

KONJENİTAL CMV EPİDEMİYOLOJİ VE SORUNLAR

AYŞIN ZEYTİNOĞLU
EÜTF TIBBİ MİKROBİYOLOJİ AD
20 KASIM 2016 ANTALYA

ÇOCUK SAĞLIĞINDA ANA PROBLEMLER



Child health problems Dr Utpal Sharma Assistant Professor Department of Community Medicine SMIMS, Gangtok

Canlı doğumlarda

Kistik fibroz 1 / 3000

Down sendromu 1 / 700

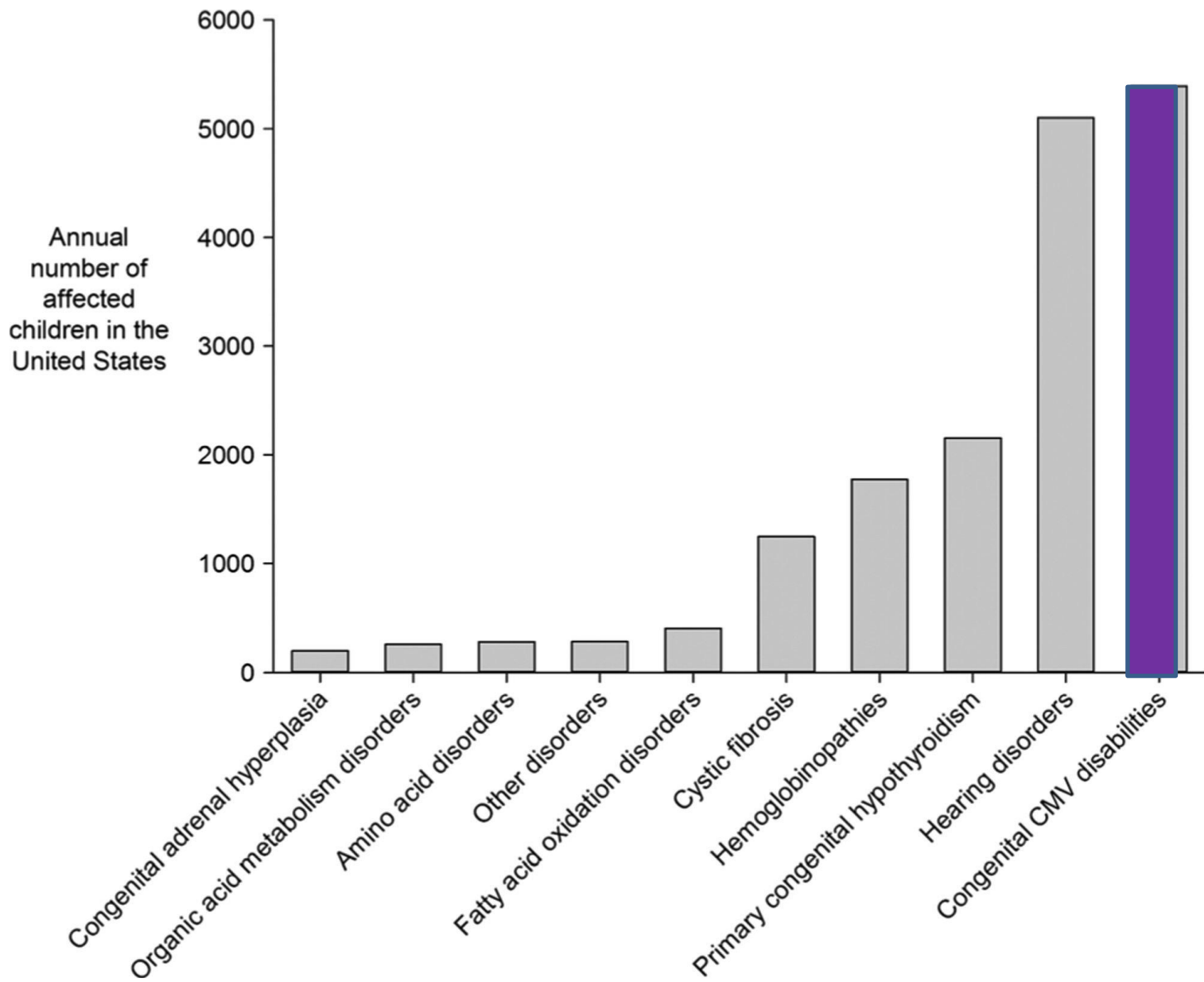
KCMV 0.2-6 / 100

Canlı doğumlarda

Kistik fibroz 1 / 3000

Down sendromu 1 / 700

KCMV 0.2-6 / 100



20 Kasım

20 Kasım



SAĞLIKLI ÇOCUK

MUTLU ÇOCUK

MUTLU DÜNYA

ember

ember

 Arab World

 Azerbaijan

 Canada

 Croatia

 Cyprus

 Egypt

 Ethiopia

 Finland

 France

 Greece

 Ireland

 Israel



 Kenya

 Malaysia

 Macedonia

 Netherlands

 Philippines

 Serbia

 Slovenia

 South Africa

 Spain

 Sweden

 Switzerland

 United Arab Emirates

Emirates

 United Kingdom

 Trinidad and Tobago



23 Nisan



KCMV

- ✓ En sık görülen konjenital enf
- ✓ Ölümcül/ organ hasarlı
- ✓ Geç dönem sekelli (enfekte bebeklerin %10'u)
nörolojik sekeller:
nörosensöriyel işitme kaybı (NSİK)
nörolojik gelişme geriliği
- ✓ Asemptomatik bebekler!!!
- ✓ Seropozitif annenin immunitesi fetusu %100 korumuyor

