

Infecția congenitală cu citomegalovirus - prezentare de caz -

Dr. Ioana Roșca¹,
dr. Rodica Rusu²,
dr. Laura Prisăcariu³,
dr. Ana-Maria Șarban⁴,
dr. Mihai Mitran⁵,
dr. Violeta Oriță⁶

1. medic primar neonatolog,
specialist pediatru,
Spitalul Clinic
de Obstetrică-Ginecologie
"Prof. Dr. Panait Sîrbu"
București
2. medic primar
Boli infecțioase,
Spitalul Clinic
de Boli Infecțioase
"Victor Babeș" București
3. medic rezident Pediatrie
IOMC "Alfred Rusescu"
București
4. medic rezident Pediatrie
Spitalul Clinic de Urgență
pentru Copii "M.S. Curie"
București
5. medic primar
Obstetrică-Ginecologie,
asistent universitar,
Spitalul Clinic
de Obstetrică-Ginecologie
"Prof. Dr. Panait Sîrbu"
București
6. medic specialist
Ortopedie pediatrică,
Spitalul Clinic de Urgență
pentru Copii
"Grigore Alexandrescu"
București

Correspondență:
Laura Prisăcariu
e-mail: laura.prisacariu@
yahoo.com

Abstract

Cytomegalovirus is an ubiquitous agent that infects people of all ages sexes and social status. Most infections with CMV are asymptomatic but the virus can cause serious and even life threatening disease in newborns and the fetus⁽¹⁾. Infection with CMV is common worldwide and it is the most frequent congenital infection⁽²⁾, 1% of all newborns in the USA are congenitally infected. Both primary and recurrent infection of the mother can be passed to the fetus however transmission rates are much higher in primary infected mothers 40% rather than recurrent infection that get passed over only 1%⁽²⁾. CMV infection can be transmitted from mother to infant in the perinatal period through cervicovaginal secretion in the moment of delivery or by ingesting infested human milk after birth^(1,2). Our poster presents a case of congenital CMV infection in a full term, small for gestational age newborn, born naturally from a mother that was not screened for TORCH infections. The patient is a baby girl that presented immediately after birth with colestatic look-alike jaundice, lesions of purpura and petechiae on the skin and was immediately transferred to our NICU with clinical signs of congenital pneumonia. Also hepato-splenomegaly is present.

Keywords: CMV infection, congenital infection, ganciclovir, hepato-splenomegaly, intracranial calcifications, chorioretinitis, deafness

Rezumat

Citomegalovirusul (CMV) este un agent ubicuitar, care infectează persoane de toate vârstele, sexele și statuturile sociale. Majoritatea infecțiilor cu CMV sunt asimptomatice, dar virusul poate determina infecții agresive și chiar amenințat oare de viață la nou-născut și făt⁽¹⁾. Infecția cu CMV este cea mai frecventă infecție congenitală⁽²⁾, 1% din toți nou-născuții din SUA prezintă infecție congenitală⁽²⁾. Atât infecția primară, cât și cea recurentă a femeii însărcinate pot fi transmise mai departe către făt, însă rata de transmitere este mult mai mare în cazul femeilor care prezintă pe parcursul sarcinii primo-infecție (40% rata de transmitere) față de reinfecție, care este transmisă fătului în proporție de doar 1%⁽²⁾. Infecția cu CMV poate fi transmisă de la mamă la făt în perioada perinatală prin intermediul secreției cervico-vaginale în momentul nașterii sau prin ingestia de lapte matern după naștere^(1,2). Lucrarea de față prezintă un caz de infecție congenitală cu CMV la un nou-născut prematur, cu restricție de creștere intrauterină, născut pe cale naturală, dintr-o mamă care nu a efectuat screening pentru infecțiile TORCH pe parcursul sarcinii. Pacientul este o fetiță, cu restricție de creștere intrauterină, născută prematur (VG = 35 săptămâni), pe cale naturală, care a prezentat, de la naștere, icter cu aspect verdinic, leziuni de purpură și peteșii și care a fost transferată în Secția de Terapie Intensivă Neonatală a Spitalului "Prof. Dr. Panait Sîrbu" la câteva ore după naștere, dintr-o maternitate din provincie, instabilă cardio-respirator, cu semne clinice de pneumonie congenitală. La internare prezenta deja stare septică și hepato-splenomegalie importantă.

