

ETIOPATOGENIA INFECȚIEI CU CITOMEGALOVIRUS LA COPIL

Etiology and Pathogenesis of Cytomegaloviral Infection

Dr. Sonia Tănăsescu, Dr. Dana Metea Ștefănescu, Prof. Dr. I. Popa

Clinica II Pediatrie – Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

REZUMAT

Descoperit la începutul secolului XX, virusul citomegalic (CMV) reprezintă cea mai frecventă cauză de infecție maternofetală. CMV este un ADN virus, aparținând subfamiliei betaherpesvirusuri din familia Herpesviridae. Infecția cu virusul citomegalic are o distribuție ubicuitară, fără a exista o predominanță sezonieră sau un aspect epidemic. În ceea ce privește patogenia este strâns legată de particularitățile biologice ale virusului, de vârstă și de statusul imunologic al organismului.

Cuvinte cheie: citomegalvirus, copil, patogenie

ABSTRACT

Discovered at the beginning of the 20th century, the cytomegalic virus (CMV) represents the most frequent cause of infection transmitted from mother to fetus. The CMV is a DNA virus, pertaining to the sub-family of beta-herpes viruses from the Herpesviridae family. The infection with the cytomegalic virus has an ubiquitous distribution, without a seasonal prevalence or an epidemic aspect. As for its pathogeny, it is closely connected to the biological characteristics of the virus, the age and the immunological state of the body.

Key words: cytomegalovirus, child, pathogeny

INTRODUCERE

Infecția cu citomegalovirus (CMV) este produsă de virusul herpetic uman tip 5 care aparține familiei Herpesviridae. Din punct de vedere clinic, majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice dar, la vârste pediatrice, virusul poate determina variate forme simptomatice cu evoluție care poate fi cuantificată ca și gravitate, de la medie spre letală (1,3).

1. ISTORIC

Virusul citomegalic a fost descoperit la începutul secolului XX în urma unor studii efectuate pe feții și nou-născuții decedați ca urmare a unei boli multisistemice caracterizată prin anomalii ale sistemului nervos central, hepatic și hematologic (2,4).

În anul 1904, Jesionek descrie apariția unor celule modificate, de dimensiuni foarte mari, la nivelul plămânilor, rinichilor și ficatului unui făt prematur decedat cu sifilis congenital. În același an, Ribbert a prezentat cazul unui nou-născut cu celule similare la nivelul rinichilor, descoperit în anul 1881 (2).

În anul 1921, Goodpasture și Talbot folosesc pentru prima dată termenul de „boala incluziilor citomegalice”, care ar reprezenta o infecție virală a fătului. Mueller și colab. emit ipoteza că agentul responsabil de apariția celulelor citomegalice poate

fi transmis prenatal, afectează multiple organe, fiind prezent în glandele salivare ale copiilor fără o boală sistemică, producând un efect citopatic similar cu cel produs de alte herpesvirusuri (4,5).

La începutului anului 1950, Fetterman evidențiază celule citomegalice în urina unui nou-născut care decedează la scurt timp, iar la examenul necroptic se observă prezența acestor celule în multiple organe. Ulterior, evidențierea celulelor citomegalice în urină devine metodă de diagnostic. Folosind microscopia electronică în 1953, Minder descrie apariția particulelor virale în citoplasmă și în zona clară din jurul incluziilor intranucleare ale celulelor citomegalice din pancreas (6,7).

Izolarea virusului citomegalic din culturi tisulare se face la mijlocul anilor '50. În 1954 Margaret Smith a izolat CMV murin prin cultivare pe culturi de țesuturi, apoi a fost izolat de la feții infectați și CMV uman – Smith, 1956, Weller și colab., 1957.

Denumirea de CMV, precum și apartenența acestuia la familia virusurilor herpetice, a fost propusă de Weller și colab. în 1960, fiind unanim acceptată în literatura de specialitate.

2. ETIOLOGIE ȘI MORFOLOGIE

Familia Herpesviridae cuprinde un număr mare de viruși capabili de a infecta omul și unele animale (6,7,8). Cu semnificație pentru patologia umană se

notifică trei subfamilii: subfamilia Alphaherpesvirinae; subfamilia Betaherpesvirina, din care face parte și *Virusul herpetic uman tip 5 (citomegalic)*, subfamilia Gammaherpesvirinae.

Virionii sunt de formă sferică și au dimensiuni cuprinse între 160 și 200 nm, alcătuiți din (9,10,11):

Genomul are structură bicatenară, liniară, cu dimensiuni de 240 kbp. ADN-ul este înfășurat în spirală, toroidal, pe un mănunchi de proteine asociate, în formă de mosor cu diametrul de 75 nm, distanța dintre spirale fiind de 4-5 nm. Organizarea genomică: molecula ADN este constituită din două domenii unice: „L” lung (82% din întreaga structură) și „S” scurt (18% din genom) legate covalent, denumite prescurtat UL (*unique long*) și US (*unique short*).

