

Şaşırtan Bir Klasik!!! Tanıda Yaklaşımlar

Doç. Dr. Süda TEKİN

Koç Üniversitesi Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü



Olgular...



Olgu 1

- 38 yaşında, kadın hasta
- Bir aydır yükseltili ateş
- Bulantı, halsizlik

Tüm kültürler negatif
Bruselloz serolojisi negatif
AC görüntülemeleri normal

- Özgeçmişinde;
6 hafta kadar önce korunmasız cinsel ilişki
- Muayenede;
➤ A: 38.5°C
➤ sinüzal taşikardisi (120/ritmik/dk)
➤ 2 cm hepatomegalisi ve traube kapalı

Olgu 2

- 42 yaşında, erkek hasta
- Son on gündür devam eden ateş, titreme, yaygın miyalji
- Özgeçmişinde;
Bir ay önce korunması
- Muayenede;
 - A: 39.2°C
 - sinüzal taşikardisi (128/ritmik/dk)
 - 3 cm hepatomegalisi ve traube kapalı

Tüm kültürler negatif
Bruselloz serolojisi negatif
AC görüntülemeleri normal

Olgu 3

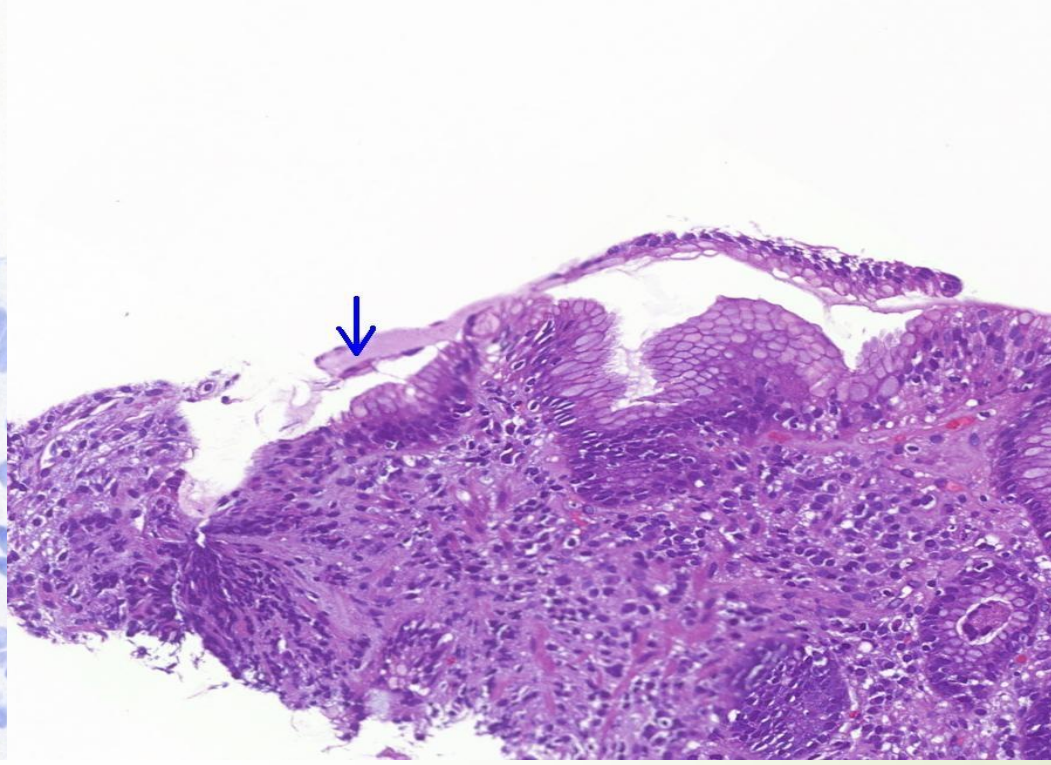
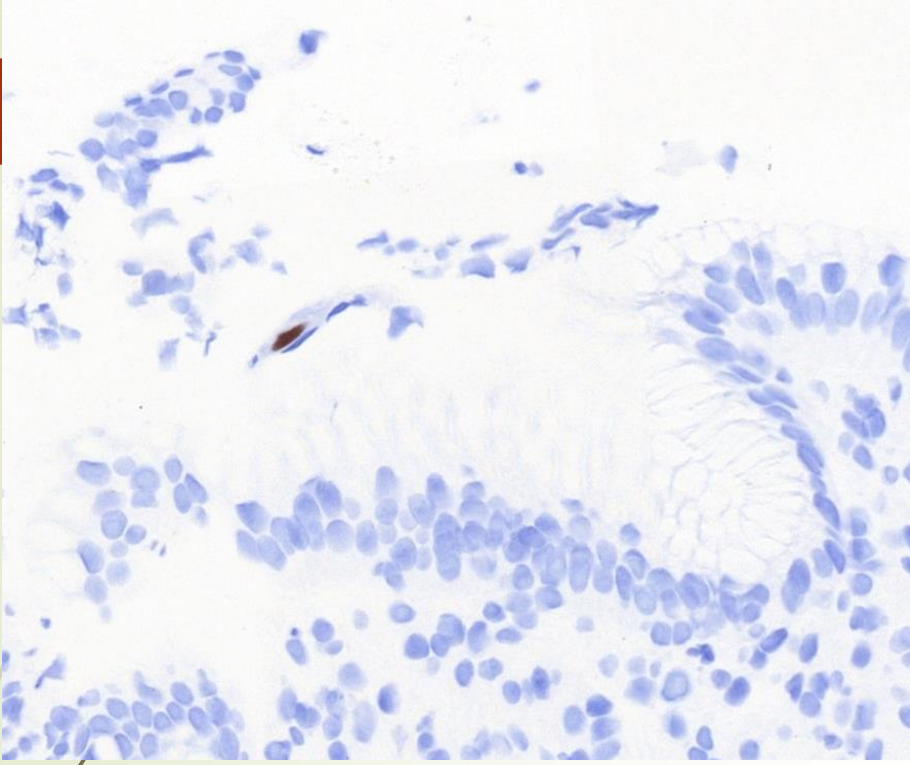
- 32 yaşında, erkek hasta
- İki haftadır devam eden boğaz ağrısı
- Farklı antibiyotiklerle tedavi
- Özgeçmişinde; özellikle