Cuvinte-cheie: citomegalovirus, infecție congenitală, hepatită, ganciclovir, calcificări intracerebrale, corioretinită, surditate

Prezentarea cazului

Nou-născut prematur, de sex feminin, născut pe cale naturală, vârstă de gestație 35 de săptămâni, cu restricție de creștere intrauterină, greutate la naștere 2.200 g, Scor Apgar 9, provenit din sarcină cu risc infecțios, mama cu AgHbs pozitiv detectat în timpul sarcinii, cu analize uzuale în timpul sarcinii în limite normale, fără screening TORCH. Fără alte antecedente heredocolaterale semnificative.

Imediat după naștere, se observă stare generală gravă, motiv pentru care nou-născutul este transferat de urgență de la maternitatea de nivel II în Secția de Terapie Intensivă neonatală a Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sîrbu" din București. La internarea în Secția de Terapie Intensivă, nou-născutul prezintă stare generală extrem de gravă, afebril, tegumente icterice, cu aspect verdinic, elemente purpurice și peteșiale pe întreg corpul, multiple echimoze la locurile de puncție. Important sindrom de detresă respiratorie cu tiraj intercostal, înfundarea sternului în

inspir, SpO₂=50% în aerul atmosferic. Abdomen mult destins de volum, prin hepatosplenomegalie. Ficat cu marginea inferioară în fosa iliacă dreaptă, polul inferior al splinei palpabil în flancul stâng (figura 1).

Se suspicionează imediat după internare o infecție din spectrul TORCH, pentru care se recoltează analize de laborator și se inițiază imediat de la internare tratament antiinfecțios cu spectru larg și tratament suportiv. În primele 12 ore de viață, nou-născutul este intubat și ventilat mecanic în sistem SIMV timp de 5 zile, cu evoluție favorabilă din punctul de vedere al pneumoniei congenitale, i se administrează antibioterapie empirică, cu spectru larg, din primele 24 de ore de viață, cu Meronem - 50 mg/kg/zi, Amikacin - 15 mg/kg/zi și Vancomicină - 20 mg/kg/zi. Începând cu 48 de ore de viață, se inițiază tratament antiviral cu Ganciclovir - 6 mg/kg/zi, timp de 30 de zile, cu evoluție lent favorabilă^(3,4,5). A necesitat transfuzii de masă eritocitară și trombocitară, care au reușit să controleze anemia de etiologie multiplă și trombocitopenia indusă de tratamentul antiviral. Persistența sindromului icteric



Figura 1

și a sindromului de citoliză hepatică a impus adăugarea la schema terapeutică a Fenobarbitalului, ca inductor hepatic, în doză de 5 mg/kg/zi^(1,3), și a suplimentelor coleretice, cu evoluție lent favorabilă, din punctul de vedere al colestazei.

La două săptămâni de viață se inițiază alimentație enterală, cu formulă de lapte adaptată prematurilor cu toleranță digestivă bună și, după trei săptămâni de viață, se decide transferul în Secția de Boli infecțioase a Spitalului “Dr. Victor Babeș”.

Paraclinic: hiperbilirubinemie totală, cu predominanța hiperbilirubinemiei directe BT = 8,89 mg/dl (BD = 7,16 mg/dl), hepatocitoliză: TGP = 166 u/l (cu valori N <56 u/l) și TGO = 306 u/l (cu valori N <77 u/l); ceilalți parametri hematologici și biochimici în limite normale, sindrom biologic inflamator absent. S-a mai notat prezența unui dismicrobism intestinal - post-antibioterapia administrată în cursul spitalizării la Neonatologie, fără răsunet clinic.

Evoluție lent favorabilă sub tratament cu Ganciclovir încă 21 de zile^(7,8), vitaminoterapie (B1 și B6), protector hepatic (Liv52 sirop), tratament local al candidozei bucale cu badijonaj bucal cu Glicerină și Fluconazol.

Se externează cu stare generală bună, primește bine alimentația, icter sclero-tegumentar în regresie netă, hepato-splenomegalie diminuată, hepatocitoliză în regresie marcată, viremie CMV nedeterminată. Curbă ponderală ascendentă, FA = 3/3,5 cm, normotensivă, PC = 35,2 cm, G = 3.370 grame.

