

INFECȚIA CU CMV LA PACIENȚII HIV POZITIVI

Florica Stăniceanu*, Sabina Zurac**, Adrian Streinu-Cercel***

REZUMAT

Citomegalovirusul (CMV) este un virus ADN, care în infecția acută la persoanele imunocompetente determină, de regulă, forme asimptomatice. Virusul rămâne cantonat în țesuturi după „vindecarea” episodului infecțios acut; la pacienții HIV pozitivi, coexistența unei infecții CMV (de cele mai multe ori prin reactivarea unei infecții latente, mai rar suprainfecție CMV) se concretizează prin apariția citomegaliei ca boală, principalul factor de risc fiind nivelul limfocitelor T CD4 pozitive sub 50 celule/mm³.

Imunologic, la persoanele imunocompetente infectate, CMV poate dezvolta atât răspuns imun umoral, cât și celular, cu niveluri crescute de limfocite T CD4 pozitive helper și de memorie (acestea din urmă îndreptate împotriva unui număr limitat de epitopi CMV) și niveluri nesemnificative de limfocite CD8 pozitive citotoxice.

La persoanele infectate HIV, răspunsul celular presupune creșterea numărului limfocitelor CD8 pozitive cu activitate citotoxică anti fosfoproteină pp65 și diminuarea răspunsului Th CD4 pozitiv.

Cel mai frecvent, infecția cu CMV la pacienții HIV pozitivi determină retinită citomegalică și afectarea tubului digestiv, dar și afectare pulmonară (pneumonie interstițială), encefalită și polinevrite.

În retinita citomegalică, diagnosticul pozitiv se face pe baza markerilor serologici de inflamație activă și aspectul fundului de ochi, diagnosticul histopatologic, deși cel mai specific, având risc mare de afectare ireversibilă a retinei.

Afectarea gastro-intestinală citomegalică poate avea potențial letal: hemoragii digestive, perforații, diaree. Examenul histopatologic identifică incluzii nucleare „în ochi de bufniță”, cel mai adesea în celulele endoteliale și doar în cazul în care infecția este mai severă în macrofage sau celulele epiteliale criptice.

Cuvinte cheie: CMV, infecție oportunistă, infecție HIV.

Citomegalovirusul (CMV) (virusul herpes uman 5) face parte din subfamilia beta a virusurilor herpetice (cresc lent într-un număr limitat de celule). Ca toate celelalte virusuri herpetice este un virus ADN care rămâne cantonat în țesuturi după „vindecarea” episodului infecțios acut, astfel încât, în situații în care se suprapune o condiție imunosupresivă, afecțiunea se poate reactiva (1).

La persoanele imunocompetente, infecția acută cu CMV

ABSTRACT

The CMV infection in HIV positive patients

Cytomegalovirus (CMV) is a DNA virus producing asymptomatic disease in immunocompetent acute infected persons. The virus remains in tissues after the „cure” of the acute infectious episode; in HIV infected patients the coexistence of a CMV infection (most often due to the reactivation of a latent infection, rarely due to a CMV superinfection) is expressed by the appearance of the cytomegaly as a disease, the main risk factor being the level of the CD4+ T cells less than 50 cell/mm³.

In immunocompetent CMV infected persons the immune response can be both humoral and cellular with high levels of CD4+ T cells helper and memory type (the latter developed against a limited number of CMV epitopes) and insignificant levels of CD8+ cytotoxic lymphocytes.

In HIV infected persons the cellular response implies an elevation of the CD8+ cytotoxic lymphocytes anti pp65 phosphoprotein and a diminishing of CD4+ T helper response.

Most frequent, the CMV infection in HIV infected patients determines cytomegalic retinitis and digestive disease, but also lung disease (interstitial pneumonia), encephalitis or peripheral neuropathy.

The positive diagnosis in cytomegalic retinitis is performed based on the positive seric markers of active inflammation and the specific ophthalmologic appearance; the histopathologic diagnosis, even the most specific ones, is not recommended due to the higher risk of an irreversible damage of the retina.

The cytomegalic gastrointestinal disease may be lethal; digestive hemorrhages, perforations and diarrhea. The histopathologic examination identifies specific nuclear inclusions („owl eye” type), most often in the endothelial cells and, only in severe cases of infection, in the macrophages or cryptic epithelial cells.

