

# Doğumsal Sitomegalovirus Enfeksiyonu ile İlişkili Nörolojik Belirti ve Bulgular: 9 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi

## NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS AND FINDINGS ASSOCIATED WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS: RETROSPECTIVE STUDY OF 9 CASES

Dr. Eylem ATILGAN GÜZEŞ,<sup>a</sup> Dr. Ekrem ÜNAL,<sup>a</sup> Dr. Ülkühan KAYA,<sup>a</sup>  
Dr. Alaattin YORULMAZ,<sup>a</sup> Dr. Kürşad AYDIN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, KONYA

### Özet

Doğumsal sitomegalovirus enfeksiyonu ülkemizde hala görülebildiği için bu hastalığın erken tanınması önemlidir. Bu nedenle literatür bilgileri ile doğumsal sitomegalovirus enfeksiyonu tanısı konulan 9 olgunun nörolojik belirti ve bulguları tartışılarak sunulmuştur.

Olgular, başvuru şikayetleri, nörolojik muayene bulguları, laboratuvar ve beyin görüntüleme bulguları açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Olguların en sık başvuru şikayetleri nöbet ve nöromotor gelişme geriliği iken mikrosefali, gelişim basamaklarında gecikme, hiperaktif derin tendon refleksleri ve klonus varlığı dikkat çeken önemli nörolojik muayene bulgularıydı. Olguların tamamında intrakraniyal kalsifikasyon tespit edilirken, 5 olguda lizensefali (agri-pakigri), 2 olguda şizensefali ve 3 olguda ise beyaz cevher tutulumu saptandı.

Doğumsal sitomegalovirus enfeksiyonunda intrakraniyal kalsifikasyon ve kortikal gelişim anomalileri gibi bilinen bulguların yanında spesifik olmayan beyaz cevher tutulumu da dikkat çeken diğer bir bulgudur.

**Anahtar Kelimeler:** Sitomegalovirus enfeksiyonu, nörolojik belirtiler

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:187-190**

### Abstract

Early diagnosis of congenital cytomegalovirus infections is important since this disease may still be determined in our country, Turkey. Therefore, 9 cases of congenital cytomegalovirus infections were evaluated in the term of neurologic manifestations and findings with literature's data.

Subjects were retrospectively evaluated as for different initial complaints, neurologic examination, laboratory, and neuroradiological findings.

While the most common initial complaints were seizures and developmental retardation; hyperactive deep tendon reflexes and clonus were significant neurologic examination findings. In 5 cases lissencephaly (agyria-pachygyria) was noted; in 2, schizencephaly; in 3 white matter involvement, while intracranial calcifications were detected in all cases.

Non-specific white matter involvement is also another significant finding as well as other known ones such as intracranial calcifications and developmental abnormalities of central nervous system in congenital cytomegalovirus infections.

**Key Words:** Cytomegalovirus infection, neurologic manifestations

**S**itomegalovirus (CMV) tüm dünyada konjenital ve perinatal viral enfeksiyonun en yaygın sebebidir.<sup>1</sup> Enfekte infantların yalnızca %10'u doğumda semptomatik olup intrauterin büyüme geriliği, hepatosplenomegali, sarılık, trombositopeni, mikrosefali ve intrakraniyal kalsi-

fikasyonlar doğumsal CMV enfeksiyonunun en karakteristik bulgularıdır. Ayrıca korioretinit, sensorinöral işitme kaybı, serebral gelişim anomalileri, beyin omurilik sıvısında hafif protein artışı ve beyaz cevher tutulumu da saptanabilmektedir.<sup>2</sup> Semptomatik doğumsal CMV enfeksiyonunda beyin görüntüleme bulguları olmasına karşın asemptomatik olgularda bu oran oldukça düşüktür.<sup>3,4</sup> Bu makalede değişik şikayetlerle getirilen, farklı nörolojik muayene ve beyin görüntüleme bulguları olan doğumsal CMV enfeksiyonu tanısı konulan 9 olgu sunulmuştur.

Geliş Tarihi/Received: 20.03.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 15.08.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ekrem ÜNAL  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KONYA  
drekreununal@yahoo.com.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15

187

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, çocuk nöroloji polikliniğine başvuran ve doğumsal CMV enfeksiyonu tanısı konulan 6'sı kız, 3'ü erkek, 9 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara CMV enfeksiyonu tanısı, klinik, nörolojik bulgular, CMV serolojisi ve CMV ile ilişkili beyin tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının varlığı ile konuldu. Olgular yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, nörolojik muayene bulguları, nöbet varlığı, elektroensefalogram (EEG), görsel uyarılmış potansiyel (VEP), işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP), CMV serolojisi, BBT, MRG bulguları ve CMV enfeksiyonunun diğer sistemlere ait bulguları açısından değerlendirildi.

