

Cytomegalovirus

RNDr K.Roubalová CSc.
NRL pro herpetické viry

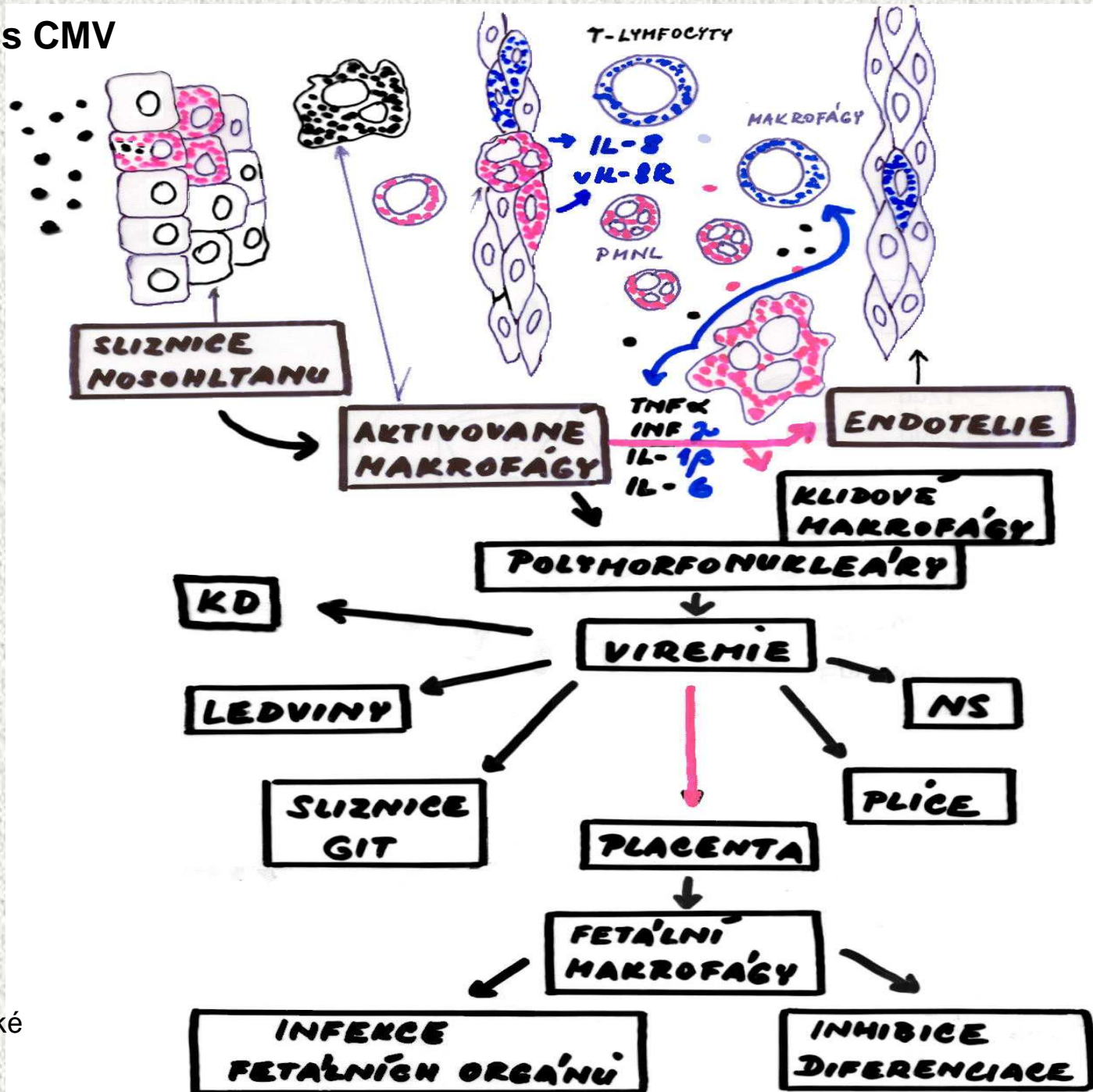
Lidský cytomegalovirus

- B-herpesviridae, největší HV, cca 200 genů
- Příbuzné viry: myší, krysí, opičí, morčecí
- Kosmopolitní rozšíření, vysoká promořenost populace (50-90%)

