

OBSERVAȚII ASUPRA UNUI CAZ DE HEPATITĂ CU CITOMEGALOVIRUS LA UN SUGAR CU ICTER PRELUNGIT

Considerations over a cytomegalovirus induced hepatitis in an infant with prolonged jaundice

Valeriu V. Lupu, Irina Manuela Mucenica, Gabriela Păduraru, Ancuța Ignat,
Andrada Druică, Angelica Cristina Marin, Marin Burlea

Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Virusul citomegalic (CMV) face parte din familia herpesvirusurilor, mai exact beta-herpesvirusurilor. Infecția CMV reprezintă o cauză majoră de infecție congenitală și, totodată, o cauză de infecție perinatală. Prezentăm cazul unui sugar de 3 luni, în evidența secției de pediatrie de la vârsta de o lună, cu diagnosticul de icter prelungit prin inhibitori ai laptelui matern și sindrom de hepatocitoliză. La reevaluarea clinico-biologică (1 lună și 2 săptămâni), tabloul paraclinic a evidențiat ușoară limfomonocitoză, sindrom de hepatocitoliză minimă și anticorpi antiCMV tip IgM pozitivi. Infecția acută cu CMV în cazul pacientului nostru a fost asimptomatică, probele paraclinice în limite relativ normale au condus la decizia de a urmări cazul, fără să administrăm terapie antivirală. Am ales să prezentăm acest caz, dat fiind faptul că răspunsul imun față de virusul citomegalic implică sinteza de anticorpi specifici din clasa IgM la câteva săptămâni de la momentul infecției, așadar la distanță față de suferința hepatică preexistentă.

Cuvinte cheie: sugar, infecție, citoliză hepatică, citomegalovirus

ABSTRACT

Human cytomegalovirus (CMV) is a herpesvirus, a member of the beta-herpesvirus subfamily. Infection with CMV represents a major cause of congenital infection, and also a cause of perinatal infection. We present the case of a 3 months-old sugar with breast milk jaundice and hepatic cytolysis, in our evidence from one month. At the age of 6 weeks, at the second evaluation, the laboratory tests showed a mild increase of lymphocytes and monocytes, minimum hepatic cytolysis and positive CMV immunoglobulin M (IgM) assays. Our decision was to follow up the case, without antiviral therapy, because the acute CMV infection was asymptomatic. Therefore, the hepatic cytolysis may precede the presence of CMV in blood, because the immune mediated response to CMV involve specific antibodies type IgM few weeks after the moment of infection.

Keywords: sugar, infection, hepatic cytolysis, CMV

INTRODUCERE

Infecția cu citomegalovirus (CMV) este frecvent întâlnită la copil, dar adesea asimptomatică. Prezintă risc crescut de a manifesta boala pacienții imunocompromiși, post-transplant sau infectați HIV. De asemenea, infecția cu CMV este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nou-născuți. În ultimii ani, a devenit evident faptul că CMV este

cea mai importantă cauză de infecție congenitală în țările dezvoltate, având consecințe precum retardul mental, surditatea și hepatita. (1)

Modul de transmitere a infecției este variat. Virusul se găsește în urina și saliva persoanelor infectate, ca și în secreția vaginală, spermă și laptele matern. Fătul poate fi infectat *in utero*, mai frecvent însă infecția se produce perinatal, prin contactul nou-născutului cu secrețiile cervicale pline de

Autor corespondent:

Dr. Ancuța Ignat, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: anca_ign@yahoo.com

mucus, sau postnatal, prin contactul copilului cu produse de la mamă (salivă, lapte etc.). (2,3)

PREZENTAREA CAZULUI

Prezentăm cazul unui sugar de sex masculin, din mediul rural, în vârstă de 3 luni, G = 7.000 g, eutrofic, în evidența noastră de la vârsta de o lună, cu icter prelungit.

Din antecedentele heredocolaterale a reieșit că mama avea grupa sanguină AII, Rh negativ și testul TORCH intrapartum negativ, tatăl avea Rh pozitiv; mai avea un frate de 10 ani, toți aparent sănătoși.

Din antecedentele personale fiziologice, sugarul este al doilea copil, născut la termen, pe cale naturală, cu Gn = 4.600 g și scor APGAR 9; a fost alimentat exclusiv natural, a efectuat vaccinările din maternitate (AHB+BCG), a prezentat icter prin incompatibilitate Rh, necesitând fototerapie, iar profilaxia rahitismului a fost efectuată corect.

