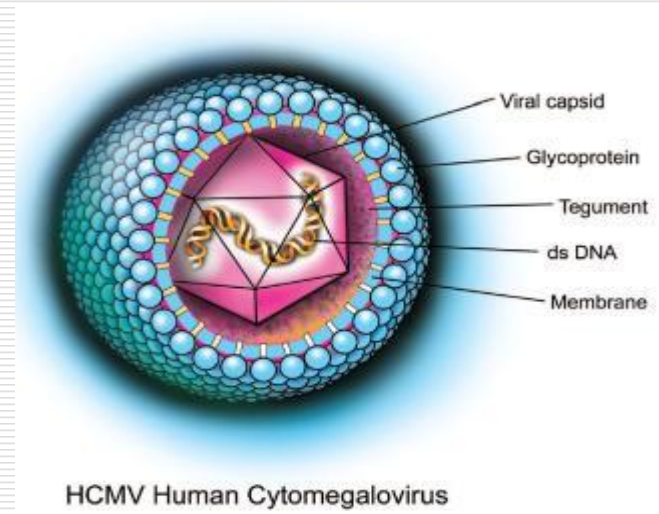
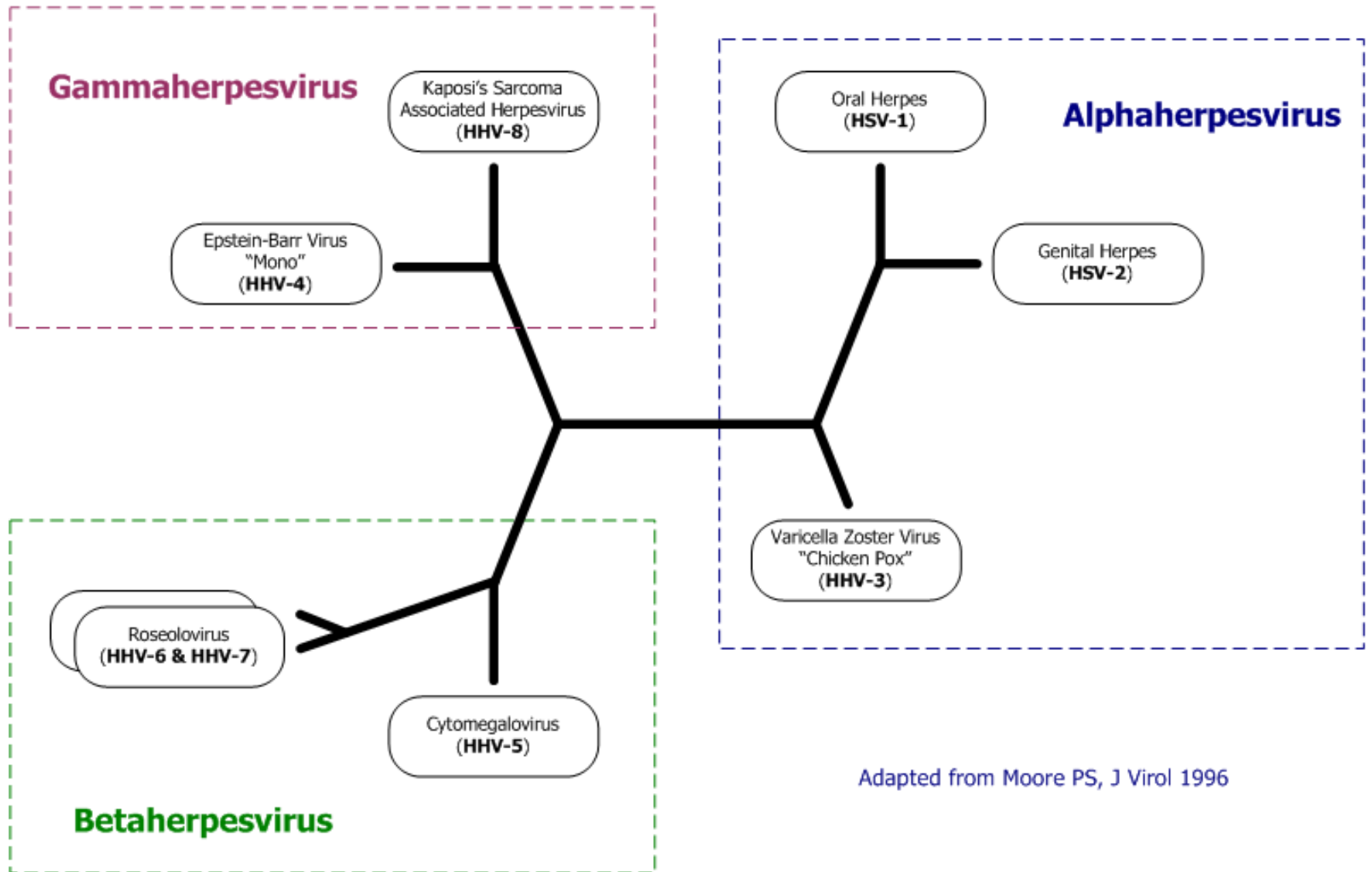


