

Citomegalovirusinės ligos gastrointestininė forma po širdies persodinimo

Gastrointestinal form of CMV disease after heart transplantation

Aleksejus Zorinas¹, Kęstutis Ručinskas¹, Saulius Miniauskas¹, Radvilė Malickaitė¹, Gitana Žemaitaitė², Vytė Valerija Maneikienė², Vytautas Sirvydis¹

¹ *Vilniaus universiteto Širdies chirurgijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*

² *Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Širdies chirurgijos centras, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*
El. paštas: aleksejus.zorinas@santa.lt; kestutis.rucinskas@santa.lt

¹ *Vilnius University, Cardiac Surgery Centre, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania*

² *Vilnius University, Hospital „Santariškių klinikos“, Cardiac Surgery Centre, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania*

E-mail: aleksejus.zorinas@santa.lt; kestutis.rucinskas@santa.lt

Citomegalovirusinis (CMV) virškinimo trakto pažeidimas yra vienas iš klinikinių infekcijos poreiškių pacientams po organų persodinimo. Gastrointestininės CMV formos diagnostika dažnai yra sudėtinga, o padariniai sunkūs. Pristatomas CMV ligos po širdies persodinimo atvejis, diagnostikos ypatumai ir gydymo rekomendacijos.

Pagrindiniai žodžiai: širdies persodinimas, citomegalo viruso infekcija

Cytomegalovirus infection can cause lesions of different organs, including gastrointestinal tract. In transplant patients, CMV infection can be associated with severe consequences. This case details the clinical and diagnostic features of gastrointestinal CMV disease in a patient after heart transplantation, in which treatment resulted in a complete resolution of the symptoms.

Key words: heart transplantation, cytomegalovirus infection

Įvadas

Imunosupresija yra efektyvi priemonė, apsauganti persodintą organą nuo imuninio pažeidimo. Ankstyvuojų po transplantaciniu laikotarpiu taikant dideles imunosupresantų dozes imunodeficitas yra didelis, tai gali sukelti infekcinių problemų.

Citomegalovirusinė liga dažnai pasitaiko imunodeficitinėmis būklėmis sergantiems ir po organų persodinimo imunosupresantus vartojantiems pacientams [1].

Citomegalo viruso (CMV) infekcija – CMV buvimas kraujyje nesant klinikinių simptomų. CMV gali pasireikšti CMV sindromu, kuriam būdingi bendri negalavimai

(karščiavimas, šaltkrėtis), lydimi leukopenijos, trombocitopenijos ir viremijos. CMV ligai būdinga viremija ir įvairių organų (CNS, virškinimo trakto, plaučių, ragenų, kepenų, inkstų) pažeidimai, kuriems būdinga atitinkama simptomatika. CMV ligos gastrointestininė forma – viremija kartu su virškinimo trakto pažeidimu, galima klinikinė simptomatika – karščiavimas, pilvo skausmai, dispepsija.

CMV kol kas yra didžiausia organų persodinimo infekcinė problema, ypač ankstyvuojant laikotarpiu po persodinimo. Todėl donoro ir recipiento CMV serologinės būklės nustatymas yra būtina priemonė, leidžianti išryškinti rizikos grupes. Didžiausios rizikos grupei priklauso CMV serologiškai neigiami recipientai, gavę organą iš CMV serologiškai teigiamo donoro. Minėtiems recipientams CMV pasireiškia kaip pirminė infekcija [2].

CMV liga po širdies persodinimo pasireiškia nuo 9% iki 35% pacientų [1], iš jų tik 8% virškinimo trakto (gastrointestininė) CMV liga [3].

Čia pristatome klinikinį atvejį, kai, praėjus trimis mėnesiams po širdies persodinimo, pacientas atvyko į ligoninę karščiudamas iki 38,5 °C, jausdamas skausmus epigastriume, be to, ligonį pykino, jis neturėjo apetito. Klinikinė diagnozė nustatyta remiantis gastroskopijos radiniais ir CMV DNR nustatymu, taikant polimerazių grandininės reakcijos (PGR) metodą. Skyrus specifinį gydymą, paciento būklė pagerėjo, klinikiniai ligos požymiai išnyko. Kadangi CMV ligos klinika gali būti labai įvairi ir jos diagnostika sudėtinga, norime supažindinti su savo patirtimi ir apžvelgti gydymo galimybes.