Tüm kültürler negatif
Bruselloz serolojisi negatif
AC görüntülemeleri normal

- Muayenede;
- A: 39.5°C
- sinüzal taşikardisi (132/ritmik/dk)
- 2 cm hepatomegalisi

Başvuruda	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Lökosit	17810	13330	8110
Nötrofil %	16	22	30.5
Lenfosit /Monosit %	60/13.6	56/14	54/10.6
Trombosit	212000	204000	160000
Hb/ Htc	10.9/33.7	15.9/47	14.3/41.7
AST /ALT	91/95	140/344	77/117
GGT	180	404	59
LDH	981	905	-
ALP	128	334	104
CRP (0-5)mg/L	31.3	16	37
ESH (mm/saat)	28	10	11

Başvuru	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Heterofil antikor	negatif	negatif	negatif
CMV IgM/IgG	pozitif/pozitif	pozitif/pozitif	pozitif/negatif
CMV DNA	12 770 kpy/ml	13 560 kpy/ml	1 060 kpy/ml
EBV-VCA IgM	Negatif	Negatif	Negatif
EBV-VCAIgG,	Pozitif	Pozitif	Negatif
EBV-EA,	Negatif	Negatif	Negatif
EBV EBNA	Pozitif	Pozitif	Negatif
EBV-IgG avidite	Yüksek avidite	Yüksek avidite	-
HSV1IgM/IgG	negatif/negatif	negatif/negatif	negatif/negatif
HSV2IgM/IgG	negatif/negatif	negatif/negatif	negatif/negatif
Toksoplasma IgM/IgG	negatif/negatif	negatif/pozitif	negatif/pozitif



Olgu 1; Antral gastrit biyopsisi
H&E boyası ve CMV
immünohistokimyasal boyama X40
büyütme

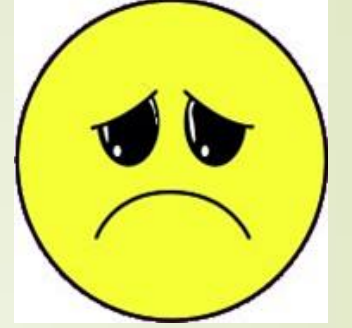
Sağlıklı Erişkinde Ciddi Seyirli CMV İnfeksiyonu

Süda Tekin-Koruk¹, Bensu Gürsoy¹, Celal Çalışır¹, Yakup Çelik², Öznur Tavşan¹, Onur Ural³

- 30 yaşında, erkek hasta, asistan doktor
- 3 haftadır akşamları yükselen ateş, üşüme,
- Bulantı, halsizlik ve gece terlemesi
- Özgeçmişinde; özellik yok
- Muayenede; A: 38.5°C
- 3 cm hepatomegalisi ve traube kapalı

Tablo 1. Olgudaki CMV IgM ve IgG Antikor Titrelerinin Haftalara Göre Seyri

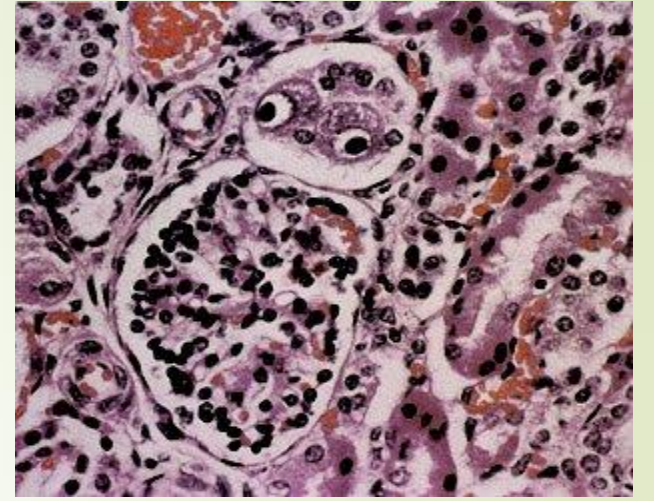
	CMV IgM (IU/mlt) (negatif ≤ 0.399)	CMV IgG (IU/mlt) (negatif ≤ 10)
Başvuru	14.00	0.00
İkinci Hafta	12.05	12.70
Dördüncü Hafta	11.11	58.00
Altıncı Hafta	08.73	87.80



CMV İnfeksiyonu?

