

Laboratorinė medicina.
2020, t. 22, Nr. 1(85), p. 15–18.

Įgimtos citomegalo viruso infekcijos diagnostika atliekant galvos smegenų echoskopiją: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Svetlana Dauengauer-Kirlienė¹
Honorata Prunskienė¹
Lina Lisauskienė¹
Vytis Lisauskas²
Ingrida Pilypienė^{1,3}
Violeta Gulbinienė¹

Santrauka

Įvadas. Įgimta citomegalo viruso infekcija (CMV) yra dažniausia, bet retai diagnozuojama įgimta virusinė infekcija. Nustatytas paplitimo dažnis bendroje populiacijoje yra apie 0,6–0,7 % visų gyvų gimusių naujagimių, tačiau jis neatsispindi Lietuvos sergamumo statistikoje. Šiuo metu Lietuvoje ir visame pasaulyje nėra visuotinės nėščiųjų patikros dėl CMV. Dėl to sunku nustatyti CMV atvejus ir, tikėtina, tai iškreipia Lietuvos statistiką.

Klinikinis atvejis. Straipsnyje aprašomas klinikinis atvejis naujagimio, gydyto intensyviosios terapijos poskyryje. Įgimta CMV buvo įtarta pagal nespecifinius klinikinius požymius – kvėpavimo sutrikimą po gimimo, hipotrofiją, trombocitopeniją, ir atlikus planinę neurosonoskopiją aptikti šie pokyčiai: ventrikulomegalija, lentikulostriatinė vazopatiya, nepakankamas Silvijaus vagų vingiuotumas, gausūs paraventrikuliniai kalcinatai. CMV infekcija vėliau patvirtinta laboratoriniu būdu, nustatius viruso DNR šlapime. Anksti įtarus ir nustatius įgimtą infekciją naujagimiui buvo paskirtas antivirusinis gydymas valgancikloviru ir sudarytas tolesnis patikros ir raidos vertinimo planas.

Diskusija. Lietuvoje moterims nėra atliekama visuotinė kraujo patikra dėl CMV infekcijos. CMV infekciją galima įtarti nėščiajai, įvertinus anamnezę, nėštumo eigą ir būdingus pokyčius, atlikus echoskopiją. Naujagimiui CMV infekciją galima įtarti pagal nespecifinius klinikinius požymius: hipotrofiją, mikrocefaliją, trombocitopeniją, ankstyvąją gelta. CMV infekcija patvirtinama nustatius viruso DNR šlapime ar seilėse. Šis tyrimas laikomas aukso vertės standartu.

Išvados. Ultragarso tyrimas yra informatyvus, greitas, nekenksmingas ir jam atlikti nereikia paciento specialiai parengti. Laiku įtarus ir nustatius įgimtą CMV infekciją, skiriamas specifinis antivirusinis gydymas. Tai gali pagerinti vėlyvas ligos baigtis.

Reikšminiai žodžiai: citomegalo virusas, naujagimis, galvos smegenų echoskopija.

ĮVADAS

Įgimta citomegalo viruso infekcija apibūdinama kaip dažniausia įgimta virusinė infekcija išsivysčiusiose šalyse.

Nustatytas paplitimo dažnis apie 0,6–0,7 % visų gyvų gimusių naujagimių [1] yra didesnis nei Dauno sindromo, vaisiaus alkoholinio sindromo ar spina bifida atvejais [2]. Tačiau klini-

¹Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centro Naujagimių skyrius, Vilnius

Neonatology department, Centre of Obstetrics and Gynaecology, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania
El. paštas: petronyte.lina@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų infekcinių ligų skyrius, Vilnius

Department of Pediatric Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Children's Diseases

kinė CMV infekcijos išraiška nėra labai specifiška, todėl po gimimo ši infekcija nustatoma tik 10 % infekuotų naujagimių [1]. Apskaičiuota, kad 13,5 % CMV infekuotų naujagimių, kuriems po gimimo nepastebėta klininių simptomų, vėliau vaikystėje turi reikšmingų sveikatos sutrikimų, pavyzdžiui, regos ir (ar) klausos pažeidimų [3].