Kenneson A 2007 Rev Med Virol 17:253–276

Manicklal S 2013 Clin Microbiol Rev 26:86–102

Britt W 2015 Med Microbiol Immunol 204:263-71

Konjenital CMV sorunlar

KCMV

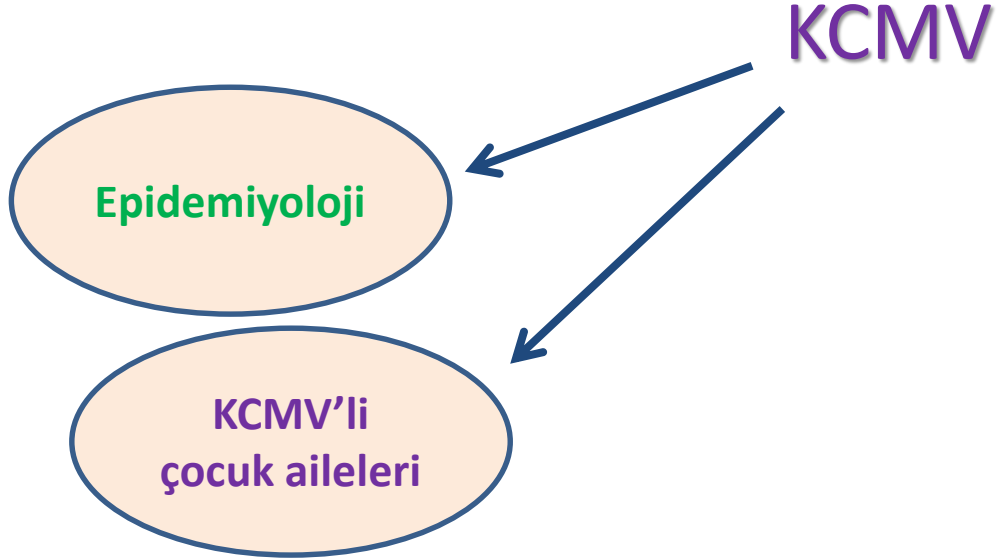
Konjenital CMV sorunlar

KCMV

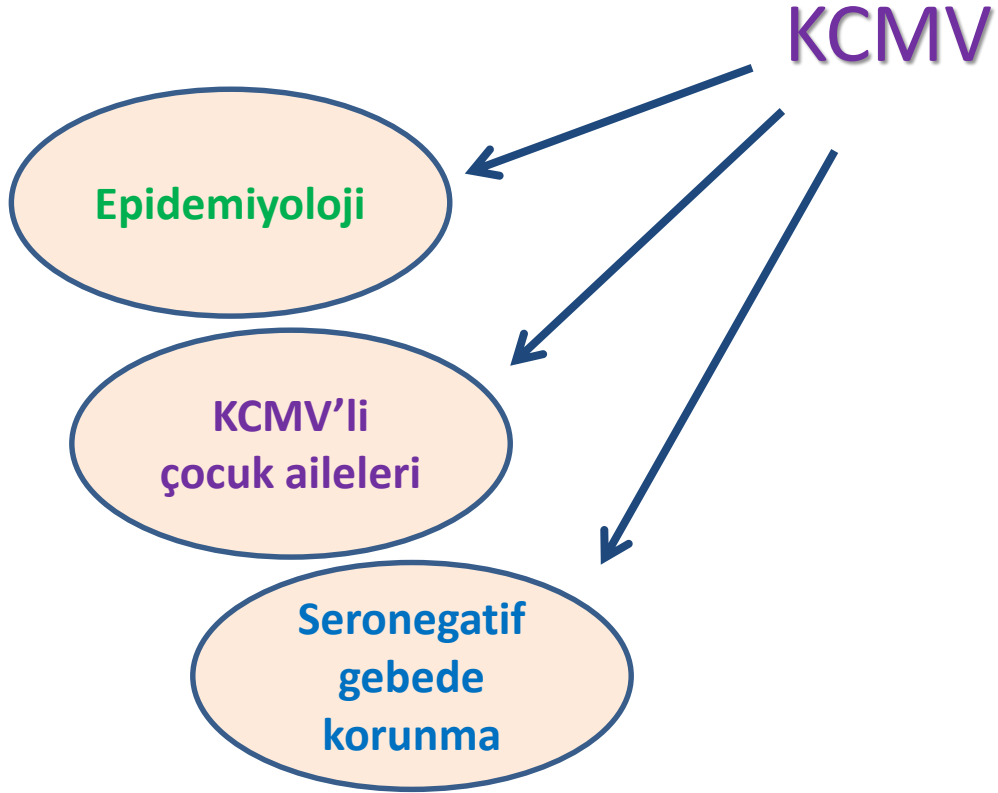


Epidemiyoloji

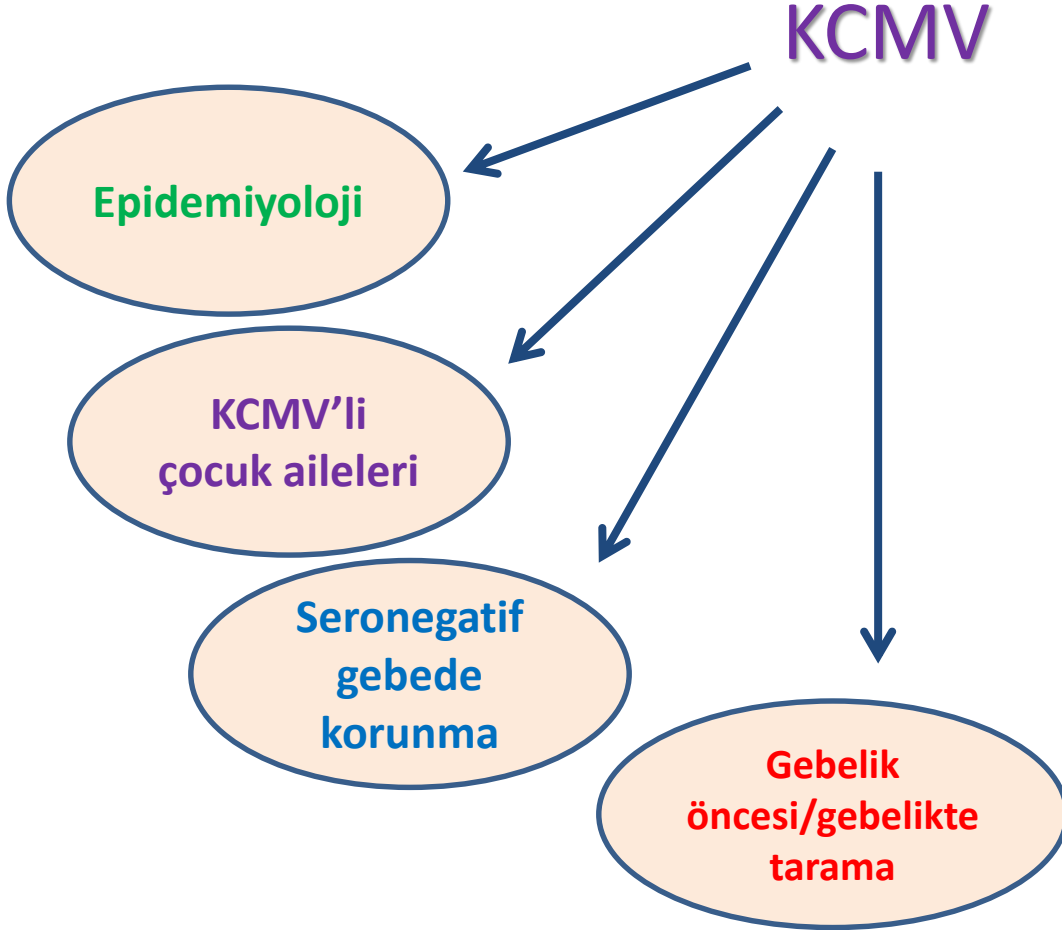
Konjenital CMV sorunlar



