

Cytomegalia wrodzona — aktualne zalecenia dotyczące diagnostyki i terapii

Congenital cytomegaly — recommendations for diagnosis and therapy

Małgorzata Sobolewska-
-Pilarczyk¹, Paweł Rajewski²,
Piotr Rajewski³

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Wieków Rozwojowego, *Collegium Medicum*
Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział
Lekarski

²Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny,
Oddział Internistyczno-Zakaźny i Niedoborów
Odpornościowych, Bydgoszcz

³Klinika Neurologii, *Collegium Medicum*,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział
Lekarski

STRESZCZENIE

Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii należy do najczęstszych zakażeń wewnątrzmacicznych. Wczesne rozpoznanie zakażenia CMV jest możliwe już w życiu płodowym lub bezpośrednio po narodzinach, co pozwala na rozpoczęcie odpowiedniego leczenia przyczynowego i zmniejszenie ryzyka powikłań. W rozpoznaniu stosuje się USG płodu, USG głowy noworodka, badania serologiczne przeciwciał anty-CMV i molekularne CMV-DNA z płynu owodniowego, moczu lub śliny.

Do objawów klinicznych zakażenia należą opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego, małowagowie, zwapnienia wewnątrzczaszkowe, żółtaczkę, hepatosplenomegalia, osutka krwotoczna lub drobne wybroczyny na skórze, zapalenie siatkówki i naczyńiówki, niedostuch odbiorczy, zaburzenia rozwoju mowy i opóźnienie rozwoju psychoruchowego. W leczeniu stosuje się gancyklowir lub walgancyklowir. Z uwagi na narastający problem zakażeń CMV i zbyt późne rozpoznanie choroby, wskazane jest opracowanie badań przesiewowych i uświadomienie lekarzy ginekologów, neonatologów, pediatrów i lekarzy rodzinnych o istocie problemu.

W pracy przedstawiono epidemiologię, rozpoznanie, przebieg i leczenie cytomegalii wrodzonej.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 6, 309–313

Słowa kluczowe: cytomegalia, CMV, noworodek, opóźnienie rozwoju, niedostuch

ABSTRACT

Congenital cytomegaly is a most common intrauterus virus infection. Early diagnosis of CMV is possible during pregnancy or in very short time after delivery and let us to start treatment and lower a complications' risk. To make a diagnosis is used a fetus ultrasound, CMV antibodies, CMV-DNA from amniotic fluid, urine or spittle. Clinical symptoms of infection caused: intrauterine growth retardation, microcephaly, intracranial calcifications, hepatosplenomegaly, jaundice, exanthema, retinitis, deafness, perturbation of speech

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Paweł Rajewski
Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny
ul. Św. Floryana 12, 85-030 Bydgoszcz
e-mail: rajson@wp.pl

development and psychomotor retardation.

To treatment is used a gancyclovir and valgancyclovir. Still growing problem of CMV infections and to late diagnosis of it is suggestion for preparing screening tests and more education of gynecologists, neonatologists, pediatrics and GP doctors about CMV problems. In this lecture we are presenting an epidemiology, diagnosis, process and treatment of congenital cytomegaly.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 6, 309–313

Key words: cytomegaly, CMV, infant, psychomotor retardation, deafness

Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii (wCMV) należy do najczęstszych zakażeń wewnątrzmacicznych i dotyczy 0,3–2,5% żywo urodzonych noworodków [1]. Ludzki wirus cytomegalii (HCMV, *human cytomegalovirus*) jest szeroko rozpowszechniony w naturalnym środowisku człowieka. Częstość występowania zakażeń CMV na świecie ocenia się na 40–100% populacji i jest najwyższa w krajach o niskim statusie ekonomicznym [2]. Swoiste przeciwciała dla przebytego zakażenia CMV stwierdza się u około 50% osób w Europie i w Australii, a w Afryce i Azji Południowej u 100% [3, 4]. W Polsce częstość zakażeń CMV ocenia się na około 70% populacji, wśród kobiet w wieku prokreacji na około 90% [5].

