisi nedeni ile gansiklovir (6 mg / kg / doz günde iki kez İV) başlandı. Birinci olguda üç haftalık tedavi ile klinik ve laboratuvar düzelme sağlandı. İkinci olguda üç haftalık tedavi sonrası trombositopeni devam etti. Gansiklovir tedavisi altı haftaya uzatıldı. 6 haftalık tedavi sonrasında trombositopenisi düzeldi.

Postnatal CMV ile prematüre morbiditesi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda nörokognitif fonksiyonları etkilemediği (18) ya da kötü etkilediği (19), otoakustik emisyon testini geçemeyen prematürelerin (15) yanında sensorial işitme kaybının olmadığı prematüreler olduğu (20), CMV ilişkili sepsiste hastanede yatış süresinin uzadığı, kilo alımının yavaş olduğu gösterilmiştir (21). Bizim her iki hastamızın nörolojik gelişimleri ve işitme testleri normal iken hastanede yatış süreleri uzun ve kilo alımları yavaş idi.

## ***Sonuç***

Burada postnatal CMV ilişkili organ tutulumu ve sepsis bulguları olan iki prematüre olgu sunulmuştur. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler postnatal CMV ilişkili sepsis riski altındadırlar. Anne sütü almayan, ancak çoklu kan transfüzyonları yapılan bu iki olgu dolayısıyla, CMV enfeksiyonunun yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde özellikle 3. haftadan sonra gelişen genel durum bozukluğu, sepsis ve organ tutuluşu durumlarında akla gelmesi gerektiği vurgulanmıştır.

## **Kaynaklar**

1. Stagno S, Britt B. Cytomegalovirus. İn: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*. Elsevier Saunders: Philadelphia, 2006, pp740-781.
2. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk -acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics* 2013;133:1937-1945.
3. Smith D, Lu Q, Yuan S, Goldfinger D, Fernando LP, Ziman A. Survey of current practice for prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus in the United States: leucoreduction vs. cytomegalovirus-seronegative. *Vox Sang.* 2010; 98 :29-36.
4. Vallejo JG, Englund JA, Garcia-Prats JA, Demmler GJ. Ganciclovir treatment of steroid-associated cytomegalovirus disease in a congenitally infected neonate. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13: 239-241.
5. Johnston M, Landers S, Noblşe L, Szucs K, Viehmann L. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129: 827-841.
6. Dworsky M, Stagno S, Pass RF, Cassady G, Alford C Persistence of cytomegalovirus in human milk after storage. *J Pediatr.* 1982; 101:440-443.
7. Friis H, Andersen HK. Rate of inactivation of cytomegalovirus in raw banked milk during storage at -20 degrees C and pasteurisation. *Br Med J (Clin Res Ed).*1982;285:1604-1605.
8. Luchtman-Jones L, Schwartz AL,Wilson DB. The blood and the hematopoietic system. In:Martin RJ, Fanaroff AA, Walsch WC(eds). *Fanaroff and Martin’s Neonatal Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant.* 8th ed.Vol 2. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006,pp 1287-1356.
9. Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Speer CP. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis* 2001;33: 1998-2003.
10. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, do Carmo Rego MA, Pinto PC, da Motta MS, Calixto C. Perinatal or early-postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants under 34 weeks gestation born to CMV-seropositive mothers within a high-seroprevalence population. *J Pediatr* 2004;145:685-688.



11. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 2001;357:513-518.
12. Jim WT, Shu CH, Chiu NC, Chang JH, Hung HY, Peng CC et. al. High cytomegalovirus load and prolonged virus excretion in breast milk increase risk for viral acquisition by very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 891-894.
13. Alan S, Okulu E, Karbuz A, Kahvecioğlu D, Kılıç A, Atasay B et.al. Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeğe Kazanılmış Sitomegalovirüs Enfeksiyonu. *Güncel Pediatri*. 2013; 11.
14. Mehler K, Oberthuer A, Lang-Roth R, Kribs A. High rate of symptomatic cytomegalovirus infection in extremely low gestational age preterm infants of 22-24 weeks' gestation after transmission via breast milk. *Neonatology*. 2014;105: 27-32.
15. Tran L, Ferris M, Norori J, Stark M, Craver R, Dowd S, Penn D. Necrotizing enterocolitis and cytomegalovirus infection in a premature infant. *Pediatrics*. 2013;131: 318-322.
16. Unlüsoy Aksu A, Sarı S, Karabulut R, Ekinçi O, Dalgıç B. Jejunal stricture in a premature infant: Is cytomegalovirus the causative pathogen or a superinfection? *Turk J Gastroenterol*. 2013; 24: 273-276.
17. Mark R. Schleiss and Janna C. Patterson. Viral infections of the fetus and newborn and human immunodeficiency virus infection during pregnancy. In: Christine AG, Sherin U. Devaskar. Eds. *Avery's diseases of the newborn*, 2011, pp 468-512.
18. Nijman J, Gunkel J, de Vries LS, van Kooij BJ, van Haastert IC, Benders MJ et.al. Reduced occipital fractional anisotropy on cerebral diffusion tensor imaging in preterm infants with postnatally acquired cytomegalovirus infection. *Neonatology*. 2013;104:143-50.
19. Goelz R, Meisner C, Bevot A, Hamprecht K, Kraegeloh-Mann I, Poets CF. Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 201; 98:430-433.
20. Nijman J, van Zanten BG, de Waard AK, Koopman-Esseboom C, de Vries LS, Verboon-Macielek MA. Hearing in preterm infants with postnatally acquired cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;1: 1082-1084.

21. Wakabayashi H, Mizuno K, Kohda C, Negoro T, Maekawa C, Sawato S et.al. Low HCMV DNA copies can establish infection and result in significant symptoms in extremely preterm infants: a prospective study. *Am J Perinatol* 2012; 29:377-382.