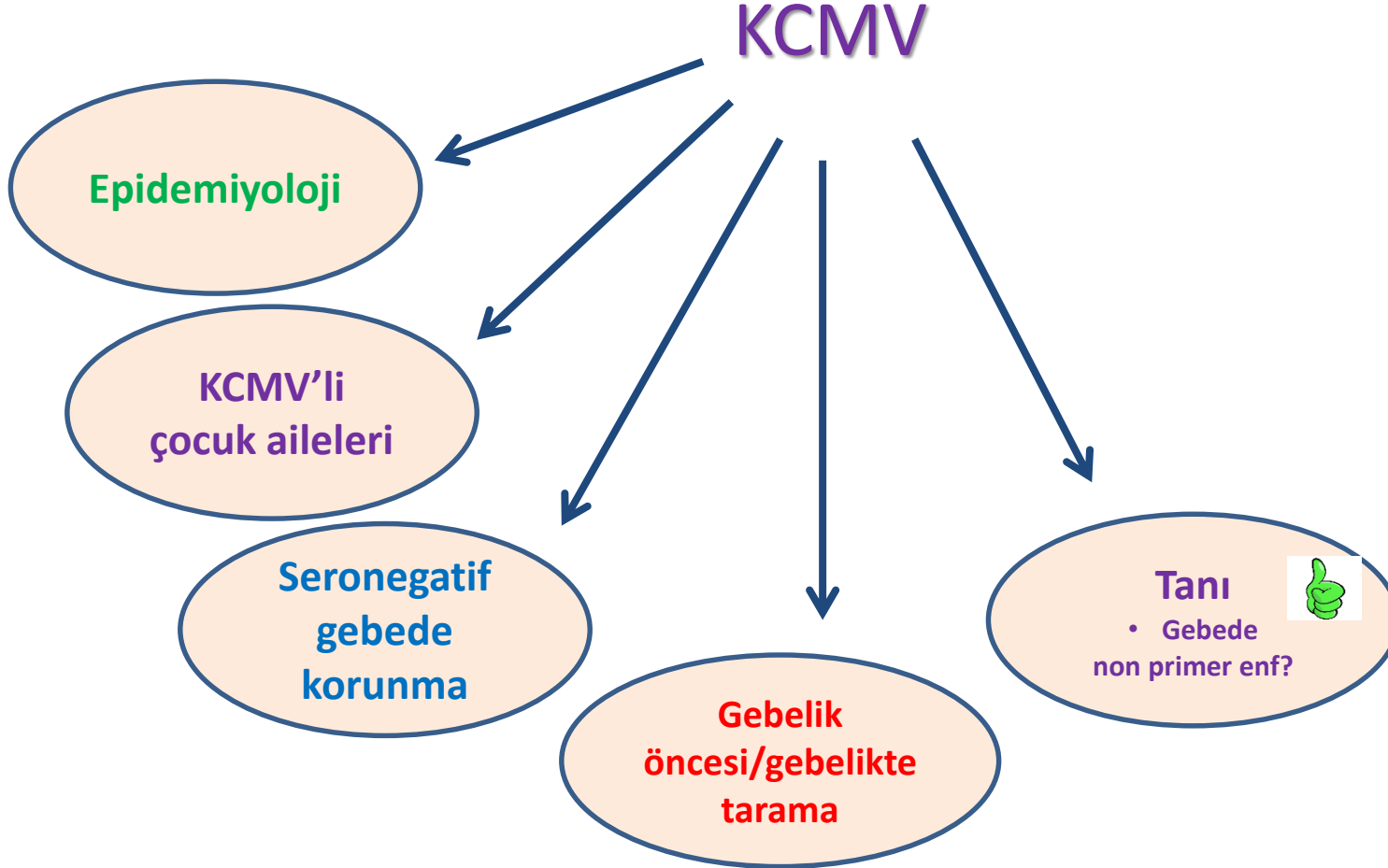
Konjenital CMV sorunlar



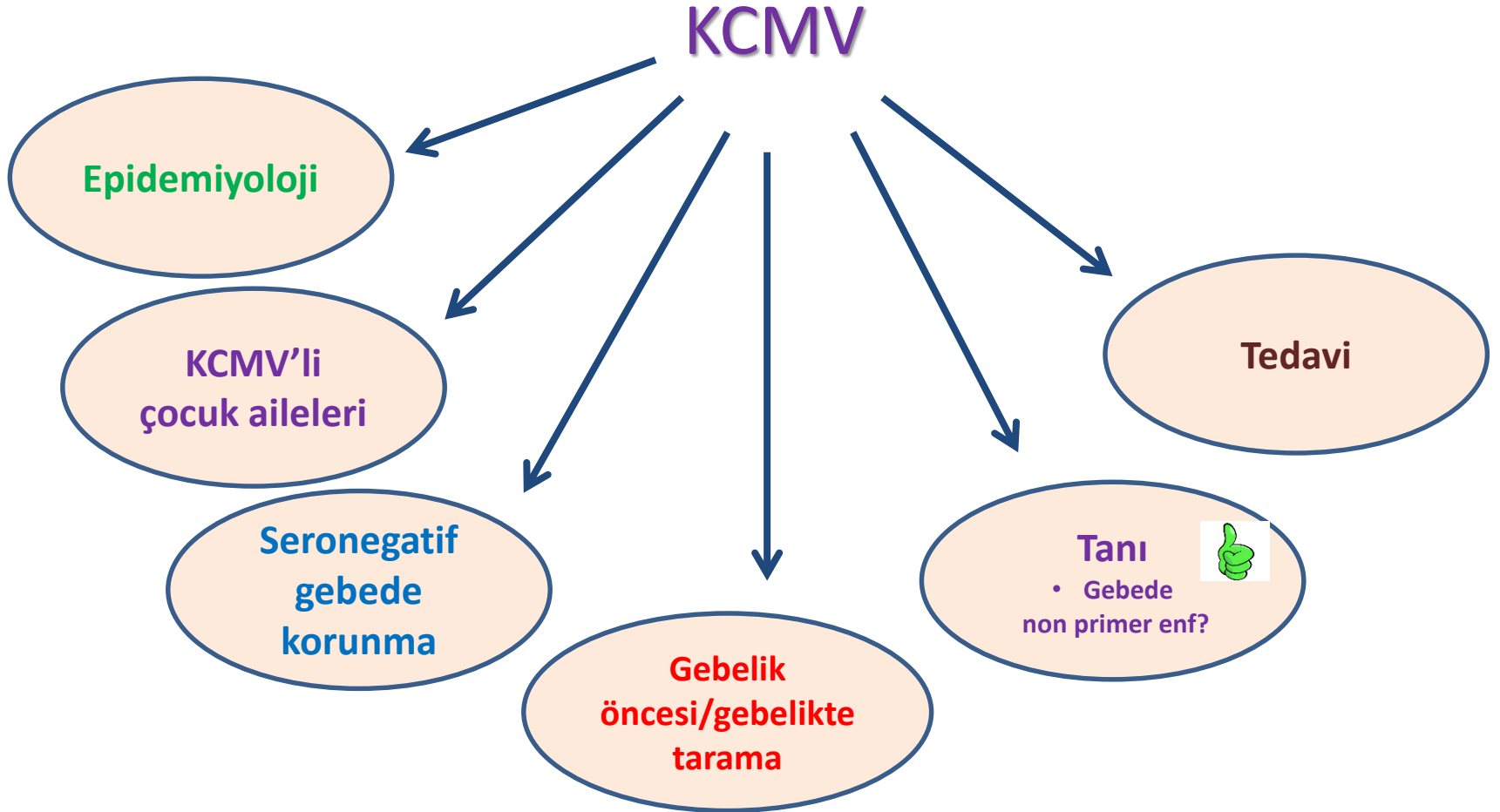
Konjenital CMV sorunlar



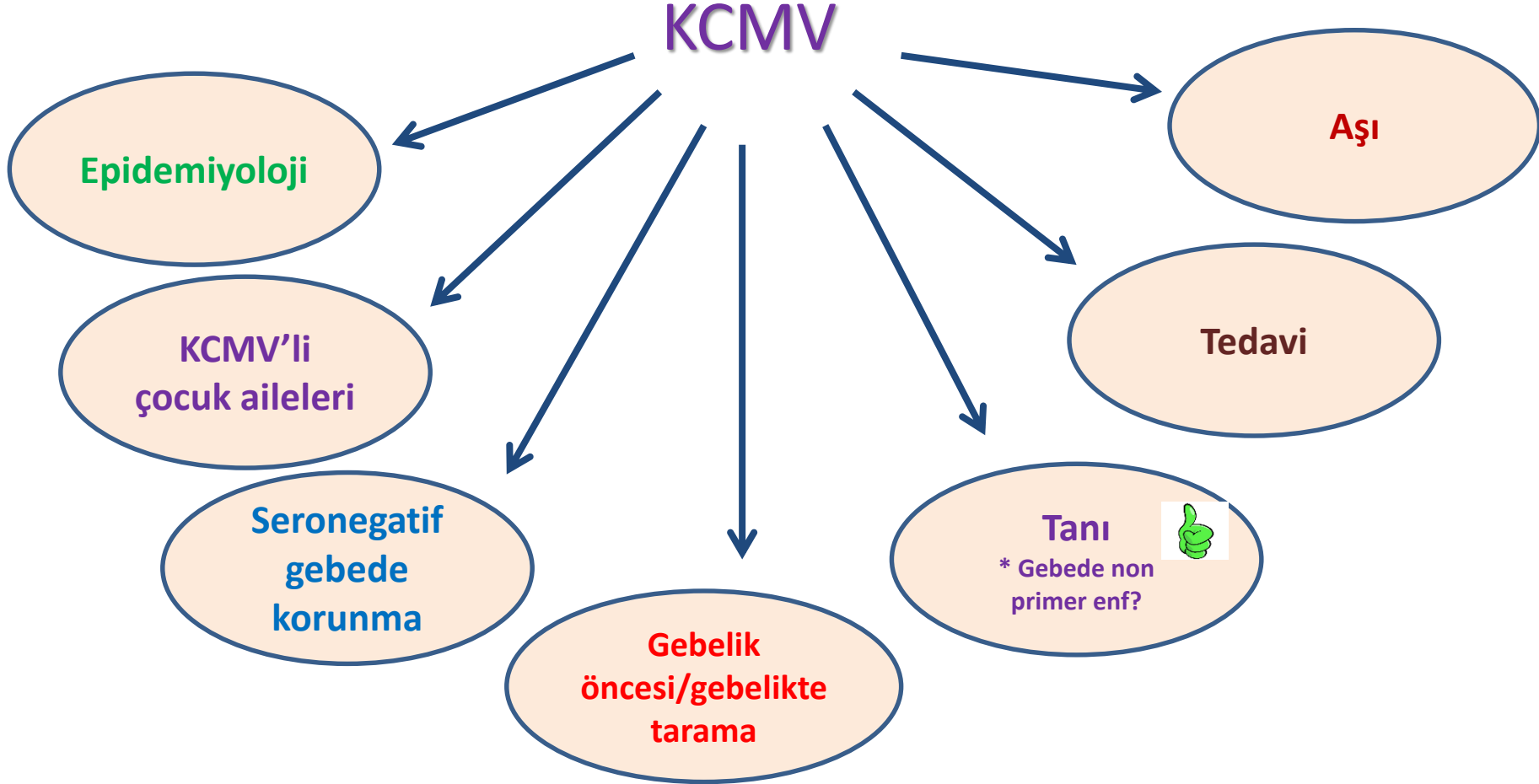
Konjenital CMV sorunlar



Konjenital CMV sorunlar



Konjenital CMV sorunlar



KCMV- Gebede

Primer enfeksiyon : seronegatif gebe

Non primer enfeksiyon : seropozitif gebe

genellikle reenfeksiyon (süperenfeksiyon)