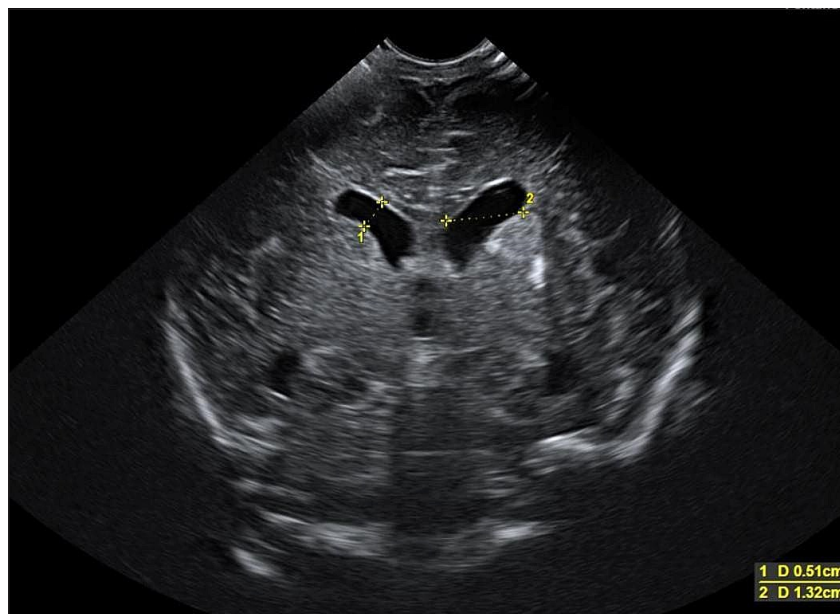
Gelta, petechijos, hepatosplenomegalija, trombocitopenija, mikrocefalija, hipotrofija – tik keli sunkios ligos pasireišimo variantai [4]. Tokius naujagimius tiriant detaliau ir atliekant galvos smegenų radiologinius tyrimus galima aptikti intrakranialinius kalcinatus, įvairias cistas, baltosios medžiagos anomalijas, smegenėlių malformacijas, ventrikulomegaliją, lentikulostriatinę vaskulopatiją [4–5].

Šis klinikinis atvejis įdomus tuo, kad pacientui diagnozė buvo įtarta po atliktos galvos smegenų echoskopijos, o vėliau patvirtinta ir laboratoriniu būdu.

