

A Case of Colitis Due to Cytomegalovirus in A Healthy Infant

Sağlıklı Bir Bebekte Sitomegalovirüse Bağlı Gelişen Kolit Olgusu

Özgür Ceylan¹, Mehmet Köse¹, Duran Aslan², Kemal Deniz³, Tahir Patıroğlu³, Mustafa Kürşad Öztürk¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) may lead to many clinical syndromes in people who have primary and secondary immunodeficiency and congenital *CMV* infection with the eclipse of different organs. In healthy people, it is usually asymptomatic or proceeds with mild symptoms. In this study, a 2-month old infant with chronic diarrhea and colitis caused by *CMV* without any underlying immune deficiency was described. The diagnosis was confirmed by serological and pathological methods. Clinical and histopathological evidence of colitis after the treatment with ganciclovir and intravenous immunoglobulin were improved. (*J Pediatr Inf 2013; 7: 166-9*)

Key words: *Cytomegalovirus*, chronic diarrhea, colitis, immunocompetent, infant

Özet

Sitomegalovirüs (CMV) birincil veya edinsel immün yetmezliği olan kişilerde, aynı zamanda konjenital *CMV* enfeksiyonu geçiren hastalarda farklı organ sistemlerinin tutulumuyla, ciddi klinik tablolara yol açabilir. Sağlıklı kişilerde ise genelde belirtisiz veya hafif bulgular ile seyrederek. Burada kronik ishal olan, altta bir immün yetmezlik olmadan *CMV*'ye bağlı kolit geliştiği serolojik ve patolojik yöntemlerle gösterilen, gansiklovir ve intravenöz immünglobulin tedavisi sonrası klinik ve histopatolojik olarak kolit bulgularının gerilediği saptanan 2 aylık bir süt çocuğu sunulmuştur. (*J Pediatr Inf 2013; 7: 166-9*)

Anahtar kelimeler: *Sitomegalovirüs*, kronik ishal, kolit, immün kompetan, süt çocuğu

Received/Geliş Tarihi:
09.07.2012

Accepted/Kabul Tarihi:
09.01.2013

Available Online Date /
Çevrimiçi Yayın Tarihi:
31.09.2013

Correspondence
Address

Yazışma Adresi:
Özgür Ceylan, MD
Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı,
Kayseri, Türkiye
Phone: +90 505 413 35 59
E-mail:
zgrceylan@yahoo.com.tr

©Copyright 2013 by
Pediatric Infectious Diseases
Society - Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2013
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org
web sayfasından ulaşılabilir.
doi:10.5152/ced.2013.40

Giriş

Sitomegalovirüs, *Herpesviridae* ailesinin bir üyesidir. *Sitomegalovirüs (CMV)* genellikle yaşamın erken döneminde kazanılır. Toplumda her yaş grubunu enfekte edebilen bir ajandır. *CMV* enfeksiyonlarının çoğu, immün sistemi sağlam bireylerde belirtisiz seyretmektedir. Fetus ve yenidoğanlarda ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. *CMV*'ye bağlı ağır enfeksiyonlar birincil veya edinsel immün yetmezliği olan hastalarda özellikle transplantasyon yapılan hastalarda ve *HIV* pozitif kişilerde sık rapor edilirken, immün sistemi sağlam kişilerde ağır klinik bulgu oluşturduğu az sayıda çalışmada gösterilmiştir (1). Toplumdaki seroprevalans hızı yüksek olmasına rağmen sağlıklı kişilerde gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonlarının nadir sebeplerinden bir tanesidir.

Bu makalede sağlıklı bir süt çocuğunda, *CMV*'nin GİS'i tutması ve oluşturduğu kolit tablosu patolojik, serolojik ve PCR yöntemleriyle gösterildi. Verilen tedavi sonrası histopatolojik bulguların ve kliniğin düzeldiği gözlemlendi. Süt çocukluğu döneminde kronik ishal ile başvuran, tedaviye yanıt vermeyen immün yetmezliği olmayan süt çocuklarında *CMV* enfeksiyonunun ayırıcı tanı içerisinde yer alması gerektiği belirtilmek istenmiştir.

