

KLINIKINIS ATVEJIS: ĮGIMTA CITOMEGALOVIRUSO INFEKCIJA

Jūratė Šaknienė¹, Martynas Garčauskis², Gintarė Srėbaliūtė²

¹Klaipėdos universitetinė ligoninė, ²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Raktažodžiai: įgimta citomegaloviruso infekcija, PGR metodas, neurosensorinis klausos sutrikimas, priešvirusinis gydymas.

Santrauka

Naujagimiui įtarta įgimta citomegaloviruso infekcija dėl mažo gestacinio svorio, geltos, padidėjusios kepenų fermentų koncentracijos, trombocitopenijos ir klausos sutrikimo kairėje. Diagnozė patvirtinta PGR metodu. Pradėtas antivirusinis gydymas i/v ir p/o. Gaunamas teigiamas atsakas į priešvirusinį gydymą - viremija dinamiškai mažėja.

Įvadas

Žmogaus citomegalovirusas (CMV) priklauso *Herpesviridae* šeimai. Šiuo virusu užsikrečia didelė dalis populiacijos - serologinis paplitimas išsivysčiusiose šalyse tarp pastoti galinčių moterų svyruoja nuo mažiau nei 50 iki 85 %, besivystančiose šalyse - 100 %. [1] Užsikrėtusiems CMV asmenims su sveika imunine sistema ligos eiga dažniausiai besimptomė, po to tampama viruso nešiotoju. Tačiau naujagimiams įgimta CMV infekcija gali pasireikšti sunkia eiga, kurios metu gali išryškėti įvairių organų pažeidimai, vienas dažniausių - neurosensorinis klausos sutrikimas [2,3].

Apskaičiuota, jog įgimtos CMV infekcijos paplitimas pasaulyje siekia 0,6 – 0,7 % - tai pati dažniausia įgimta virusinė infekcija. Tačiau tik maždaug 10% infekuotų naujagimių pasireiškia ligos požymiai ir simptomai iš karto po gimimo. Tokiems pacientams nustatoma didesnė komplikacijų išsivystymo rizika [4].

CMV infekcija vaisiui perduodama per placentą ir gali pasireikšti simptomine arba asimptomine eiga. Tikimybė, jog vaisiui bus perduota infekcija ir išsivystys simptomine eiga yra daug didesnė, jei motina sirgo pirmine CMV infekcija nėštumo metu. Nustatyta, jog 1 – 4 % CMV seronegatyvių motinų nėštumo metu bus infekuotos CMV, 30 – 40 % iš jų perduos virusą vaisiui. Pirminės infekcijos metu rizika perduoti virusą priklauso nuo nėštumo trukmės - pirmajame trimestre apie 20 %, trečiajame apie 75 %. 10 – 30 % moterų, sirgusių pirmine CMV infekcija prieš pastojimą,

nėštumo metu reinfekuosis, 1 – 3 % perduos virusą vaisiui. Sunkesnė ligos eiga būdinga infekcijoms, kurios buvo perduotos pirmajame trimestre [4–6].

Asimptominės (apie 90 %) eigos atveju jokių ligos požymių nestebima, tačiau simptominės (apie 10 %) eigos metu pirmieji klinikiniai požymiai, tokie kaip intrakranijiniai/paraventriculiniai kalcifikatai, ventrikulomegalija, galvos smegenų morfologiniai pakitimai, mikrocefalija, hiperechogeniškas žarnų vaizdas, hepatosplenomegalija, vaisiaus augimo sutrikimas gali būti pastebėti dar prenataliniu laikotarpiu tiriant vaisių ultragarsu. Simptominės ligos eigos atveju 25 – 35 % naujagimių gimsta neišnešioti. Naujagimiui gimus gali būti stebimos petechijos, gelta, hepatosplenomegalija, mažas gestacinis svoris, mikrocefalija, chorioretinitas, letargija ar hipotonija, vangus čiulpimo refleksas, rečiau traukuliai, pneumonija. Apskaičiuota, jog 34 % naujagimių nustatomas vienos ar abiejų pusių neurosensorinis klausos sutrikimas. Įgimta CMV infekcija yra dažniausia negenetinė šio sutrikimo priežastis, todėl pacientams su šia patologija nuolat reikia tikrinti klausą, nes klausos sutrikimas gali atsirasti ligos eigoje. Laboratoriniuose kraujo tyrimuose stebimas padidėjęs transaminazių, tiesioginio ir netiesioginio bilirubino kiekis, trombocitopenija, rečiau - hemolizinė anemija, neutropenija [6,7].