Patogenność cytomegalowirusa jest uwarunkowana odpowiedzią immunologiczną osoby zakażonej. U większości immunokompetentnych osób zakażenie CMV jest bezobjawowe, u pozostałych pierwotnie zakażonych manifestuje się najczęściej jako łagodny zespol mononukleozopodobny. Człowiek jest jedynym rezerwuarem wirusa, a zakażenia szerzą się na drodze horyzontalnej lub wertykalnej. Źródłem zakażenia mogą być płyny ustrojowe, jak mocz, ślina, mleko matki, krew i przeszczepiane narządy.

Do zakażeń wertykalnych CMV może dochodzić wewnątrzmacicznie, a także w trakcie porodu i po porodzie. Zakażenia o ciężkim przebiegu dotyczą osób z zaburzeniami odporności oraz noworodków i niemowląt zaka-

żonych wewnątrzmacicznie w różnym okresie ciąży, na skutek zakażenia pierwotnego matki lub reaktywacji zakażenia latentnego [6–8]. Ocenia się, że u ciężarnych w przypadku infekcji pierwotnej ryzyko transmisji zakażenia do płodu wynosi 24–75% (średnio 50%), a podczas zakażeń wtórnych około 1% [9, 10]. Wyższe ryzyko zakażenia pierwotnego dotyczy młodych matek, o niskim statusie ekonomicznym, mających kontakty z małymi dziećmi [10–12].

Kliniczne objawy choroby cytomegalowirusowej po urodzeniu obserwuje się jedynie u 10% zakażonych noworodków. Do typowych objawów wCMV należą: opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego, małopłytkowość, zwapnienia wewnątrzczaszkowe, żółtaczka, hepatosplenomegalia, osutka krwotoczna lub drobne wybroczyny oraz zapalenie siatkówki i naczyńówki. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się anemię hemolityczną, małopłytkowość, wzrost stężenia bilirubiny związanej i wzrost aktywności aminotransferaz [8, 13].

Spośród noworodków urodzonych z bezobjawową wCMV u 5–15% wystąpią powikłania pod postacią niedosłuchu odbiorczego, zaburzeń rozwoju mowy i opóźnienia rozwoju psychoruchowego [10, 11, 14, 15].

Najpoważniejszym powikłaniem wCMV jest niedosłuch neurosensoryczny (SNHL, *sensorineural hearing loss*). Przesiewowe badania słuchu pozwalają zdiagnozować niedosłuch odbiorczy spowodowany wCMV u około 50% noworodków, ponieważ

u pozostałych dzieci badanie audiologiczne jest prawidłowe [16]. Niedosłuch może być jedno- lub obustronny, może ulegać progresji, a także pojawiać się do 5.–7. roku życia.

Brak programu badań przesiewowych w kierunku zakażeń CMV u kobiet ciężarnych, wysoki odsetek zakażeń bezobjawowych u noworodków oraz niecharakterystyczne objawy kliniczne infekcji utrudniają wczesne rozpoznanie wCMV.

Diagnostyka wrodzonych zakażeń wirusem cytomegalii jest możliwa już w okresie życia płodowego u dzieci ze stwierdzonymi nieprawidłowościami w badaniu ultrasonograficznym. Metoda ta jako powszechnie dostępna pozwala rozpoznać małopłowie, poszerzenie układu komorowego, zwapnienia i krwawienia śródmózgowe.

Grupę ryzyka zakażeń CMV stanowią dzieci matek z potwierdzoną serokonwersją przeciwciał anty-CMV IgM/IgG w okresie ciąży, jednak sporadycznie znany jest status serologiczny okresu prekonceptyjnego. Dowiedziono również, że obecność przeciwciał anty-CMV nie koreluje w sposób istotny z obecnością CMV-DNA we krwi matki, a obecność materiału genetycznego

CMV w osoczu kobiety ciężarnej nie jest jednoznaczne z zakażeniem płodu. Dlatego ryzyko transmisji infekcji CMV do płodu należy oceniać w oparciu o badania płynu owodniowego metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*), wykonując amniopunkcję powyżej 20. tygodnia ciąży [17]. Wirusa CMV można zidentyfikować w płynie owodniowym powyżej 6. tygodnia od wystąpienia objawów zakażenia u matki [18, 19]. Analiza badań przeprowadzona przez Guerra i wsp. pozwoliła na ustalenie progu wartości wynoszącego 10^5 kopii CMV w 1 ml płynu owodniowego, powyżej którego obserwuje się zakażenia objawowe noworodków [20].