## Bulgular

Bu çalışmada konjenital CMV enfeksiyonu tanısı konulan, ortalama yaşları  $11.2 \pm 12.8$  ay olan (1 ay -3.5 yaş), 6'sı kız 3'ü erkek toplam dokuz hasta değerlendirildi. Başvuru şikayetleri, 5 olguda nöbet, 3 olguda nöromotor gelişme geriliği, 1 olguda baş çevresinin küçük olması, 1 olguda göz temasının olmaması şeklindeydi. Nörolojik muayenelerinde, 8 olguda mikrosefali ve gelişim basamaklarında gecikme, 7 olguda hiperaktif derin tendon refleksleri ve klonus varlığı ile sadece 1 olguda hipotoni saptandı. İki olguda intrauterin büyüme geriliği, 2 olguda hepatomegali, 2 olguda trombositopeni, 1 olguda anemi ve 1 olguda aktif hepatit gibi CMV'nin diğer sistemlere ait bulguları gözlemlendi. Hiçbir olguda pnömoni, splenomegali, sarılık, peteşi gibi bulgular bulunmadı.

Nöbet şikayeti ile getirilen 5 olgunun EEG'lerinde, zemin aktivite düzensizliği, fokal epileptik bulgular ve 1 hastada hipsaritmi paterni vardı. Nöbetleri ve EEG anormallikleri olan bu hastalardan dört tanesinin nöbetleri fenobarbital ile kontrol altına alınırken, hipsaritmi paterni olan olguya valproik asit verildi. Lizensefalisi olan olgulardan birinde nöbetler fenobarbital, fenitoin, valproik asit ve karbamazepin ile kontrol edilemediği için topiramet ve okskarbazepin verildi. Klinik olarak hiçbir olguda işitme kaybı bulgusu saptanmadı. Beyin sapı uyarılmış potansiyeli (BAEP) incelemesi 5 olguda normal iken, 1'i göz temasının olmaması nedeniyle getirilen olgu olmak üzere 2

olgunun görsel uyarılmış potansiyel (VEP) incelemesinde latanslarda uzama saptandı. CMV IgG antikorları tüm olgularda, CMV IgM antikorları ise 3 olguda pozitif olarak saptandı.

BBT'de olguların tamamında intrakraniyal periventriküler yerleşimli kalsifikasyonlar ile 3 olguda lizensefali ve 2 olguda şizensefali saptanırken, beyin MRG'de 5 olguda lizensefali, 2 olguda şizensefali ve 3 olguda ise beyaz cevher tutulumu saptandı. Olgulara ait ayrıntılı klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 1'de, nöroradyolojik görüntüler ise Şekil 1'de görülmektedir.

## Tartışma

Doğumsal sitomegalovirüs enfeksiyonu ülkemizde hala görülebildiği için bu hastalığın erken tanınması önemlidir. Ülkemizde CMV enfeksiyonunun prevalansı diğer ülkelerden yüksektir.<sup>5</sup> CMV antikorlarının gebelerde dağılımı ile Kaleli ve ark.nın çalışmasında anti-CMV IgG %95, anti-CMV IgM %0.6 olarak bildirilirken,<sup>6</sup> Tekerekoğlu ve ark.nın çalışmasında anti-CMV IgG %94, anti-CMV IgM %0.4 olarak bildirilmiştir.<sup>5</sup> Tekerekoğlu ve ark.nın çalışmasında Malatya bölgesindeki kadınların %6'sının CMV enfeksiyonuna duyarlı olduğunu göstermiştir.<sup>5</sup> İçağasıoğlu ve ark.nın çalışmasında ise sosyoekonomik durumun düşmesi ile CMV sıklığının arttığı bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Gebelikte hem primer hem de reaktif olarak geçirilen CMV enfeksiyonlarının çocuklarda nörolojik bozukluklara neden olduğu bilinmektedir.<sup>8</sup> Bununla beraber semptomatik doğumsal CMV enfeksiyonlarının çoğu gebelikte geçirilen primer enfeksiyona bağlıdır.<sup>2,8,9</sup> Doğumsal enfeksiyonlarda CMV'nin bebeğe dikey geçişi intrauterin dönemde plasenta yoluyla, doğum sırasında enfekte doğum kanalından yada doğumdan sonra CMV pozitif anne sütünün alınmasıyla olmaktadır.<sup>2</sup> Doğumsal CMV enfeksiyonu, mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon, korioretinit ve sensorinöral işitme kaybı gibi nörolojik anormalliklerin en önemli nedenlerindedir.<sup>2,10</sup> Doğumda mikrosefali, korioretinit ve intrakraniyal kalsifikasyon varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir.<sup>11,12</sup> Mikrosefali, doğumda yaklaşık %50 oranında saptanırken daha sonra gelişebilecek nörolojik problemleri tahmin etmek için yeterli değil-