Įgimta CMV infekcija turėtų būti įtarta tiems, kuriems pasireiškė tipinė klinika, radiologiniuose tyrimuose matomi būdingi galvos smegenų pakitimai, nustatomas neurosensorinis klausos sutrikimas ar motinai nėštumo metu nustatyta CMV infekcija. Pasaulyje auksiniu standartu įgimtai CMV infekcijai diagnozuoti laikomas CMV polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimas. Tyrimo jautrumas siekia 93 – 100 %. Šiam tyrimui patariama imti šlapimo arba seilių mėginį, nes šiuose skysčiuose didžioji dalis naujagimių turi didelį kiekį CMV DNR. Kraujo mėginys taip pat gali būti naudojamas diagnozei patvirtinti, nors ne visi infekuoti naujagimiai yra viremiški. Mėginys turėtų būti paimtas per pirmąsias 2 - 3 savaites, nes vėliau paimtų mėginių rezultatai neleidžia atskirti įgimtos infekcijos nuo įgytos. Diagnozė patvirtinti taip pat galima kultivuojuojant virusą, atlikus *rapid culture* arba pp65 antigeno tyrimą, tačiau PGR tyrimas yra

tikslesnis. Serologiniai tyrimai diagnostikai nerekomenduojami dėl mažo jautrumo ir specifiskumo. Prenataliniu laikotarpiu diagnozę patvirtinti galima atlikus amniocentezę ir ištyrus amniono skystį PGR ar virusologiniu metodu. Šį tyrimą galima atlikti nuo 21-osios nėštumo savaitės, tačiau tyrimo rezultatas bus informatyvus ne anksčiau nei 6 savaitės po motinos infekavimosi. Radus CMV DNR nustatoma įgimtos CMV infekcijos diagnozė ir vaisių patariama tirti ultragarsu kas 2 – 4 savaites. Dėl CMV infekcijos turi būti tiriamos nėščiosios, kurioms nėštumo metu pasireiškė į gripą ar infekcinę mononukleozę panašūs simptomai arba pastebėta įgimtai CMV infekcijai būdingų anomalijų vaisiaus ultragarsinio tyrimo metu. Tokioms nėščiosioms atliekamas serologinis tyrimas, ieškoma IgM ir IgG antikūnių [4,6-8].

Gydymą rekomenduojama taikyti visiems naujagimiams, kuriems pasireiškia simptominė ligos eiga ir laboratoriniais tyrimais patvirtinta CMV infekcija bei naujagimiams su sunkiu kombinuotu imunodeficitu. Taikyti priešvirusinį gydymą naujagimiams, kuriems liga pasireiškė tik kurtumu, kol kas nerekomenduojama dėl didelio toksinio vaistų poveikio. Besimptominių ligos formų gydyti taip pat nerekomenduojama [9].

Pirmo pasirinkimo antivirusiniai medikamentai įgimtai CMV infekcijai gydyti yra intraveninis gancikloviras arba peroralinis valgancikloviras. Gydymą rekomenduojama pradėti per pirmąsias 30 dienų po gimimo. Jeigu naujagimio būklė sunki ir pasireiškia gyvybei ar regai grėsmingos būklės, gydymą pradėti rekomenduojama intraveniniu gancikloviru 6 mg/kg kas 12 valandų. Gancikloviru gydyti rekomenduojama ne ilgiau kaip 6 savaites. Būklei gerėjant rekomenduojama pereiti prie peroralinio valgancikloviro po 16 mg/kg kas 12 valandų. Daugeliu atvejų bendra gydymo trukmė neviršija 6 mėnesių [7,9,10].

Gydymo metu būtina nuolat sekti naujagimių dėl antivirusinių medikamentų sukeliamų pašalinių poveikių. Dažniausiai pasireiškia neutropenija, trombocitopenija, hepatotoksiškumas, nefrotoksiškumas [8, 9].

Pirmąsias 6 gydymo savaites tyrimus rekomenduojama kartoti kas savaitę. Vėliau bendrą kraujo tyrimą kartoti kas 2 – 4 savaites, kepenų fermentų aktyvumą ir bilirubino koncentraciją – 1 kartą per mėnesį, šlapalo ir kreatinino koncentraciją – kas 3 mėnesius. Klinikinius simptomus (klausos, regos, psichomotorinio vystymosi) vertinti reguliariai kas 3 – 6 mėnesius. Taip pat gydymo eigoje stebima viremija PGR metodu: pirmas 6 gydymo savaites kas savaitę, vėliau, priklausomai nuo ligonio būklės, kartą per 1 – 3 mėnesius. Šis tyrimas svarbus gydymo efektyvumui įvertinti, nes pasitaiko gydymui atsparių štamų. Tokiais atvejais taikomas alternatyvus priešvirusinis gydymas foskarnetu arba cidofoviru [7,8,10].