Široké spektrum hostitelských buněk

- **Divoké kmeny:**
makrofágy,
endotelie, lymfocyty,
granulocyty, epiteliální
buňky, fibroblasty
- **Latentní infekce:**
kmenové
buňky, prekursor
myeloidní řady
- **Laboratorní kmeny**
ztrácí schopnost
infikovat endotelie a
leukocyty
- **Množí se na lidských**
embryonálních
fibroblastech nebo
epiteliálních buňkách

Životní cyklus CMV



Interakce s imunitním systémem

- **Inhibice exprese MHCI,II na povrchu infikované buňky – gpUS2,3,6,11**
- **Virový protein homologní s MHCI – gpUL18**
- **Homology receptorů pro CC- chemokiny- UL33,78,27,28**
- **Homology receptoru pro Fc IgG- UL118,119**
- **Homology cytokínů a chemokínů – vIL-10,v-CXCI (vIL-8)**
- **Inhibitory apoptózy: IE1,IE2, v-ICA, v-MIA**

Diagnosticky významné antigeny

- **Pp72-IE1 (MIE)**: nestrukturální, regulační, bezprostředně časný jaderný antigen, zahajuje replikační cyklus viru, časný průkaz infekce buněk
- **Pp65**- strukturální tegumentový protein, nadprodukován při replikaci viru → částice, hlavní antigen pro CTL, akumuluje se v granulocytech
- **UL97** – protein-kináza, fosforyluje gancyklovir na GCVp: detekce resistantních mutant
- **UL54** – DNA-polymeráza: detekce resistantních mutant

Další důležité proteiny

- **gpB** – obalový glykoprotein, interaguje s heparan-sulfátem, genotypizace
- **UL54** – DNA polymeráza + **UL97** – protein kináza – důležité pro terapii
- **Pp150** – hlavní kapsidový protein

Patogenita CMV

- **Imunokompetentní pacienti:**
Malé děti:
hepatitis, gastroenteritis, pneumonie, konjunktivitis

Starší jedinci:
infekční mononukleosa (10%)

- **Imunodeficientní pacienti:**

Novorozenci:

kongenitální infekce

Transplantovaní pacienti:

Intersticiální pneumonitis

gastroenteritis

hepatitis-hepatosplenomegalie

seps, pancytopenie

GVHD, rejekce štěpu

atheromatoza u t.srdce

HIV+:

retinitis

gastroenteritis, esofagitis

encefalitis-encefalopatie

Kongenitální infekce CMV

Výskyt: 0,5-2% živě narozených dětí

- **Primární infekce matky:**

Maximální riziko-v prvním trimestru těhotenství

- **Rekurentní infekce** – až u 25% seropozit. těhotných,
- asymptomatické vylučování viru do cervikál. sekretu
- Minimální riziko infekce plodu - bezpříznakové