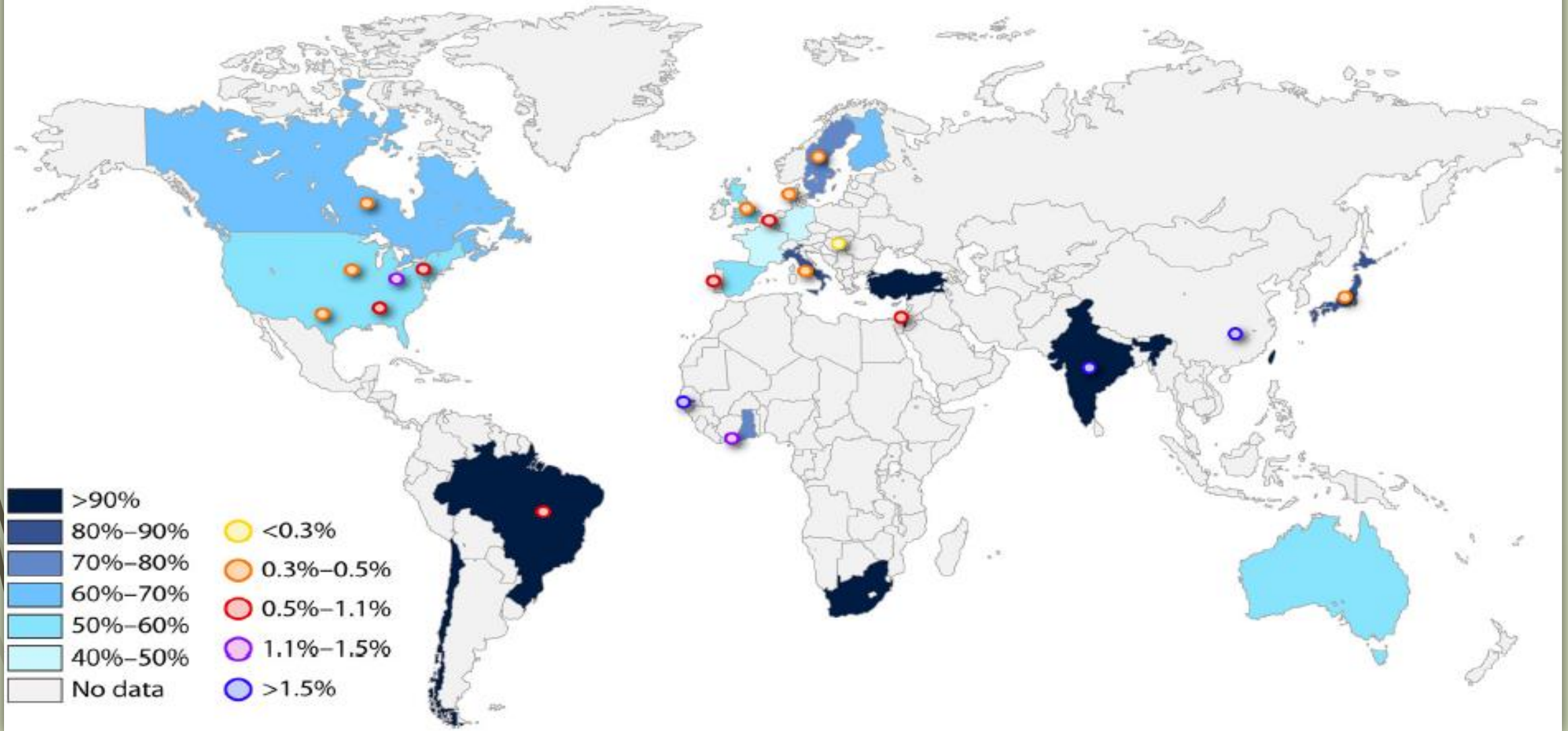
CMV İnfeksiyonu Hastalığı??

