

Promotor: dr hab.n.med.Barbara Królak-Olejniak, prof.nadzw.

Cytomegalia wrodzona - ocena skutków zakażenia u dzieci i wpływu zastosowanego leczenia na poprawę ich funkcjonowania

Lek. Dorota Lisowska-Mikołajków

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

CMV uważany jest za najczęstszy spośród patogenów wirusowych czynnik sprawczy zakażeń wrodzonych oraz jedną z głównych przyczyn zaburzeń neurologicznych u dzieci, w tym upośledzenia umysłowego, zaburzeń słuchu oraz chorioretinitis. W Polsce od wielu lat nie opublikowano szczegółowych danych dotyczących tego problemu, a badania przeprowadzone w Klinice Neonatologii - ośrodku referencyjnym dla diagnostyki i terapii wrodzonych zakażeń CMV woj. dolnośląskiego - mogą z dużym prawdopodobieństwem pozwolić na ocenę skali problemu w naszym regionie.

Praca obejmuje aktualizację zagadnień związanych z zakażeniem wirusem CMV, jego replikacją, odpowiedzią immunologiczną, patogenezą, diagnostyką oraz możliwościami terapeutycznymi i profilaktycznymi, które mogą przyczynić się do zweryfikowania stanowiska dotyczącego działań, mających na celu ograniczenie liczby zakażeń wrodzonych CMV. Obejmuje także ocenę skutków zakażenia wrodzonego CMV u dzieci i wpływu zastosowanego leczenia na poprawę ich funkcjonowania.

Celem pracy była: ocena częstości występowania zakażeń wrodzonych CMV rozpoznanych w Klinice Neonatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach

2013-2016 wraz z oceną objawów towarzyszących zakażeniu wrodzonemu CMV (klinicznych, laboratoryjnych, obrazowych), ocena i przebieg leczenia przeciwwirusowego anty-CMV zakażonych noworodków i niemowląt, ocena objawów ubocznych leczenia przeciwwirusowego oraz ocena wczesna i późna (w wieku 1 - 5 lat) skuteczności leczenia przeciwwirusowego zastosowanego u noworodków z wrodzonym zakażeniem CMV, hospitalizowanych w Klinice Neonatologii.

Badaniem objęto 335 noworodków urodzonych i hospitalizowanych w Klinice Neonatologii UM we Wrocławiu w latach 2013-2016, spełniających kryteria włączenia. Praca obejmuje zarówno retrospektywną analizę procesu diagnostyczno-terapeutycznego, opartą na dokumentacji wewnętrznej Kliniki jak też prospektywną analizę pacjentów, dokonaną po 1-5 lat od zakończenia leczenia anty-CMV.

Uzyskane wyniki wskazują, że :

1. Częstość zakażeń wrodzonych CMV w Klinice Neonatologii w latach 2013-2016 wynosiła od 0,15% w 2013r., 0,2% w 2014r., 0,68% w 2015r. oraz 1,1% w 2016r., średnio 0,53%, nie odbiega od danych z piśmiennictwa, ma jednak tendencję wzrostową.
2. Noworodki, u których rozpoznano wrodzone zakażenie CMV w latach 2013-2016 to najczęściej: noworodki donoszone (56,3%), eutroficzne (75%), urodzone w stanie dobrym (75%), z przewagą płci żeńskiej (52%).
3. U dzieci z wrodzonym zakażeniem CMV wykazano istotność statystyczną dla następujących objawów: zwapnienia OUN ($p=0,018$), torbiele okołokomorowe mózgu ($p=0,019$), małopłytkowość ($p=0,023$), objawy oczne ($p=0,023$) i małogłowie ($p=0,026$), natomiast nie wykazano istotności statystycznej dla hiperbilirubinemii ($p=0,108$).
4. Najwyższą wartość kopii wirusa CMV mierzoną ilością kopii wirusa/ml stwierdzano przed rozpoczęciem leczenia w moczu chorych dzieci (mediana $5,54 \times 10^6$).

5. Leczenie przeciwwirusowe zastosowane u noworodków i niemowląt z wrodzonym objawowym zakażeniem CMV, stosowano średnio 49 dni (35-147). U większości pacjentów stosowano terapię mieszaną, tj. formą dożylną (GCV) i doustną (VGCV). Nie wykazano istotności statystycznej dla czasu leczenia poszczególnymi lekami.
6. Po zakończeniu leczenia stwierdzano wyraźne zmniejszenie liczby kopii wirusa w płynach ustrojowych; w moczu ilość kopii wirusa/ml zmniejszyła się średnio o 10^4 i stanowiła wynik istotny statystycznie ($p < 0,001$); we krwi również uzyskano wynik istotny statystycznie ($p = 0,016$). Nie wykazano natomiast istotności statystycznej po leczeniu w przypadku PMR ($p = 0,109$).
7. U 80% dzieci poddanych leczeniu przeciwwirusowemu obserwowano powikłania wczesne terapii anty-CMV, nie obserwowano natomiast powikłań późnych.
8. Ocena kliniczna późna dzieci CMV(+) po 1-5 latach od zakończenia leczenia przeciwwirusowego będąca jednocześnie oceną skuteczności terapii anty-CMV wykazała obecność w analizowanej grupie następujących zaburzeń: zaburzenia neurologiczne u 67% (w tym MPDz u 16,7%), okulistyczne (58%), audiologiczne (42%), małogłowie (33%), utrzymujące się nieprawidłowości w badaniach neuroobrazowych chorych dzieci u 75%.

