



## OTOLOG KEMİK İLİĞİ NAKLİ UYGULANAN BİR HASTADA GELİŞEN CMV ENFEKSİYONU

### CMV INFECTION IN A PATIENT WITH AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION

Bilgin ARDA<sup>1</sup> Şebnem ÖZKÖREN ÇALIK<sup>1</sup> Ayşın ZEYTİNOĞLU<sup>2</sup>  
 Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN<sup>1</sup> Mahmut TÖBÜ<sup>3</sup> Hüsnü PULLUKÇU<sup>1</sup>  
 Filiz BÜYÜKKEÇECİ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

**Anahtar Sözcükler :** CMV, olog kemik iliği nakli

**Key Words :** CMV, Autologous bone marrow transplantation

### ÖZET

*Cytomegalovirüs* bağışıklık yetmezlikli hastalarda sık görülen fırsatçı patojenlerden biridir. Bu hastalarda duyarlı, özgül ve hızlı testlerle tanının konması ve antiviral tedavisinin erken başlanması mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır. Bu bildiri otolog kemik iliği naklinin 22. gününde düşük antijenemi pozitifliği saptanan hastada, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile akciğer, karaciğer ve böbrek tutulumuyla seyreden ve ganciklovir ile tedavi edilen sistemik sitomegalovirus enfeksiyonu sunulmuştur.

### SUMMARY

*Cytomegalovirus* is one (CMV) of the major pathogens in immunosuppressed patients. Using sensitive, specific, rapid tests for diagnosis and early intervention of therapy reduces mortality significantly. We present a case of systemic CMV disease with low CMV antigenemia at day 22 after autologous bone marrow transplantation, presented with lung, liver and kidney involvement and treated with ganciclovir.

### GİRİŞ

*Cytomegalovirüs* (CMV), beta grubu insan herpes virüslerinin bir üyesidir. Enfeksiyonun en önemli bulaşma yolları vertikal, cinsel ilişki, kan transfüzyonu ve organ transplantasyonudur (1). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar CMV enfeksiyonunun seroprevalansının %30-100 arasında değiştiğini, özellikle düşük sosyoekonomik durumun, coğrafi bölge, ırk, cinsiyet, cinsel aktivitenin bu oranı etkilediğini göstermiştir. Türkiye’de çeşitli gruplarda değişik zamanlarda yapılan çalışmalarda anti-CMV IgM % 0-32, IgG oranı ise %40-100 olarak saptanmıştır (2, 3).

CMV enfeksiyonunun kliniği, virüsün kazanılma yaşıyla ilgili olarak değişmekle birlikte, hastaların çoğu asemptomatiktir. En önemli klinik tablolar yenidoğanlarda sitomegalik inklüzyon hastalığı, bağışıklık sistemi normal kişilerde mononükleoz benzeri hastalık, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde uzun süreli ateş, gastroenterit, pnömoni, hepatit ve retinitir (1). Bu hastalarda duyarlı, özgül ve hızlı testlerle tanının konması ve antiviral tedavisinin erken başlanması mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır (4). Bu bildiri kemik iliği naklinin 22. gününde, düşük antijenemi pozitifliği saptanan sistemik bir CMV hastalığı olgusu sunulmuştur.

Yazışma adresi: Bilgin ARDA, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Makalenin geliş tarihi : 08.03.2006 ; kabul tarihi : 15.05.2006

## OLGU SUNUMU

Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'nde diffüz büyük B hücreli non-hodgkin lenfoma tanısıyla yatmakta olan 28 yaşında kadın hastaya olog kök hücre nakli (OKİT) yapıldı. Nakil sonrası 2. günde febril nötropeni gelişen hastada ampirik olarak antimikrobiyal (antibakteriyel ve antifungal) tedavi başlandı. Kültürlerinde üreme olmadı ve CMV antijenemi testi (CINakit - CMV pp65 (UL83) , Argene, Fransa) olumsuz saptandı. OKİT sonrası 12. günde lökosit, 30. günde trombosit engraftmanı gerçekleşti. Ancak genel durum bozukluğu ve ateş yüksekliği devam eden hastada öksürük, balgam çıkarma yakınmaları başladı. Karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) yüksekliği ve iker gelişti. Yapılan tetkiklerinde; lökosit  $4.900/mm^3$  (lenfomonositoz), AST: 318U/L, ALT: 392U/L, ALP:1252U/L, total bilirubin: 9.14 mg/dl, direkt bilirubin: 5.73 mg/dl, LDH:1509 IU, üre:153 mg/dl, kreatinin: 2.98 mg/dl olarak belirlendi.

Akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon saptanan hastanın çekilen toraks spiral tomografisinde sağ akciğer üst lobta viral enfeksiyonu düşündüren fokal interlobüler septal kalınlaşma alanları görüldü. Nötropenik dönemde CMV antijenemi testi olumsuz olan hastanın engraftman sonrası antijenemi kontrolünde 3 hücre /  $2 \times 10^5$  hücrede olumlu olarak bulundu. Hastada klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile akciğer, karaciğer ve böbrek tutulumuyla seyreden sistemik CMV hastalığı düşünüldü. Gansiklovir tedavisi kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılarak 125 mg/gün dozunda başlandı. Tedavinin 2. gününde genel durumu hızla düzeldi. Takibinde klinik ve laboratuvar değerleri normal sınırlara geriledi. Kontrol CMV antijenemi testleri olumsuz saptanan hastanın tedavisi 21 güne tamamlandı. Hastanın klinik gidişi ve laboratuvar değerleri tabloda gösterilmiştir.

**Tablo.** Transplantasyon sonrası klinik izlem

GÜN	0	2	5	7	12	13	20	22	25	41
Kemik iliği nakli	X									
Piperasilin/tazobaktam		X	X	X	X	X	X			
Teikoplanin			X	X	X	X	X			
Amfoterisin B				X	X	X	X	X	X	
CMV antijenemi					-			+	-	
Gansiklovir tedavisi							X	X	X	X
KCFT yüksekliği						X	X	X	X	

## SONUÇ

CMV enfeksiyonu, bağışıklık sistemi normal bireylerde nadiren semptomatik hastalık oluşturmasına karşın, bağışıklık sistemi baskılanmış solit organ, kemik iliği transplantasyon alıcılarında ve AIDS hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır (5). CMV enfeksiyonu genelde posttransplant 30-120. günlerde görülür (6). Bağışık yetmezliği olan erişkin yaş grubundaki hastalarda CMV enfeksiyonları daha çok reaktivasyon şeklinde görülmektedir (2). CMV, bağışık yetmezlikli hastalarda ateş, gastrointestinal sistemde ülserasyonlar, pnömoni, hepatit, retinit, kemik iliği baskılanması ve greft rejeksiyonuna yol açabilir. En sık görülen iki tablo gastrointestinal sistemde ülserasyonlar ve pnömonidir. CMV enfeksiyonlarının tanısı bağışık yetmezlikli hastalarda tedavi açısından çok önemlidir. Bu hasta grubunda CMV hastalığı tanısında kültür yöntemleri ve serolojik testler tanıda yardımcı değildir (7). Hibrid yakalama, dallı DNA ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi ("real time" PCR'da) moleküler yöntemlerle viral DNA kan, idrar, bronkoalveoler lavaj, beyin omurilik

sıvısı, doku biyopsisi gibi örneklerde kantitatif olarak saptanabilir. CMV pp65 antijenemi testi, lökositlerde yapısal geç bir protein olan pp65 tegüment antijenini saptayan semikantitatif bir testtir. Üç saat gibi kısa bir sürede sonuç vermesi ve özel donanımlı laboratuvar koşulları gerektirmediği ve kantitatif nükleik asit testlerine göre daha ucuz olduğundan avantajlıdır (8). Antijeneminin kantitatif izlemi, tedavinin başlamasına karar vermek, hastalığın gidişini değerlendirmek, tedavinin başlanmasına karar vermek ve tedavinin süresini, ilaç direncini belirlemede kullanılabilir (9). Yüksek antijenemi düzeyleri semptomatik hastalık ilişkili bulunmuştur.