Relativní riziko kongenitální infekce CMV

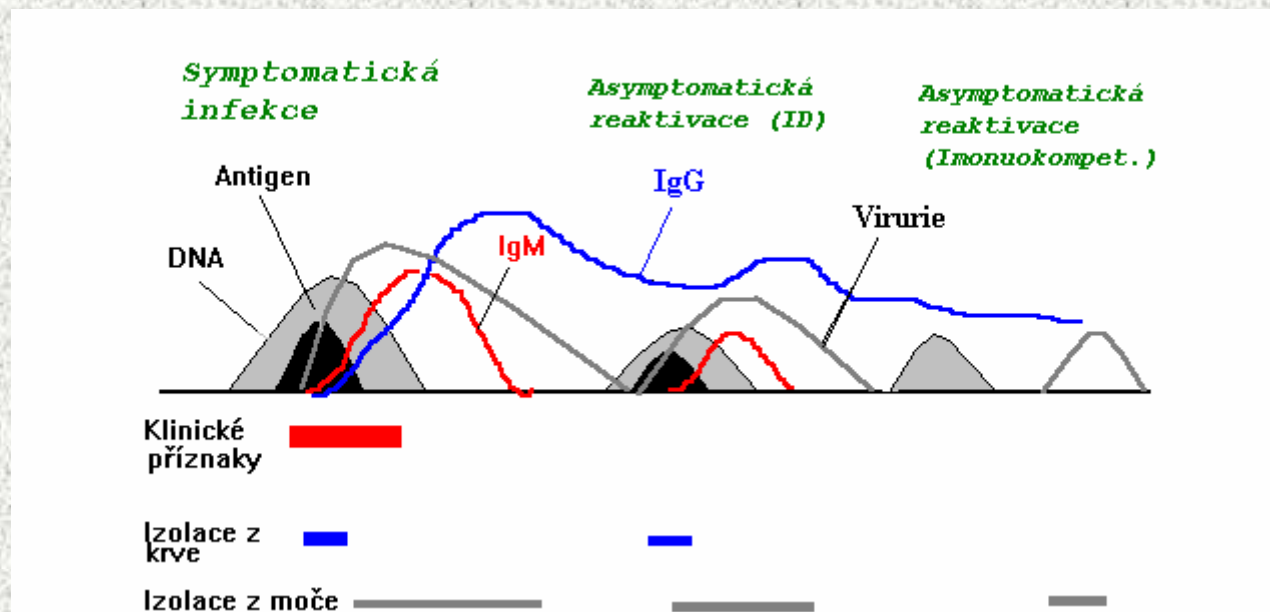
- IgM protilátky proti CMV u matky – 13%
- Serologicky prokázaná primoinfekce – 20-40%
- Průkaz CMV DNA v plodové vodě – 100%
- Symptomatická infekce u cca 50% kongenitálně infikovaných dětí

Přenos infekce CMV mateřským mlékem

- **Vylučování CMV do kolostra:**
- Lokální reaktivace infekce při laktaci
- U 90% seropozitivních žen
- 1-30 týdnů po porodu (max. 2-3. Týden)
- **Riziko infekce pro dítě:**
- Nakazí se cca 25% dětí
- Riziko závisí na množství vylučovaného viru a době vylučování
- U normálních dětí infekce bezpříznaková
- Nedonošenci – u 12% septický stav, pneumonie, hepatosplenomegalie
- **Prevence:** tepelná inaktivace, zmražení na – 20°C

Diagnostické znaky infekce CMV

- Specifické protilátky – IgG, IgM, IgA
- Pp65 antigenemie
- Viremie
- Virurie
- Detekce virové DNA (mRNA)



Doporučené postupy v diagnostice CMV

- **Imunokompetentní pacienti:**

Prenatální diagnostika kongenitálních infekcí:

Průkaz primoinfekce u matky: serologie, průkaz virové DNA v periferní krvi

Průkaz infekce plodu: Detekce CMV-DNA v amniotické tekutině

Infekce u novorozenců: Serologie, detekce CMV v moči a v periferních leukocytech, průkaz virové DNA v likvoru

Infekce u malých dětí: Serologie, průkaz virové DNA v plasmě, průkaz CMV ve výtěru (nosohltan, spojivka)

Infekční mononukleosa: Serologie, průkaz virové DNA v plasmě

Neurologičtí pacienti: průkaz virové DNA v likvoru

Doporučené postupy v diagnostice CMV

- **Imunodeficientní pacienti:**

Preventivní sledování aktivní infekce:

Průkaz antigenemie

Kvantitativní průkaz CMV-DNA v
periferní krvi

Diagnostika cytomegalovirového onemocnění:

Průkaz antigenemie

Kvantitativní průkaz CMV-DNA v
periferní krvi

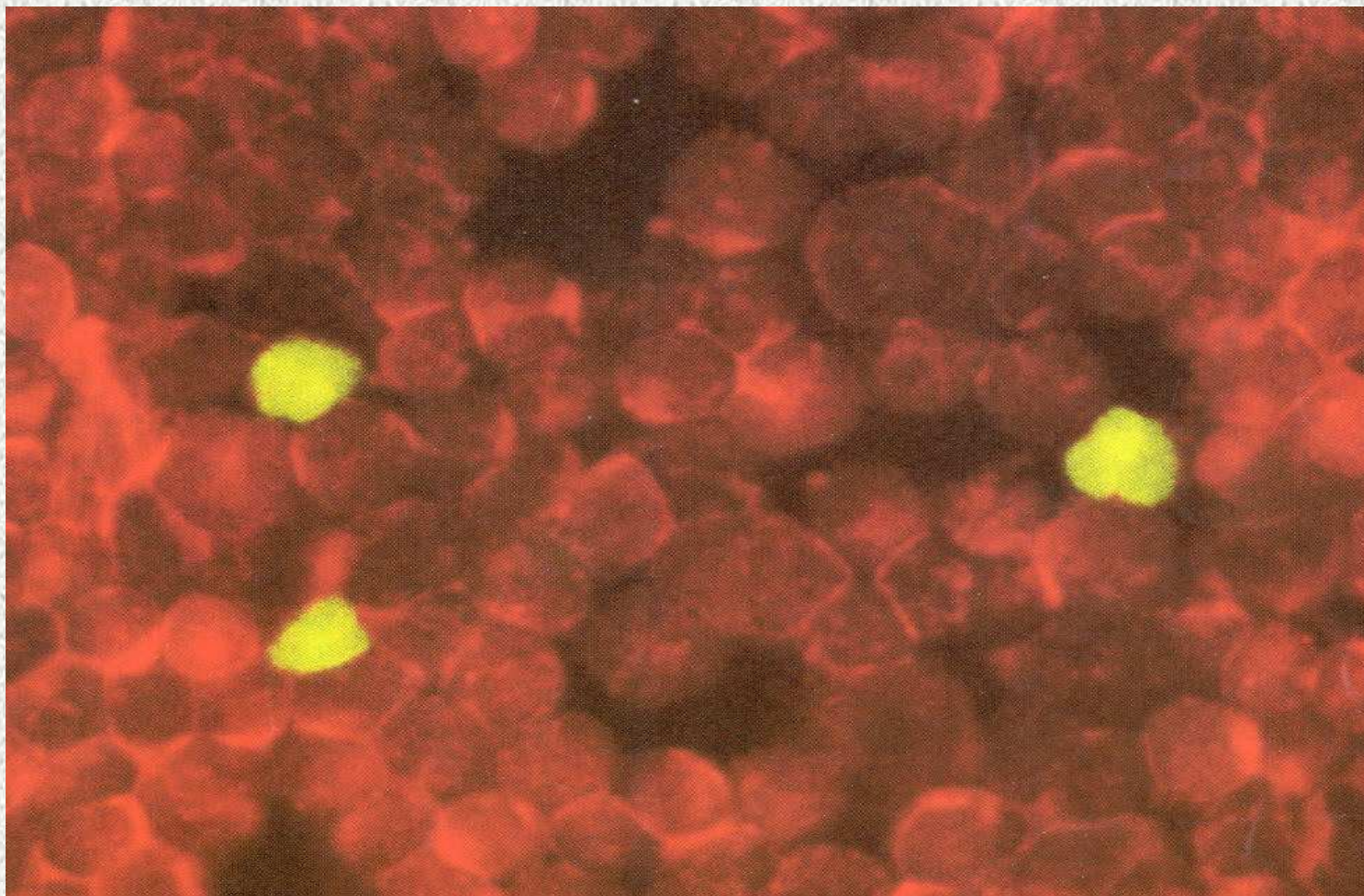
Detekce CMV-DNA v biopsii

Průkaz CMV-DNA v BAL, likvoru, oční tekutině

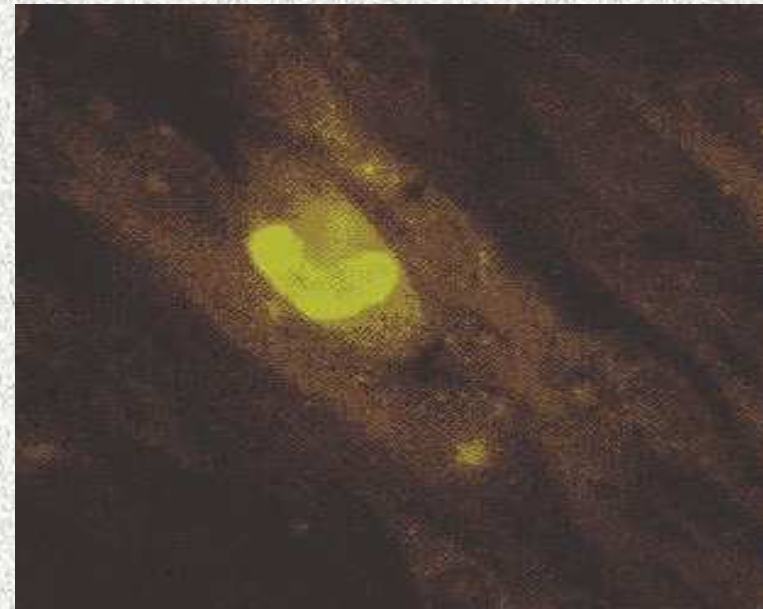
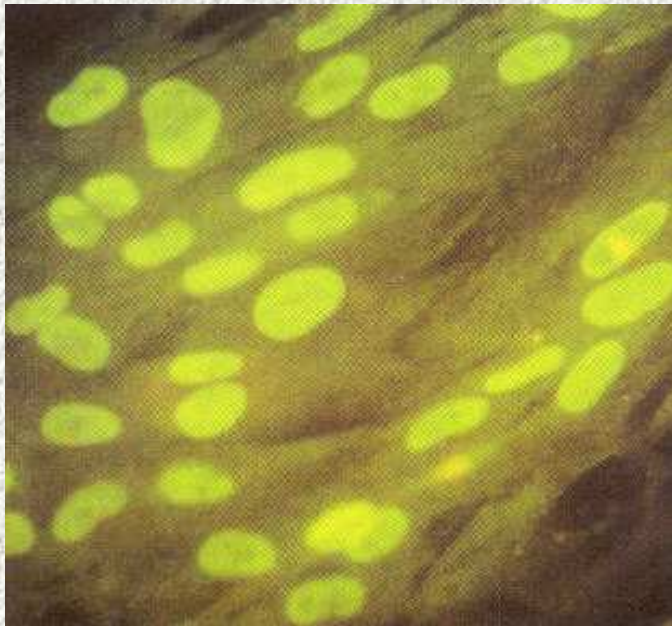
Diagnostické metody

- **Sérologie: IgG,IgM,IgA**
- **Přímý průkaz:**
 - **Klasická izolace na TK**
 - **Zrychlená izolace (Shell vials)**
 - **průkaz antigenemie pp65 v krvi**
 - **Průkaz virové DNA (kvantitativní)**
 - **Průkaz virové mRNA**

Antigen CMV (pp65) v leukocytech



Detekce CMV v kultuře lidských fibroblastů (průkaz časného antigenu)



Terapie

- Preventivní
- Preemptivní
- Symptomatická
- **Antivirotika:** gancyklovir, foscarnet, cidofovir (hyperimunní IgG)
- **Stimulace buněčné imunity:** přenos autologních nebo allogenních Tc
- **Vakcíny:** ve vývoji