Olgu Sunumu

Daha önce sağlıklı olduğu belirtilen 2 aylık erkek hasta, iki haftadır günde yirmi kez yeşil renkte ishal ve kilo kaybı yakınması ile başvurdu. Hasta inatçı gastroenterit nedenlerinin araştırılması amacıyla yatırıldı. Hastanın öz geçmişinde 39. gebelik haftasında kendiliğinden vaginal yol



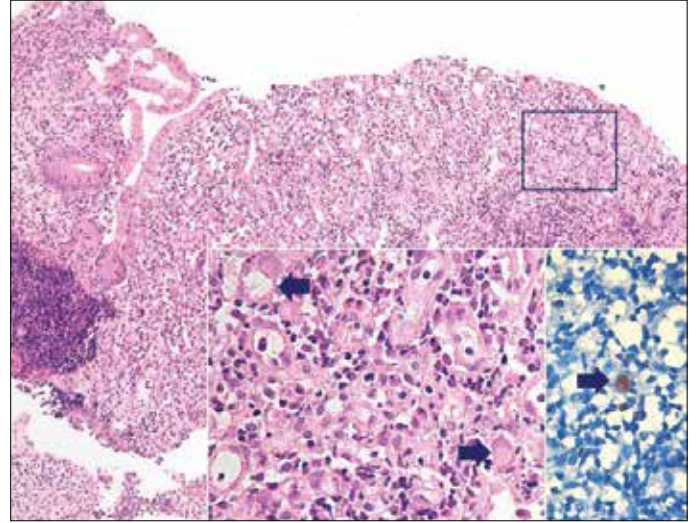
ile 3200 gram doğduğu, doğum sonrası 24 saat hastanede anne yanında takip edildiği, yenidoğan döneminde ve sonrasında hastaneye yatış, kan transfüzyonu öyküsü olmadığı tespit edildi. Beslenmesinin iyi olduğu, ateşinin olmadığı, sadece anne sütü ile beslendiği, ek gıda veya formüle mama almadığı ve aşılarının yaşına uygun bir şekilde yapıldığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 5130 gram (25-50 persentil) boy: 59 cm (50-75 persentil), turgor tonusu azalmış, mukozaları kuru, fontaneli çökük idi. Diğer sistem muayene bulguları normal olan hastanın eski vücut ağırlığına göre 600 gram kaybettiği saptandı. Hastaya uygun sıvı tedavisi başlandı. Gönderilen gaita direkt bakısında bol lökosit ve nadir eritrosit görüldü. Gaitada *Rota virüs* ve *Adeno virüs antijeninin* negatif olduğu belirlendi. Bakılan kan tetkiklerinde Hemoglobin: 11,7 gr/dL, Beyaz küre: $30 \times 10^3/\mu\text{L}$, Trombosit: $10^9 \times 10^3/\mu\text{L}$, C-reaktif protein (CRP): 3,27 mg/dL olarak bulundu. Serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hasta yaşının 3 ayın altında olması ve gaita direkt bakısında bol lokosit saptanması üzerine *Shigella* ve *Salmonella* enfeksiyonu açısından sefotaksim ve amikasin tedavisi başlandı. İzleminde ateş yüksekliği olan ve ishali gerileme olmayan hastanın alınan kan ve gaita kültürlerinde üreme olmadı. İshal süresinin 4 haftayı aşması nedeniyle kronik ishale yönelik yapılan araştırmalarda anlamlı sonuç elde edilemedi. Oral beslenmeyi tolere edemeyen hastaya nazogastrik sonda aracılığıyla sırasıyla laktozsuz mama ve yanıt alınmayınca inek sütü alerjisi açısından elementer mama başlandı. Laktozsuz ve elementer mama sonrası gaita miktarında ve sayısında değişiklik olmadı. İmmün yetmezlik açısından bakılan tam kan sayımı, periferik yayma, immünglobulin düzeyleri ve lenfosit panelinde anormallik saptanmadı (IgA: 37,2 mg/dL (1,3-53), IgG: 271 mg/dL (176-601) IgM: 110 mg/dL (17-105), IgE: 60,5 iü/mL (0-230), Salt lenfosit sayısı: $6 \times 10^3/\mu\text{L}$ CD45: 99,9 (%88-100), CD3: 85,7 (%69-85), CD4: 58,4 (%29-59), CD8: 25,2 (%19-48), NK: 2,5 (%5-20) CD19: 11,1 (%11-16)). HIV negatif saptandı. Albümin değeri düşen hastaya albümin desteği sağlandı. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, gaitada *Clostridium difficile* toksini negatif saptanan, ishali devam eden hastadan kronik gastroenterit nedenleri içerisinde yer alan CMV enfeksiyonu açısından çalışılan CMV IgM pozitif, CMV IgG negatif, CMV avidite: 20 (düşük), kanda bakılan CMV PCR $7,3 \times 10^6$ kopya/mL (pozitif) saptandı. Yapılan kolonoskopide; kolonoskopi ile terminal ileuma kadar ilerlendiği, özellikle rektumdan çekuma kadar bağırsak mukozasının daha aktif görünümlü, belirgin şekilde hassas, kızamık ve ödemli olduğu ayrıca bağırsak mukozasında beyaz membranlar bulunan ülser alanlar izlendiği belirtildi. Hastaya yapılan kolonoskopide alınan biyopsinin ışık mikroskopik incelemesinde; mukozal erozyon, lamina propriada bez kaybı ve karışık inflamatuvar infiltrasyon izlendi. İmmün boyama pozitif saptandı. Kapiller endotel hücrelerinde belirgin büyüme ve intra-