Bendras mirštamumas per pirmuosius gyvenimo metus siekia 4 – 8 %. Apie 70 – 80 % simptominės eigos atvejų pacientams išsivysto vėlyvosios komplikacijos - klausos ar regos sutrikimai, dantų ligos ir jų anomalijos, protinis atsilikimas, sutrikęs psichomotorinis vystymasis. Asimptominės eigos metu komplikacijos retesnės. Neurosensorinis klausos sutrikimas yra dažniausia komplikacija, išsivystanti 50 – 60 % simptominės ir 10 – 15 % asimptominės eigos atvejų. Nustatyta, jog didelis CMV DNR kiekis kraujyje yra tiesiogiai susijęs su didesne klausos netekimo rizika. Smegenų vystymosi sutrikimai ir protinis atsilikimas dažnesni pacientams, kuriems radiologiškai buvo nustatyti smegenų morfologiniai pakitimai, pasireiškė mikrocefalija ar chorioretinitas. Anksti pradėtas antivirusinis gydymas mažina komplikacijų dažnį [6,7,9].

Klinikinis atvejis

Antras vaikas šeimoje gimė LSMU Kauno klinikose iš antro nėštumo ir gimdymo planinės cezario pjūvio operacijos metu. Gimė išnešiota mergaitė, 37 gestacijos savaitių, svoris 2100 g, ūgis 46 cm, galvos apimtis 31 cm, pagal Apgar skalę įvertinta 8 – 9 balais. Motina 30 metų, sveika. Cezario pjūvio operacija atlikta dėl esamo rando gimdoje po prieš metus buvusios cezario pjūvio operacijos.

Pirminės apžiūros metu jokių patologinių pakitimų nenustatyta. Dėl mažo gestacinio svorio įtarta hipoglikemija. Tiriant klausą otoakustinės emisijos (OAE) metodu nustatytas klausos sutrikimas kairėje. Trečiąją gyvenimo parą išryškėjo gelta. Kraujo tyrimuose nustatyta padidėjusi bendro (180,8 $\mu\text{mol/l}$) ir tiesioginio (109 $\mu\text{mol/l}$) bilirubino koncentracija, padidėjusi kepenų fermentų (AST, ALT, GGT) koncentracija, trombocitopenija ($34 \times 10^9/l$). Įtartus įgimtą CMV infekciją, atliktas serologinis tyrimas - aptikta CMV IgM. Diagnozė patvirtinta atlikus PGR tyrimą - kraujyje nustatyta 9101 CMV DNR kopija/ml. Paskirtas gydymas intraveniniu gancikloviru 6 mg/kg 2 kartus per dieną 20 dienų. Stacionarinio laikotarpio atliktoje neurosonogramoje stebėti praplėsti skilveliai, subependiminės cistos, padidėjęs paraventriculinės parenchimos echogeniškumas, pilvo organų echoskopijoje - hepatosplenomegalija. Gydymo eigoje stebėtas teigiamas atsakas į priešvirusinį gydymą - CMV DNR kopijų skaičius sumažėjo iki 200 kopijų/ml, normalizavosi trombocitų skaičius - $289 \times 10^9/l$, tačiau išliko padidėjusios bendro bilirubino (130,1 $\mu\text{mol/l}$) ir kepenų fermentų koncentracijos. 3 savaitių amžiuje pacientė išleista ambulatoriniam gydymui į namus, rekomendavus tęsti gydymą peroraliniu valgancikloviru 16 – 18 mg/kg 2 kartus per dieną 4 savaites. Patarta atlikti CMV PGR, kepenų fermentų ir bendro kraujo tyrimus vieną kartą per savaitę.

Pabaigus rekomenduotą antivirusinio gydymo kursą,

CMV DNR kopijų skaičius sumažėjo iki 78 kopijų/ml, biocheminiuose tyrimuose išliko saikingai padidėjusi tiesioginio ir netiesioginio bilirubino, kepenų fermentų koncentracija. Objektiviai stebima nežymi, dinamikoje mažėjanti odos gelta, hepatosplenomegalija (kepenys - 2 cm žemiau dešiniojo šonkaulių lanko, blužnis - 4 cm žemiau kairiojo šonkaulių lanko). Po gydymo CMV DNR kopijų skaičius palaiapsniui pradėjo didėti, todėl pacientė nukreipta konsultacijai į Kauno klinikinės ligoninės Infekcinių ligų kliniką. Ten paskirtas 6 mėnesių antivirusinis gydymo kursas: 3 savaites intraveniniu gancikloviru 6 mg/kg 2 kartus per dieną, po to - valgancikloviru 16 – 18 mg/kg 2 kartus per dieną.