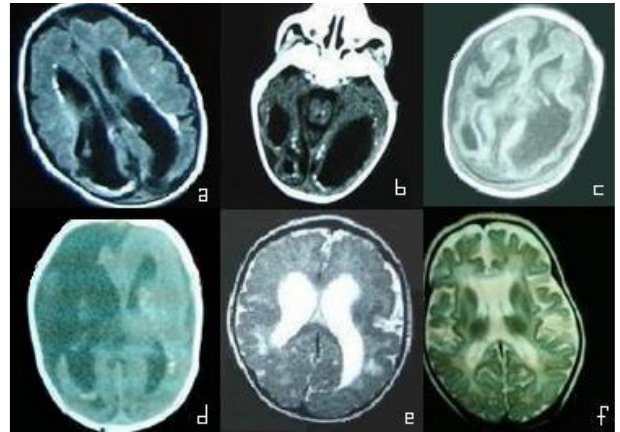
**Tablo 1.** Olguların ayrıntılı klinik ve laboratuvar özellikleri.

Adı Soyadı	Yaş	C	Başvuru nedeni	Nörolojik bulgular	Diğer	Nöbet	EEG	İlaçlar	BBT	MRG	BAEP	VEP	CMV IgM ve IgG
1 HŞ	5 ay	K	Göz temasının olmaması	Mikrosefali, Gelişim basamaklarında gecikme, Hiperaktif DTR ve klonus	İntrauterin büyüme geriliği	Yok	-	-	Intrakraniyal kalsifikasyon	Lizensefali	Normal	Bilateral flash VEP de yanıt yok	IgM-IgG+
2 MÜ	19 ay	K	Nöbet, Baş çevresinin küçük olması	Mikrosefali, Gelişim basamaklarında gecikme, Hiperaktif DTR ve klonus	-	Fokal ve jeneralize	Fokal epileptik bozukluk	Topiramet, okskarbazepin	Intrakraniyal kalsifikasyon Lizensefali	Lizensefali	Normal	Normal	IgM-IgG+
3 HS	13 ay	E	Ateş	Hipotoni, Gelişim basamaklarında gecikme	-	Yok	-	-	Intrakraniyal kalsifikasyon, Lizensefali	Beyaz cevher tutulumu Lizensefali Şizensefali	Normal	Sağ VEP latansında gecikme Normal	IgM-IgG+
4 Rİ	1 ay	E	Beslenme	Mikrosefali	İntrauterin büyüme geriliği, Heptomegali, Trombositopeni	Yok	-	-	Intrakraniyal kalsifikasyon, Şizensefali Lizensefali	Lizensefali Şizensefali	-	Normal	IgM-IgG+
5 FŞ	3 ay	K	Ateş, Nöbet	Mikrosefali, Gelişim basamaklarında gecikme, Hiperaktif DTR ve klonus	-	Jeneralize	Fokal epileptik bozukluk	Fenobarbital	Intrakraniyal kalsifikasyon Şizensefali	Lizensefali, Şizensefali	-	Normal	IgM-IgG+
6 HGÜ	5 ay	E	Başını dik tutamama	Mikrosefali, Gelişim basamaklarında gecikme, Hiperaktif DTR ve klonus	-	Yok	-	-	Intrakraniyal kalsifikasyon, Lizensefali	Beyaz cevher tutulumu, Lizensefali	Normal	Normal	IgM-IgG+
7 HDÜ	4 ay	K	Nöbet	Mikrosefali, Gelişim basamaklarında gecikme, Hiperaktif DTR ve klonus	Heptomegali	Jeneralize	Zemin aktivite düzensizliği	-	Intrakraniyal kalsifikasyon	Beyaz cevher tutulumu	Normal	Normal	IgM-IgG+
8 NY	3,5 yaş	K	Gelişme geriliği, Nöbet	Mikrosefali, Gelişim basamaklarında gecikme, Hiperaktif DTR ve klonus	-	İnfanıl Spazm	Hipsantimi	-	Intrakraniyal kalsifikasyon, Kotikal atrofi	Kotikal atrofi	Normal	Normal	IgM-IgG+
9 NO	9 ay	K	Gelişme geriliği, Nöbet	Mikrosefali, Gelişim basamaklarında gecikme, Hiperaktif DTR ve klonus	Hepatit, Trombositopeni Anemi	Fokal	Zemin aktivite düzensizliği Fokal epileptik bozukluk	-	Intrakraniyal kalsifikasyon	-	Normal	Normal	IgM-IgG+