nükleer/intrasitoplazmik inklüzyonların varlığı dikkati çekti (Resim 1, 2).

Hastaya 4 hafta gansiklovir tedavisi verildi. Bir kez intravenöz immünglobulin verildi. Gansiklovir tedavisinin 10. gününde ateşi ve ishali geriledi, tartı alımı görüldü. Tedavinin 4. haftasında 900 gram tartı alımı görüldü. Tedavi sonrası CMV PCR sonucu <36 kopya/mL olarak saptandı. Tedavi 4 haftaya tamamlandıktan sonra yapılan kolonoskopide bağırsak mukozasında belirgin düzelme gözlemlendi (Resim 3).

Tartışma

CMV sıklıkla immün yetmezliği olan hastalarda pnömoni, hepatit, kolit ve sepsis tablosuna, intrauterin dönemde



Resim 1. Bağırsak mukozasında ülserasyon, 2 odakta kapiller endotel hücrelerinde CMV inklüzyonları (mavi ok) görülüyor. Sağ alt köşede pozitif immün boyanma görülüyor



Resim 2. Bağırsak mukozası belirgin şekilde hassas, kızamık ve ödemli görünüyor. Bağırsak mukozasında üzerinde beyaz membranlar bulunan ülser alanlar izleniyor



Resim 3. Tedavi sonrası bağırsak mukozasındaki ödem ve ülser alanların gerilediği görülüyor