Key words: CMV, opportunistic infection, HIV infection.

poate trece neobservată (forme asimptomatice) sau se poate manifesta ca mononucleoză infecțioasă (febră, limfocitoză cu limfocite atipice, rareori faringite sau amigdalite; adenopatiile și/sau splenomegalia sunt rare, însă când apar, biopsierea și examinarea histopatologică pun probleme deosebite de diagnostic diferențial cu malignități limfoide). În unele circumstanțe pot apărea complicații pulmonare (pneumonie interstițială), hepatită granulomatoasă,

*Conf. dr. Florica Stăniceanu, UMF „Carol Davila”, șef Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Colentina, București

**Dr. Sabina Zurac, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Colentina, București

***Dr. Adrian Streinu-Cercel, șef de lucrări UMF „Carol Davila”, medic primar șef de secție Institutul de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș”, București

neuropatii (sindrom Guillain Barré), meningoencefalită, miocardită, trombocitopenie etc, însă, de regulă, prognosticul afecțiunilor este bun. La persoanele imunoincompetente evoluția infecției cu CMV este mult mai severă, în special datorită faptului că favorizează apariția altor infecții, bacteriene sau micotice (1).

Infecția HIV are drept consecință imunodepresie progresivă, care duce, în cazul coexistenței unei infecții CMV, la creșterea concomitentă a activității CMV (sursa infecției CMV poate fi reactivarea unei infecții latente - în majoritatea cazurilor, fie o posibilă suprainfecție CMV). Principalul factor de risc al apariției citomegaliei ca boală la pacienții HIV pozitivi este nivelul LT CD4+ sub 50 celule/mm³ (2).

Markerii de infecție virală activă (viremie, culturi virale din produse patologice, anticorpi antiCMV) la o persoană HIV pozitivă nu înseamnă existența bolii. Identificarea leziunilor histopatologice produse de CMV la nivelul unui organ și/sau demonstrarea replicării virale la nivelul respectiv sunt obligatorii pentru stabilirea etiologiei CMV a unui anumit sindrom; asocierea cu alți agenți infecțioși (de exp. *Pneumocystis carinii*) fac foarte dificilă atribuirea patogenică exactă (1). Stabilirea statusului imunologic al organismului față de infecția CMV a pacienților HIV+ nu este însă lipsită de importanță; identificarea markerilor serologici pozitivi, în special metodele care cuantifică încărcătura virală (antigenemia fosfoproteinei matriciale a CMV pp65, PCR cantitativ) sunt utile pentru stabilirea riscului de dezvoltare în viitor al citomegaliei și a indicației de tratament profilactic cu ganciclovir (2).

Răspunsul imun anti-CMV

Comportamentul biologic al CMV face ca aspectele imunologice ale infecției cu CMV, în general, și la pacienții infectați HIV, în special, să fie deosebit de interesante.

Răspunsul imun anti CMV la donatorii de sânge sănătoși are diferite variante, unii dezvoltând răspuns imun umoral, alții celular: la 30% din donatori este absent orice răspuns, la 28% se identifică doar un răspuns imun umoral (IgG antiCMV), la 18% răspuns imun umoral și celular (IgG antiCMV și LT antiCMV), iar la 24% numai răspuns imun celular. La ultimele două categorii (care prezintă componentă celulară a răspunsului imun) se constată creșterea nivelurilor de IL-2 și IFN- α (3).

La persoanele sănătoase, cu infecție latentă CMV (fără infecție HIV), răspunsul imun celular prezintă niveluri crescute de LTh CD4+ (4); limfocitele CD8+ antiCMV pot fi CD45RA+ (citotoxice) sau negative (limfocite de memorie) (5), nivelul celor citotoxice și producția de IFN- α fiind nesemnificative (4).

Răspunsul imun celular, care se dezvoltă după o infecție acută CMV, implică apariția de LT CD4+ de memorie îndreptate împotriva unui număr limitat de epitopi CMV, în unele situații fiind vorba de un unic epitop (fosfoproteina matricială pp65). Populația de LT CD4+ prezintă 1 - 3 clone dominante și mai multe clone subdominante și minore (6).

La persoanele infectate HIV, limfocitele CD8+ au activitate citotoxică anti fosfoproteina pp65 și produc IFN- α . În condițiile suprapunerii infecției CMV, situație neîntâlnită la persoanele CMV+ HIV-, care au în schimb răspunsul Th CD4+ crescut; pacienții HIV+ CMV+ au răspunsul Th CD4+ diminuat (4).

Prezența ADN-CMV (evidențiat prin tehnici de PCR calitativ) se corelează la pacienții HIV+ cu anamneză pozitivă pentru infecție CMV și cu nivelul limfocitelor CD4+ (7). Nivelul viremiei la persoanele infectate HIV, care urmează tratament antiretroviral, scade după circa 90 zile de tratament (8). Limfocitele T CD4+ anti CMV sunt de 10 ori mai numeroase decât cele anti HIV, pe când limfocitele CD8+ anti CMV și anti HIV sunt similare cantitativ, dar expresia perforinei în aceste celule diferă în favoarea LT CD8+ anti CMV (9). Răspunsul imun celular la acești pacienți este modificat, după cum urmează: răspunsul imun cu LTh CD4+ este nesemnificativ, iar răspunsul imun cu LT CD8+ citotoxice este extrem de important; în plus, producția de IFN- α de către LT CD8+ citotoxice este ridicată (4). Această variantă adaptativă a răspunsului imun permite controlarea infecției cu CMV.