La vârsta de 3 luni se reinternează la Spitalul “Dr. Victor Babeș” pentru recrudescența afecțiunii hepatice, cu reluarea hepatocitolizei.

Paraclinic: trombocitopenie moderată, anemie moderată, citoliză hepatică importantă (TGP >19,3 xN, GGT >15xN), bilirubină totală ușor crescută, cu reluarea semnificativă a replicării virale (7,89 log).

S-a reluat terapia antivirală cu Ganciclovir i.v. - 5 mg/kg, la 12 ore, timp de 21 de zile^(6,7,8), alături de terapie suportivă (Liv52, vitaminoterapie), simptomatice pentru intercurența respiratorie acută virală, tratamentul local al stomatitei micotice, dar, la 24 de ore de la internare, apare purpura facială, care a persistat 48 de ore; se adaugă tratament cu imunoglobuline nespecifice i.v. (3 administrări), cu evoluție lent favorabilă, cu normalizarea parametrilor hematologici, descreșterea hepatocitolizei, care s-a stabilizat în jurul a 4,5 x valoarea maximă normală, remiterea completă a icterului, curbă ponderală ascendentă, dar fără a se obține clearance viral (viremiile au variat între 6,5 log și 7,28 log). S-au făcut demersurile legale pentru procurarea de imunoglobuline specifice anti-CMV1.

Metode de lucru

Examenul clinic al nou-născutului sugera o infecție din spectrul TORCH^(1,2,3,5), în consecință, s-au recoltat analize de laborator, atât uzuale, cât și serologie TORCH. Ac IgM CMV au fost prezenți în titru de 1,79 UI/ml, cu restul serologiei TORCH negativă, motiv pentru care s-a inițiat tratamentul cu Ganciclovir - 6 mg/kg/zi. Diagnosticul de certitudine s-a pus prin determinarea ADN-ului viral în sânge, prin metoda PCR^(3,5,6,7). După aproximativ 10 zile, viremia a confirmat infecția cu citomegalovirus.

Investigațiile paraclinice au evidențiat, încă de la internarea în Secția de Terapie Intensivă Neonatală, stare septică, cu important sindrom inflamator biologic și semne de citoliză hepatică. Hemograma la internare evidențiază leucocitoză importantă, anemie și trombocitopenie. Biochimie: CRP = 32 mg/dl, BT = 16,5 mg/dl cu BD = 13,5 mg/dl, TGO = 700 U/L, TGP = 176 U/L, glicemie = 55 mg/dl. Serologie: AcIgM CMV = 1,79 UI/ml. Ulterior sindromul de citoliză hepatică s-a menținut și pe parcursul internării în Spitalul “Dr. V. Babeș”: TGP >19,3xN, GGT >15xN, AgHBs - negativ, AcHBc - negativ, Ac Toxoplasma - negativ, Ac rubella - negativ, Ac HIV 1,2 - negativ, VDRL - negativ, viremie CMV = 281.470 copii/ml.

S-a efectuat ecografie transfontanelară (figura 2), care a evidențiat ventriculi laterali dilatați asimetrici, hemoragie intraventriculară gradul III la nivelul ventriculului lateral drept, microcalcificări diseminate la nivelul emisferelor cerebrale. La vârsta de 3 luni se reface ecografia transfontanelară, care decelează microcalcificări bilaterale în substanța cerebrală, microchisturi de leucomalacie periventriculară, ventriculomegalie laterală moderată bilaterală, hemoragie intraventriculară în resorbție.