Sitomegalovirus (CMV)



- Herpesvirus ailesinden
- Virus Taksonomi Komitesi → HHV-5
- İntranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri
- En büyük insan herpes virusu
- Çift iplikli lineer DNA genomu

CMV seroprevalansı

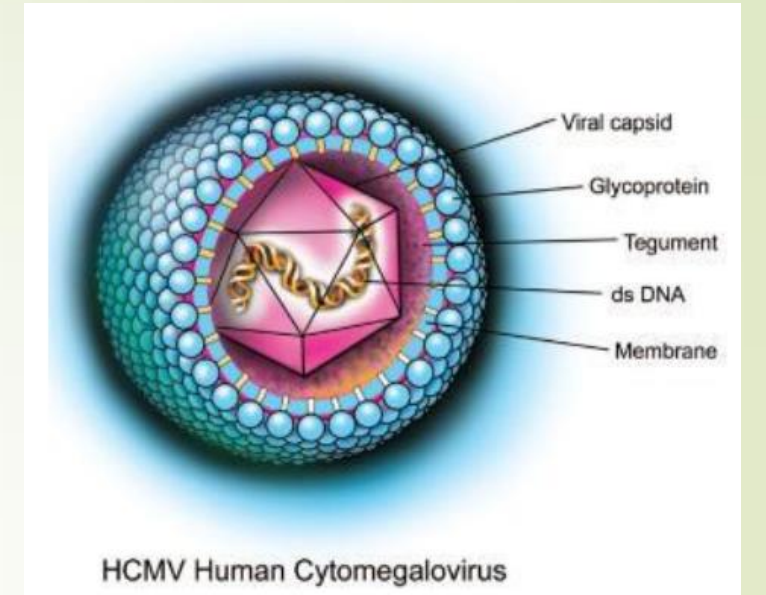


CMV

Tükürük, idrar gibi vücut sıvılarında mevcut

- Seksüel temas
- Plasental transfer
- Anne sütü
- Kan transfüzyonu
- Solid organ transplantasyonu ya da kemik iliği nakliyle

- Primer infeksiyon **CMV infeksiyonu & hastalığı** sistan
- CMV infeksiyonları konjenital, immunosuprese ve immunkompromize kişilerde farklı klinik tabloları yol açar



İmmün Konak Konakta Tanı

- ✓ Solid organ transplantasyonu
- ✓ Hematopoetik hücre transplantasyonu
- ✓ HIV/AIDS infeksiyonu
- ✓ İmmün sistemi baskılayan ilaç kullanım

Hastalık tipine göre tanı yöntemleri farklılık gösterir;

1. CMV ilişkili febril sendrom => Halsizlik, ateş, iştahsızlık, lökopeni, trombositopeni
2. İnvazif organ tutulumuyla seyreden hastalıklar;
Ansefalit
Retinit
Pnömoni
Hepatit
Gastrointestinal tutulum (özefajit, kolit)

Tanıda yaklaşım

- Klinik öykü
- Fizik inceleme
- Laboratuvar
 - Seroloji
 - Moleküler testler (Kalitatif/kantitatif PCR)
 - pp65 antijenemi
 - Kültür
 - Histopatoloji

Seroloji

- ➡ Klinik hastalık varlığında serolojik testler;
- ➡ Farklı zamanlarda ölçülen virusa özgül antikorlar önceden geçirilmiş/geçirilmekte olan infeksiyonun indirekt kanıtıdır

Anti CMV IgM veya IgG ölçülür.

✓ EIA

✓ İndirekt ve anti kompleman İF testler
(kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon, vb.)

Seroloji

- ➡ İmmün kompromize konakta serolojik testlerin rolü yok
- ➡ Transplantasyon öncesi serolojik durumun tespitinde kullanılır
- ➡ Profilaktik antiviral tedavide yol göstericidir

Moleküler testler

❖ Kantitatif "real-time" PCR (viral yük) testleri;

- CMV infeksiyonu riskli kişilerin belirlenmesinde
- Aktif hastalığın tanısında
- Tedavi yanıtının belirlenmesinde önemli

❖ Kalitatif testler

- Duyarlılığı yüksektir ancak
- Latent DNA ile çoğalanı ayıramıyor
- Tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli olan virus yükünün düşük/yüksek ayrımını yapamıyor

CMV DNA ölçümünde tanıda eşik değerin belirlenmesinde etkili olan faktörler;

- Kullanılan yöntem
- Ölçümün yapıldığı
- Nakledilen organ
- Organ alıcı ve verici
- İmmün süpresyonun t

FDA onaylı testler;

- COBAS

AmpliPrep/COBAS

TaqMan CMV test

- Artus CMV RGQ MDx test

CMV DNA ölçümünde tanıdaki önemin belirlenmesinde etkili

- Kullanılan yöntem
- Ölçümün yöntemi
- Nakledilen organ
- Organ alıcı ve vericisi
- İmmün süpresyonun tipi

- ✓ Tam kan plazmaya tercih edilir
- ✓ Hem hücre içi hem de serbest viruslar tespit edilebilir(*10 kat yüksek)
- ✓ EDTA'lı tüpte +4C'de 5 gün, oda ısısında 4 gün satabil

İmmün kompromize konakta CMV DNA

- Enfeksiyon başlangıcında ve yinelenen testlerdeki titre artışına göre tanı konulur
- Yeni yöntemlerle;
 - ❖ Aktif CMV enfeksiyon hastalığı tanısı
 - ❖ Preemptif antiviral tedavi kararı
 - ❖ Antiviral tedaviye yanıtın izlemi takip edilebilir

CMV DNA ve antijen testleri

- Kantitatif PCR testleri (**CMV DNA**)
- pp65 antijen taraması
- Kantitatif PCR avantajları;
 - ❖ Daha standard sonuç alınmakta
 - ❖ Daha az miktar kanla çalışılabilir
 - ❖ Lökopenili hastalarda daha avantajlı
- ❖ Kalitatif test önerilmez → Asemptomatik hastada da viral replikasyon olabilir.