Manifestări clinice

Manifestările clinice cele mai frecvente ale infecției cu CMV la pacienții HIV pozitivi constau în afectare retiniană (retinita citomegalică) și afectarea tubului digestiv (2).

Retinita citomegalică apare frecvent în citomegalia congenitală și la persoanele imunodeprimite, în special la pacienții cu SIDA. Manifestările clinice sunt nespecifice - tulburări de vedere, vedere încețoșată, scotoame - însă progresive către orbire. Examenul fundului de ochi este oarecum caracteristic - hemoragii retiniene în flacără și zone necrotice granulare. Diagnosticul pozitiv se face pe baza markerilor serologici de inflamație activă și aspectul fundului de ochi. Diagnosticul histopatologic, deși cel mai specific, precum și culturile virale din umoarea apoasă și vitros nu sunt posibile intravital, datorită riscului foarte mare de infecție și afectare ireversibilă a retinei. Ganciclovirul este un antiviral cu efecte bune în terapia retinitei citomegalice. Introducerea terapiei cu antiretrovirale a dus, în unele cazuri, la regresia completă a retinitei CMV, în absența oricărei medicații specifice anti CMV (10). Tratamentul antiretroviral prelungeste intervalul de timp până la apariția retinitei la persoane cu afecțiuni preexistente (nici un caz de retinită citomegalică timp de 18 luni într-un lot de 1292 pacienți - Zambarkyi și colab. - inclusiv la cei cu nivel scăzut de LT CD4+) (11).

Nivelul LT CD4+ nu este predictiv al evoluției retinitei citomegalice la pacienții cu infecție HIV sub tratament antiretroviral (există situații în care, creșterea nivelului LT CD4+ nu se asociază obligatoriu cu absența retinitei citomegalice, precum și situații în care, pacienții cu nivelul LT CD4+ sub 50 celule/mm³ nu dezvoltă retinită) (10, 11).

CMV poate determina **afectare gastrointestinală severă** cu potențial letal. Manifestările sunt diverse: sunt frecvente hemoragiile digestive, perforațiile (cu orice localizare la nivelul tractului digestiv, dar mai frecvent pericecal), diareea (consecința colitei citomegalice) (12), dar există și situații cu simptomatologie digestivă nespecifică, în care determinările paraclinice nu sunt sugestive pentru o anumită etiologie.

Diagnosticul de afecțiune digestivă inflamatorie la un pacient HIV+ are ca etapă ulterioară determinarea etiologiei. Examenul coprologic permite determinarea mai multor patogeni, de exp. *Clostridium*, *Shigella*, *Yersinia*, *Cryptosporidium*. Examenul histopatologic este deosebit de important pentru diagnosticul etiologic; în cazul

citomegaliei, prezența incluziei nucleare „în ochi de bufniță“ este destul de rară, necesitând examinarea de secțiuni la mai multe niveluri pentru diagnostic (13). Identificarea lor este mai frecventă în celulele endoteliale și doar în cazul în care infecția este mai severă în macrofage, celulele epiteliale criptice ridică problema diagnosticului diferențial între enterită/colită citomegalică și endotelită citomegalică sistemică. Ameliorarea simptomelor sub tratamentul cu ganciclovir a pacienților cu afectare digestivă și incluzii virale numai în celulele endoteliale, sugerează totuși prima variantă (13).

Localizarea CMV în mucoasa bucală a fost evidențiată la 3,5% din pacienții HIV+, fără legătură cu apariția vreunei simptomatologii locale. De asemenea, factori ca sexul pacientului, tratamentul antiretroviral, nivelul LT CD4 pozitive sau nivelul ARN-HIV nu se corelează cu prezența CMV în mucoasa bucală (14).