Klinikinis atvejis

Pacientas – 39 metų vyras, kuriam prieš ketverius metus diagnozuota dilatacinė kardiomiopatija. Echoskopaiškai ir angiografiškai nustatyta kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija buvo 15%. 2004 m. gruodį implantuotas biventrikulinis stimulatorius. Būklei ūmiai blogėjant, progresuojant širdies nepakankamumo klinikai, 2005 m. gruodį, siekiant sudaryti pacientui galimybę sulaukti širdies donoro, buvo implantuotas kairysis dirbtinis skilvelis INCOR (Berlin Heart AG, Berlynas, Vokietija). Po dešimties mėnesių atliktas sėkmingas širdies persodinimas. Pažymėtina, jog donoras buvo CMV seropozityvus (nustatyti IgG klasės antikūnai prieš CMV), o recipientas seronegatyvus, t. y. jo CMV IgG neigiami. Taikyta profilaktinis gydymas gancikloviru (CYMEVENE, Hoffman – La Roche AG, Vokietija) į veną 5 mg/kg svorio 18 dienų, vėliau ambulatoriškai acikloviru (ACIC, Hexal Ag, Esti-

Lentelė. Svarbiausi pacientui atvykus į stacionarą atliktų laboratorinių tyrimų rezultatai

Tyrimas	Atsakymas
Šlapalas	5,31 mmol/l
Kreatininas	112 μmol/l
CRB	4,58 mg/l
WBC	4,00 × 10 ⁹
HGB	136,5 g/l
PLT	182 × 10 ⁹
ENG	2 mm/val.
Kraujo pasėlis	bakterijų, grybelių augimo nėra
CMV IgM	Neigiamas
CMV IgG	Neigiamas

ja) 800 mg *per os* per dieną. Po persodinimo, išrašant iš ligoninės, paciento kraujyje CMV DNR neaptikta.

2007 m. sausį, praėjus 3 mėnesiams po transplantacijos, ligonis kreipėsi skųsdamasis septynias dienas besitęsiančiu karščiavimu iki 38,5 °C, skausmais epigastriume, pykinimu, apetito nebuvimu. Pradinės karščiavimo ir dispepsijos priežasčių paieškos nebuvo efektyvios, nes laboratorinis (žr. lentelę) ir instrumentinis ištyrimas, specialistų konsultacijos objektyvių faktų, įrodančių tikslią ligos priežastį, nenurodė. Paimta kraujo CMV DNR nustatyti PGR metodu.

Echoskopinio vidaus organų tyrimo duomenys nerodė pakitimų. Pilvo organų kompiuterinė tomografija – be patologijos. Siekiant nustatyti skausmo priežastį, atliktas pilvo aortos ir jos šakų skenavimas – ūmios mezenterinės išemijos duomenų nerasta. Pilvo chirurgijos gydytojas, įvertinęs tyrimų rezultatus ir konsultavęs pacientą, chirurginės patologijos neaptiko. Taip pat atlikta fibroesofagogastroduodenoskopija (FEGDS), kurios metu nustatyta, kad stemplės gleivinė yra be pakitimų, skrandyje rasta nedaug skaidraus skysčio, skrandžio *antrum* srityje pastebėta gausių erozijų. Gastroenterologas, remdamasis anamneze, paciento apžiūra, serologiniais CMV tyrimų duomenimis ir FEGDS tyrimo rezultatais, nustatė vaistų sukeltą lėtinį erozinį gastritą ir paskyrė gydymą omeprazoliu (40 mg per dieną). Įtariant galimą persodintos širdies atmetimo reakciją, atlikta endokardo biopsija, transplantato atmetimo reakcija – 0.

Tačiau paciento būklė blogėjo, tęsėsi karščiavimas, stiprėjo pilvo skausmai. Diagnozė liko neaiški, nes gydymas omeprazoliu buvo neefektyvus.