➡ KC nakli alıcılarında CMV hastalığında

➡ CMV DNA → 2000-5000 kpy/mL

Viral yük >5000 kpy/mL =>

➤ sensitivite %86

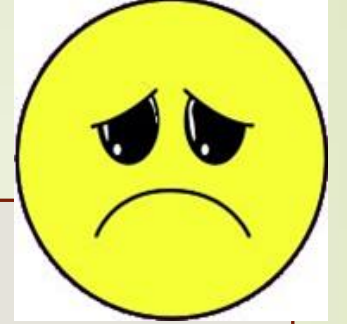
➤ spesifite %87

➡ Viral yük >20,000 kpy/mL ise → CMV hastalığı

❖ Solid organ alıcılarında yüksek viral yük hastalık tanısının konulmasında anlamlı

❖ Ancak eşik değer tam bilinmiyor

pp65 antijen taraması



- ➡ CMV antijenemi testi
- ❖ Hızlı (24 saatte sonuç)
- ❖ Lökositlerden direkt (pp65) tespit eder

- Nötrofil sayısı <1000 hücre/microL olunca sonuç yok
- Tam kanda test stabil değil

HIV pozitiflerde

Solid organ alıcılarında doğru yanıt verir

İnvazif Hastalıklarda Tanı

Histopatoloji

- CMV inklüzyon cisimleri
- CMV-özel immünohisto
- İnvazif hastalık düşünül
- DNA vb) negatif gelmesi k

Tanı:

- inklüzyon cisimlerinin varlığı
Tipik intranükleer bazofilik
inklüzyonlar
- Dokuda immünohistokimyasal
boyamayla netleştirilir