C: cinsiyet, E: erkek, K: kız, DTR: derin tendon refleksi, BBT: beyin tomografisi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, VEP: görsel uyarılmış potansiyel, BAEP: işitsel uyarılmış potansiyel.

dir.<sup>9</sup> Doğumda asemptomatik olan enfekte infantların %10-15'inde hayatın ilk bir yılında işitme kaybı gelişme riski vardır.<sup>8</sup> Daha sonraki yaşlarda nedeni bilinmeyen işitme kayıplarının %40'dan fazlasının konjenital CMV enfeksiyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup> Semptomatik doğumsal CMV enfeksiyonu olan çocuklarda sıklıkla işitme kaybı saptanmasına karşın, infantların büyük bir kısmında işitme normaldir.<sup>10</sup> Bizim çalışmamızda, olguların 8'inde mikrosefali tespit edilirken klinik olarak hiçbir olguda işitme kaybı bulguları saptanmadı. Olgulardan 5'ine yapılan BAEP incelemesi ise normal bulundu. Ancak hemen tümü infantil dönemde olan olgularımız daha sonra gelişebilecek işitme kaybı açısından periyodik olarak izlenmektedir.

Semptomatik doğumsal CMV enfeksiyonlarında, trombositopeni %68.3, hepatosplenomegali %56.1, işitme kaybı %41.5, intrauterin büyüme geriliği %26.8, mikrosefali %19.5, korioretinit %17.1, nöbet %7.3, anemi %7.3 ve diğer nörolojik anormallikler (hipotoni, yenidoğan reflekslerinin devamı, beslenme güçlüğü) %36.6 oranında bildirilmiştir.<sup>12</sup> Bizim çalışmamızda da olguların %88.9'unda gelişim basamaklarında gecikme ve mikrosefali, %77.8'inde hiperaktif derin tendon



**Şekil 1.** Olguların nöroradyolojik bulguları; (a) olgu 1'in periventriküler yerleşimli kalsifikasyonlar ve pakigrinin görüldüğü T1 ağırlıklı MRG, (b) olgu 2'nin periventriküler yerleşimli kalsifikasyonlarının görüldüğü aksiyal BBT, (c) olgu 2'nin lizensefalisinin görüldüğü T1 ağırlıklı MRG, (d) olgu 5'in şizensefali, periventriküler yerleşimli kalsifikasyonlar ve lizensefalisinin görüldüğü aksiyal BBT, (e) olgu 6'nın beyaz cevher tutulumunun görüldüğü T2 ağırlıklı MRG, (f) olgu 7'nin beyaz cevher tutulumunun görüldüğü T2 ağırlıklı MRG görüntüleri.

refleksleri ile klonus pozitifliği, %22.2'sinde intrauterin büyüme geriliği, hepatomegali ve trombositopeni, %11.1'inde anemi ve aktif hepatit tespit edildi. Hiçbir olguda korioretinit, pnömoni, splenomegali, sarılık, peteşi gibi bulgular saptanmadı. Bizim çalışmamızda nörolojik anormalliklerin