La prima spitalizare, sugarul a prezentat stare generală relativ bună, G = 5.500 g, eutrofic, tegumente și slere icterice, micropoliadenopatie generalizată, era echilibrat cardiopulmonar, toleranță digestivă bună, scaune de sân, diureză prezentă, ficat și splină în limite normale, fontanelă anterioară normotensivă, reflex Moro simetric.

Bilanțul hematologic și biochimic a evidențiat hiperbilirubinemie cu predominanța fracției indirecte (Bilirubina totală = 13,52 mg/dl, Bilirubina indirectă = 12,90 mg/dl), sindrom de hepatocitoliză (2,5xVN) și coleastăz hepatică (GGT = 374 U/L). Ecografia abdominală și cea transfontanelară au fost în limite normale. Testul TORCH efectuat în secția noastră a fost negativ. Datele clinice și paraclinice ne-au orientat către diagnosticul de icter prin inhibitori din laptele matern.

Pe durata spitalizării, sugarul a primit sân la cerere, perfuzie de reechilibrare hidroelectrolitică, Fenobarbital, ca inductor hepatic, în doză de 5 mg/kg/zi și arginină pentru citoliză hepatică. La 7 zile de la inițierea terapiei, valorile bilirubinei au fost în scădere (Bil T = 3,55 mg/dl, Bil I = 2,89 mg/dl), cu evoluție lent favorabilă a citolizei hepatice (TGP = 65 U/L, TGO = 132 U/L), iar coleastăza hepatică în creștere (GGT = 436 U/L).

Sugarul a fost externat la cererea mamei, cu stare generală bună, tegumente subicterice, curbă ponderală ascendentă, G = 6.300 g și cu recomandarea de a urma tratament cu acid ursodeoxicolic 15 mg/kg/zi.

La vârsta de o lună și 2 săptămâni se reinternează în clinica noastră pentru reevaluare clinico-biologică. Examenul clinic era normal pe aparate și sisteme. Biologic, s-a decelat limfomonocitoză, dar

cu valori normale ale globulelor albe, sindrom de hepatocitoliză minim (TGO = 51 U/L, TGP normal), GGT în ușoară scădere (333 U/L), iar bilirubina în limite normale. Imunograma (IgA, IgM, IgG) a fost în limite normale. Ecografia abdominală a descris steatoză hepatică, iar ecografia transfontanelară a fost în limite normale. Testarea serologică a fost pozitivă pentru CMV tip IgM (ELISA). Consultul oftalmologic și fundul de ochi normale pentru vârstă au exclus corioretinita.

Diagnosticul pozitiv de hepatită acută cu CMV a fost stabilit pe baza sindromului de hepatocitoliză și a testelor serologice pozitive.

Tratamentul instituit a fost cu hepatoprotectoare și acid ursodeoxicolic. S-a pus problema administrării de tratament antiviral (ganciclovir), dar autorii americani recomandă terapia la pacienții simptomatice, imunocompromiși, la care beneficiile medicației sunt mai importante decât riscurile. (7)

La reevaluarea clinico-biologică de la vârsta de 3 luni, examenul clinic a fost normal pe aparate și sisteme, iar datele de laborator au relevat transaminaze, bilirubină în limite normale, GGT = 58U/L (7-55 U/L). Ecografia abdominală și transfontanelară în limite normale. Anticorpii CMV tip IgM în continuare s-au menținut pozitivi.

Tratamentul s-a realizat cu simptomatice și am încurajat continuarea alimentației naturale, evoluția clinică fiind favorabilă, cu spor ponderal și fără simptomatologie acută.

DISCUȚII

Infecția cu Citomegalovirus (CMV) se caracterizează prin polimorfism clinic, cu evoluție acută, latentă și subclinică, cu persistență virală și reactivă, cu potențial de generalizare direct proporțional gradului de imunodeficiență. (4)

Manifestările clinice cele mai frecvente, date de CMV la pacienții imunocompetenți, sunt sindromul mononucleozic și bolile respiratorii prelungite la copii (faringite, bronșite, crup, pneumonii). Mononucleoza produsă de CMV este greu de diferențiat de cea produsă de virusul Epstein-Barr. Sindromul dominant este febra, angina fiind mai rar prezentă, adenopatia și splenomegalia pot să apară, dar nu sunt atât de importante, iar afectarea hepatică este medie.