Afectarea pulmonară constă în pneumonie interstițială cu grade diferite de hipoxie (factor de prognostic rezervat) (1). Uneori pot fi observate leziuni nodulare sau cavitare, acestea din urmă putând reprezenta până la 10 - 15% din totalul leziunilor cavitare apărute la pacienți cu infecție HIV (15). Apariția unei leziuni pulmonare cavitare permite colonizarea cu *Aspergillus*, cu riscul, mai ales în contextul neutropeniei induse de ganciclovir, unei evoluții către aspergiloză pulmonară invazivă. Prognosticul aspergilozei pulmonare invazive este foarte rezervat, pacienții decedând la scurtă vreme după diagnosticare (rată de deces de peste 90%, din care 2/3 în primele 2 luni de la depistare) (16). Diagnosticul pozitiv al aspergilozei pulmonare invazive nu se poate face decât pe baze histopatologice, determinarea efectivă a „invaziei“ presupunând evidențierea distrucției tisulare locale și extinderea infecției în țesuturile din vecinătate. Totuși, datorită gravității afecțiunii, simpla identificare a lui *Aspergillus* în produse biologice recoltate de la acești pacienți (care ar putea semnifica în alte condiții doar colonizarea arborelui bronșic) constituie informații care trebuie evaluate cu prudență, mergând până la instituirea tratamentului antifungic înaintea confirmării prezenței afecțiunii active la pacienții cu infecție duală HIV/CMV, cu nivel scăzut de limfocite CD4+ și tratament cu ganciclovir (17).

Afectarea encefalică la pacienții cu SIDA și infecție CMV este frecventă; cca. 40% din pacienții cu SIDA prezintă modificări neurologice, studiile autopsice relevând prezența de modificări histopatologice cerebrale până la 75% din cazuri. Este greu de diferențiat cât anume din afectare se datorează infecției HIV și cât CMV (1). În cele mai multe cazuri, afectarea encefalică citomegalică este difuză, însă există situații în care au fost descrise leziuni localizate, cu efect de masă (18).

Neuropatiile periferice sunt, de asemenea, frecvente în infecția HIV; în mod particular, poliradiculopatia progresivă și mononeuropatia multiplex (aceasta din urmă numai în stadiile avansate ale SIDA, în stadii incipiente fiind consecința directă a infecției HIV) sunt consecința infecției

CMV (19). Demonstrarea relației etiopatologice a fost posibilă datorită evidențierii replicării virale active a CMV în neuronii și celulele gliale corespondente (20).

BIBLIOGRAFIE:

1. Bitmansour A.D., Waldrop S.L., Pitcher C.J., Khatamzas E., Kern F., Maino V.C., Picker L.J.: „Clonotypic structure of the human CD4+ memory T cells response to CMV“, *J Immunol* 2001; 167: 1151-1163
2. Chen G., Shankar P., Lange C., Valdez H., Skolnik P.R., Wu L., Manjunath N., Lieberman J.: „CD8 T cells specific for HIV, EBV and CMV lack molecules for homing to lymphoid sites of infection“, *Blood* 2001; 98: 156-164
3. Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E.: „Principles and practice of infectious diseases“, 4th edition, Churchill Livingstone 1996
4. Para M.F., Kalish L.A., Collier A.C., Pollard R.B., Kumar P.N., Mintz L., Wallach F.R., Drew W.L.: „Qualitative and quantitative PCR measures of CMV in patients with advanced HIV infection who require transfusions“, *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 320-325
5. Para M.F., Kalish L.A., Collier A.C., Murphy E.L., Drew W.L.: „Correlates of change in CMV viremia in patients with advanced HIV infection who require transfusion“, *J Infect Dis* 2001, 183: 1673-1677
6. Reed J.B., Morse L.S.: „CMV retinitis and the controversies associated with highly active antiretroviral therapy and the immune recovery hypothesis“, *AIDS Patient Care STDS* 1998; 12: 181-185
7. Tendo D.T.: „Laboratory diagnosis of CMV infections in immunodepressed patients, mainly in patients with AIDS“, *Clin Lab* 2001; 47: 169-183
8. Villacres M.C., Lacey S.F., La Rosa C., Krishnan R., Auge C., Longmate J., Zaia J.A., Leedom J.M., Diamond D.J.: „Human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy maintain activated CD8+ T cell subsets as a strong adaptive immune response to CMV“, *J Infect Dis* 2001; 184: 256-267
9. Zambarakji H.J., Nwson R.B., Mitchell S.M.: „CMV diagnoses and progression of CD4 cell counts and HIV load measurements in HIV patients on HAART“, *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 873-841
10. Zanolla G., Resener T., Knebel R., Verney Y.: „Massive lower gastrointestinal hemorrhage caused by CMV disease as a presentation of HIV in an infant“, *Pediatr Surg Int* 2001; 17: 65-67
11. Zhu J., Shearer G.M., Marincola F.M., Norman J.E., Rott D., Zou J.P., Epstein S.E.: „Discordant cellular and humoral immune responses to CMV infection in healthy blood donors: existence of a T(h) 1-type dominant response“, *Int Immunol* 2001; 13: 785-790
12. Watanabe N., Tomizawa M., Tachikawa-Kawana A., Goto M., Ajisawa A., Nakamura T., Iwamoto A.: „Quantitative and qualitative abnormalities in HIV-1-specific T cells“, *AIDS* 2001; 15: 711-715