

# İkinci Trimesterde Fetal Ölüm ile Sonuçlanan Sitomegalovirüs Enfeksiyonu

## The Cytomegalovirus Infection, Which Caused Fetal Death at Second Trimester: Case Report

Gonca BATMAZ,<sup>a</sup>  
Elif Aslı SARIOĞLU,<sup>a</sup>  
Nur BÜYÜKPINARBAŞILI,<sup>b</sup>  
Pakizer Banu KILIÇOĞLU DANE<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
<sup>b</sup>Tıbbi Patoloji AD,  
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 02.08.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Gonca BATMAZ  
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drgoncabatmaz@yahoo.com

**ÖZET** Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun insidansı gelişmekte olan ülkelerde %0,15-2'dir ve konjenital enfeksiyonun en yaygın nedenidir. Gebelikteki CMV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir, ancak fetüs ve yenidoğanda ciddi hastalığa yol açabilir. CMV enfeksiyonlarının tanısı esas olarak virüsün veya virüs komponentlerinin patolojik materyalde direkt gösterilmesi veya indirekt olarak seroloji ile mümkündür. İntrauterin fetal ölümle maternal CMV enfeksiyonu ilişkisi tartışmalıdır. Bu yazıda, fetal histolojik CMV enfeksiyonu nedeniyle, 17. gebelik haftasında fetal ölüm ile sonuçlanan bir olguyu sunduk. Erken ikinci trimesterde fetal ölüm nedeni, primer CMV enfeksiyonu olabilir. CMV'ye karşı bir aşı yoktur. Virüs tükürük veya idrarla kirlenmiş nesnelere üzerinde 48 saate kadar bulaşıcıdır, ancak sabunla etkisizleştirilebilir. Bu nedenle gebeler basit hijyen önlemleri ile enfeksiyon riskini azaltabilirler.

**Anahtar Kelimeler:** Sitomegalovirüs; gebelik trimesteri, ikinci; fetal ölüm; gebelik

**ABSTRACT** The human cytomegalovirus (CMV) is universally distributed among human populations as one of the most common cause of congenital infection with an incidence of about 0.15–2% in developed countries. Although, most CMV infections in pregnancy are asymptomatic, they may lead to significant problems in fetus or newborn. Diagnosis of CMV infections can be made through directly observing or indirectly by serology of virus or virus components in the pathologic sample. The relationship between fetal death and maternal CMV infection is controversial. In this case report we present a case of stillbirth at 17<sup>th</sup> week of gestation, caused by a fetal histological CMV infection. Primary CMV infection might be the reason for fetal death at early second trimester. There is no vaccine available against CMV. The virus is transmitted through saliva or dirty objects and remains infectious for 48 hours. However, the virus can be deactivated by soap and therefore pregnant women can minimize the risk of infection by following basic hygiene practices.

**Key Words:** Cytomegalovirus; pregnancy trimester, second; fetal death; pregnancy

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2014;24(3):187-90

Sitomegalovirüs (CMV), insanlar arasında oldukça yaygın olarak görülen enfeksiyöz ajandır.<sup>1</sup> Gelişmiş ülkelerde yaklaşık %0,15-2 insidansla, konjenital enfeksiyonların en yaygın sebeplerinden biridir.<sup>2</sup> Gebelikteki CMV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir, ancak fetüs ve yenidoğanda ciddi hastalığa yol açabilir. Gebelikte primer CMV enfeksiyonu sonrası fetüse geçiş oranı yaklaşık %30, sekonder CMV enfeksiyonu sonrası geçiş oranı yaklaşık %3'tür. Konjenital CMV'nin ciddi neonatal semptomları, gebeliğinde primer enfeksiyonlu annelerden doğan bebeklerde daha sık görülmektedir. Primer CMV enfeksiyonlu annelerden doğan be-