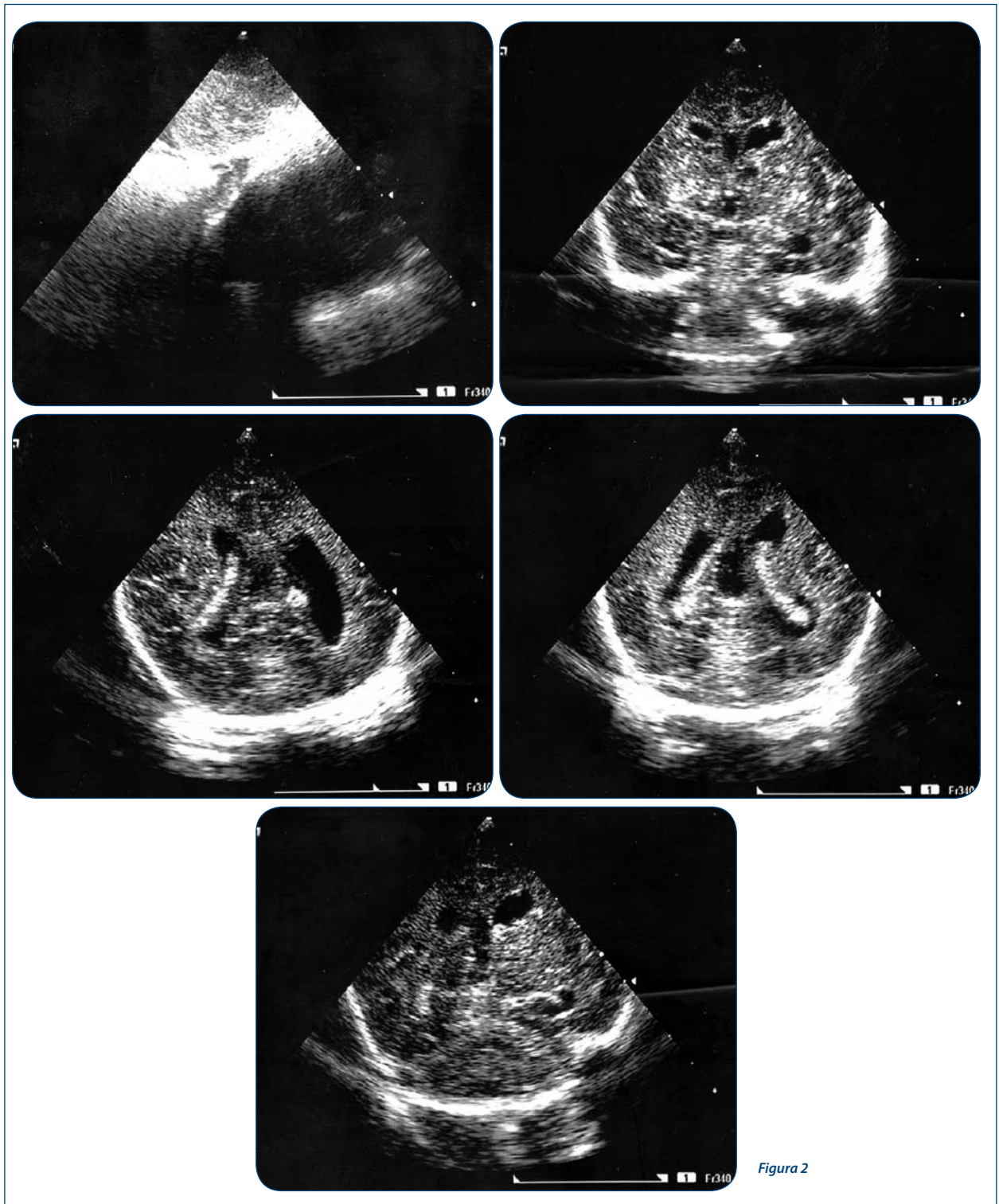


Figura 2

Radiografia toraco-abdominală (figura 3) evidențiază hepato-splenomegalie importantă, pneumonie interstițială bilateral, cu evoluție favorabilă, din punct de vedere pulmonar, după 5 zile de ventilație mecanică.

Ecografia abdominală arată ficat mărit de volum, cu structură neomogenă, splină mărită de volum. Ecografia abdominală este refăcută la reinternarea în clinica de boli infecțioase, la vârsta de 3 luni, și decelează hepatomegalie, cu diametrul antero-posterior de 68,5 mm, cu structură

neomogenă, vene suprahepatice dilatate, cu contur hiperecogen; discretă dilatație pielocaliceală dreaptă; splenomegalie cu structură omogenă; fără lichid în cavitatea peritoneală. Fără alte modificări patologice.

Consultul de neurologie pediatrică evidențiază tulburare globală a dezvoltării, predominant motorie, de cauze prenatale (infecție congenitală CMV), cu elemente piramido-extrapiramidale, vârsta dezvoltării psihomotorii aproximativ două luni (vârsta reală trei luni).

Consultul oftalmologic se menține în limite normale de la vârsta de nou-născut.