İmmün boyamada görünüm

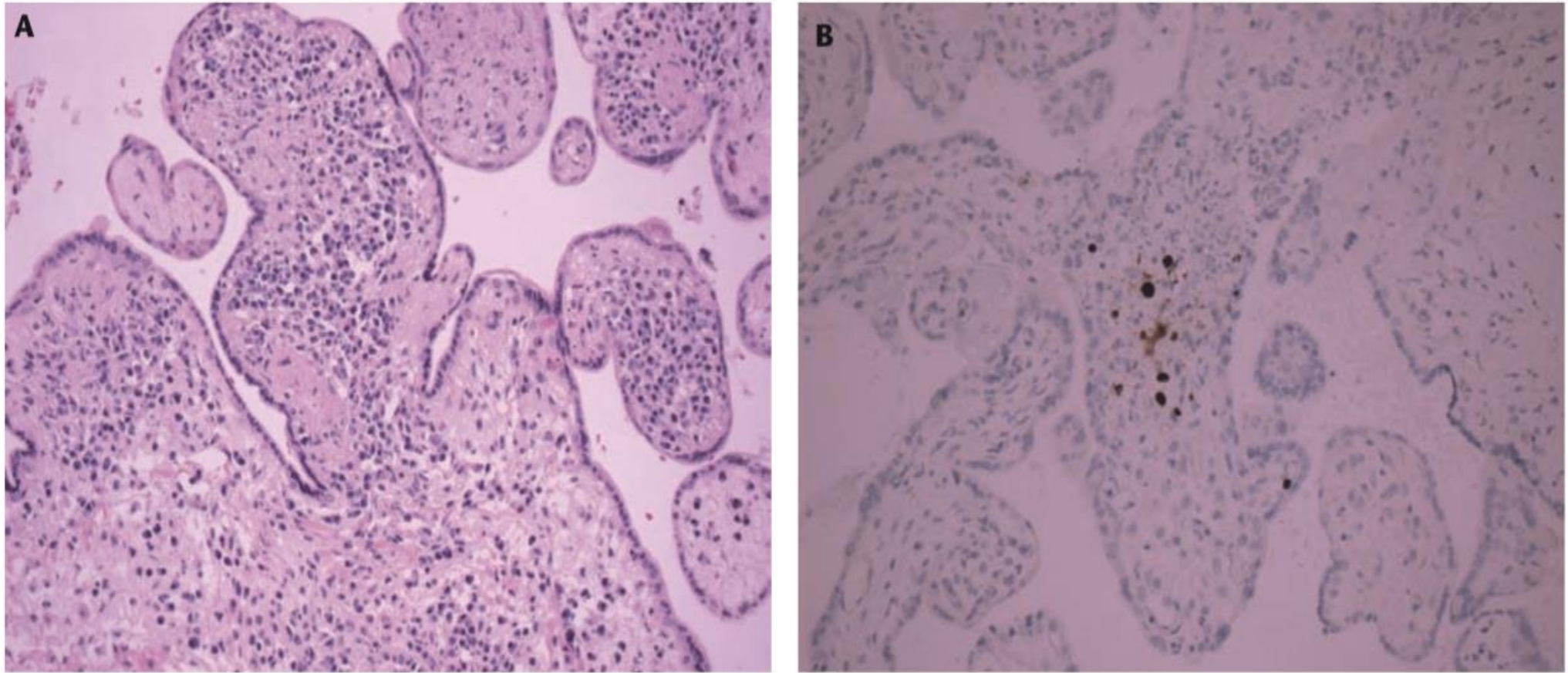


Figure 2. Representative histologic images of a placenta with cytomegalovirus (CMV) infection. (A) Placental histology shows moderate villous edema, intervillous fibrin deposition, amnion hyperplasia, and grade I inflammation. (B) Specific immunostaining confirms the presence of CMV infection.

Kültür

➡ İnsan fibroblast kültürleri kullanılarak CMV izole edilebilir;

Kan

BOS

BAL sıvısı

İdrar

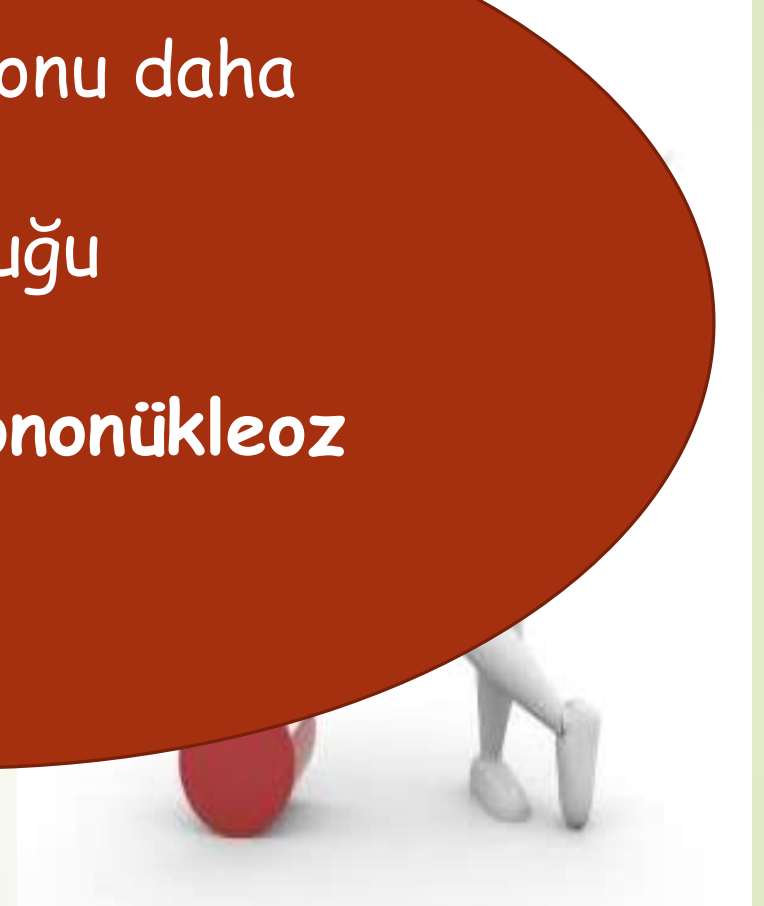
Biyopsi spesmenleri

Kültür

- CMV kültüründe üremesi çok yavaş
- Pahalı
- Duyarlılığı düşük
- ❖ Seropozitif bireylerde CMV sekresyonlarında bulunabilir
- ❖ Aktif hastalığı göstermez => Duyarlılığı düşük
- ❖ İdrar, dışkı ve balgamda CMV kültürünün özgüllüğü düşüktür

- ❖ CMV infeksiyonu daha yaygın
- ❖ Ancak çoğunluğu asemptomatik
- ❖ En yaygın "mononükleoz sendromu"

İmmün Kompe Konakta Tanı



İmmün kompetan konakta primer CMV enfeksiyonu tanısı;

➡ Serolojik;

CMV-özgü IgM pozitifliği YA DA

CMV-özgü IgG'nin 4 kat artması

ANCAK;

- IgM aylar hatta bazen yıllarca pozitif kalabilir
- IgG'nin 4 kat artması bazen haftalar alabilir



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect



Journal of Clinical Virology 72 (2015) 42–45



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv



Evaluation of the new LIAISON® CMV IgG, IgM and IgG Avidity II assays



M.L. Delforge*, L. Desomberg, I. Montesinos

Department of Microbiology, ULB Erasme Hospital, 808 route de Lennik, 1070 Brussels, Belgium



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem



Case Report

False positivity of monospot test in an immunocompetent elderly woman with acute cytomegalovirus infection[☆]



- 75 yaşında kadın hasta
- Mental durum bozukluğu, sepsis ve grip-benzeri tabloyla başvuruyor
- Lab→ atipik lenfosit, trombositopeni, AST/ALT artışı
- Monospot testi pozitif
- CMV IgM and IgG (+)
- Akut CMV infeksiyonunda monospot testi yalancı pozitif olabilir!