Po 3 savaičių gydymo kurso gancikloviru pacientė grįžo ambulatoriniam gydymui ir sekimui. Tęsiant gydymą valgancikloviru *per os*, pacientė susirgo interkurentine virusine infekcija ir buvo hospitalizuota į Klaipėdos vaikų ligoninę. Diagnozuotas sepsis (procalcitoninas - 6 ng/ml) ir bakterinis meningitas (citozė likvoro - 230 leukocitų/μl). Taikytas antibakterinis gydymas buvo efektyvus, pacientė grįžo namo pasveikusi. Gydymas valgancikloviru 16 – 18 mg/kg 2 kartus per dieną tęsiamas iki šiol.

Šiuo metu pacientė yra 3 mėnesių ir 2 savaičių amžiaus, sveria 4200 g, motinos pieną valgo noriai. CMV DNR kopijų skaičius - 17 kopijų/ml. Apžiūrint - oda rausva, geltos nestebima, psichomotorinis išsivystymas atsilieka: blogai laiko galvą, žemas raumenų tonusas, išlieka ženkliai padidėjusi blužnis. Pacientė stebima ambulatoriškai vaikų infekcinių ligų gydytojo, periodiškai (1 kartą per mėnesį) tiriant CMV DNR kopijų kieki, kepenų fermentų aktyvumą, inkstų funkcijos rodiklius, bendrus kraujo tyrimus ir psichomotorinį vystymąsi. Taip pat stebima vaikų neurologo, vaikų gastroenterologo, iki 1 metų amžiaus kas 3 mėnesius konsultuojama surdologo LSMU KK konsultacinėje poliklinikoje.

Išvada

PGR metodas leidžia patvirtinti įgimtą CMV infekciją ir stebėti atsaką į gydymą. Priešvirusinės terapijos schema yra efektyvi laikantis teisingų dozių ir trukmės.

Literatūra

- Marsico C, Kimberlin DW. Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* 2017;43(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0358-8>
- Boppana SB et al: Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2013; 57(suppl 4):S178-81. <https://doi.org/10.1093/cid/cit629>
- Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection <https://www.cdc.gov/cmV/clinical/features.html> (žiūrėta 2018-11-03)
- Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(2):335-49. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.008>
- Robert F. Pass, Brenna Anderson. Mother-to-child transmission of cytomegalovirus and prevention of congenital infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2014;3(1):S2-S6.
- Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection. Clinical features and diagnosis. In: Edwards MS, Weisman LE, Armsby C, eds. *UpToDate*. Walltham, Mass.: UpToDate, 2018. https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-clinical-features-and-diagnosis?search=congenital%20cmv%20infection&source=search_result&selectedTitle=1~54&usage_type=default&display_rank=1 (žiūrėta 2018-11-02)
- Joseph A, Mahida N, Clark G, Irwing W, Soo S. Congenital cytomegalovirus infection. *Paediatrics and Child Health* 2018;28(6):277-281. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2018.04.005>
- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Seminars in Perinatology* 2018;42(3):149-154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.002>
- Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome. In: Edwards MS, Weisman LE, Armsby C, eds. *UpToDate*. Walltham, Mass.: UpToDate, 2018. https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-management-and-outcome?search=congenital%20cmv&source=search_result&selectedTitle=2~54&usage_type=default&display_rank=2#H133921 (žiūrėta 2018-11-01)
- Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus – who, when, what-with and why to treat? *Journal of Infection* 2017;74(1)89-94. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30197-4](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30197-4)

CLINICAL CASE REPORT: CONGENITAL CITOMEGALOVIRUS INFECTION J.Šaknienė, M.Garčauskis, G.Srėbaliūtė

Key words: congenital citomegalovirus infection, PCR method, sensorineural hearing loss, antiviral treatment.

Summary

We present the clinical case of congenital cytomegalovirus infection. Low birth weight, jaundice, elevated liver enzymes, thrombocytopenia and hearing impairment in newborn led to the suspicion of congenital citomegalovirus infection. Diagnosis was confirmed by PCR method. Intravenous and peroral antiviral treatment was started. Positive treatment effect is observed.

Correspondence to: jurate.sakniene@gmail.com

Gauta 2018-11-26