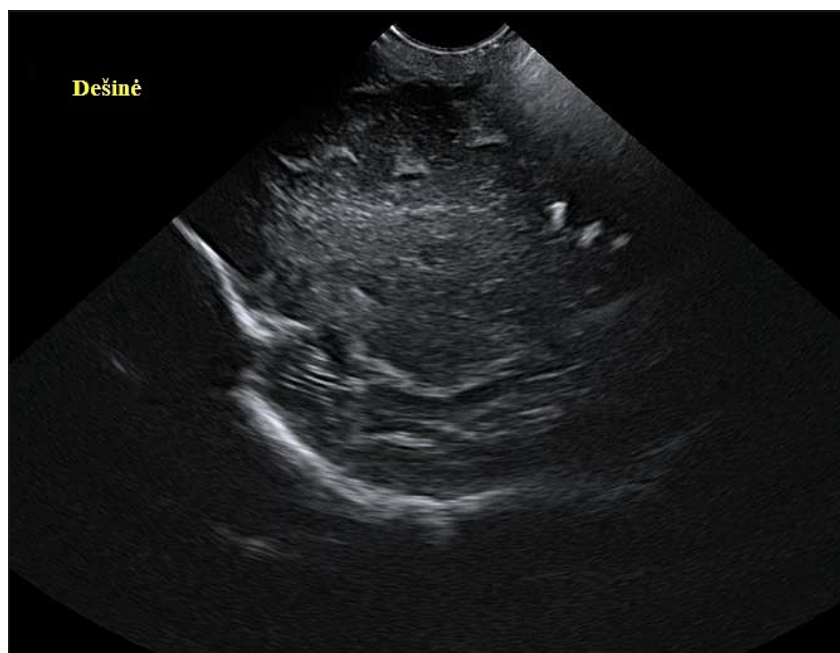
ATVEJO APRAŠYMAS

Naujagimis gimė esant pirmam nėštumui ir gimdymui 41-ą gestacijos savaitę atlikus skubią cezario pjūvio operaciją dėl vaisiaus hipoksijos požymių. Prieš operaciją nutekėjo tiršti žali vaisiaus vandenys. Nėštumo metu motinai diagnozuotas gestacinis diabetas, echoskopija parodė, kad vaisiaus augimas nepakankamas. Pagal Apgar skalę naujagimis įvertintas 7–8 balais, gimimo svoris buvo 2260 g (mažiau kaip 3 procentilis), ūgis 47 cm (mažiau kaip 3 procentilis), galvos apimtis 31 cm (3 procentilis). Naujagimio bendra būklė buvo labai sunki dėl įtartos mekonijaus aspiracijos, kvėpavimo nepakankamumo, mažo gimimo svorio pagal nėštumo trukmę. Iš karto po gimimo operacinėje pradėta CPAP terapija (nuolatinis teigiamo oro srautas iškvėpimo pabaigoje) pro nosies kaniules. Kvėpuojamoji terapija taikyta 6 valandas. Gydytas testas naujagimių reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje dvi paras.

Pirmų parų kraujo tyrimu nustatyta trombocitopenija. Negalint atmesti įgimtos bakterinės infekcijos pradėtas apsauginis antibakterinis gydymas penicilinu ir gentamicinu remiantis ligoninės gydymo protokolu. Klausos patikros otoakustinės emisijos metodu įvertinimas buvo normalus. Trečią gyvenimo parą naujagimiui atlikta galvos smegenų echoskopija. Apžiūrint smegenų struktūras buvo pastebėti pokyčiai – ventrikulo-



1 pav. Prasiplėtusi visa ventrikulinė sistema
Fig. 1. Expanded the entire ventriculous system

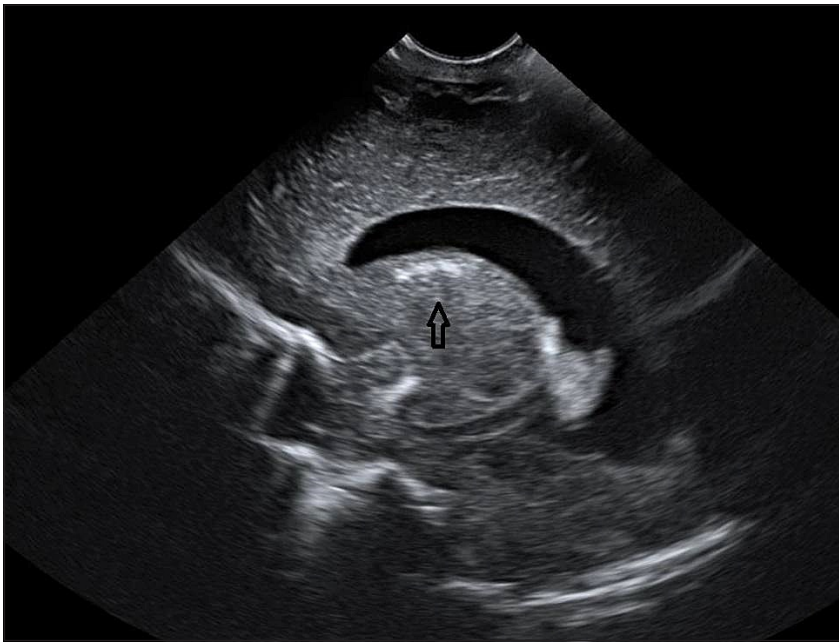


2 pav. Nepakankamas Silvijaus vagų vingiuotumas
Fig. 2. Insufficient gyration of Sylvian area