CMV - Cytomegalovirus



Μεγαλοκυτταρικός ιός

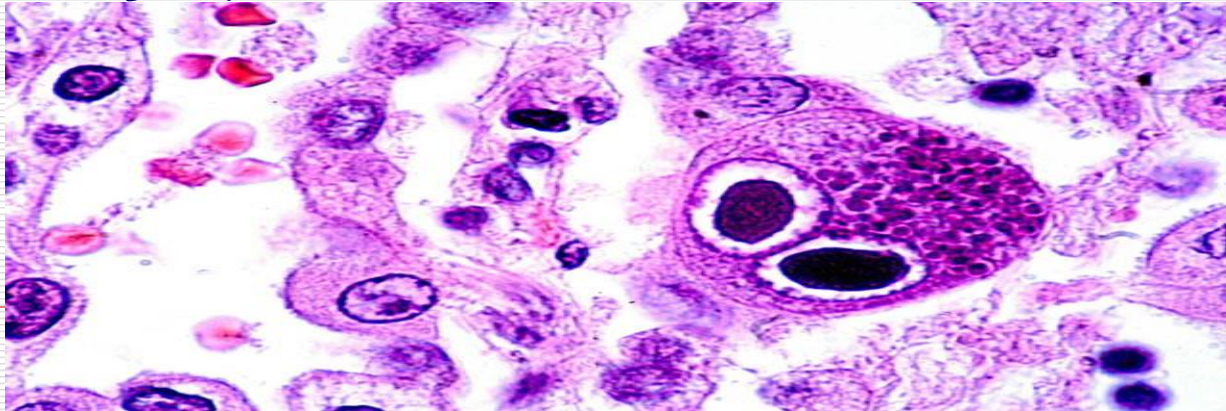
The Herpesvirus Family



Adapted from Moore PS, J Virol 1996

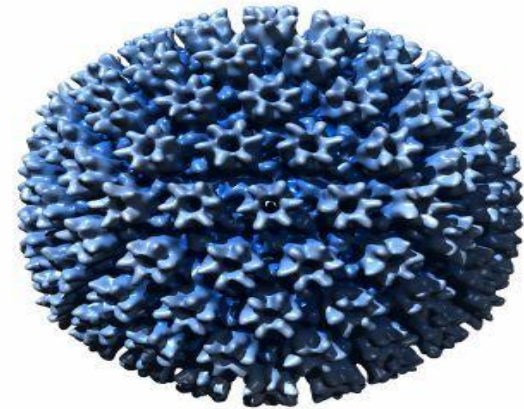
CMV

- Ο μεγαλύτερος από τους ιούς που προσβάλλουν τον άνθρωπο
- Ο ιός με το μεγαλύτερο γονιδίωμα μεταξύ των DNA ιών(230-240kb).
- Έχει το μακρότερο κύκλο αναπαραγωγής και στα κύτταρα που προσβάλλει τα διογκώνει και σχηματίζει μεγάλα έγκλειστα.