Seropozitif oranı ↑

KCMV ↑

Mussi-Pinhata 2009

Brezilya- seroprevalans > %96

8047 Gebe

87 KCMV % 1.08

4'ü ciddi -13 semptom + % 4.6

7'si semptomlu % 8.1

58 KCMV 21 ay izlenmiş

5'inde NSİK %8.6

Gebelerde seropozitiflik % 95.7

Gebede

Primer enfeksiyon



% 30

BULAŞMA

Enf yok

Enfekte

% 10 ↙

↘ **% 90**

septomatik

asemptomatik

Sekel

% 30-40

% 8-15

Gebede

Primer enfeksiyon

Non Primer Enfeksiyon



% 30

BULAŞMA

% ?



Enf yok

Enfekte

Enf yok

Enfekte

% 10



semptomatik



% 90

asemptomatik

% 10



semptomatik

% 90



asemptomatik

Sekel

% 30-40

% 8-15

% 10

KCMV- YD

SEMPTOMATİK

HSM
Hepatit
Peteşial döküntüler
Koryoretinit
Mikrosefali
Nörolojik bulgular- nöbetler
İÜ gelişme geriliği
Geç dönemde % 35-45'inde NSİK

ALT↑, direkt hiperbilirubinemi,
anormal nöroradyoloji, işitme kaybı

ASEMPTOMATİK

%10 geç dönem sekel

NSİK ve nörolojik gelişme geriliği

Gebede

Primer enfeksiyon

1000 gebe

1000 gebe enfeksiyona duyarlı

Serokonversiyon

oranı %2-4 (CMV IgG + % 60-80)

30 primer enf

İÜ bulaşma oranı %30

3-6 KCMV

Non primer enfeksiyon

1000 gebe

Riskli gebe sayısı?

Reenfeksiyon oranı

% 4-17 (CMV IgG + % 60-80)

40-170 reenfeksiyon

İÜ bulaşma oranı % 6.5-27.5

11 KCMV

Wang C 2011 Clin Infect Dis 52:e11–e13

Yamamoto AY 2010 Am J Obstet Gynecol 202:297.e291–297.e298

Hyde TB 2010 Rev Med Virol 20:311–326

Britt W 2015 Med Microbiol Immunol 204:263-71

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE



1000
SERONEGATİF ANNE

%100 enfeksiyona duyarlı

1000
SEROPOZİTİF ANNE

Primer olmayan enf duyarlılık ????????

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

% 3 serokonversiyon/ yılda

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

% 3 serokonversiyon/ yılda



1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

% 3 serokonversiyon/ yılda



30 annede primer enf

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

% 3 serokonversiyon/ yılda



30 annede primer enf

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

% 3 serokonversiyon/ yılda



30 annede primer enf
% 30 geçiş

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

% 3 serokonversiyon/ yılda



30 annede primer enf
% 30 geçiş

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

% 3 serokonversiyon/ yılda



30 annede primer enf
% 30 geçiş



10 bebekte konj CMV

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

% 3 serokonversiyon/ yılda



30 annede primer enf
% 30 geçiş



10 bebekte konj CMV
10/1000

% 1

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

Primer olmayan enf duyarlılık ????????

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

Primer olmayan enf duyarlılık ????????

% 3-12 reaktivasyon/reenfeksiyon

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

Primer olmayan enf duyarlılık ????????

% 3-12 reaktivasyon/reenfeksiyon

30-120 enfekte anne

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

Primer olmayan enf duyarlılık ????????

% 3-12 reaktivasyon/reenfeksiyon

30-120 enfekte anne



1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

Primer olmayan enf duyarlılık ????????

% 3-12 reaktivasyon/reenfeksiyon

30-120 enfekte anne



% 10-40 geçiş

1000
SERONEGATİF ANNE

1000
SEROPOZİTİF ANNE

Primer olmayan enf duyarlılık ????????

% 3-12 reaktivasyon/reenfeksiyon

30-120 enfekte anne



% 10-40 geçiş

Yaklaşık 12 bebekte konj CMV

12/1000

% 1.2

1000
SERONEGATİF ANNE

% 3 serokonversiyon/ yılda



30 annede primer enf
% 30 geçiş



10 bebekte konj CMV
10/1000

% 1

1000
SEROPOZİTİF ANNE

Primer olmayan enf duyarlılık ????????

% 3-12 reaktivasyon/reenfeksiyon
30-120 enfekte anne



% 10-40 geçiş

Yaklaşık 12 bebekte konj CMV
12/1000

% 1.2

Primer – nonprimer KCMV oranları aynı

Med Microbiol Immunol (2015) 204:263–271

267

Table 1 Outcome of congenital HCMV infection as function of maternal infection

Study	Maternal infection	Symptomatic infection	Sequelae/Poor outcome
Townsend, et al. [15]	Primary	8/82 (9.8 %)	5/82 (6.1 %)
	Non-Primary	6/45 (13.3 %)	9/45 (20 %)
Ahlfors, et al. [16]	Primary	9/30 (30 %)	5/23 (22 %)
	Non-Primary	9/232 (28 %)	8/23 (35 %)
Ross, et al. [34]	Primary	19/176 (11 %)	19/176 (11 %) ^a
	Non-Primary	14/124 (11 %)	14/124 (11 %) ^a

^a Hearing loss. Preliminary analysis did not show significant differences between overall long-term outcome in offspring of women with primary or non-primary infections during pregnancy that were included in this study

Townsend CL 2013 Clin Infect Dis 56:1232–123 [isveç](#)

Mussi-Pinhata MM 2009 Clin Infect Dis 49:522–528 [Brezilya](#)