megali (1 pav.), lentikulostriatinė vazopatija, nepakankamas Silvijaus vagų vingiuotumas (2 pav.), gausūs paraventriculiniai kalcinatai (3 pav.). Vidaus organų echoskopiniai pakitimai – tulžies pūslės kalcinatai ir tiršta tulžis. Visi šie požymiai būdingi įgimtomis TORCH (angl. *Toxoplasmosis, Other, Rubella, Citomegalovirus, Herpes simplex virus*) grupės infekcijoms ir specifiki CMV, todėl atlikti serologiniai kraujo ir molekuliniai šlapimo tyrimai. Gautas teigiamas rezultatas nustatant citomegalo viruso DNR naujagimio šlapime. Iš viso buvo aptikta 56 445 000 kopijų mililitre. Šiuo atveju atlikta galvos smegenų echos-

kopija padėjo įtarti, o vėliau ir patvirtinti diagnozę. Siekiant toliau ištirti ir gydyti įgimtą citomegalo viruso infekciją 5 parų amžiaus naujagimis pervežtas į Vaikų ligoninės VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Naujagimių skyrių.

Anksti įtarus ir patvirtinus įgimtą infekciją paskirtas antivirusinis gydymas valgancikloviru ir sudarytas tolesnės patikros planas. Gydymo metu tiriant kraują CMV DNR kopijų skaičius sumažėjo iki 73 kopijų mililitre. Kūdikis dviejų mėnesių amžiaus konsultuotas neurologo, pastebėtas padidėjęs rankų raumenų tonusas, mikrocefališka galva.



3 pav. Gausūs kalcinatai
Fig. 3. Numerous calcinates

ATVEJO APTARIMAS IR LITERATŪROS APŽVALGA

Lietuvoje kasmet gimsta apie 28 000 naujagimių [6], todėl galima manyti, kad kas metus turėtų gimti apie 168–196 naujagimiai, turintys įgimtą citomegalo viruso infekciją, o iš jų apie 17–20 pasireikš klinikinių požymių. Vis dėlto dažniausiai ši liga po gimimo nediagnozuojama. Mūsų šalyje 2017 metais užregistruotas vienas įgimtos citomegalo viruso ligos atvejis, o 2018 metais – nė vieno [7]. Tai tik įrodo, kad šiuo metu infekcija per retai įtariama ir todėl nediagnozuojama. Nustatyta, kad apie 70–80 % naujagimių, kuriems po gimimo pastebėta infekcijos simptomų, pasireiškia vėlyvosios komplikacijos – klausos praradimas, intelekto sutrikimai, psichomotorinės raidos atsilikimas [4].

Siekiant diagnozuoti ligą svarbi motinos anamnezė – nėštumo eiga ir vaisiaus ultragarsiniai pokyčiai, naujagimio klinikiniai simptomai, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai. Anksti diagnozavus ir pradėjus gydyti sunkių įgimtos citomegalo viruso infekcijos komplikacijų būtų galima išvengti.

Lietuvoje nėščioms moterims visuotinė kraujo patikra dėl CMV infekcijos neatliekama. Akušeriai ginekologai echoskopijos būdu gali pastebėti infekcijos sukeltus pokyčius, būdingus kiekvienam nėštumo trečdaliui [8]. Antrajame nėštumo trečdalyje dažniausi vaisiaus smegenų pažeidimo požymiai yra lizencefalija ir pachigirija su kalcinatais uodeguotoje branduolio

srityje, schizencefalija, smegenėlių atrofija ir displazija, kolpocefalija su intraskilvelinėmis pertvaromis. Trečiajame nėštumo trečdalyje matoma mikrocefalija, kalcinatai, pseudocistos, būdingos kaudotalaminei bei parafrontalinei sritims, tilto ir smegenėlių hipoplazija, vandentiekio stenozė, intraskilvelinės kraujosruvos dėl trombocitopenijos, ypač neišnešiotiems naujagimiams [8]. Šiuo klinikiniu atveju atlikus echoskopinius vaisiaus tyrimus trylikta ir dvidešimtą nėštumo savaitę patologinių pokyčių nepastebėta.