Analiza uzyskanych wyników umożliwiła sformułowanie następujących wniosków:

1. Częstość zakażenia wrodzonego wirusem CMV w województwie dolnośląskim pozostaje na poziomie zbliżonym do wyników w Europie (0,15 – 1,1%).
2. Obecność u noworodka takich objawów jak: zwapnienia w OUN, torbiele okołokomorowe mózgu, małopłytkowość i małogłowie wskazują na konieczność poszerzenia diagnostyki w kierunku wrodzonego zakażenia CMV.

3. Włączenie leczenia p/wirusowego korzystnie wpływa na poprawę stanu klinicznego i eliminację wirusa z płynów ustrojowych (mocz, krew, PMR) we wczesnym okresie życia dzieci.
4. Wykazano, że nieprawidłowości będące skutkiem zakażenia wrodzonego wirusem cytomegalii mają charakter trwałe, a stosowana terapia p/wirusowa pomimo dobrych efektów wczesnych leczenia, nie powoduje wycofania się zmian patologicznych z zajętych chorobą narządów.
5. W przebiegu leczenia p/wirusowego obserwowano wczesne objawy uboczne pod postacią: niedokrwistości, małopłytkowości oraz wtórnego nadkażenia bakteryjnego skutkującego rozwinięciem się zakażenia układu moczowego lub sepsy. Nie obserwowano natomiast objawów późnych stosowanej terapii.
6. Wykazano konieczność ograniczenia liczby zakażeń CMV oraz potrzebę zastosowania skutecznych metod profilaktyki w eliminacji wrodzonych zakażeń wirusem cytomegalii.

Promotor: dr hab.n.med.Barbara Królak-Olejniak, prof.nadzw.

Congenital cytomegalovirus infection – evaluation of consequences and analysis of treatment methods

Lek. Dorota Lisowska-Mikołajków

ABSTRACT

CMV is one of the most common causes of congenital viral infections and neurological disorders in children, including intellectual disability, hearing impairment and chorioretinitis. There has been a lack of current, detailed, Polish studies in this field for many years now. The research carried out in the Department and Clinic of Neonatology, which is a reference centre for congenital CMV infections, allows assessment of the issue in our region.

This paper consists of an update of information about CMV infection, its replication, immune response, pathogenesis, diagnostics, prevention and treatment methods, which altogether may lead to the verification of actions aiming to reduce the incidence of congenital CMV. This article also contains evaluation of consequences of congenital CMV infection and influence of treatment to the patients improvement.

The aim of this study was: evaluation of congenital CMV infection incidence in the Department and Clinic of Neonatology of Wrocław Medical University in years 2013-2016 along with the assessment of clinical signs and symptoms, results of laboratory tests and radiological findings, analysis of antiviral treatment and its adverse effects in newborns and babies, early and late (in age 1 – 5) assessment of treatment effects.

A total of 335 newborn patients were included in this study, all born and treated in the Department and Clinic of Neonatology of Wrocław Medical University in years 2013-2016. This study contains both retrospective analysis based on own documentation and prospective analysis of patients, carried out after 1 to 5 years after finishing the anti-CMV therapy.

Achieved results:

Frequency of congenitive CMV infections in our Clinic: 0.15% in 2013, 0.2% in 2014, 0.68% in 2015 and 1.1% in 2016, giving the average 0.53% which does not stray from data in literature, however it has an upward trend.

Affected infants were: full term (56.3%), eutrophic (75%), born in good general condition (75%), prevalently female (52%)

Statistical significance has been proved for: deposits of calcium in central nervous system ($p=0,018$), cysts around cerebral ventricles ($p=0,019$), thrombocytopenia ($p=0,023$), ophthalmological symptoms ($p=0,023$) and microcephaly ($p=0,026$). No significance proved for hyperbilirubinemia ($p=0,108$)

Highest count of viruses was detected in urine, before treatment (median $5,54 \times 10^6$)

Antiviral therapy lasted 49 days average (35-146). Most patients were treated with mixed therapy – intravenous (GCV) and oral (VGCV). No statistical significance has been proved for time of treatment with particular drugs.

After the end of treatment distinct decrease in number of virus copies in body fluids has been noted, 10^4 on average in urine ($p<0,001$) and a statistically significant decrease in blood ($p=0,016$). No significance has been proved for the treatment of meningitis ($p=0,109$).

In 80% of patients early complications following antiviral therapy were observed. No late complications were observed.

Examination following the treatment after 1-5 years, which is also an evaluation of the treatments effectiveness, showed: neurological disorder in 67% (including cerebral palsy in 16.7%), ophthalmologic disorder in 58%, hearing impairment in 42%, microcephaly in 33%, lasting neuroradiological anomalies in 75%.

Analysis of obtained results has led to following conclusions:

Congenital CMV infection incidence remains on level similar to other European countries (0,15-1,1%).

Presence of deposits of calcium in central nervous system, cysts around cerebral ventricles, thrombocytopenia and microcephaly indicate necessity of extending the diagnostics to include CMV infection tests.

Antiviral treatment has positive impact on medical condition in early stages of life and eliminates the virus from body fluids (urine, blood, CSF).

There have been no long term positive effects of therapy.

Early adverse reactions of: anemia, thrombocytopenia, secondary bacterial infection leading to urinary system infection or sepsis were observed in the process of antiviral therapy. No late adverse reactions were observed.

Reduction of incidence of congenital CMV infections and efficient prevention methods have been proven to be necessary.