Afectarea hepatică este de obicei asimptomatică, dar citoliza hepatică este în mod constant prezentă. Uneori, ea se manifestă clinic prin vărsături, febră mare și evoluția hepatitei CMV este întotdeauna către vindecare totală. Citoliza hepatică

discretă și fără icter pare a fi un element constant și util în diagnosticul hepatitei acute CMV. (5)

Am încadrat infecția perinatală cu CMV, transmisă de la mamă, deoarece seroprevalența printre mame care alăptează este înaltă, circa 30-70% dintre sugari dobândesc CMV pe parcursul primului an de viață; aceasta, însă, este uneori asimptomatică și frecvent nu are un efect negativ asupra dezvoltării neurologice a copiilor. (6)

Determinarea anticorpilor de tip IgM constituie un instrument important în diagnosticul infecției citomegalice acute. Răspunsul imun față de virusul citomegalic implică sinteza de anticorpi specifici din clasa IgM la câteva săptămâni de la contractarea infecției, urmată o săptămână mai târziu de apariția anticorpilor IgG. Nivelurile de anticorpi IgM ating un maxim după aproximativ 6 săptămâni, apoi scad în decurs de 4-6 luni. Ocazional, aceștia pot persista mai mulți ani.

Diagnosticul serologic CMV (IgM, IgG) are importanță diagnostică mai mică decât metodele de diagnostic virusologic și histopatologic, dar în cazul de față din motive tehnice nu s-au putut efectua culturi celulare. (1)

Tratamentul etiologic al infecției CMV reprezintă actualmente o problemă mai puțin rezolvată. International Herpes Management Forum (IHMF) recomandă Ganciclovirul pentru tratamentul infecției CMV la sugarii cu forme grave, manifeste, menționându-se, totodată, toxicitatea acestuia destul de înaltă și efectele adverse importante (toxicitate medulară și hepatică). (7) În cazul de față nu am recomandat tratament antiviral deoarece sugarul era clinic asimptomatic, iar citoliza și colestaza hepatică în dinamică au fost în scădere.

Actualmente, ca și metodă profilactică se testează un vaccin eficace anti-CMV. (8)

CONCLUZII

Răspunsul mediat imun, apărut la distanță de câteva săptămâni, față de virusul citomegalic întârzie diagnosticul etiologic al sindromului de hepatocitoliză. Prezența icterului prelungit prin incompatibilitate Rh asociat cu hepatocitoliză a condiționat diagnosticul hepatitei acute CMV.

BIBLIOGRAFIE

1. **Schleiss M.R.**, Chief Editor: **Russell W. Steele, MD**, Pediatric Cytomegalovirus Infection, medscape.com.
2. **Hamele M., Flanagan R., Loomis C.A., Stevens T., Fairchok M.P.** Severe morbidity and mortality with breast milk associated cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jan. 29(1):84-6.
3. **Chiavarini M., Bragetti P., Sensini A., et al.** Breastfeeding and transmission of cytomegalovirus to preterm infants. Case report and kinetic of CMV-DNA in breast milk. *Italian Journal of Pediatrics.* 2011; 37:6. doi:10.1186/1824-7288-37-6.
4. **Alter S.J., Bennett J.S., Koranyi K., Kreppel A., Simon R.** Common childhood viral infection, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2015 Feb; 45(2):21-53. doi: 10.1016/j.cppeds.2014.12.001. Epub 2015 Feb 20. Review. PMID:25703483.
5. **Crumpacker C.S.** Chapter 127 – Cytomegalovirus. In Mandell L.G., Benett J.E., Dolin R. – Principles and practice of infectious diseases, fifth edition, pag 1586-1599.
6. **Vollmer B., Seibold-Weiger K., Schmitz-Salue C., Hamprecht K., Goelz R., Krageloh-Mann I., Speer C.P.** Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Apr; 23(4): 322-7.
7. **Griffiths P.D.** The treatment of cytomegalovirus infection, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, 49, 243-253.
8. **Sung H., Schleiss M.R.** Update on the current status of cytomegalovirus vaccines. *Expert review of vaccines.* 2010; 9(11):1303-1314. doi: 10.1586/erv. 10.125.