Ze względu na możliwość nabytego zakażenia CMV już we wczesnym okresie niemowlęcym, konieczne jest ustalenie rozpoznania wrodzonego zakażenia do 21. dnia życia no-

worodka. Zaleca się diagnostykę wCMV metodą amplifikacji DNA wirusa w moczu, w ślinie lub w płynie mózgowo-rdzeniowym z wykorzystaniem metody PCR [21]. Najnowsze badania Boppa i wsp. potwierdzają wysoką czułość i swoistość badań płynnej i wysuszonej śliny metodą PCR, co daje możliwość opracowania w przyszłości badań przesiewowych noworodków, w oparciu o łatwy do pobrania i przechowywania materiał diagnostyczny [22, 23]. Powszechnie wiadomo, że obecność przeciwciał IgM u dziecka po urodzeniu może wskazywać na wrodzoną infekcję. Jednak z powodu niedostatecznej odpowiedzi immunologicznej noworodków jedynie 70% spośród zakażonych wCMV ma przeciwciała klasy IgM [24]. Testy diagnostyczne także cechuje różna czułość i swoistość, co powoduje, że nie zaleca się diagnostyki wCMV w oparciu o badania serologiczne.

Wrodzona infekcja CMV może manifestować się zwapnieniami wewnątrzczaszkowymi, zmianami torbielowatymi lub poszerzeniem komór mózgu. Dlatego badanie ultrasonograficzne (USG) głowy — jako powszechnie dostępne — wykonywane u noworodków powinno stanowić o wczesnej diagnostyce wewnątrzczaszkowych anomalii oraz wczesnej kwalifikacji do badań przesiewowych w kierunku zakażeń wrodzonych. Aktualne wskazania terapeutyczne dotyczą noworodków z objawową chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub ciężką postacią choroby narządowej. Objawową chorobę OUN rozpoznaje się u noworodków z małopłowie, nieprawidłowościami w USG głowy, ze zmianami zapalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym, z zapaleniem naczyńki i siatkówki oka lub SNHL.

Ciężką chorobę narządową wCMV definiuje ciężkie zapalenie wątroby, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, zapalenie okrężnicy, zapalenie płuc. W leczeniu zaleca się stosowanie gancyklowiru (GCV) w dawce 6 mg/kg m.c., dożylnie co 12 godzin i/lub walgancyklowiru (VGCV) doustnie

w dawce 15 mg/kg m.c./dobę co 12 godzin przez okres sześciu tygodni. Dostępne badania farmakokinetyczne oraz dane naukowe z zakresu bezpieczeństwa leczenia GCV u wcześniaków i niemowląt są ograniczone. Na podstawie licznych publikacji wiadomo, że leczenie dożylne jest obciążone ryzykiem neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości oraz powikłań wynikających z kaniulacji żył centralnych. Dlatego w trakcie leczenia przeciwwirusowego należy kontrolować co siedem dni morfologię, klirens kreatyniny oraz wskaźniki czynności wątroby w celu monitorowania działań niepożądanych. Aby ocenić skuteczność leczenia co siedem dni wykonuje się wiremię CMV w surowicy.

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami leczenia u dzieci z wCMV należy wykonywać badanie audiologiczne co 3–6 miesięcy do ukończenia 3. roku życia, a następnie co 12 miesięcy do 6. roku życia oraz badanie okulistyczne raz w roku do ukończenia 5. roku życia. U wszystkich dzieci z objawową choro-

bą OUN należy co sześć miesięcy przeprowadzić ocenę neurorozwojową. W zależności od oceny klinicznej i wyników badań obrazowych OUN należy zalecić opiekę neurologiczną i/lub rehabilitacyjną.