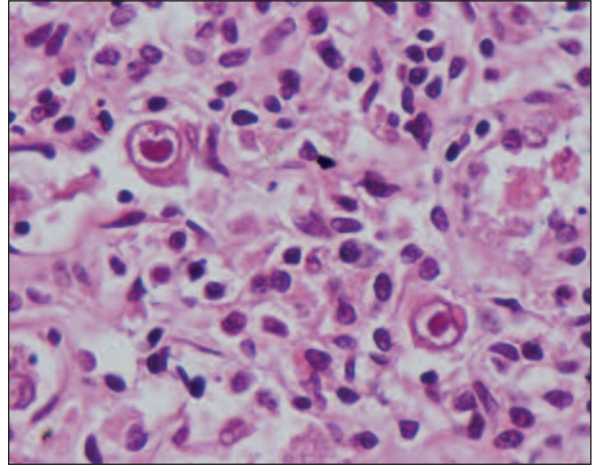
beklerin yaklaşık %10-15'inde tipik klinik bulgular görülmektedir.<sup>3,4</sup> Bu klinik bulgular intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, peteşi, hepatosplenomegali, koryoretinit, sarılık, sitopenidir. Sekonder CMV enfeksiyonlu annelerden doğan konjenital CMV'li çocukların çoğu doğumda asemptomatik olmakla birlikte, sekonder maternal CMV, ciddi konjenital CMV hastalığının önemli bir sebebidir.<sup>5-9</sup> CMV enfeksiyonlu kadınlarda fetal ölüm ve spontan abortus bildirilmiştir.<sup>10,11</sup> Yapılan bazı karşıt çalışmalar da ilişki bulamamıştır.<sup>12,13</sup> Bu olgunun sunumunda amacımız, ikinci trimesterde fetal kayıp ile sonuçlanan gebeliklerde etiyojik faktör olarak CMV enfeksiyonuna dikkat çekmektir.

## OLGU SUNUMU

Kliniğimize rutin takip amaçlı başvuran 22 yaşında, gravida 1, son adet tarihine göre 18 haftalık gebenin öyküsünde, ilaç kullanımı, kronik hastalık veya immünyetmezlik mevcut değildi. Gebeliğinde ilk kez doktora başvuruyordu, herhangi bir rahatsızlık ifade etmiyordu. Yapılan ultrasonografisinde; 17 haftalık intrauterin fetal kalp atımı izlenmeyen fetüs tespit edildi. Fetal enfeksiyona dair ultrasonografi bulgusu izlenmedi. Gebelik terminasyonu gerçekleştirildi. Fetüsün ve plasentanın makroskobik incelemesi herhangi bir özellik göstermemekteydi. Olgunun plasantasının histolojik analizinde masif plesantitis saptandı (Resim 1) ve fetüste immünohistokimyasal olarak inklüzyon cisimlerinin varlığıyla plasenta, akciğerlerde, karaciğerde, pankreas, dalak, timüs, tiroid ve böbrekleri içeren yoğun generalize CMV enfeksiyonu görülmüştür (Resim 2). Takiben istenen maternal serolojik testlerde, primer enfeksiyonu gösteren, CMV'ye karşı IgG (<4 aU/mL negatif) ve IgM (>0,900 pozitif) antikorlar saptandı. Bu bulgular ile konjenital CMV enfeksiyonunun fetal ölüm sebebi olduğu düşünüldü.

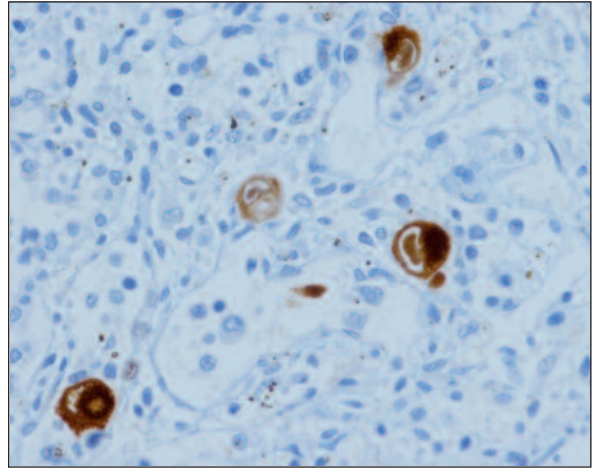
## TARTIŞMA

CMV enfeksiyonu, gebelikteki en sık intrauterin enfeksiyonlardan biridir. Sağlıklı bireylerde primer enfeksiyon genellikle asemptomatiktir ve reaktif olabileceği latent faza girerek tekrarlayan enfeksiyonlara neden olur.