Aprašomu atveju įgimtos citomegalo viruso infekcijos diagnostika buvo kiek sudėtinga dėl išryškėjusio po gimimo kvėpavimo nepakankamumo ir įtarto mekonijaus aspiracijos sindromo. Gydomo metu nustatyti keli nespecifiniai šios infekcinės ligos klinikiniai požymiai – hipotrofija, mikrocefalija, trombocitopenija. Daugiausia duomenų dėl poreikio ištirti plačiau suteikė galvos smegenų echoskopija.

Autorių duomenimis, CMV ligos atveju dviem trečdaliams pacientų pokyčiai galvos smegenyse nustatomi vaizdiniais tyrimais [9]. Dauguma šių pokyčių – tai lentikulostriatinė vaskulopatija kartu su periventrikuliniais ir (ar) arteriniais kalcinatais [10]. Juos pastebėjus neurosonoskopijos metodu, tikslinga naujagimį tirti išsamiau, nes žinoma, kad kalcinatai labiau nei kiti anomalūs smegenų vaizdiniai yra susiję su vaiko protinės raidos atsilikimu [10]. Aprašomu atveju taip pat nustatyti gausūs kalcinatai ir vazopatija. Tai yra ne tik diagnostikos, bet ir neigiamas vaiko raidos prognozės požymis.

Literatūroje vis dažniau rekomenduojama įtarus įgimtą citomegalo viruso infekciją atlikti kelis skirtingus radiologinius galvos smegenų tyrimus. Nustatyta, kad po pirminės normalios neurosonoskopijos įtarus CMV infekciją ir papildomai atliekant magnetinio rezonanso tyrimą ar kompiuterinę tomografiją iki 15 % atvejų nustatomi centrinės nervų sistemos pažeidimo požymiai [5]. Tai ypač svarbu, kai nepakanka klinikinių požymių ir svarsdoma medikamentinio gydymo galimybė. Mūsų atveju ultragarso tyrimas buvo informatyvus ir pacientas laiku pradėtas gydyti antivirusiniais vaistais. Papildomas radiologinis tyrimas nebuvo atliktas, tačiau prognozės požiūriu būtų buvęs tikslingas, ypač vertinant baltosios galvos smegenų medžiagos mielinizaciją, nes ji turi įtakos pažinimo funkcijų sutrikimams [8].

Šiandien aukso vertės standartu laikomas tyrimas, kuris patvirtina įgimtą citomegalo viruso infekciją, yra viruso DNR nustatymas šlapime ar seilėse [1, 11]. Šį tyrimą tikslinga atlikti iki trijų savaičių amžiaus naujagimiui, nes vėliau sunku atskirti įgimtą citomegalo viruso infekciją nuo įgytos. Imunoglobulinų tyrimas kraujyje dažnai būna klaidingai neigiamas, todėl nėra pirmojo pasirinkimo tyrimas. Neigiamas kraujo CMV IgG tyrimo atsakymas leidžia atmesti įgimtą infekciją, tačiau teigiamas CMV IgG tyrimo atsakymas neleidžia diferencijuoti, ar tai motinos, ar naujagimio užsikrėtimas, o CMV IgM nustatymas kraujyje yra nepakankamai jautrus ir specifiskas ligai diagnozuoti [12]. Dėl nepakankamai specifinės klinikinės išraiškos iki šiol pasaulyje nėra bendrų nėsčiųjų ir naujagimių patikros rekomendacijų [10, 11].

Manoma, kad reikalinga visuotinė naujagimių patikra, todėl ieškoma lengvai atliekamų, tikslų ir nebrangių metodų infekcijai patvirtinti. Svarbu visapusiškai ištirti naujagimį ir įvertinti jo būklę gimdymo stacionare.