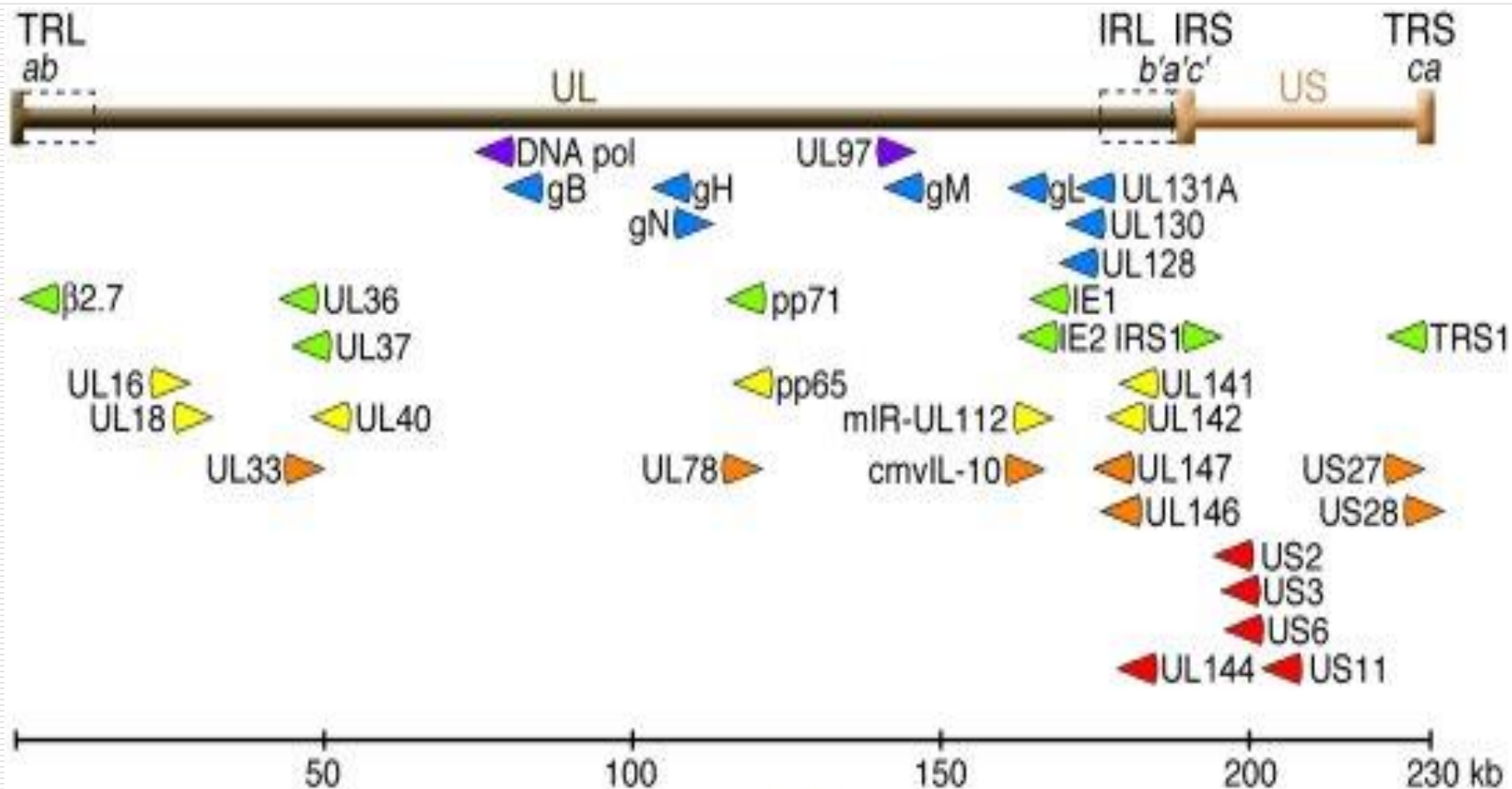


Δομή

- Γονιδίωμα όμοιο με των άλλων ερπητοϊών,
- Κωδικοποιεί ένα μεγάλο αριθμό πρωτεϊνών (άγνωστος ο αριθμός).
- Πολλαπλασιάζεται **μόνο** στα ανθρώπινα κύτταρα:
 - ινοβλάστες
 - επιθηλιακά
 - μακροφάγα και άλλα



Μηχανισμοί διαφυγής του συστήματος ανοσίας



- Antiviral drug targets
- Entry mediators
- Intrinsic cellular defense antagonists
- NK cell function inhibitors
- Chemokines, chemokine receptors, cytokines
- T cell function inhibitors

Παθογόνος δράση

- Συχνό παθογόνο του ανθρώπου
 - Το συνηθέστερο αίτιο συγγενών ανωμαλιών
 - 80% των ενηλίκων οροθετικοί
 - Αίτιο λοιμώδους μονοπυρήνωσης σε ανοσοϊκανά άτομα

 - Δυνητικά
 - Αίτιο συγγενών ανωμαλιών-
 - Πολύ σημαντικό παθογόνο ανοσοκατεσταλμένων ασθενών
-