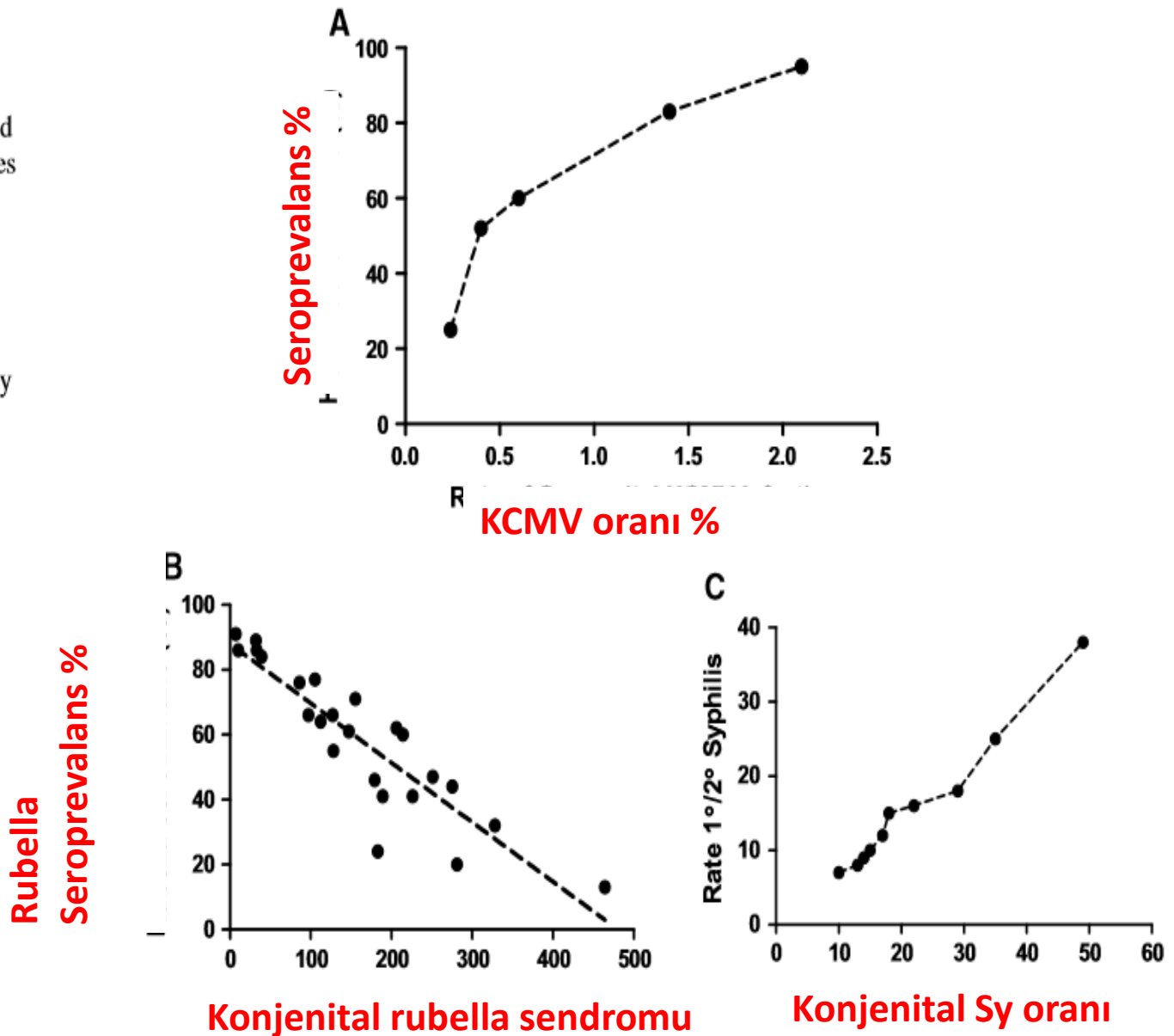
Ahlfors K 2001 Pediatrics 107:1227–1228

Yamamoto AY 2011 Pediatr Infect Dis J 30:1043–1046 [Brezilya](#)

Ross SA 2006 J Pediatr 148:332–336 [ABD](#)

Britt W 2015 Med Microbiol Immunol 204:263–71

Fig. 3 HCMV seroprevalence and congenital HCMV infection. **a** Rates of HCMV maternal seropositivity obtained from Stagno et al. [41]. **b** Values for rates of rubella seroreactivity (%) and congenital rubella syndrome (cases/10⁵) from Cutts et al. [49]. **c** Estimates for case of congenital syphilis and community syphilis activity (cases/10⁵) from MMWR [50]



SUPPLEMENT ARTICLE

Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome

Suresh B. Boppana,^{1,2} Shannon A. Ross,^{1,2} and Karen B. Fowler^{1,3}

¹Departments of Pediatrics, ²Department of Microbiology, and ³Departments of Epidemiology & Maternal and Child Health, University of Alabama at Birmingham

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is a leading cause of hearing loss and neurologic disabilities in children worldwide. Infants with symptomatic congenital CMV infection at birth are at significantly increased risk for developing adverse long-term outcomes. The vast majority of infants with congenital CMV infection have no clinical findings at birth (asymptomatic infants), and about 10%–15% of these children develop long-term sequelae. Currently, predictors of adverse outcome in asymptomatic congenital CMV infection are not known, and it is important that future studies address this issue.

Keywords. cytomegalovirus; congenital; outcome; sensorineural hearing loss.

Cytomegalovirus (CMV) is the most common cause of congenital viral infection affecting 20 000 to 30 000 infants in the United States annually [1]. Congenital

CMV infection, the disease manifestations can range from mild nonspecific findings to multiple organ system involvement, with particular predilection for the reticu-

CMV
senso
ment
infect

Boppana SB 2013 Clin Infect Dis 57(S4):S178–81

tomatic based on the presence of clinical findings suggestive of congenital infection at birth. This categorization

lethargy. Ophthalmologic examination reveals chorioretinitis and/or optic atrophy in approximately 10% of

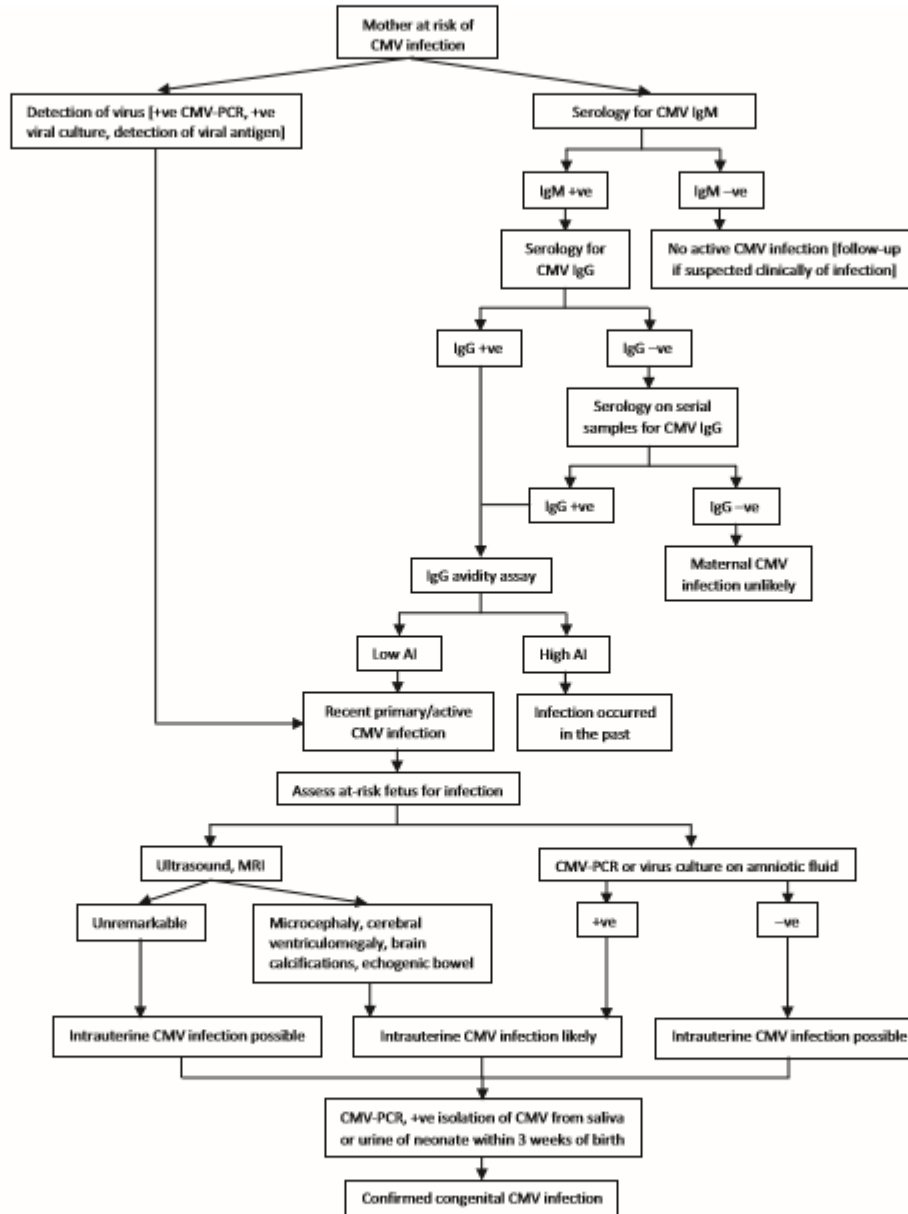
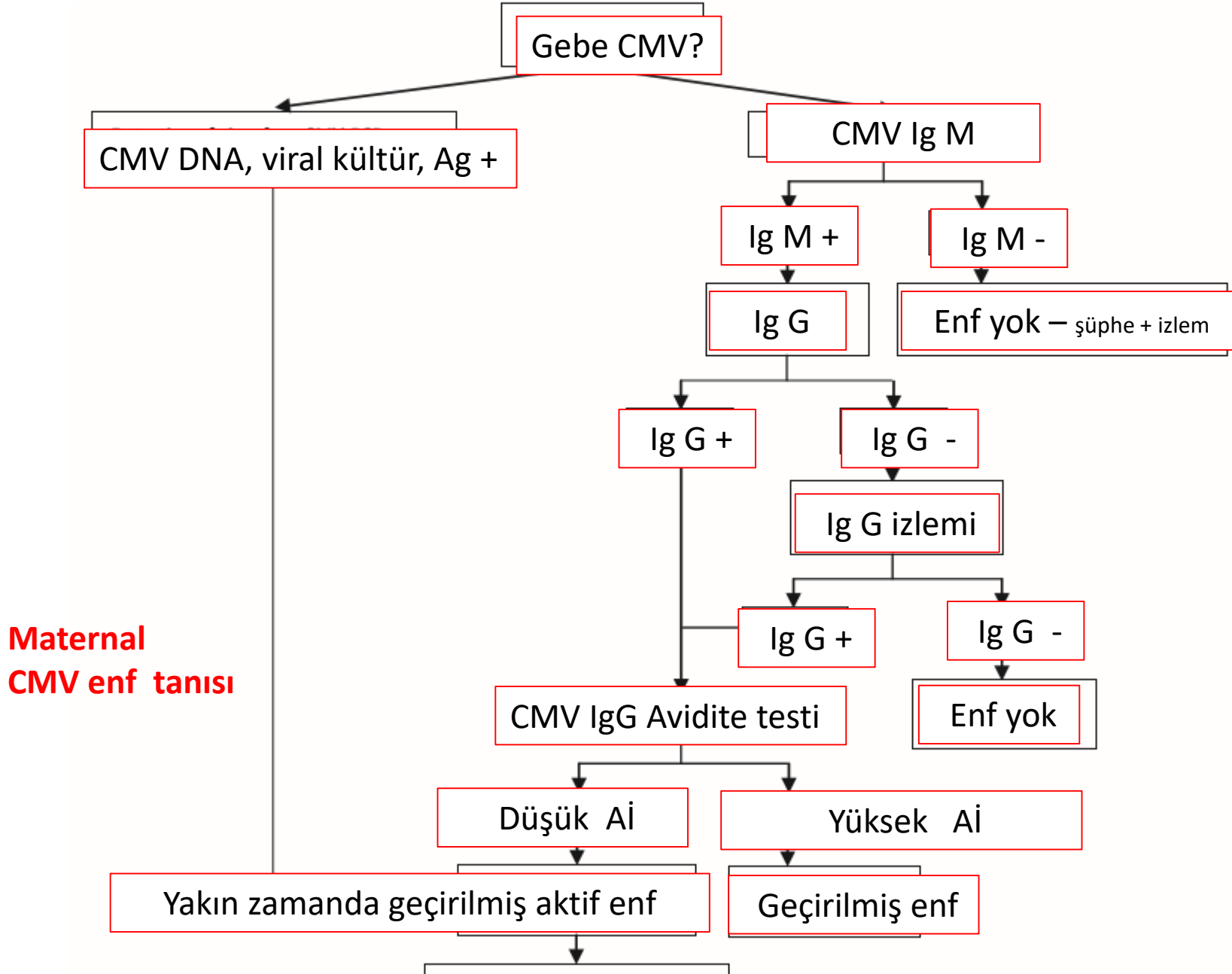