Human Cytomegalovirus in Blood of Immunocompetent Persons during Primary Infection: Prognostic Implications for Pregnancy

JID 1998;177 (May)

Maria Grazia Revello, Maurizio Zavattoni,
Antonella Sarasini, Elena Percivalle, Lavinia Simoncini,
and Giuseppe Gerna

*Institute of Infectious Diseases, University of Pavia,
and Viral Diagnostic Service, IRCCS Policlinico San Matteo,
Pavia, Italy*

- Serolojiyle primer CMV infeksiyonu tanısı alan 52 hastada Semptomların olduğu ilk 4 haftada;
- CMV DNA %100
- antijenemi %50
- perifer kan lökosit kültürü %21 tespit edilmiş

Ancak, PCR ile CMV DNA hastaların %81'inde 2 ay ölçülebilir kalmış => aktif hastalık tanısında özgüllüğü azaltabilir!

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of a standardised real-time PCR based DNA-detection method (Realstar®) in whole blood for the diagnosis of primary human cytomegalovirus (CMV) infections in immunocompetent patients

M. Berth¹ • I. Benoy¹ • N. Christensen¹

- CMV DNA tespitiinde ticari PCR (RealStar®, altona Diagnostics)
- Primer CMV infeksiyonu tanısında duyarlılık → %93.9 özgüllük → %99.2
- İnfeksiyonun ilk 4 hafatsında pozitifliğin bulunması zor
- Yöntem hızlı
- Ancak negatif çıkması hastalığı dışlamıyor!

Gebede Tani

Walker et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, **13**:96
<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/13/96>



DEBATE

Open Access

Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen

Susan P Walker^{1,2,3*}, Ricardo Palma-Dias^{2,3}, Erica M Wood^{5,7}, Paul Shekleton⁸ and Michelle L Giles^{4,6,9}



The “Silent” Global Burden of Congenital Cytomegalovirus

Sheetal Manicklal,^a Vincent C. Emery,^b Tiziana Lazzarotto,^c Suresh B. Boppana,^d Ravindra K. Gupta^b

Division of Medical Virology, Department of Clinical Laboratory Sciences, National Health Laboratory Service, Groote Schuur Hospital/University of Cape Town, Cape Town, South Africa^a, Department of Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA^b, Department of Microbiology, St. Orsola Malpighi University Hospital, Bologna, Italy^c, and ^dDepartment of Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA^d

born screening in European Union countries (6).

The worldwide neglect of this problem is underscored by the continued lack of awareness of congenital CMV among health care workers and the public. The low profile of congenital CMV can be explained by the following factors. First, most maternal and newborn infections are asymptomatic and therefore are not recognized at birth. Second, sequelae from congenital CMV infection are frequently delayed in onset, at which point a retrospective diagnosis is challenging. Third, the dogma that congenitally infected children who are born to women with preexisting antibodies have normal outcomes has led to inattention to congenital CMV in developing countries. Emerging data from highly seropositive populations, which are usually in developing countries,