**RESİM 1:** Akciğerde intranükleer inklüzyonlu hücrelerin varlığı (HEx600).  
(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/jinekoloji-obstetrik-dergisi/1300-0306/>)



**RESİM 2:** İmmünohistokimyasal olarak CMV pozitifliği (x400).  
(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/jinekoloji-obstetrik-dergisi/1300-0306/>)

CMV transplasental geçişle konjenital enfeksiyona neden olabilir. Primer enfeksiyon seronegatif gebe kadınların %0,7-4,1'ini etkilemektedir, bunların %20-40'ında vertikal geçiş gerçekleşmektedir.<sup>14</sup> Tekrarlayan enfeksiyonların fetüse geçişi %0,15-3 arasında değişmektedir.<sup>1</sup> Fetüs bütün gebelik boyunca CMV tarafından etkilenebiliyor olsa da gebeliğin ilk yarısındaki enfeksiyonlarda hasar daha ağırdır.<sup>5,15</sup> Primer veya sekonder maternal enfeksiyondan sonra semptomatik konjenital CMV enfeksiyon riski net olarak bilinemese de primerden sonra %15 kadar, sekonder enfeksiyondan sonra %2 kadardır. İntra-

terin fetal ölüm hızı ve sebepleri tam olarak bilinmemektedir. Primer CMV enfeksiyonlu kadınlarda, enfeksiyonu olmayanlara kıyasla daha yüksek oranda spontan abort ve fetal ölümler bildirmiştir.<sup>10</sup> Fetal ölüm öyküsü olan kadınlarda, CMV enfeksiyonu, yaşayan çocukları olan kadınlara kıyasla daha sık görülmüştür.<sup>11</sup> Fakat bu çalışmalar sınırlı sayıda fetal ölüm olgusuyla yapılmıştır. Eskild ve ark. ise maternal CMV enfeksiyonunun fetal ölüm riskini arttırmadığını bildirmişlerdir.<sup>13</sup> Başka bir çalışmada, maternal veya fetal CMV enfeksiyonlu olgular, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fetal ölüm sıklığında artış görülmemiştir.<sup>12</sup> Sryidou ve ark.nın 62 fetal ölüm olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada, CMV pozitif olan olguların sıklığı %16 olarak bulunmuştur.<sup>16</sup>

CMV, gebelik boyunca fetal organları etkileyebilen bir virüsdür. Gebeliğin ilk yarısındaki enfeksiyonların hasarı daha ciddidir, gebeliğin ikinci yarısındaki enfeksiyonlarda morbidite azalmıştır.<sup>15</sup> Virüsün fetüse geçişi çeşitli yollarla olmaktadır. Oysa kontamine enfeksiyonlu plasental ve amniyotik dokunun plasenta aracılığıyla hematogen yayılımı, en sık yayılım yoludur. CMV'nin fetüsteki ana hedef organları akciğerler, pankreas ve karaciğerdir.<sup>3</sup>

Maternal serumda, CMV'ye karşı IgM ve düşük avidite değerinde IgG antikorlarının görülmesi, olgumuzda olduğu gibi primer enfeksiyonu göstermektedir.<sup>17</sup> Primer CMV enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan antikorların plasentayı etkileyerek işlevlerini bozduğu, fetüsün oksijenlenme ve beslenmesini bozduğu bildirilmiştir.<sup>18</sup> Bu nedenle doğumda ortaya çıkan CMV enfeksiyonu bulgularının bir kısmı doğrudan viral enfeksiyona değil, plasentanın enfekte olmasına bağlı olarak fetüsün ihtiyaçlarının giderilememesine bağlıdır.<sup>19</sup> Fetal

ölüm olgularında kronik villit bulgusunun viral DNA mevcudiyeti ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>16,20</sup> İnklüzyon cisimciklerinin varlığı CMV enfeksiyonu için özgül olmakla birlikte, duyarlılığı yüksek olmayan bir belirteçdir. CMV enfeksiyonu, mevcut olan olguların yaklaşık %20 kadarında tespit edilebilir.<sup>16,21</sup> Bizim olgumuzda plasentanın histolojik analizi masif plesantitis göstermiş ve fetüste immünohistokimyasal olarak plasentada, akciğerlerde, karaciğerde, pankreas, dalak, timüs, tiroid ve böbrekleri içeren yoğun generalize inklüzyon cisimcikleri görülmüştür. Bu bulgular olgumuzda konjenital CMV enfeksiyonunun fetal ölüm sebebi olduğunu ortaya koymaktadır.

