

BÖLÜM 38

YENİDOĞANDA İNTRAKRANİAL ENFEKSİYONLAR

Irmak ERDOĞAN¹
Nihal OLGAÇ DÜNDAR²

GİRİŞ

İntrauterin gelişim sırasında, doğum esnasında veya doğumu takip eden günlerde ortaya çıkan enfeksiyöz durumlar santral sinir sistemi (SSS) üzerinde çeşitli olumsuz etkilere neden olabilir.¹ Yenidoğan döneminde SSS üzerine etkili önemli mikroorganizmalar TORCH sendromu (toksoplazmoz, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks ve diğerleri) olarak tanımlanmaktadır. Bunlara ek olarak enterovirüsler, parvovirüs b19, varisella, zika virüs gibi etkenler de önemli nörolojik sonuçları olan enfeksiyonlara neden olabilir.

SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu en yaygın ve ciddi konjenital enfeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 35.000 ila 45.000 CMV enfeksiyonlu bebek doğmaktadır.^{2,3} Ülkemizdeki konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı %0,15 olarak bildirilmiştir.⁴

En sık transplasental geçiş görülmekle birlikte enfekte doğum kanalından geçiş sırasında, anne sütü yoluyla ve nadiren de kan transfüzyonu ile bulaşabilir.^{3,5,6} Organizma, genellikle primer maternal enfeksiyon sıra-

sında fetüse bulaşır.⁷ Santral sinir sistemi tutulumunun da eşlik ettiği semptomatik CMV enfeksiyonu özellikle birinci ve ikinci trimesterde görülmektedir.^{8,9} İlk trimesterde görülen enfeksiyonlarda kranial ultrason anormallikleri daha fazla saptanmaktadır. Germinal matriks nekrozu sonrasında gelişen kalsifikasyonlar bu yüzden periventriküler yerleşim göstermektedir. Mikrocefali siktir ve virüsün ensefaloklastik etkileri ile gelişmekte olan beyindeki hücre proliferasyonunun bozulmasıyla ilişkilidir.¹⁰ Konjenital CMV enfeksiyonunda nöronal migrasyon anormalliklerinden serebellar ve serebral kortekste polimikrogi-ri en sık olup lisensefali, pakigiri, şizensefali ve nöronal heterotopiler de bildirilmiştir.¹¹⁻¹³ Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilen serebellar hipoplazi, semptomatik vakaların yaklaşık %50'sinde görülür. İntrauterin dönemde saptanan serebellar hipoplazi konjenital CMV'yi mutlaka akla getirmelidir. Porencefali, hidranensefali, hidrosefali, fokal subkortikal kistler, bozulmuş miyelinizasyon ve daha yaygın serebral kalsifikasyonlar da konjenital CMV enfeksiyonunda tanımlanmıştır (Resim 1).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Kliniği, irmkerdgn@gmail.com

² Prof. Dr., İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Kliniği, nodundar@gmail.com

gın olup yenidoğan ölümlerinin önemli bir nedenidir. Yenidoğan tetanozuna, genellikle steril koşullarda kesilmemiş veya kesildikten sonra uygun hijyen koşullarında bakımı yapılmamış göbek kordonu yoluyla giren anaerob Clostridium tetani'nin ekzotoksini neden olur. Toksin motor sinirler boyunca santral sinir sistemine ilerleyerek nöromusküler kavşakta presinaptik terminallerden glisin ve GABA'nın salınımını baskılar ve bir kez sabitlendiğinde antitoksin tarafından nötralize edilemez. Beyin sapı ve spinal korddaki alt motor nöronlar üzerine etkili inhibitör ve eksitör dengenin bozulması klinik bulguların esas nedenidir.

Etkenin kuluçka süresi 5-10 gündür, bu nedenle çoğu neonatal tetanoz olguları yaşamın ilk haftasının ikinci yarısında veya ikinci haftanın başlarında görülür. Başlangıç ne kadar erken olursa, klinik bulgular o kadar ağır ve ölüm riski de o kadar fazladır. Azalmış emme veya emmeyi reddetme, beslenme bozukluğu, aşırı ağlama, iritabilite ve rijid abdomen ilk görülen klinik bulgulardır. Ateş sık görülür ve kötü bir prognoz için bir risk faktörüdür. Bu belirtileri 24 ila 48 saat içinde, trismus, risus sardonicus, ileri vakalarda opistotonus gibi artan kas aktivitesi ile ilgili bulgular izler. Neonatal tetanoz tanısı öncelikle klinik bulgulara dayanır. Evde doğum, yetersiz göbek bakımı, aşılanmamış anne ve karakteristik nörolojik bulgular tetanoz tanısı şüphesini arttırmalıdır. Gebelikte aşılanma hastalık oluşumunu önlemede oldukça etkilidir.^{71,72}