Serolojik Yöntemler: EIA

Hızlı 😊

Duyarlı ve özgül 😊

IgM ve IgG 2-4 haftada pik yapar

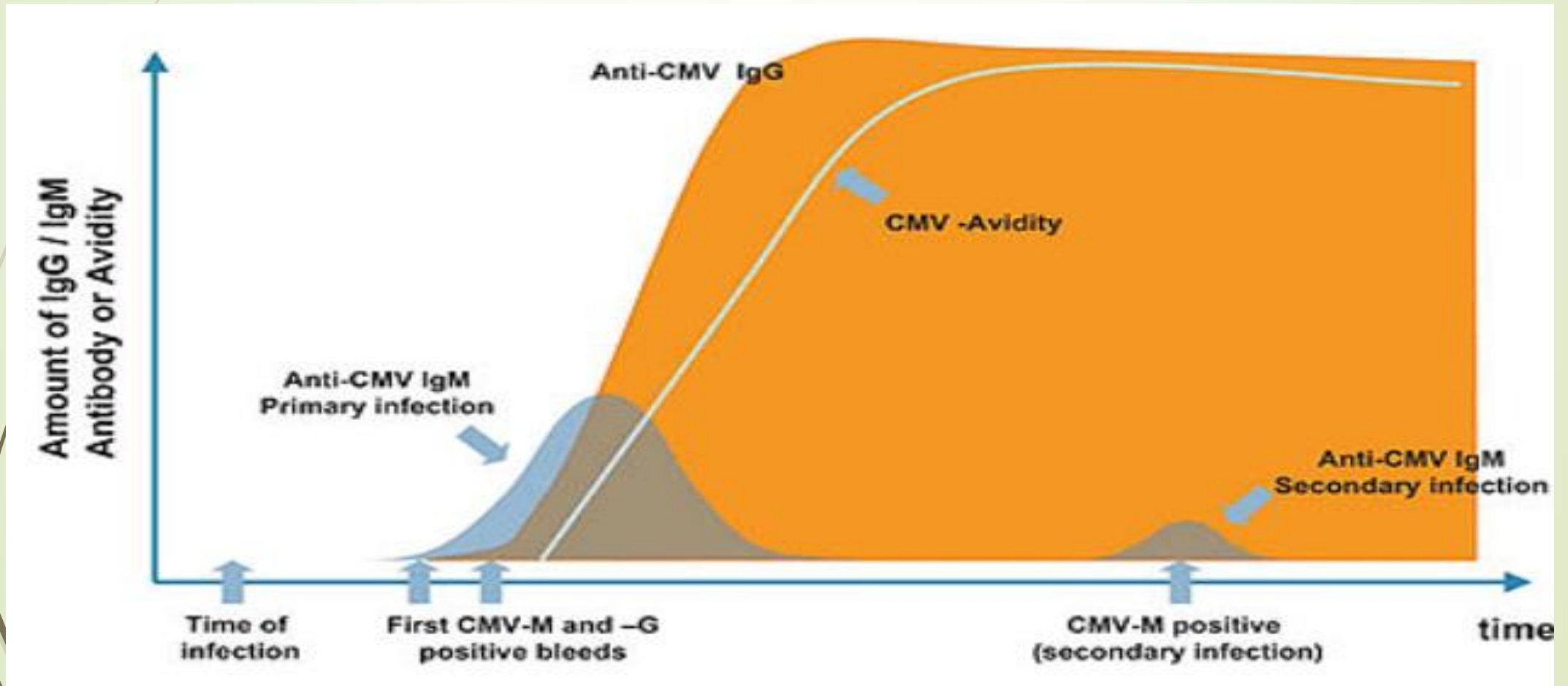
IgG ömür boyu pozitif kalır

CMV AVIDİTE TESTİ

- ➡ Multivalan antijenlere karşı oluşan IgG antikorların birleşme gücü
- ➡ Primer inf=> IgG üretir
- ➡ 3-4 ay sonra güçlü Ag'leri tanıyan klonlar kalır
- ➡ Enfeksiyonun başlangıcında düşük aviditeli antikor yapımı olur
- ➡ Düşük avidite yaklaşık **17 hafta** devam eder

Avidite testi

CMV infeksiyonunun primer olup olmadığının ayırımını yapmada oldukça önemli bir testtir



Maternal CMV Enfeksiyonu

Temas/US anormal/şüphe



Maternal CMV Enfeksiyonu?



CMV IgG -

CMV IgG +



CMV IgM -

CMV IgM +

CMV IgM -

CMV IgM +



CMV değil

- Primer enf
- Serokonvers. takibi

- Geçirilmiş enf
- Primer enf, IgM kısa süreli -
- Geç dönem

- Primer enf
- Rekürren enf
- Diğer

Tanı-USG

Intrakranial kalsifikasyon, ventrikülomegali



The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with CMV

G Benoit

^aService
Périnatal
Correspondence:
Gaillard,

Results In univariate analysis, only thrombocytopenia and the presence of any ultrasound abnormality were associated with a poor outcome ($P < 10^{-4}$ for both abnormalities). In the multivariate analysis, both thrombocytopenia and the presence of ultrasound abnormalities remained significant independent predictors of a poor outcome. Based on univariate logistic regression, odds ratio for a poor outcome were 1.24, 7.2, 22.5 and 25.5 for each 10 000/mm³ decrease in platelet count, the presence of noncerebral, any ultrasound and cerebral ultrasound abnormalities, respectively.

Conclusions The prognosis of CMV-infected fetuses relies independently on both targeted ultrasound examination and fetal platelet count. FBS for platelet count may therefore justify FBS in infected fetuses even in the absence of ultrasound features of brain involvement.

Sonuç olarak;

- CMV; yaygın görülen viral bir infeksiyon
- İmmün kompetan ve immün kompromize konaklarda klinik seyri, tanı yöntemleri ve hastalık yönetimi farklılık göstermekte
- Primer infeksiyonun tanısı immün kompetan bireylerde daha çok serolojik yöntemlerle konulmakta
- Oysa latent ve rekürren infeksiyonlar immün kompromize konakta daha ciddi sorun olmakta
- Bu kişilerde moleküler yöntemlerle CMV DNA kantifikasyonu önemli olmakta
- Tedavilerinin takibinde de viral yük izlemi gerekmektedir.

A flock of white doves with red wingtips is flying against a clear blue sky. The birds are in various stages of flight, with some showing their wings fully extended. The text is centered in the middle of the image.

Tedirgin olmadan,
Bilimle, sağlık, emekle aydınlık
günlere...