Gavus atsakymą apie CMV DNR tyrimą, kurio metu aptikta 55 000 viruso kopijų 1 ml kraujo, ir remiantis klinikiniais simptomais bei FEGDS radiniais buvo nustatyta tikroji diagnozė – CMV liga, gastrointestininė forma. Pradėtas taikyti specifinis gydymas nuo virusų gancicloviru (CYMEVENE, Hoffman – *La Roche* AG, Vokietija) 5 mg/kg *i/v*, tris savaites [2]. Vėliau pereita prie gydymo valgancicloviru (VALCYTE, Hoffman – *La Roche* AG, Vokietija) 900 mg *per os* per dieną ir tęsiamas gydymas omeprazoliu *per os* (40 mg per dieną).

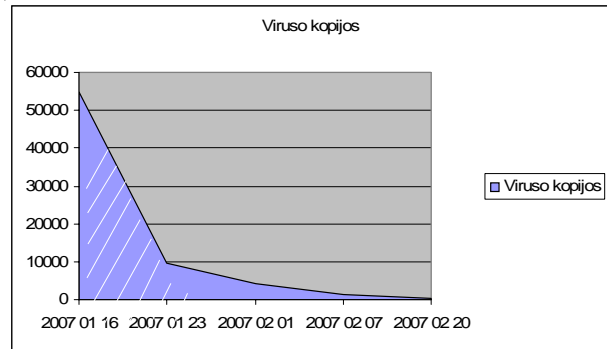
Taikant šį gydymą, paciento būklė gerėjo, išnyko simptomatika. Praėjus penkioms savaitėms nuo gydymo pradžios, buvo pakartotinai atlikta FEGDS. Išvada – patologinių pakitimų skrandyje neaptikta. CMV DNR kopijų skaičius sumažėjo nuo 55 000 iki 250 viename ml kraujo (1 pav.). Po šešių savaičių atlikus transplantato biopsiją – atmetimo reakcija 3R. Manoma, kad CMV inicijavo atmetimo reakciją. Taikytas gydymas metilprednizolono natrio sukcinatu (SOLU-MEDROL, *Pharmacia & Upjohn* Company N.V./S.A., Belgija) 1000 mg *i* veną per dieną, tris dienas. Po savaitės atliktos endokardo biopsijos duomenimis, atmetimo reakcija – 0.

Diskusija

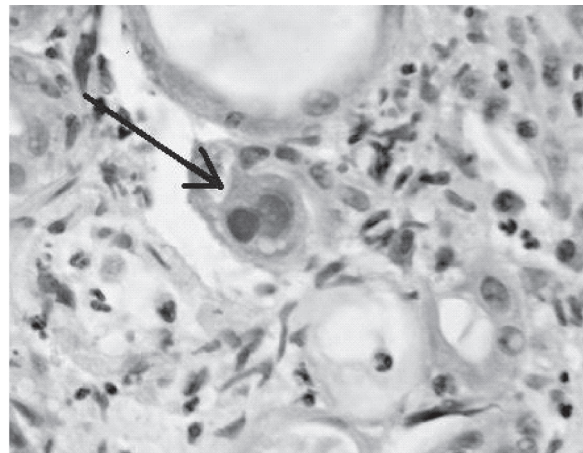
CMV – dažna sergamumo priežastis po organų transplantacijos. Pagrindinė rizikos grupė – CMV serologiškai neigiami recipientai, kuriems persodinami CMV serologiškai teigiamų donorų organai. Be tiesioginio organų ar audinių pažeidimų, CMV infekcija gali būti atmetimo reakciją sukeliantis mechanizmas ir pagreitinoti persodintos širdies vainikinių kraujagyslių lėtinės vaskulopatijos vystymąsi [4].

Didelės rizikos pacientams yra būtina CMV infekcijos profilaktika. Šiuo metu yra intraveninių ir efektyvių peroralinių preparatų nuo CMV. Mūsų atveju taikyta ambulatorinė profilaktika acikloviru nebuvo efektyvi.

Šis atvejis parodo CMV ligos diagnostikos sudėtingumą, kiekybinio viruso kopijų stebėjimo svarbą diagnostikai bei gydymo efektyvumo vertinimui ir vaizdžiai parodo, kaip CMV liga gali būti atmetimo reakciją sukeliantis mechanizmas. Pažymėtina, kad antivirusinių imunoglobulinų koncentracijos kraujyje nustatymas pacientams, kuriems taikyta imunosupresija, nėra informatyvus metodas diagnozuojant CMV ligą, ir negalima teigti, kad viruso organizme nėra, jei neaptinkama IgG prieš CMV. Mūsų atveju antikūnai prieš CMV susiformavo tik praėjus penkioms savaitėms nuo simptomų pasirodymo (CMV-IgG 250,0 AU/ml).