Capsida, de simetrie icosaedrică, are 162 de capsomere, dintre care 150 sunt grupate în hexamere de 6 subunități, iar 12 sunt pentamere situate la vârfurile icosaedrului. Capsomerele au formă de prismă hexagonală cu centrul gol.

Tegumentul este un strat format din proteine fosforilate care se intercalează între capsida virală și membrana externă a virusului, ca un fel de „ciment”. Fosfoproteina pp 65 din structura tegumentului are o importanță diagnostică deosebită.

Învelișul viral vizualizat prin electronmicroscopie este o structură pleomorfă trilaminară derivată din membranele celulare interne (nucleară), pe suprafața căreia proemină spiculi de natură glicoproteică, cu dimensiuni de 8 nm.

Dintre betaherpesvirusuri, este singurul virus cu genom clasa E, ceea ce-l face asemănător cu virusul herpes simplex 1(11).

Inițierea infecției, intrarea în celula gazdă, este urmarea atașării glicoproteinelor de suprafață gpB, gpH de receptorul celular, fracțiunea heparan a proteoglicanilor sau factorul de creștere al fibroblastelor. Consecutiv atașării, din cauza gpB se produce fuziunea învelișului viral cu membrana celulară, nucleocapsida intrând direct în citoplasmă, dar sunt posibile mecanisme de intrare și prin fuziune urmată de endocitoză. Pătruns în citoplasmă, virionul se decapsidează. Capsida este distrusă la nivelul citoplasmei celulare, iar genomul viral migrează în nucleu. Urmează ciclul replicativ intracelular care cuprinde trei faze (11,12,13):

Faza I: Membrana externă a CMV fuzionează cu membrana celulei țintă. Capsida virală este absorbită în citoplasma celulei. După proteoliza proteinelor din capsidă, ADN-ul viral este transportat în nucleul celulei. Genomul CMV poate să existe în interiorul celulei, fie într-o stare de transcripție activă, fie într-una inactivă.

Faza II: Are loc sinteza proteinelor virale.

Faza III: Cuprinde replicarea ADN-ului viral și asamblarea virusului, care are loc în nucleu.

Faza IV: Virusul părăsește celula prin intermediul reticulului endoplasmatic, prin pinocitoză inversă.

Virusul citomegalic posedă proprietatea de latență, adică de „a rămâne ascuns” într-o celulă infectată fără a crea leziuni, până în momentul în care o variație a statusului imunologic determină reactivarea sa și exprimarea virulenței. Această caracteristică determină persistența virală, adică producția continuă de forme virale (11,14).

Ca urmare a particularităților de replicare și citopatogenitate, virusul citomegalic are capacitatea de a genera două tipuri de infecție: primară și recurentă.

3. EPIDEMIOLOGIE

Infecția cu virusul citomegalic are o distribuție ubicuitară, fără a exista o predominanță sezonieră sau un aspect epidemic. CMV este întâlnit în toate zonele geografice și în toate grupurile socio-economice (6,15,16,17).

Prevalența infecției congenitale este de 0,2-2,4%, cu o rată mai mare în țările în curs de dezvoltare și în cele cu nivel socio-economic precar comparativ cu cele dezvoltate.

Infecția congenitală cu CMV afectează 1% din nou-născuții în SUA; 7% dintre aceștia vor dezvolta forma simptomatică de boală, iar 93% forma asimptomatică. Formele asimptomatice au un prognostic bun, dar 15% dintre nou-născuții dezvoltă sechele remarcabile. Dintre nou-născuții simptomatici, 25-30% decedază, iar 80-90% vor dezvolta sechele grave (4,6).

Ca urmare a particularităților de „latență” a virusului, riscul de afectare fetală este condiționat de următorii parametri:

- tipul infecției materne (risc de transmitere la făt de 40-50% în infecția primară și de 0,5-3% în caz de recurență)
- data contaminării în raport cu vârsta gestațională condiționează gravitatea afectării fetale. Astfel, leziunile fetale vor fi cu atât mai severe, cu cât infecția survine mai precoce în cursul sarcinii. O infecție în cursul primului trimestru de sarcină, generează afectări grave în 50% dintre cazuri (un caz din două), în timp ce în cursul trimestrului II și III riscul scade global la 25% (un caz din patru) respectiv 12,5% (un caz din opt) (18,19).