Παθογένεια

- Πρωτολοίμωξη και λανθάνουσα λοίμωξη, χωρίς συμπτώματα
 - Εντοπίζεται στα μονοπύρρηνα λευκοκύτταρα και ινοβλάστες διαφόρων οργάνων, (νεφρά και καρδιά)
 - Ενεργοποίηση σε ανοσοκατεσταλμένους και σε μεταμόσχευση οργάνων
-

Μετάδοση του ιού

- Ο ιός απομονώνεται από:
 - Ούρα
 - Αίμα
 - Σάλιο- δάκρυα
 - Μητρικό γάλα
 - Σπέρμα, κολπικές-τραχηλικές εκκρίσεις
 - αμνιακό υγρό
 - Ιστούς που μεταμοσχεύονται
-

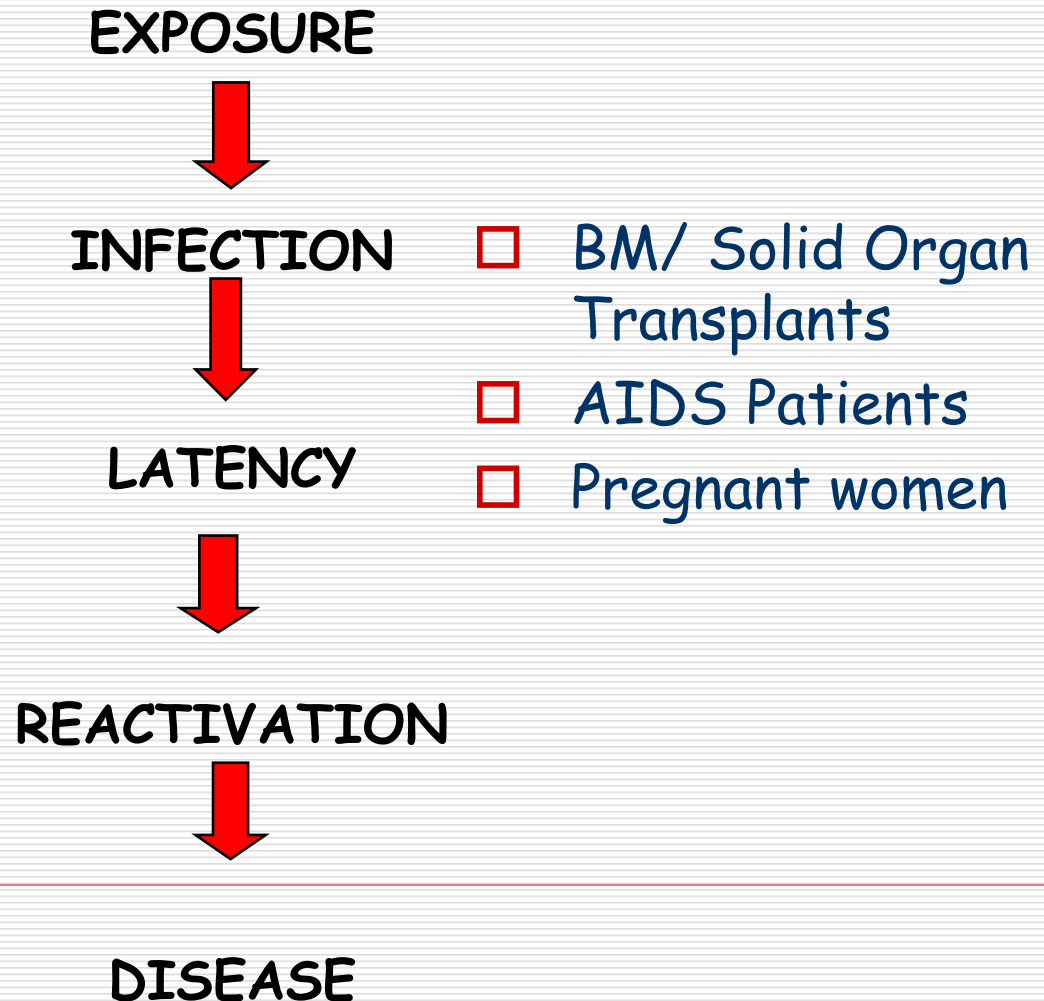
Επιδημιολογία

- Συνήθεις τρόποι μετάδοσης
 - Αναπνευστικό
 - Σεξουαλική επαφή
 - Μετάγγιση : ασυμπτωματική λοίμωξη ή σύνδρομο όμοιο με λοιμώδη μονοπυρήνωση
 - Μεταμόσχευση : μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη
 - Μετάδοση στο έμβρυο (ενδομήτρια)
-