1 pav. Viruso kopijų skaičiaus kitimas taikant specifinį gydymą



2 pav. „Pelėdos akys“ CMV pažeistoje skrandžio gleivinėje

Diagnostikai ir gydymo efektyvumui vertinti IgG ištyrimas yra mažiau informatyvus nei CMV kopijų skaičiaus nustatymas kraujyje. Taigi serologinis tyrimas yra nepakankamai jautrus rodiklis aktyviai CMV infekcijai nustatyti – diagnostinė jo nauda yra ribota [5, 6]. Polimerazės grandininė reakcija yra pakankamai jautrus ir specifinis diagnostikos metodas, nustatant CMV DNR buvimą kraujyje [1].

Galutiniam diagnozės patvirtinimui tikslinga atlikti pažeisto organo biopsiją ir radus vadinamųjų „pelėdos akių“ (pokyčių, būdingų CMV pažeistoms ląstelėms), galima objektyviai teigti esant CMV ligą ir specifinio organo pažeidimą (2 pav.). Organo-taikinio biopsija mūsų klininiu atveju atlikta nebuvo.

Kai yra galimybė taikyti intraveninį gydymą, pirmojo pasirinkimo vaistas turi būti gancicloviras. Rekomenduojamas gydymas – 5 mg kilogramui svorio kas 12 valandų.

Dažniausiai gydoma 3 savaites, tačiau yra nuomonių, kad galima gydyti iki 6 savaičių [2]. Kartais, esant komplikuotai CMV ligos formai, galima kartu su gancikloviru vartoti CMV hiperimuninį globuliną.

Profilaktika tęsiama peroralinio gancikloviro forma, valgancikloviru (Hoffman – *La Roche* AG, Vokietija). Paros dozė 900 mg. Dėl gydymo ir profilaktikos trukmės vienodos nuomonės nėra, apie tai diskutuojama literatūroje. Šiuo metu visiems ligoniams po širdies persodinimo siūloma 100 dienų profilaktika valgancikloviru.

LITERATŪRA

1. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of Cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 13: 83–121.
2. Avery RK, Pappas PG. Infections after heart (and heart/lung) transplantation. In: Kirklin JK, MD, Young JB, MD, Giffin DC, MD. Editors. *Heart transplantation*. Philadelphia: Churchill Livingstone 2001; p. 521–551.
3. Arabia FA, Rosado LJ, Huston CI, Sethi GK, Copeland JG 3rd. Incidence and recurrence of gastrointestinal cytomegalovirus infection in heart transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 55(1): 8–11.
4. Dilbello B, Klersy C, Grossy P, Gavazzi A, Ippoliti G, Rinaldi M, Vigano M, Arbustini E. Combined human cytome-

Išvados

1. Viruso kopijų skaičiaus nustatymas kraujyje yra svarbiausias tyrimas CMV ligos diagnostikai ir gydymo efektyvumui vertinti.
2. Po širdies persodinimo tikslinga ilgalaikė CMV infekcijos profilaktika, taikant efektyvų antivirusinį gydymą.
3. Galutiniam ir objektyviam diagnozės patvirtinimui reikia histopatologinio bioptato tyrimo.

galovirus and hepatitis C virus infections increase the risk of allograft vascular disease in heart transplant recipients. *Transplant. Proc.* 1998; 30: 2086–2090.

5. Marsano L, Perrillo RP, Flye MW, Hanto DW, Spitzer ED, Thomas JR, Murray PR, Windus DW, Brunt EM, and Storch GA. Comparison of culture and serology for the diagnostic of cytomegalovirus infection in kidney and liver transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 1990; 161: 454–461.

6. Schmidt CA, Oettle H, Peng R, Neuhaus P, Blumhardt G, Lohmann R, Wilborn F, Osthoff K, Oertel J, Timm H. Comparison of polymerase chain reaction from plasma and buffy coat with antigen detection and occurrence of immunoglobulin M for demonstration of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantat. Proc.* 1995; 27: 1133–1138.