Yeni bir çalışmada, uygun antibiyotik, kas gevşeticiler ve invaziv monitörizasyon ile yakın takip edilen hastalarda mortalitede %66'lık bir azalma sağlanmıştır. Midazolam infüzyonu ve nöromusküler blokaj kombinasyonu ile spazm kontrolünün önemi vurgulanmıştır. İnvaziv kan basıncı monitörizasyonu ile otonom sinir sistemi işlev bozukluğu erken tespit edilerek hızlı müdahale sağlanmıştır.⁷³

Umbilikal enfeksiyon genellikle lokal cerrahi debridman gerektirmez, tedavide i.v. penisilin G veya metronidazol 7-10 gün ve i.m. tetanoz immunglobulini 500 ünite uygulanması önerilir.⁷⁴⁻⁷⁶

KAYNAKLAR

1. Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.
2. Murph JR, Souza IE, Dawson JD, Benson P, Petheram SJ, Pfab D et al. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection: maternal risk factors and molecular analysis of cytomegalovirus strains. Am J Epidemiol. 1998;147:940-947.
3. Yow MD, Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus disease 20 years is long enough. N Engl J Med. 1992;326:702-703.
4. Ulubaş Işık D, Özcan B, Demirel N, Ünal S, Çelik İH, Baş AY. Case series of congenital cytomegalovirus infection in neonatal period. Gazi Med Journal 2018;9:31-3
5. Paryani SG, Yeager AS, Hosford-Dunn H, Johnson SJ, Malachowski N, Ariagno RL et al. Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term 32. infants. J Pediatr. 1985;107:451-456.
6. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes MT et al. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low- 34. birth-weight infants: a prospective cohort study. JAMA Pediatr. 2014;168:1054-1062.
7. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. Pediatrics. 1999;104: 41. 55-60.
8. Enders G, Daiminger A, Bader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary 45. cytomegalovirus infection in relation to gestational age. J Clin Virol. 2011;52:244-246.
9. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordots F. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred. Pediatrics. 2008;122:e1123-e1127.
10. Shinmura Y, Kosugi I, Aiba-Masago S, Baba S, Yong LR, Tsutsui Y. Disordered migration and loss of virus-infected neuronal cells in developing mouse brains infected with murine cytomegalovirus. Acta Neuropathol. 1997;93:551-557.
11. Perlman JM, Argyle C. Lethal cytomegalovirus infection in preterm infants: clinical, radiological, and neuropathological findings. Ann Neurol. 1992;31:64-68.

12. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15:703-715.
13. Sugita K, Ando M, Makino M, Takanashi J, Fujimoto N, Niimi H. Magnetic resonance imaging of the brain in congenital rubella virus and cytomegalovirus infections. *Neuroradiology.* 1991;33:239-242.
14. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, Hernanz A, Quero J, Garcia-Alix. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2013;163:828.e821-834.e821.
15. Prince HE, Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21:1377-1384.
16. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol.* 2008;41:57-62.
17. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr.* 2005;146:817-823.
18. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, et al. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 2002;110:762-767.
19. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2001;138:325-331.
20. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143:16-25.
21. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, et al. Neuro-radiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 1997;99:409-414.
22. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372:933-43
23. Aladağ Çiftdemir N, Acunaş B. Yenidoğan döneminde konjenital ve perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonu: Olgu serisi. *J Pediatr Inf* 2020;14(1):21-26
24. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004;363: 1965-1976.
25. Desmots G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med.* 1974;290:1110-1116.
26. Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet.* 1999;353:1829-1833.
27. Peyron F, Lollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al.. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens.* 2019; 8(1):24.
28. McAuley JB, Boyer KM, Remington JS, McLeod RL. Toxoplasmosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL (eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014:2987.
29. Kaushik A, Verma S, Kumar P. Congenital rubella syndrome: A brief review of public health perspectives. *Indian J Public Health.* 2018 Jan-Mar;62(1):52-54.
30. Hastreiter AR, Joorabchi B, Pujatti G, et al. Cardiovascular lesions associated with congenital rubella. *J Pediatr.* 1967;71:59-65.
31. Roy FH, Hiatt RL, Korones SB, et al. Ocular manifestations of congenital rubella syndrome. Recovery of virus from affected infants. *Arch Ophthalmol.* 1966;75:601-607.
32. Friedmann I. Cochlear pathology in viral disease. *Adv Otorhinolaryngol.* 1973;20:155-177.
33. Kropp RY, Wong T, Cormier L, et al. Neonatal herpes simplex virus infections in Canada: results of a 3-year national prospective study. *Pediatrics.* 2006;117:1955-1962.
34. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol.* 2015;42:47-59, viii.
35. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics.* 2001;108:223-229.
36. James SH, Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Sep;29(3):391-400.
37. Ikeda MK, Jenson HB. Evaluation and treatment of congenital syphilis. *J Pediatr.* 1990;117:843-852.
38. Michelow IC, Wendel GD Jr, Norgard MV, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med.* 2002;346: 1792-1798.
39. MacDonald MG, Seshia MMK. *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
40. Tunnessen WW Jr. Picture of the month. Congenital syphilis. *Am J Dis Child.* 1992;146:115-116.
41. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1715-1725.
42. Schmitt B, Seeger J, Kreuz W, et al. Central nervous system involvement of children with HIV infection. *Dev Med Child Neurol.* 1991;33:535-540.
43. Abrams EJ, Matheson PB, Thomas PA, et al. Neonatal predictors of infection status and early death among 332 infants at risk of HIV-1 infection monitored prospectively from birth. *New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. Pediatrics.* 1995;96:451-458.