Figure 1 Schematic of the diagnosis of primary maternal CMV infection, and infection in fetus and newborn infant, including serologic, virologic, ultrasonic and magnetic resonance imaging approaches. AI, avidity index; MRI, magnetic resonance imaging; +ve, positive; -ve, negative.

KCMV TANI

Naing ZW
Aust N Z J
Obstet Gynaecol
2016; 56: 9-18



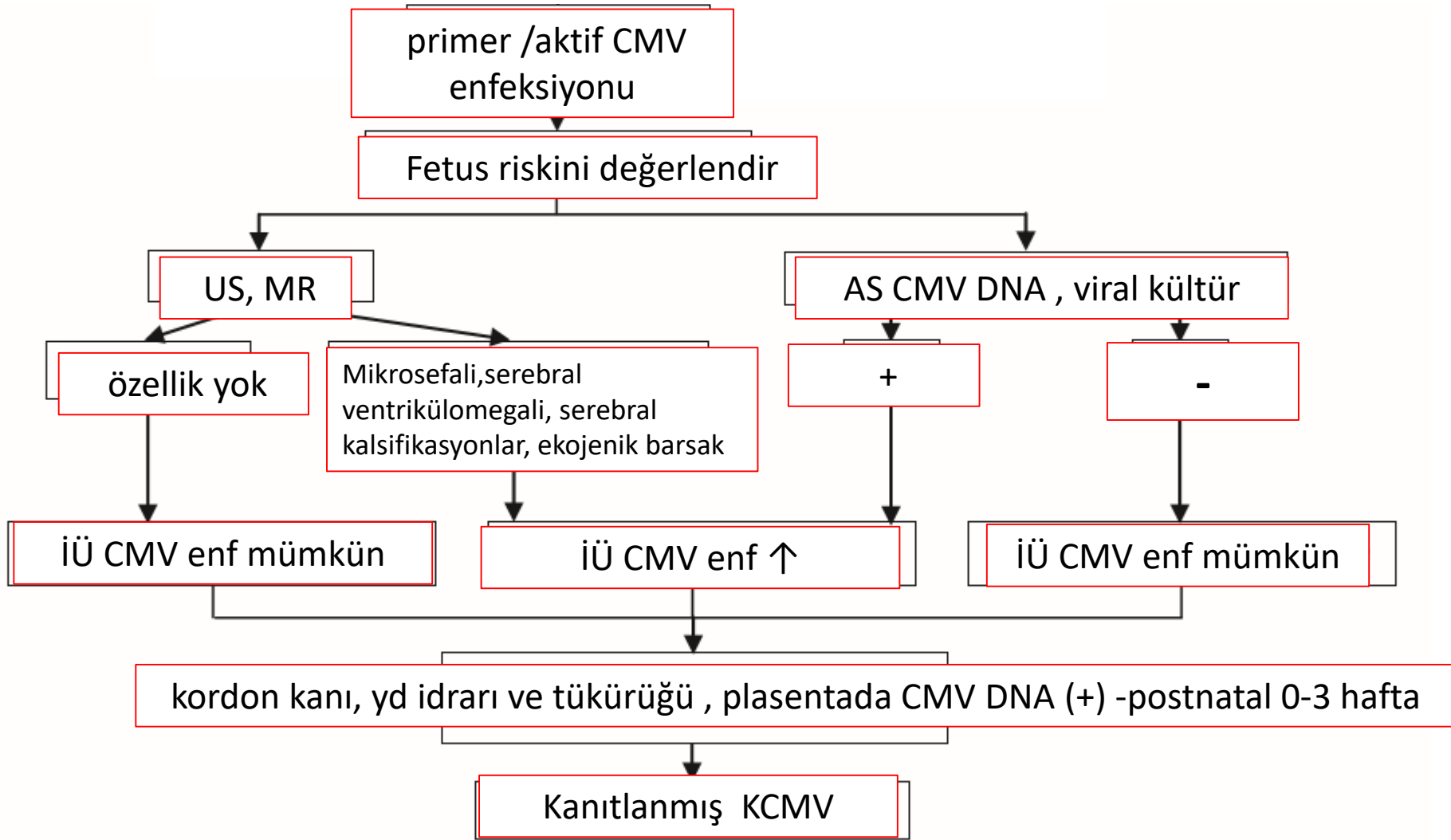


Figure 1 Schematic of the diagnosis of primary maternal CMV infection, and infection in fetus and newborn infant, including serologic, virologic, ultrasonographic and magnetic resonance imaging approaches. AI, avidity index; MRI, magnetic resonance imaging; +ve, positive; -ve, negative.