ise konjenital *CMV* enfeksiyonuna neden olmaktadır. Sağlıklı çocuklarda ve erişkinlerde ise hastalığın genelde belirti vermeden seyrettiği belirtilmektedir. Fakat literatürde immün sistemi sağlam erişkinlerde *CMV*'nin düşünülen aksine daha fazla sayıda gastroenterit, kolit, meningoensefalit, pnömoni, trombositopeni, hemolitik anemi, üveit ve transvers miyelite sebep olduğu öne sürülmüştür (1, 2). İmmün sistemi sağlam çocuklarda ise *CMV*'ye bağlı ince ve kalın bağırsak hastalıkları oldukça enderdir (3). Rafailidis ve ark.'nın (1) çalışmasında *CMV* enfeksiyonu geçiren immün sistemi sağlam 290 hasta incelenmiş ve 0-18 yaş arasındaki hasta sayısının 15 olduğu, en küçük yaşın ise 4 haftalık olduğu tespit edilmiştir. Hastamızda olduğu gibi, *CMV*'nin en sık gastrointestinal sistemi (2 hasta enterokolit, 1 hastada protein kaybettiren enteropati, 1 hasta duodenit, 1 hasta kolit, 1 hasta gastroduodenit, peritonit, pankreatit) süt çocukluğu döneminde tutarak hastalığa sebep olduğu görülmektedir (1, 3). Bu hastaların yaşlarının 5 hafta- 3 ay içerisinde yoğunlaştığı gözlenmektedir. Bizim hastamız da belirtilen yaş aralığı içerisinde yer alıyordu. *CMV*'nin mide-bağırsak sistemini neden bu yaş grubunda daha fazla etkilediyse tam olarak anlayamadık. Gastrointestinal sistemin immün ve fonksiyonel açıdan tam olgunlaşmamış olması nedenlerden bir tanesi olabilir.

Erken süt çocukluğu döneminde tespit edilen *CMV* enfeksiyonlarında karşılaşılan sorunlardan bir tanesi enfeksiyonun konjenital veya postnatal edinildiğinin ayırımıdır.

Hayatın ilk 21 günlük dönemi içerisinde tükürük, kan, idrar, BOS da *CMV* saptanması duyarlılığı en yüksek konjenital enfeksiyon kanıtıdır ve bu durum tanı anlamında en çok önerilendir (4).

Konjenital dönemde *CMV* ile infekte olmuş süt çocuklarının, doğumdan sonra uzun yıllar boyunca *CMV* salgılamaya devam ettikleri bilinmektedir. Şayet hayatın 3 haftasından önce *CMV* izole edilmediyse ve konjenital enfeksi-

yonu düşündürülen bulgular (mikrosefali, periventriküler kalsifikasyon, yenidoğan döneminde hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, sarılık, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme) yok ise 3. haftadan sonra saptanan *CMV* enfeksiyonlarında konjenital veya postnatal ayırımı yapılamaz. Yenidoğan döneminde spesifik antikor tayini için kullanılan serolojik testlerden TORCH seroloji titreri nadiren yararlıdır ve konjenital enfeksiyon tanısını kanıtlamada kullanımı önerilmemektedirler. Konjenital-postnatal enfeksiyon ayırımında tetkik olarak Anti-*CMV* IgG kullanılabilecekse, doğumdan itibaren seri IgG ölçümleri gereklidir. Konjenital enfeksiyonunda IgG titreri stabil bir düzeyde 6. aya kadar devam eder. Buna karşın enfeksiyon postnatal ise anneden geçen antikorların düşmesine paralel olarak IgG titresi 2-3. ayda düştükten sonra, 5-6. ayda tekrar yükselir (4, 5). Hastamızın ilk 3 hafta içerisinde kan ve idrar tahlillerinde *CMV* gösterilemediğinden ve doğumdan itibaren IgG titreri takip edilemediğinden konjenital-postnatal *CMV* ayırımı kesin olarak yapılamadı. Fakat hastamızın 6 haftaya kadar konjenital enfeksiyonu düşündürecek herhangi bir şikayetinin ve bulgusunun(mikrosefali, yenidoğan döneminde hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, sarılık, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme) olmaması, annede bakılan Anti-*CMV* IgG titresinin düşük pozitif olması hastamızda postnatal *CMV* enfeksiyonu olduğunu düşündürmüştür.