44. Berk DR, FalkovitzHalpern MS, Hill DW, et al. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. *JAMA*. 2005;293:2221-2231.
45. Mitchell CD. HIV-1 encephalopathy among perinatally infected children: neuropathogenesis and response to highly active antiretroviral therapy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2006;12:216-222.
46. Srabstein JC, Morris N, Larke RP, DeSa DJ, Castolino BB, Sum E. Is there a congenital varicella syndrome? *J Pediatr*. 1974;84:239-243.
47. Bonthius DJ, Wright R, Tseng B, Barton L, Marco E, Karacay B, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: spectrum of disease. *Ann Neurol*. 2007;62:347-355.
48. Anderson JL, Levy PT, Leonard KB, Smyser CD, Tychsen L, Cole FS. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus: when to consider the diagnosis. *J Child Neurol*. 2014;29:837-842.
49. Albritton WL, Wiggins GL, Feeley JC. Neonatal listeriosis: distribution of serotypes in relation to age at onset of disease. *J Pediatr*. 1976;88:481-483.
50. Mulder CJ, Zanen HC. Neonatal group B streptococcal meningitis. *Arch Dis Child*. 1984;59:439-443.
51. Gellin BG, Broome CV, Bibb WF, et al. The epidemiology of listeriosis in the United States-1986. *Listeriosis Study Group*. *Am J Epidemiol*. 1991;133:392-401.
52. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, et al. *Escherichia coli* K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med*. 1974;290:1216-1220.
53. Friede RL. Cerebral infarcts complicating neonatal leptomeningitis. Acute and residual lesions. *Acta Neuropathol*. 1973;23:245-253. 146.
54. Gilles FH, Jammes JL, Berenberg W. Neonatal meningitis. The ventricle as a bacterial reservoir. *Arch Neurol*. 1977;34:560-562.
55. de Vries LS, Verboon-Macielek MA, Cowan FM, et al. The role of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of infections of the central nervous system. *Early Hum Dev*. 2006;82:819-825.
56. Edwards MS, Nizet V, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, et al., eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016:411-456.
57. Berman PH, Banker BQ. Neonatal meningitis. A clinical and pathological study of 29 cases. *Pediatrics*. 1966;38:6-24.
58. Friede RL. *Developmental Neuropathology*. 2nd ed. NY: Springer-Verlag; 1989.
59. Ragazzini F, La Cauza C, Ferrucci M. Infection by *Serratia marcescens* in premature children. *Ann Paediatr*. 1965;205:289-300.
60. Saez-Llorens X, McCracken GHJ. Perinatal bacterial diseases. Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Vol. 1. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:892-926.
61. Hatipoğlu N, Yalçın I. Menenjit. Salman N, Somer A, Yalçın I, editörler. *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları*, 2.Baskı, İstanbul: Akademi, 2015:150-74.
62. Agrawal D, Mahapatra AK. Vertically acquired neonatal *Citrobacter* brain abscess—case report and review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2005;12:188-190.
63. Goodkin HP, Harper MB, Pomeroy SL. Intracerebral abscess in children: historical trends at Children's Hospital Boston. *Pediatrics*. 2004;113:1765-1770.
64. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117:84-92.
65. Masand R, Ali A, Purohit A. Neonatal brain abscess: An atypical presentation. *J Pediatr Neurosci*. 2015 Jul-Sep;10(3):282-4.
66. Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:99-104.
67. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:499-504.
68. Pammi M, Holland L, Butler G, Gacser A, Bliss JM. *Candida parapsilosis* is a significant neonatal pathogen: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e206-e216.
69. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, Leonessa M, Farina D, Latino MA, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics*. 2006;117:e22-e32.
70. Bender CM. Candidiasis. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, et al., eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016:1058-1078.
71. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women to prevent neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD002959. 462.
72. Glezen WP. Prevention of neonatal tetanus. *Am J Public Health*. 1998;88:871-872.
73. Trieu HT, Lubis IN, Qui PT, Yen LM, Wills B, Thwaites CL, Sabanathan S. Neonatal Tetanus in Vietnam: Comprehensive Intensive Care Support Improves Mortality. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Jun;5(2):227-30.
74. Adams JM, Kenny JD, Rudolph AJ. Modern management of tetanus neonatorum. *Pediatrics*. 1979;64:472-477.
75. Rhinesmith E, Fu L. Tetanus Disease, Treatment, Management. *Pediatr Rev*. 2018 Aug;39(8):430-432.
76. Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):362-70.