Ancak kemik iliği transplantasyonlarının erken döneminde gelişen nötropeni testin duyarlılığı azalmaktadır. Bu durumda kanda viral genomu kantitatif saptayan nükleik asit testlerinin kullanılması daha doğru olacaktır (10).

Ağır CMV hastalığının tedavisinde gansiklovir ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak kemik iliği nakli yapılan hastalarda ortaya çıkan CMV hastalığında gansiklovir tedavisi

tek başına yetersiz olabilmektedir. Bu hasta grubunda gansiklovir ile birlikte mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte CMV hiperimmünglobülini verilmesinin daha etkili olduğu bildirilmektedir (11). Gansiklovir, asiklovir, vidarabin, insan lökosit interferon, lenfoblastoit interferon ile tedavi çabaları sınırlı başarıya sahiptir. Olgumuzda gansiklovir tedavisi ile hızlı klinik ve laboratuvar yanıt sağlandığı için kombinasyon tedavisine gerek duyulmamıştır.

Bu makalede sunulan olguda nötropenik dönemde CMV pp65 antijenemi testi olumsuz olmasına rağmen engraftman sonrası klinik, laboratuvar bulguları ve düşük antijenemi olumluluğu ile hastaya CMV hastalığı tanısı konmuş, antiviral tedavi ile klinik başarı sağlanmıştır. Febril nötropenik hastalarda antibakteriyel ve antifungal tedaviye yanıt vermeyen olgularda başta CMV olmak üzere viral enfeksiyonlar mutlaka düşünülmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Crumpacker CS, Wadhwa S. Cytomegalovirus. In: Mandell GI, Bennett Je, Dolin R. Infectious Diseases, Sixth Edition, Churchill Livingstone, 2005; 1786-1800.
2. Kaygusuz S, Köksal İ. Anti-sitomegalovirus IgM pozitif olgularda HCMV antijenemisinin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi, 2002;16(2):159-162.
3. Tüzün İ, Bilgiç A, Erensoy E. İzmir Bölgesinde Anti- Sitomegalovirüs Prevalansı. İnfeksiyon Dergisi, 1991;5 (4): 269-272.
4. Cremaly RF, Torres HA, Hackem RY et al. Cytomegalovirus Pneumonia in Patients with Lymphoma Cancer. 2005;15;104 (6):1213-1220.
5. Gökahmetoğlu S, İnci M, Özbal Y, Çetin M, Güneş T. Sitomegalovirus (CMV) hastalığının tanısında antijenemi ve CMV-DNA hibrid yakalama testlerinin karşılaştırılması. İnfeksiyon Dergisi, 2003;17(4): 385-388.
6. Ferhanoğlu B. Hematopoetik Kök Hucre Transplantasyonunda CMV İnfeksiyonu. Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu, 17-18.1.2004:163-166.
7. Zeytinoğlu A, Erensoy S, Göksel S et al. Sitomelovirüs Hastalığında Antijenemi Testi ile Kantitatif DNA Testinin Karşılaştırılması Flora, 2002; 7(4):241-245.
8. Weinberg A, Hodges TN, Li S, et al. Comparison of PCR, Antigenemia Assay, and Rapid Blood Culture for Detection and Prevention of Cytomegalovirus Disease after Lung Transplantation. J Clin Microbiol, 2000; 38(2): 768-772.
9. George K, Rinaldo CR. Comparison of cytomegalovirus antigenemia and culture assays in patients on and off antiviral therapy. J Med Virol, 1999;59,(1):91-97
10. Caliendo AM, St George K, Kao SY, et al. Comparison of quantitative cytomegalovirus (CMV) PCR in plasma and CMV antigenemia assay: clinical utility of the prototype AMPLICOR CMV MONITOR test in transplant recipients. Clin Microbiol. 2000 June; 38(6): 2122-2127.
11. Sokos DR, Berger M, Lazarus HM. Intravenous immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation Biol Blood Marrow Transplant, 2002; 8 (3):117 - 130.