IŠVADOS

Įgimta citomegalo viruso infekcija Lietuvoje yra dažna, bet per retai diagnozuojama liga. Ultragarso galvos smegenų tyrimas įtariant įgimtą citomegalo viruso infekciją yra informatyvus, greitas, nekenksmingas ir pigus tyrimas, kuris gali būti atliktas prie naujagimio lovos ir kuriam nereikia specialiai parengti paciento. Echoskopija taip pat gali suteikti papildomos informacijos vertinant ligos sukeltą pažeidimo laipsnį. ♦

Gauta: 2020 03 09
Priimta spaudai: 2020 03 30

Summary

DIAGNOSIS OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION BY THE BRAIN ULTRASOUND EXAMINATION: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Svetlana Dauengauer-Kirlienė, Honorata Prunskienė, Lina Lisauskienė, Vytis Lisauskas, Ingrida Pilypienė, Violeta Gulbinienė

Introduction. Congenital infection with cytomegalovirus is the most common, but rarely diagnosed congenital viral infection. The observed prevalence rate in the general population is about 0.6–0.7% of all live births, but it is not reflected in Lithuanian morbidity statistics. There is currently no existing screening for CMV of pregnant women in Lithuania and around the world. This complicates the identification of cases and potentially distorts Lithuanian statistics.

Case presentation. This article describes the clinical case of a newborn who was treated in the intensive care unit

right after birth. Congenital CMV was suspected by non-specific clinical signs – respiratory dysfunction after birth, hypotrophy, thrombocytopenia and elective neurosonoscopy, that revealed changes (ventriculomegaly, lenticulomyostriatic vasopathy, insufficient gyration of Sylvian region, paraventricular calcinates). The diagnosis was confirmed by laboratory viral DNA detection in the urine. Due to early detection and confirmation of infection, it was possible to prescribe antiviral treatment with valaciclovir. Further verification and development evaluation plan has been drawn up.

Discussion. There is no screening of CMV infection for women in Lithuania at this time. CMV infection can be suspected during pregnancy, evaluating anamnesis, the course of pregnancy and specific echoscopic changes. After birth, CMV infection can be suspected by non-specific clinical signs of newborn: hypotrophy, microcephaly, thrombocytopenia, early jaundice. CMV infection is confirmed by the detection of viral DNA in urine or saliva. This laboratory test is considered to be a gold standard.

Conclusions. Ultrasound examination is informative, fast, harmless, does not require special patient preparation, and specific antiviral therapy can be prescribed on time by suspicion of congenital CMV infection. This can improve the remote way out of the disease.

Keywords: cytomegalovirus, newborn, head ultrasound.

LITERATŪRA

- Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60(2): 335–49.
- Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *J Clin Virol* 2009; 46: 6–10.
- Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; 17(5): 355–63.
- Suganuma E, Oka A, Sakata H, et al. 10-year follow-up of congenital cytomegalovirus infection complicated with severe neurological findings in infancy: a case report. *BMC Pediatr* 2018; 18(1): 369.
- Smiljkovic M, Renaud C, Tapiero B, Lamarre V, Kakkar F. Head ultrasound, CT or MRI? The choice of neuroimaging in the assessment of infants with congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pediatr* 2019; 19(1): 180.
- Gimimų medicininių duomenų 2017 m. Vilnius, 2018. 109 p. Internetinė prieiga: http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Gimimu/gimimai_2017.pdf
- Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro duomenys. Internetinė prieiga: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/Ataskaitos/2018/Forma4_palyginamoji_2018_v2.pdf
- Govaert P, de Vries LS. An atlas of neonatal brain sonography. 2nd edition. London: Mac Keith Press, 2010.
- Isikay S, Yilmaz K. Congenital cytomegalovirus infection and finger anomaly. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013009486.
- Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, et al. Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. *Radiographics* 2010; 30(7): 1779–96.
- Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* 2017; 43(1): 38.
- Gantt S, Bitnun A, Renaud C, Kakkar F, Vaudry W. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health* 2017; 22(2): 72–4.