Επιδημιολογία

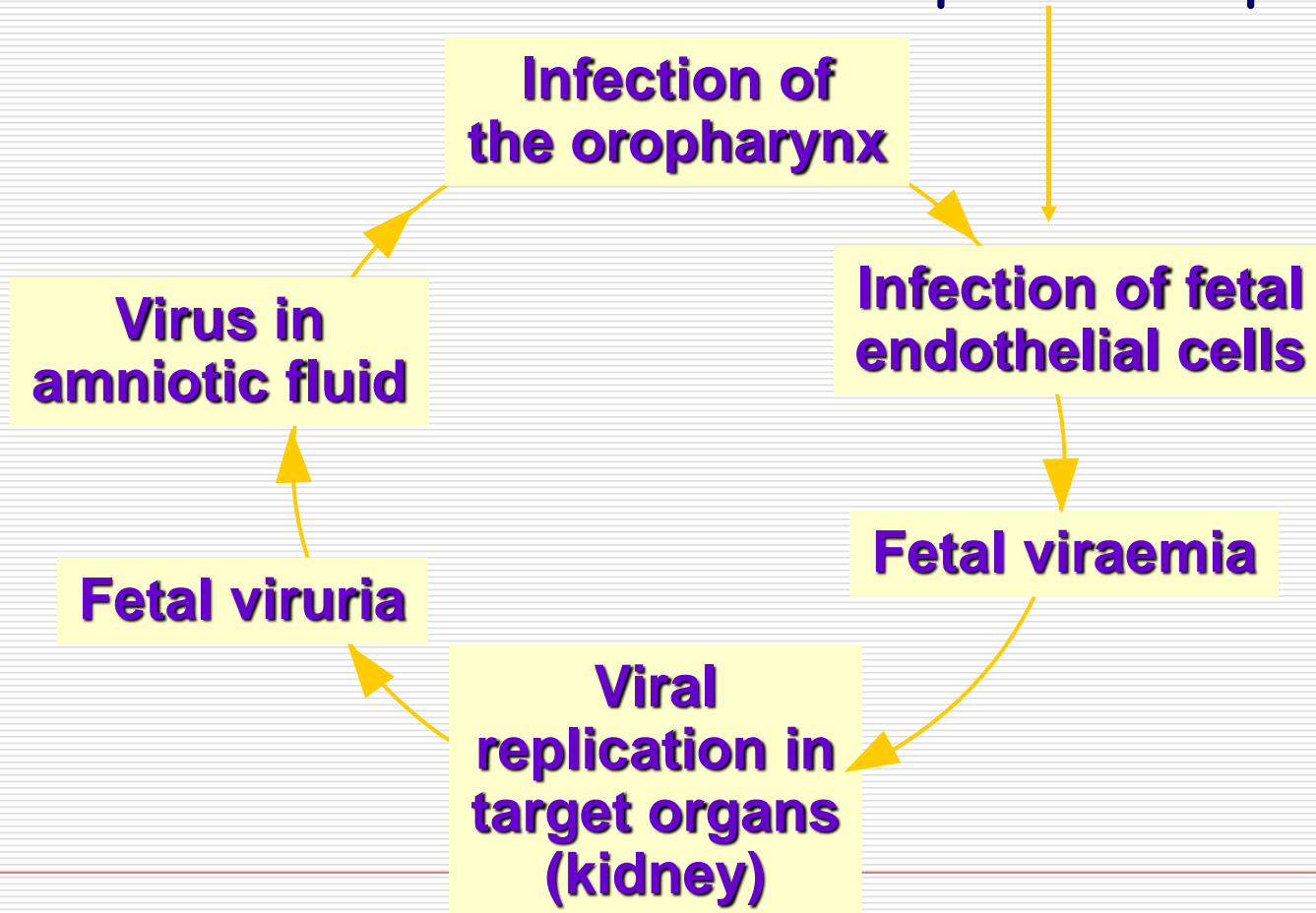
- Μεταδίδεται κάθετα ή οριζόντια με μικρή επίπτωση στον ξενιστή.
 - Ενδομήτρια: συγγενής λοίμωξη
 - Περιγεννητικά: μολυσμένες εκκρίσεις, μητρικό γάλα (10 φορές συχνότερη από τη συγγενή λοίμωξη)
 - Μεταγεννητικά: μολυσμένη σίελος
-