După primul an de viață, colectivitățile frecventate de copii devin cea mai importantă sursă de contaminare, atât pentru ei, cât și pentru personalul de îngrijire. Astfel, rata de infecție la acești copii este

de 50-80%, iar la personalul de îngrijire de 10-20%, procente care contrastează cu riscul de 1-3% în populația generală. Al doilea vârf al infecției cu CMV apare în adolescență, prin transmitere sexuală (20,21).

Infecția nozocomială este rezultatul transfuziilor de sânge sau produse de sânge. În cadrul unei populații cu o prevalență de 50% a infecției cu CMV, riscul a fost estimat la 2,7% pentru o unitate de sânge integral. Transfuziile de leucocite prezintă un risc mult mai crescut (18).

4. PATOGENIE

Este strâns legată de particularitățile biologice ale virusului (replicare, citopatogenitate), vârsta și statusul imunologic al organismului uman. Infecția cu CMV poate determina un tablou mononucleozolike la pacienții nonimunodeprimați, dar este mai frecventă la gazdele imunodeprimite.

Virusul citomegalic, după invadarea organismului fetal, produce leziuni grave poliviscerale.

Organele afectate sunt placenta, creierul, ficatul, plămânii, rinichii, pancreasul, splina și glandele salivare (23,24).

Rezervorul de citomegalovirus este reprezentat numai de om. Este excretat prin urină, salivă, materii fecale, lapte de mamă, secreții cervico-vaginale și spermă, atât în cursul infecției primare, cât și a celei recurente (6,13,14).

Transmiterea citomegalovirusului la om se face pe două căi (23,24,25):

1. Transmiterea verticală are loc pe cale transplacentară de la mama cu infecție primară sau recurentă la făt.
2. Transmiterea orizontală are loc prin: infectarea perinatală a nou-născutului cu secrețiile cervico-vaginale ale parturientei sau prin lapte de mamă; transfuzie de sânge sau transplant de organe de la un donator seropozitiv pentru CMV; contactul mucoaselor cu secreții sau excreții infectate (urină, salivă, materii fecale, spermă).

Odată pătruns în organism, în cursul infecției primare simptomatice sau asimptomatice, citomegalovirusul persistă un timp nedefinit în țesuturile gazdei. Regiunile unde e cantonată infecția persistentă sau latentă nu se cunosc, dar probabil includ mai multe tipuri de celule și variate organe. Factorii care determină severitatea bolii nu sunt pe deplin elucidați. Răspunsul imun celular este considerat cel mai important factor în controlul infecției cu CMV. Limfocitele specifice CD4+ și CD8+ dețin un rol esențial în cazul reactivării unei infecții latente. Limfocitele helper CD4 recunosc antigenele procesate, în asociere cu complexul major de histocompatibilitate HLA clasa II de la

suprafata macrofagelor, limfocitelor B activate sau fibroblaștilor. Limfocitele T citotoxice recunosc proteine virale specifice, exprimate pe suprafata celulelor infectate și distrug aceste celule prin liză. Tipul dominant celular este limfocitul citotoxic CD8 (9,11).

Marca histologică a bolii este citomegalia din viscerele afectate. Aceste celule sunt mari, cu diametrul de 25-30 de micrometri, nucleu mare cu diametrul de 10-15 μm așezat excentric la polul bazal al celulei. În citoplasmă și nucleu se găsesc incluzii Feulgen pozitive acidofile. Aspectul generat este de „ochi de bufniță” (8,11,13). Ocazional pot fi puse în evidență și incluziuni granulare citoplasmatică mai mici. Răspunsul inflamator celular la infecție constă în plasmocite, limfocite și monocite-macrocage. Reacții granulomatoase au fost observate ocazional.

Importanța infecției congenitale cu citomegalovirus constă în abilitatea virusului de a infecta și distruge sistemul nervos central (SNC). Creierul prezintă: focare de necroză și calcificări secundare, mai ales în preajma ventriculilor laterali și subependimar; celule neuronale și gliale cu incluzii intranucleare, proliferare microglială și astroglială. Incluziile celulare au fost identificate, de asemenea, la nivelul urechii, inclusiv în celulele de la nivelul canalelor semicirculare, membranei vestibulare și cohlee. Modificările patologice la nivelul urechii interne includ reacții celulare inflamatorii și edem. Leziunile hepatice îmbracă diverse forme: hepatită colestatică, hepatită necrotică cu calcificări, atrezie de căi biliare și focare de eritropoeză. La nivelul ochiului, virusul citomegalic poate determina arii de necroză retiniană (14,16). La examenul necropsic nu se izolează de obicei celule citomegalice în măduva osoasă sau splină, cu toate că infecția congenitală afectează clar funcțiile măduvei. Anemia și trombocitopenia sunt comune în infecția simptomatică, în timp ce leucopenia este ocazional observată.