Test	Pozitiflik	Avantaj	Dezavantaj
PRENATAL			
Maternal CMV seroloji	IgM + IgG serokonversiyon Düşük IgG avidite	Primer enf tanısı- %40 fetal enf riski	Fetal enf'nu göstermez
AS kalitatif NAT (> 20 hf)	DNA +	KCMV	Fetal etkilenmeyi göstermez- hasar
AS kantitatif NAT (gzPCR) (> 20 hf)	Viral yük (10 ⁴ k/ml**)	Semptomatik fetal enf ve sekel riski ↑	Tanı koydurucu eşik değer net değil
US	Fetal anomaliler	İnvaziv değil . CMV enf + ise sempt fetal enf gösterir	CMV için özgül değil KCMV taraması için duyarlı bir test değil
DOĞUMDA			
Maternal CMV seroloji	IgM + IgG serokonversiyon Düşük IgG avidite	Gebelikte enf	1. trimestrda enf doğumda saptanmaz Semptomatik fetal enf'u göstermez
Kalitatif NAT ^{&}	DNA+	Gebelikte CMV enf, geç dönem sekel riski	Semp fetal enf göstermez
kantitatif NAT ^{&} (gzPCR)	Viral yük (10 ⁴ k/ml**)	Semp fetal enf (semp KCMV)	Tanı koydurucu eşik değer net değil

[&]örnekler: kordon kanı, yd idrarı ve tükürüğü postnatal 0-3 hafta

Fetal anomaliler : serebral ventrikülomegali, ekojenik barsak, İÜ gelişme geriliği

Tedavi

- ✓ Gansiklovir
- ✓ Valgansiklovir

GCV IV : 6 hf 6 mg/kg/doz x2/gün - işitme sonuçlarını +++

YE: nötropeni

6 hf kalıcı IV yol

Oral VGCV : 6 hf 16 mg/kg/doz x 2/gün - benzer etki

Kimberlin DW 2003 ve 2008

Tedavi

Semptomatik KCMV YD

6 hf oVGCV 6, 12, 24 ay işitme testi

6 ay oVGCV

6 aylık ted** – YE aynı ve işitme için etkili

YE: nötropeni yaklaşık %20

Kimberlin DW NEJM 2015 5;372(10):933-43

GCV/VGCV : bazı çalışmalarda deney hayvanlarında karsinojenik,
gonadotoksik

Tedavi ve İzlem

Asemptomatik KCMV

antiviral almamalı

İşitme testi izlemi

6 ayda bir / 3 yıl

5 yaşına kadar yılda bir

James SH Curr Opin Pediatr 2016;28(1):81-5

Korunma

- ✓ Erken tanı

YD rutin taraması- gz PCR (idrar, tükürük)

Ross SA (CHIMES Study) Infect Dis 2014 ;210(9):1415-8

Cannon MJ Rev Med Virol. 2014 ; 24(5): 291–307

- ✓ Anneyi enfeksiyondan koruma

- ✓ Anneden bebeğe geçişi önleme

- ✓ Erken tedavi yaklaşımları



Published in final edited form as:

Rev Med Virol. 2014 September ; 24(5): 291–307. doi:10.1002/rmv.1790.

Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit?†

Michael J. Cannon^{1,*}, Paul D. Griffiths², Van Aston³, and William D. Rawlinson^{4,5}

¹National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

²Centre for Virology, UCL Medical School, London, UK

³Emory University, Atlanta, GA, USA

⁴BABS, SOMS and ACPS University of NSW, Sydney, NSW, Australia

⁵Virology Division, SEALS Microbiology, SESLHD, Sydney, NSW, Australia

SUMMARY

Congenital CMV infection is a leading cause of childhood disability. Many children born with

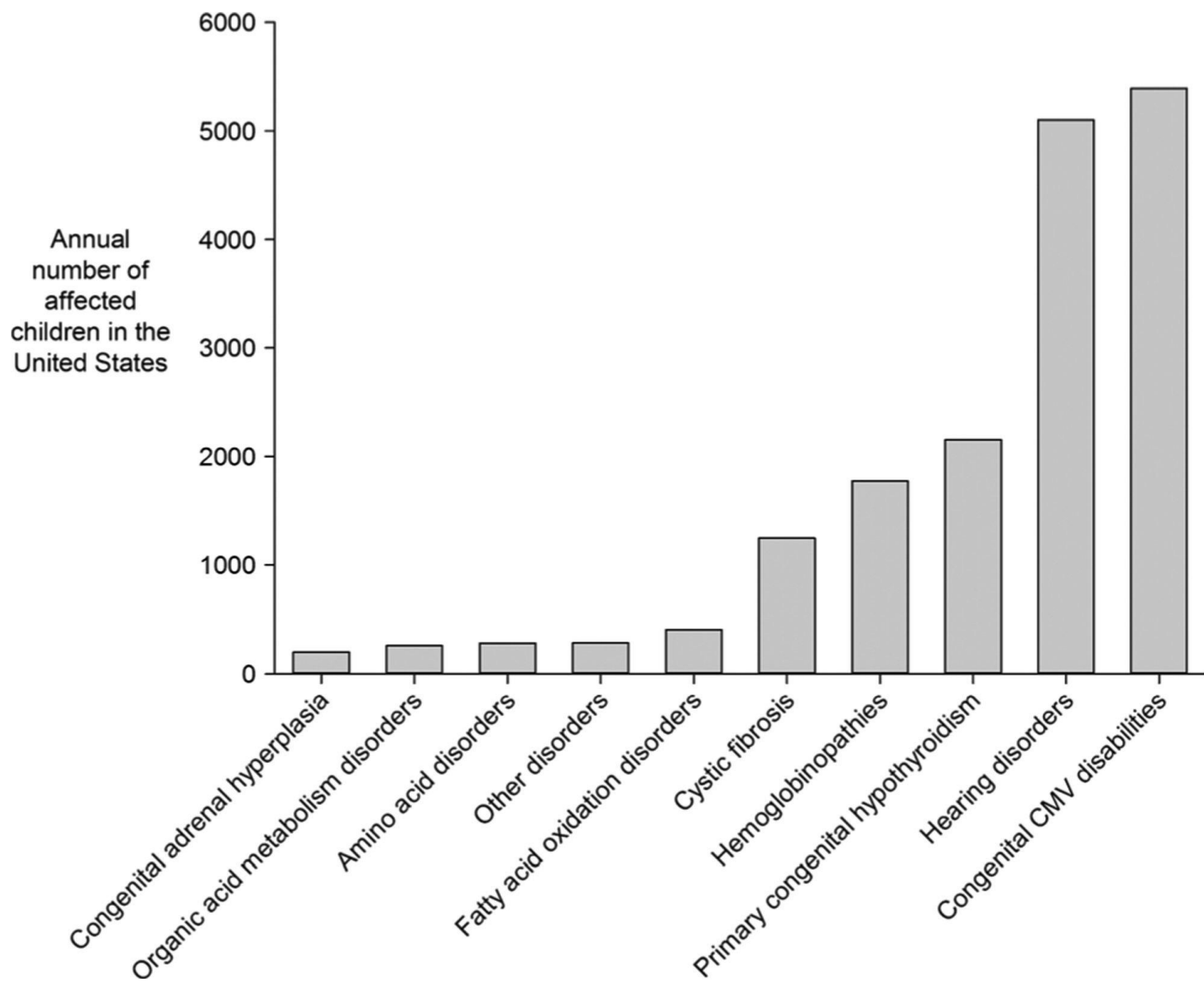


Table 1

Estimates of children with congenital CMV-related disability: examples from Australia, England and Wales, and the United States

Annual number of:	Australia (population ~22 million)	England and Wales (Population ~50 million)	United States (Population ~307 million)
Live births	296,600 ^c	709,000 ^d	4,248,000 ^e
Congenital CMV infections (0.6%) ^a	1,780	4,254	25,488
Symptomatic at birth (12.8%) ^a	228	544	3,262
Symptomatic at birth who have or develop disability (50%) ^b	114	272	1,631
Asymptomatic at birth (87.2%) ^a	1,552	3,710	22,226
Asymptomatic at birth who have or develop disability (13.5%) ^b	210	501	3,001
Total with congenital CMV-related disabilities	324	773	4,632

^aFrom Table 2

Korunma

✓ Erken tanı

YD rutin taraması- gz PCR (idrar, tükürük)