PODSUMOWANIE

1. Wczesna identyfikacja wrodzonych zakażeń CMV pozwala na kwalifikację do leczenia przeciwwirusowego i tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań.
2. Wśród dzieci z objawowym wCMV istnieje duże ryzyko powikłań odległych.
3. Standardem w rozpoznawaniu wCMV jest izolacja wirusa w moczu lub w ślinie w ciągu pierwszych trzech tygodni życia.
4. Przesiewowe badanie słuchu noworodków jest niewystarczającym markerem w diagnostyce wCMV.
5. Ryzyko powikłań leczenia przeciwwirusowego maleje przy zastosowaniu doustnej postaci VGCV.

PIŚMIENNICTWO

1. Britt W.J., Pass R.F., Stagno S. i wsp. Pediatric cytomegalovirus infection. *Transpl. Proc.* 1991; 23 (3 suppl. 3): 113–115.
2. Arav-Boger R., Pass R.F. Diagnosis and management of cytomegalovirus infection in newborn. *Pediatr. Ann.* 2002; 31: 719–725.
3. Cannon M.J., Davis K.F. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus diseases epidemic. *BMC Public Health* 2005; 5: 70.
4. Stagno S. Cytomegalovirus. [W:] Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (red.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Sciences 2004; 1066–1069.
5. Woźniakowska-Gęsińska T., Wróblewska W., Wiśniewska-Ligier M. Rola wirusa cytomegalii w patologii wieku rozwojowego. *Pediatr. Pol.* 2006; 81: 674–678.
6. Ramsay M.E., Miller E., Peckham C.S. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66: 1068–1069.
7. Demler G.J. Cytomegalovirus. [W:] Feigin R.D., Cherry J.D., Demmler G.J., Kaplan S.L. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Wyd. 5. Saunders 2004; 1912–1932.
8. Revello M.G., Zavattoni M., Furione M. i wsp. Quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid of mothers of congenitally infected fetuses. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 3350–3352.
9. Stagno S. i wsp. Primary cytomegalovirus in pregnancy. *JAMA* 1986; 256: 1904–1908.
10. Hollier L.M., Grissom H. Human Herpes Viruses in pregnancy: Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and Varicella Zoster Virus. *Clin. perinatol.* 2005; 32: 671–696.
11. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. [W:] Pickering L.K., Bacer C.J., Long S.S., McMillan J.A. (red.). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed., Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics 2006: 273–277.
12. Fowler S.L. A light in darkness: predicting outcomes for congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr.* 2000; 137: 4–6.
13. Yow M.D., Demmler G.J. Congenital CMV disease: 20 years is long enough. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 702–703.
14. Adler S.P., Marshall B. Cytomegalovirus infections. *Pediatr. Review.* 2007; 28: 92–100.
15. Boppana S.B., Pass R.F., Britt W.J. i wsp. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born of mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992; 11: 93–99.

16. Fowler K.B., Dahle A.J., Boppana S.B. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J. Pediatr.* 1999; 135: 60–64.
17. Czuba B., Sławska H., Kapral M. i wsp. Cytomegalovirus genome detection in amniotic fluid using PCR prediction in Prenatal diagnosis. *Fet. Diagn. Ther.* 2002; 17 (supl. 1): 87–88.
18. Enders G., Bader U., Lindemann L. i wsp. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat. Diagn.* 2001; 21: 362–377.
19. Sławska H., Czuba B., Mazurek U. i wsp. Pregnant cytomegaloinfection ability of diagnostic methods in perinatal to fetal transmission recognition. *Arch. Perinat. Med.* 2003; 9: 45–48.
20. Guerra B., Lazzarotto T., Quarta S. i wsp. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 476–482.
21. Boppana S.B., Ross S.A., Novak Z. i wsp. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2010; 303: 1375–1382.
22. Boppana S.B., Ross S.A., Shinamura M. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2111–2118.
23. Yamamoto A.Y., Mussi-Pinhata M.M. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection. *J. Clin. Virol.* 2006; 36: 228–230.
24. Revello M.G., Zavattoni M., Baldanti F. i wsp. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J. Clin. Virol.* 1999; 14: 57–66.