Benirschke și colab. au identificat un spectru larg al patologiei placentare în infecția congenitală cu citomegalovirus, de la simple anomalii, la necroze masive. Placenta afectată prezintă la nivelul vilozităților coriale edem, infiltrații plasmocitare și rare celule citomegalice. Greutatea ei este mai mică, fapt de care se leagă hipotrofia fetală și nașterea prematură.

În concluzie, deși puțin studiată în țara noastră, infecția cu CMV reprezintă o problemă de sănătate publică din cauza caracteristicilor virusului (persistență și latență), manifestărilor clinice și complicațiilor redutabile pe care le determină.

BIBLIOGRAFIE:

1. **Lupea I.** – Tratat de neonatologie, ed V, Ed Medicală 2005; 889-892
2. **Cole K Patricia** – Congenital cytomegalovirus infection. In: *Neurobase CD Rom, Arbor Publishing Corp.* 1999, ICD code 771.7.
3. **Nelson Waldo E.** – Textbook of pediatrics, 16-th edition, *W.B. Saunders Company*, London 2000, 981-983.
4. **Cloherly SP, Eichenwald EC, Stark AR** – Manual of Neonatal care. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, *Philadelphia*. 2004, 255-259.
5. **Numazaki K** – Cytomegalovirus – routes of transmission and their clinical significance. *Nippon Rinsho*, 1998, 56(1), 179-183.
6. **Yamamoto AY, Figueiredo LTM, Mussi-Pinhata MM** – Prevalence and clinical aspects of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr (Rio J)*, 1999, 75:23-28.
7. **Barbi M, Binda S, Primache V et al** – Congenital cytomegalovirus infection in a northern Italian region. *Eur J Epidemiol*, 1998, 14(8) 791-796.
8. **Hodinka LR.** – Human cytomegalovirus. *Manual Clin Microbiol*, 1999; 7th ed. Murray PR et al (eds), 66, 889-899.
9. **La Fauci G, Sapienza VJ, Chen CJ, Wisniewski HM, Kim KS.** – Expression of the human cytomegalovirus 65K tegument phosphoprotein in insect cells by baculovirus vectors. *J Gen Virol* 1994; 75: 189-192.
10. **Oda Y, Katsuda S, Okada Y, et al** – Detection of cytomegalovirus, Epstein – Barr virus and herpes simplex virus in diffuse interstitial pneumonia by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Ann J Clin Path*, 1994, 102, 4, 495-502.
11. **Somogyi T, Colimon R, Michelson S** – An illustrated guide to the structure of the human cytomegalovirus genome and a review of transcription data. *Progr Med Virol*, 1986, 33, 99-133.
12. **Stanberr YRL** – Herpes virus latency and recurrence. *Progr med Virol* 1986; 33: 61-77.
13. **Brown HL, Abernathz MP** – Cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol*, 1998, 22(4), 260-266.
14. **Elk Grove Village, IL** – Infectious Diseases, 25th edition. *American Academy of Pediatrics*, 2000, pages 227-230.
15. **American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 position statement** – Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs [special article]. *Pediatrics*.2000; 106:798 –817
16. **Popescu V.** – Embriofetopatii, *Rev. Rom. Ped.*, 2000, vol XLIX, nr 2, 131-149
17. **Jones CA.** – Congenital cytomegalovirus infection. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2003, 33, 70-93.
18. **Jim WT, Shu CH, Chiu NC et al** – Transmission of Cytomegalovirus from Mother to Preterm Infants by Breast Milk. *Pediatr Infect Dis J., September* 2004; 23, 848-851.
19. **Sharland M, Khare M, Bedford-Russell A.** – Prevention of Postnatal Cytomegalovirus Infection in Preterm Infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002, 86, F140.
20. **Adler SP** – Cytomegalovirus Transmission Among Children in Day Care, their Mothers and Caretakers. *Pediatr Infect Dis J*, 1988, 7,279-285.
21. **Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. et al** – Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors. A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 180, 843-846.
22. **Boppana, B., S. B., K. B. Fowler, W. J. Britt, S. Stagno, et al** – Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics*, 1999, 104,55-60.
23. **Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, et al** – Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 2000, 137(1), 90-95.
24. **Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, do Carma Rego MA** – Perinatal or Early-Postnatal Cytomegalovirus infection in Preterm Infants Under 34 Weeks Gestation Born to CMV Seropositive Mothers Within a High-Seroprevalence Population. *J Pediatr* 2004; 145:685-688.
25. **Zucca C, Binda S, Borgatti R, et al** – Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection and cortical maldevelopment. Robert-Gnansia E. Embryopathie à cytomégaloVirus. *Encyclopédie Orphanet.* Octobre 2003.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabiei, Nr. 21, Sector 2, București