Süt çocukluğu döneminde *CMV* koliti bildirilen bir vakada inek sütü alerjisi de saptamıştır (3). Literatürde buna benzer sağlıklı erişkinlerde saptanan *CMV* enfeksiyonlarına eşlik eden eş zamanlı başka hastalıkların (ülseratif kolit, diyabet, otoimmün hastalık, gebelik) olduğu görülmektedir (6, 7). İmmün sistemi sağlam çocuklarda özellikle tip1 diyabet gelişiminde persistan *CMV* enfeksiyonu eş zamanlı görülen bir durum olabilir (7). Bahsedilen komorbid durumların immün sistemi etkilediği görülmektedir fakat bu hastalıklar ile *CMV* birlikteliğinin rastlantısal olup olmadığı veya immün sisteme etkileri nedeniyle neden sonuç ilişkisi içerisinde hastalık oluşturup oluşturmadıkları soru işaretidir. Rafailidis ve ark.'nın (1) çalışmasında, *CMV* enfeksiyonuna bağlı GİS tutulum görülen çocuk hastalarda komorbid başka bir hastalık tespit edilmemiştir.

Literatürde *CMV* ishalinin özelliklerine baktığımızda hastalar sadece mukuslu sulu ishal, sulu mukuslu ishali takip eden kanlı ishal veya direkt kanlı ishale de başvuru-bilirler (8). Hastamızda ise kanlı ishal görülmemiştir.

İmmün yetmezlikli erişkin ve çocuklara, ağır *CMV* enfeksiyonu geçiren yenidoğanlara tedavi verilmesi konusunda fikir birliği var iken, sağlıklı kişilerde görülen *CMV* enfeksiyonlarında tedavi verilmesi konusunda tartışmalar halen devam etmektedir. Sağlıklı kişilerde görülen belirtisiz veya hafif *CMV* enfeksiyonlarında tedavi endikasyonu yoktur (4). Buna rağmen, sağlıklı kişilerde ağır *CMV* enfeksiyonlarında tedaviden yarar görebilirler (9). *CMV*'ye bağlı kolit gelişen hastaların bir kısmının tedavisiz kendiliğinden düzeldiği görülmektedir. Bazı vakalar ise gansiklovir ile

başarılı bir şekilde tedavi edilmişlerdir (10). *CMV*'ye bağlı gastrointestinal tutulum tedavisinde gansiklovir intravenöz (İV) veya oral kullanılabilir (9, 10). Nigro ve ark. (10) postnatal *CMV* koliti tespit ettikleri 3 hastada ilk tedavi olarak verdikleri İV gansiklovir tedavisine tam yanıt alınmadığını, farklı aylarda tekrar başlanan 2 aylık oral gansiklovir tedavilerine ise yanıt alındığını belirtmişlerdir. İV gansiklovir tedavisinin *CMV* kolitinde *CMV* klirensini ve stabil bir klinik düzelmeyi sağlamada daha az etkili olduğunu, oral gansiklovir kullanımının bu etkileri sağlamada daha başarılı olduğunu savunmuşlardır (10). Oral gansiklovir tedavisi diğer bir tedavi seçeneği olabilir fakat oral tedavinin aktif *CMV* enfeksiyonunda etkinliğini gösteren çok az çalışma vardır. Aynı zamanda Gansiklovirin oral biyoyararlanımı düşüktür ve oral tedavi sırasında İV tedaviye göre daha düşük doku ilaç konsantrasyonu oluşur (11). Bu nedenle immün yetmezliği olan hastalarda, sistemik *CMV* enfeksiyonlarında ve konjenital *CMV* enfeksiyonlarında İV kullanımı daha öncelikli olmaktadır. Bu hastalarda başarılı bir indüksiyon tedavisi sonrası idame tedavi daha düşük dozda enteral olarak valgansiklovir şeklinde devam edilebilir. Gansiklovir, sadece GİS tutulum mevcut ise ve hastada immün yetmezlik yok ise direkt hedefe (GİS) yönelik oral kullanılabilir (12). Bunun aksine intravenöz tedavi ile düzelen hastalar da bildirilmiştir (9, 10). Ağır primer *CMV* enfeksiyonu geçiren seçilmiş hastalarda (enteral beslenmeye geçilemeyen, parenteral beslenmeye devam edilmek zorunda kalınan, ağır, kronik gastroenterit veya hepatit geçirenler) tedavi verilebilir. Biz hastamızda, nonspesifik tedavi ile ishal miktarında ve derecesinde azalma görmememiz, hastanın izleminde hipotalbüminemiye girmesi, tartı kaybının devam etmesi ve malnütrisyona gidiş olarak değerlendirmemiz nedeniyle İV gansiklovir tedavisini 4 hafta verdik.