Ross SA (CHIMES Study) Infect Dis 2014 ;210(9):1415-8

Cannon MJ Rev Med Virol. 2014 ; 24(5): 291–307

✓ Anneyi enfeksiyondan koruma

✓ Anneden bebeğe geçişi önleme

✓ Erken tedavi yaklaşımları

Gebe- CMV riskinden korunma

Gebelerde ve gebe kalmayı planlayanlarda hijyen önerileri

- ✓ Çocuk bezi deęiřimi
- ✓ Bebekleri yedirme ve yıkama
- ✓ Çocukların burnunu silme
- ✓ Çocukların oyuncaklarına dokunma
sonrasında elleri sıcak su ve sabunla yıkama
- ✓ Küçük çocuklarla gıda, içecek ve yemek aletlerini ortak kullanmamak
- ✓ Çocukların emzięini aęza sokmamak
- ✓ Küçük çocukla ortak diş fırçası kullanmamak
- ✓ Küçük çocukları öperken tükürük temasından kaçınmak (ör. Başın üzerinden öpmek)
- ✓ Çocuęun tükürük ve idrarı ile bulaşmış oyuncaklara, tezgahlara ve diğer yüzeylere dikkat etmek



Gebe- CMV riskinden korunma

Gebelerde ve gebe kalmayı planlayanlarda hijyen önerileri

- ✓ Çocuk bezi deęiřimi
- ✓ Bebekleri yedirme ve yıkama
- ✓ Çocukların burnunu silme
- ✓ Çocukların oyuncaklarına dokunma
sonrasında elleri sıcak su ve sabunla yıkama
- ✓ Küçük çocuklarla gıda, içecek ve yemek aletlerini ortak kullanmamak
- ✓ Çocukların emzięini aęza sokmamak
- ✓ Küçük çocukla ortak diş fırçası kullanmamak
- ✓ Küçük çocukları öperken tükürük temasından kaçınmak (ör. Başın üzerinden öpmek)
- ✓ Çocuęun tükürük ve idrarı ile bulaşmış oyuncaklara, tezgahlara ve diğer yüzeylere dikkat etmek

Korunma

Gebe primer CMV enf - CMVHIG

Daha az sayıda fetal enf

n= 31 kontrollü ve randomize değil

Nigro G NEJM 2005 29;353(13):1350-62

Fetal geçiş % 30 (plasebo grubu %44)

istatistiksel olarak anlamlı değil

n= 124 randomize- kontrollü çalışma

Revello MG NEJM 2014 3;370(14):1316-26

www.clinicaltrials.gov/show/NCT01376778

N=800 Plasebo kontrollü, çift kör Faz 3 çalışması

Korunma

- Doğal immunité Ab'ları koruyucu değil
bu Ab'ların miktarı/kalitesinin artması
koruyucu olabilir mi?

Boppana SB 1995, J Infect Dis 171:1115–1121 Furione M J 2013 Med Virol 85:1960–1967

Lilleri D 2013 PLoS One 8:e59863

- CMV HIG ??
- Makaklarda IL alışmaları

Eberhardt MK 2013 Vaccination against a virus-encoded cytokine significantly restricts viral challenge. J Virol 87:11323–11331

Korunma Aşı

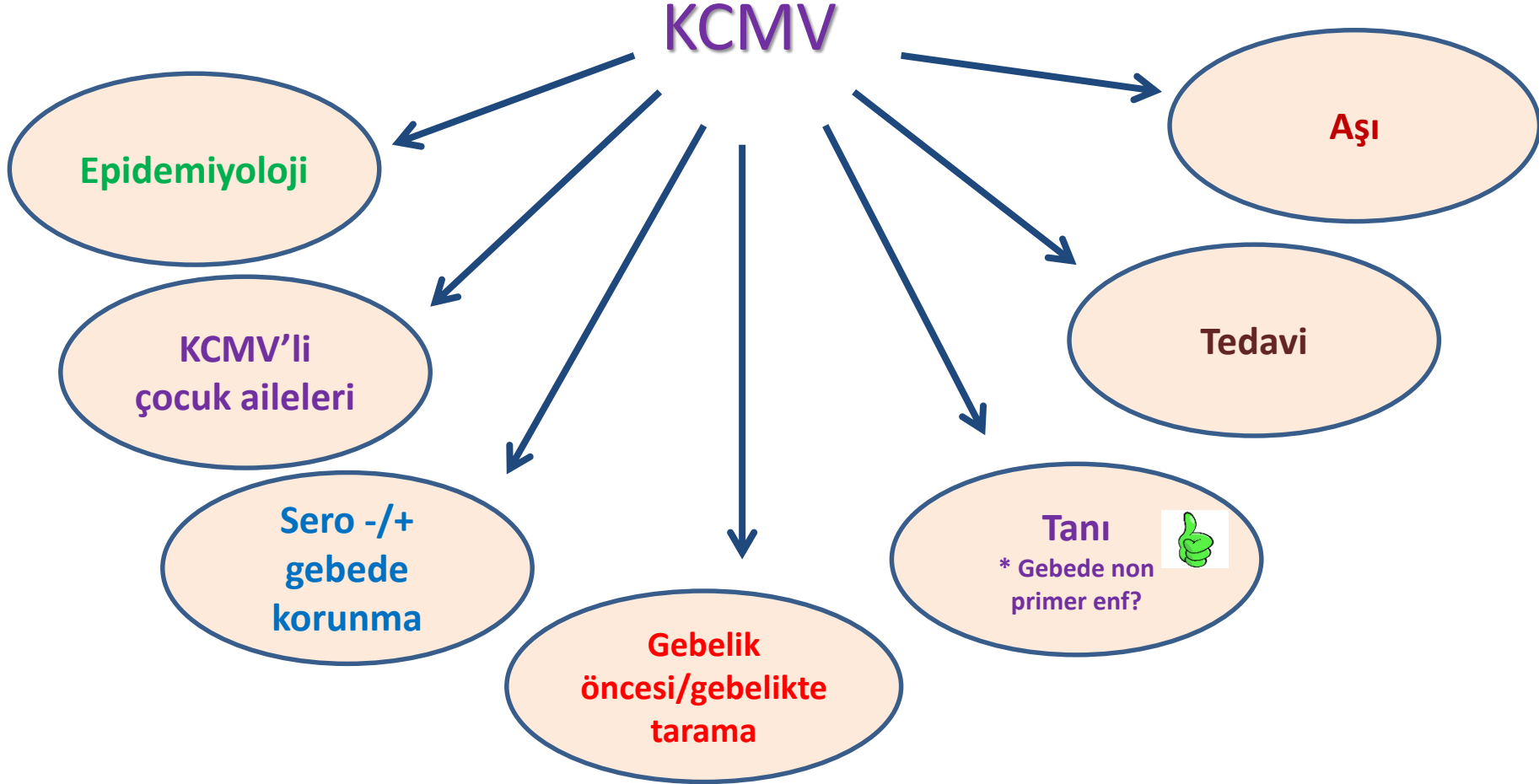
- Canlı atenüe, rekombinant canlı atenüe
- Subunite gB, gB/MF59 adjuvan (%50 koruma)
pp65, gB/pp65 kombinasyon
- DNA aşısı

CMV : suşların genomik çeşitliliği, yüksek rekombinasyon oranı
doğal genetik varyantlar

Etkili CMV aşısı:

Geniş, çapraz etkisi olan nötralizasyona sahip humoral ve hücre sel yanıt

Konjenital CMV sorunlar



Sonuç

✓ Epidemiyoloji

Bazı ülkeler primer, non primer enfeksiyon geçiren annelerin çocuklarında – KCMV oranı +

Diğer ülkelerde bu çalışmalara gereksinim var

✓ Gebelik öncesi/ gebelikte tarama !

✓ Seronegatif/ seropozitif (reenfeksiyon)

annede korunma önemli

- CMV HIG ?
- Nötralizan ve diğer antikolar- korunma???
- Geçici korunma?

Sonuç

✓ Tanı

Annede, fetusde ve KCMV'li YD'da tanıda sorun yok

Annede non primer enf tanısı ⊖ !

✓ Tedavi

Semptomatik KCMV YD : 6 aylık oGCV

Aseptomatik KCMV YD: 5 yaşa kadar işitme testi ile izlem

✓ Henüz etkili bir aşı yok

TEŞEKKÜRLER.....