oranının yüksek olmasının, hastanemizin üçüncü basamak sağlık hizmeti veren merkez olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Semptomatik doğumsal CMV enfeksiyonu olan hastaların beyin görüntülemelerinde, lizensefali, agri-pakigri, mikropoligri, dismiyelini-zasyon, periventriküler kistler, serebellar hipoplazi ve intrakraniyal kalsifikasyon gibi bulgular saptanmaktadır.<sup>3,4,13</sup> Klinik belirtiler ve nöroradyolojik bulgular gestasyon esnasında enfeksiyonun olduğu zamana bağlı olarak değişmekte olup 27. gebelik haftasından önce primer enfeksiyon geçiren vakalarda klinik belirtiler sıklıkla doğumda vardır ve ağır sekiller de daha sıktır.<sup>14</sup> Enfeksiyon, gebeliğin 18. haftasından önce geçirilirse lizensefali, 18-24. haftalar arasında geçirilirse fokal kortikal displazik değişiklikler oluşmaktadır. Nöronal büyüme ve migrasyon 26. gebelik haftasında tamamlandığından, migrasyon anomalileri olmaksızın beyaz cevher anormallikleri 26-28. gestasyon haftasından sonra bildirilen olgularda gösterilmiştir.<sup>3</sup> Semptomatik doğumsal CMV enfeksiyonunda intraserebral kalsifikasyon %58.5-70, beyaz cevher tutulumu %21.9 ve nöronal migrasyon anomalileri %9.8 oranında bildirilmiştir.<sup>4,12</sup> Bizim çalışmamızda olguların tamamında periventriküler yerleşimli intrakraniyal kalsifikasyon tespit edilirken olguların %55.6'sında lizensefali, %22.2'sinde şizensefali, %33.3'ünde beyaz cevher tutulumu saptandı. Beyaz cevher tutulumu saptanan üç olguda enfeksiyonun 26. gebelik haftasından sonra, diğerlerinde ise daha erken dönemlerde geçirilmiş olabileceğini düşünüyoruz.

Doğumsal CMV enfeksiyonu olan ve beyin görüntülemelerinde kalsifikasyon, beyaz cevher tutulumu ve porensefali saptanan 10 olgunun 6'sında erken başlayan epilepsi bildirilmiştir. Nöbetleri spazmlar, tonik nöbetler, parsiyel nöbetler ve multifokal paroksizimler şeklinde olan bu olguların, ikisinde agri-pakigri, birinde poligri, birinde şizensefali ve ikisinde bilateral operkuler kortikal gelişim anomalisi saptanmıştır.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda da nöbetler iki olguda jeneralize, bir olguda spazm, bir olguda fokal, diğerinde ise hem fokal hem de jeneralize olup tüm olgularda ilk 3 ay gibi erken başlangıçlıydı. Nöbetler, genel olarak teda-

viye iyi yanıtı iken yalnızca lizensefali 1 olguda dirençli seyretti.

Sonuç olarak, doğumsal CMV enfeksiyonu ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişim basamaklarında gecikme saptanan, serebral palsi bulguları olan ve nöbet geçiren hastalarda, beyin görüntülemesinde intrakraniyal kalsifikasyon, serebral gelişim anomalileri dışında spesifik olmayan beyaz cevher tutulumu da doğumsal CMV enfeksiyonunda sık görülen bir bulgu olarak dikkati çekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. *Congenital and perinatal cytomegalovirus infections*. Rev Infect Dis 1990;12:745-53.
2. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p.1066-8.
3. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: Imaging and embryologic considerations. Am J Neuroradiol 1994;15:703-15.
4. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, et al. Neuroradiographic finding in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 1997;99:409-14.
5. Tekereköglü MS, Çizmeci Z, Özerol İH, Durmaz R. Doğurganlık çağındaki kadınlarda Rubella ve Sitomegalovirus antikorlarının araştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2003;10:129-31.
6. Kaleli B, Kaleli İ, Aktan E, Yurdakul B, Akşit F. Gebelerde Rubella ve Sitomegalovirus enfeksiyonu. İnfeksiyon Derg 1997;11:325-7.
7. İçağasıoğlu D, Ergür AT, Cevit Ö, et al. Anne-bebek ikilisinde sitomegalovirus prevalansı. Yeni Tıp Derg 1999;16:196-9.
8. Malm G, Gröndahl EH, Lewensohn-Fuchs I. Congenital cytomegalovirus infection: a retrospective diagnosis in a child with pachygyria. Pediatr Neurol 2000;22:407-8.
9. Jones CA, Isaacs D. Predicting the outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr Child Health 1995;31:70-1.
10. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 2002;110:762-7.
11. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. Pediatr Infect Dis J 2003;22:39-42.
12. Noyola DE, Demmler JG, Nelson CT, Griesser CM, Williamson WD, Atkins JT, Rozelle J, Turcich M, Llorente AM, Sellers-Vinson S, Reynolds A, Bale JF, Gerson P, Yow MD, and the Houston Congenital CMV Longitudinal Study Group. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 2001; 138:325-31.
13. Steinlin MI, Nadal D, Eich GF, Martin E, Boltshauser ET. Late intrauterine cytomegalovirus infection: clinical and neuroimaging findings. Pediatr Neurol 1996; 15:249-53.
14. Stagno S, Pass PF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. JAMA 1986;256:1904-8.
15. Perez-Jimenez A, Colamaria V, Franco A, et al. Epilepsy and disorders of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection. Rev Neurol 1998;26:42-9.