Tedaviye yanıtın genellikle ilk hafta içerisinde görüldüğü izlenmektedir (9, 10). Biz de hastamızda tedaviye yanıtı, tedavinin 1. haftasının sonunda gözlemledik.

Sonuç

Gastroenterit yakınması ile başvuran, tedaviye yanıt alınamayan kronik ishallerde, özellikle erken süt çocukluğu döneminde (3 ay altında) ishal nedeni tespit edilemediğinde, *CMV* araştırılması uygun olacaktır.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept - M.K., Ö.C.; Design - Ö.C., M.K.; Supervision - M.K., M.K.Ö.; Funding - Ö.C.; Materials - Ö.C., D.A., K.D., T.P.; Data Collection and/or Processing - Ö.C.;

Analysis and/or Interpretation - Ö.C., M.K.; Literature Review - Ö.C.; Writing - Ö.C.; Critical Review - M.K., M.K.Ö.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları

Fikir - M.K., Ö.C.; Tasarım - Ö.C., M.K.; Denetleme - M.K., M.K.Ö.; Kaynaklar - Ö.C.; Malzemeler - Ö.C., D.A., K.D., T.P.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Ö.C.; Analiz ve/veya yorum - Ö.C., M.K.; Literatür taraması - Ö.C.; Yazıyı yazan - Ö.C.; Eleştirel inceleme - M.K., M.K.Ö.

Kaynaklar

1. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology Journal* 2008; 5: 47. [\[CrossRef\]](#)
2. Chae EY, Lee SS, Chung JW, et al. Cytomegalovirus enterocolitis in apparently immunocompetent hosts: evaluation of the radiologic findings and clinical features. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 892-8. [\[CrossRef\]](#)
3. Jonkhoff-Slok TW, Veenhoven RH, de Graeff-Meeder ER, et al. An immunocompetent infant with cow's milk allergy and cytomegalovirus colitis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 528-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Demler-Harrison GJ. Cytomegalovirus. In: Feigin RD, Demler-Harrison GJ, Cherry JD, Kaplan SL. *Feigin&Cherry's Text Book of Pediatric Infectious Diseases*. 6th ed. John F. Kennedy, Philadelphia. 2009.p.2022-43.
5. Sanchez PJ, Demler-Harrison GJ. Viral infections of the fetus and neonate. In: Feigin RD, Demler-Harrison GJ, Cherry JD, Kaplan SL. *Feigin&Cherry's Text Book of Pediatric Infectious Diseases*. 6th ed. John F. Kennedy, Philadelphia. 2009. p. 905-10.
6. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1620-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Osame K, Takahashi Y, Takasawa H, et al. Rapid-onset type 1 diabetes associated with cytomegalovirus infection and islet auto-antibody synthesis. *Intern Med* 2007; 46: 873-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Hinds R, Brueton MJ, Francis N, et al. Another cause of bloody diarrhoea in infancy: cytomegalovirus colitis in an immunocompetent child. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 581-2. [\[CrossRef\]](#)
9. Abdullhannan P, Sugarman ID, Wood P, et al. Primary *CMV* colitis in an immunocompetent infant, successfully treated by gancyclovir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 203-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Hadaya K, Kaiser L, Rubbia-Brandt L, et al. Ganciclovir for severe cytomegalovirus primary infection in an immunocompetent child. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 218-20. [\[CrossRef\]](#)
11. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334: 1491-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Nigro G, Pietrobattista A, Divito S, et al. Oral gancyclovir therapy for immunocompetent infants with cytomegalovirus-associated hemorrhagic or intractable enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 111-3. [\[CrossRef\]](#)