Yapılan sonografik incelemede herhangi bir enfeksiyon bulgusu tespit edilmemiş olması ilginçtir. Guerra ve ark. 154 olgu ile yaptıkları çalışmada, ultrasonografinin CMV ile enfekte fetüslerde semptomatik yenidoğanın öngörüsü açısından pozitif prediktif değerini %78,3 olarak tespit etmişlerdir.<sup>22</sup> Ancak, viral DNA (CMV, parvovirüs 19, herpes simpleks Tip 1 ve 2) tespit edilmiş olan fetal ölüm olgularının üçte birinin ultrasonografik incelemesinin normal bulunduğu, ayrıca olguların %38'inde histopatolojik olarak enfeksiyon belirtisi görülmediği bildirilmiştir.<sup>16</sup> Bu nedenle ultrasonografik bulgusu olmayan fetal ölüm olgularında dahi viral etiyoloji ihtimali düşünülmelidir.

Son zamanlarda gebelerin CMV-spesifik hiperimmünglobulin ile konjenital CMV enfeksiyon profilaksisi için umut verici sonuçlar gösterilmiştir.<sup>23</sup> Fakat bu tedavi seçeneği hâlâ araştırma aşamasındadır. Sonuç olarak, CMV enfeksiyonunun ani bilinmeyen fetal ölümlere neden olabileceğinin farkında olunmalıdır. Henüz ulaşılabilir bir aşı olmadığından, CMV'den korunma eğitimi verilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Burny W, Liesnard C, Donner C, Marchant A. Epidemiology, pathogenesis and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(6):881-94.
- Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, Galama JM, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2003;162(4):248-53.
- Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57(4):245-56.
- Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 7): S745-53.
- Benshushan A, Brzezinski A, Ben-David A, Nadjari M. Early recurrent CMV infection with severe outcome to the fetus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(6):694-5.
- Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21(4):399-409.
- Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):680-715.
- Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Secondary maternal cytomegalovirus infection--A significant cause of congenital disease. *Pediatrics* 2001;107(5):1227-8.
- Rousseau T, Douvier S, Reynaud I, Laurent N, Bour JB, Durand C, et al. Severe fetal cytomegalic inclusion disease after documented maternal reactivation of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Prenat Diagn* 2000;20(4):333-6.
- Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, Thompson P, Woodward RM, Walmus BF, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(5):1189-95.
- Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91(4):307-15.
- Moyo SR, Tswana SA, Nyström L, Bergström S, Blomberg J, Ljungh A. Intrauterine death and infections during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;51(3):211-8.
- Eskild A, Jenum PA, Bruu AL. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(11): 1035-41.
- Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M, et al. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004;65(5):410-5.
- Ornoy A. [The effects of Cytomegalic virus (CMV) infection during pregnancy on the developing human fetus]. *Harefuah* 2002;141(6): 565-8,577.
- Syridou G, Spanakis N, Konstantinidou A, Piperaki ET, Kafetzis D, Patsouris E, et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings. *J Med Virol* 2008;80(10): 1776-82.
- Duff P. A thoughtful algorithm for the accurate diagnosis of primary CMV infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(3): 196-7.
- Maidji E, Nigro G, Tabata T, McDonagh S, Nozawa N, Shiboski S, et al. Antibody treatment promotes compensation for human cytomegalovirus-induced pathogenesis and a hypoxia-like condition in placentas with congenital infection. *Am J Pathol* 2010;177(3): 1298-310.
- Adler SP. Screening for cytomegalovirus during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:1-9.
- Redline RW. Placental inflammation. *Semin Neonatol* 2004;9(4):265-74.
- Ozono K, Mushiaki S, Takeshima T, Nakayama M. Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by examination of placenta: application of polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997;17(2):249-58.
- Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):380.e1-7.
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353(13):1350-62.