Rezultate

Tratamentul cu Ganciclovir a fost inițiat imediat după aflarea serologiei pozitive pentru CMV în doză de 6 mg/kg/zi, timp de 3 săptămâni (doză de atac)^(3,5,6) fără efecte adverse semnificative (neutropenie absentă, trombocitopenie, care s-a putut ține sub control, cu transfuzie de masă trombocitară), ulterior, în doză de întreținere până la decelarea unei viremii nedetectabile, care a permis întreruperea tratamentului antiviral.

Infecția CMV recidivează însă la vârsta de 3 luni, cu important sindrom de citoliză hepatică și viremii de ordinul 6,5 log și 7,28 log, fapt ce impune reluarea tratamentului antiviral cu Ganciclovir - 5 mg/kg/dz la 12 ore i.v., timp de alte 21 de zile^(3,5,6), fără însă a obține viremii nedetectabile.

La vârsta de 5 luni, în cursul spitalizării la Spitalul "Dr. Victor Babeș", în timpul somnului, mama observă o mică regurgitație, ridică brusc copilul, care tușește, varsă, se agită, apoi apare plafonarea privirii. La examenul clinic: fără contractură musculară, sugar cianotic, cu respirație superficială, privire deviată la stânga, pupile dilatate, cu puls periferic prezent. Ulterior prezintă stop cardiorespirator, care răspunde la manevrele de resuscitare (ventilație pe balon, masaj cardiac extern, adrenalină 1/2 fix2, HHC - 50 mg x 3, bicarbonat de Na 5 ml x 3), este solicitat serviciul de terapie intensivă, este intubată și transferată în serviciul de ATI al SCUC "M.S. Curie", unde se produce decesul sugarului, la vârsta de 5 luni.

Concluzii

Infecția CMV este cea mai frecventă infecție congenitală (1% din nou-născuții vii)^(1,2,5), apare mai frecvent în cazul în care, pe parcursul sarcinii, are loc primo-infecția, și nu reinfectarea^(3,4,5,7,8).

Primo-infecția cu virusul CMV în sarcină reprezintă un risc de 30-40% de transmitere intrauterină și infecție fetală și un risc de 20-25% de dezvoltare a sechelelor postnatale^(2,6,7).

Diagnosticul de infecție maternă se pune pe apariția IgM sau IgG la o pacientă inițial seronegativă^(2,5,6,7).

Diagnosticul de certitudine de infecție fetală se pune prin amniocenteză⁽²⁾. Aceasta este indicat să se efectueze după 21 de săptămâni de gestație și după cel puțin 7 săptămâni de la presupusa infecție, deoarece este nevoie de cel puțin 5-7 săptămâni de la infecție pentru replicarea virală și apoi excreție la nivelul lichidului amniotic^(5,6,7).

După diagnostic este nevoie de ecografii seriate, la 2-4 săptămâni, pentru depistarea precoce a apariției anomaliilor fetale^(6,7).



Figura 3

OBS: Screening-ul pentru infecția CMV nu este de rutină recomandat, datorită incidenței scăzute a primo-infecției în sarcină (0,6-1,4% în Franța, 1,6% SUA)⁽⁸⁾.

Tratamentul cu Ganciclovir are indicații stricte la nou-născut, din cauza efectelor adverse importante (neutropenia), aceste indicații includ sepsisul, hepatita și pneumonia CMV^(1,3,4,5). ■

ACKNOWLEDGEMENT: This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD) 2007-2013, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/107/1.5/S/82839.

Bibliografie

1. Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B., Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed, PA: Elsevier Saunders; 2007:1074-75, 1092, 1329-31, 1377-79.
2. Taesch H.W., Ballard R.A., Gleason C.A., editors. Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005:495-500.
3. Gershon A., Hotez P., Katz S. Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed, PA: Mosby, 2003:56,80,134-68.
4. Fisher R.G., Boyce T.G., Moffet H.L. Moffet's pediatric infectious diseases: a problem-oriented approach. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 40,177,237,469,623,738,747.
5. Red Book. Atlas of Pediatric Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Editor: Baker CJ, 2007:58-61.
6. <http://emedicine.medscape.com/article/963090-overview>.
7. Adler S.P., Nigro G., Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. Semin Perinatol, 2007;31:10-8.
8. Eichenwald E.C., Stark A.R., Cloherty J.P. Manual of Neonatal Care. 6th ed. Lippincott:244-49.