CMV - the disease spectrum

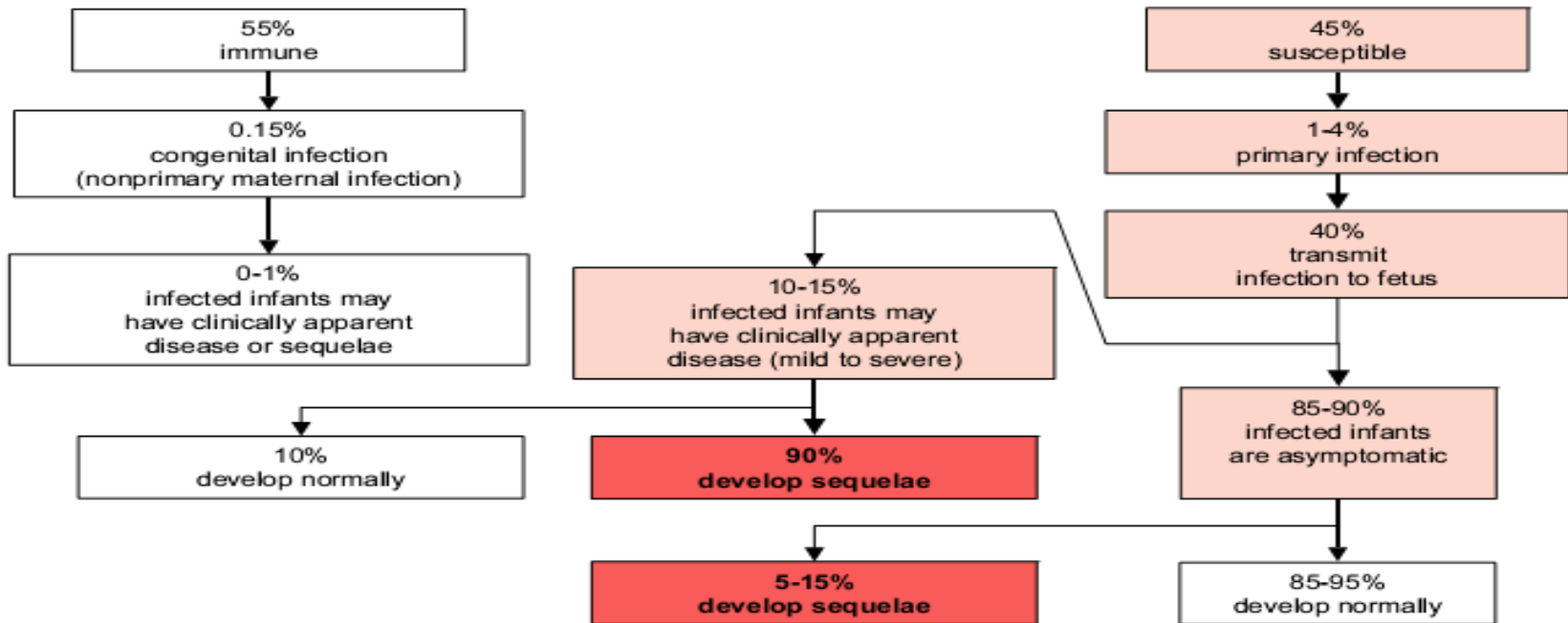


Μετάδοση του CMV δια μέσου του πλακούντα στο έμβρυο

Infected mother → viraemia → infection of placenta trophoblasts



CMV infection during pregnancy



Stagno S. and Whitley RJ, NEJM 313: 1270-1274, 1985

- Άνοσες γυναίκες **σπανιότατα** μεταδίδουν τον ιό στο έμβρυο (1/1000)
 - Επί πρωτοπαθούς λοίμωξης 40% θα μεταδώσουν τον ιό στο έμβρυο και εξ'αυτών 85-95% θα είναι **ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΑ**, ενώ **10-15%** μπορεί να έχει **ασυμπτωματική** μέχρι **σοβαρή λοίμωξη**
- ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΦΑΝΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗ-ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΒΛΑΒΗΣ ΤΙΣ ΠΡΩΤΕΣ 26 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ**

Ενεργοποίηση παρελθούσας λοίμωξης

- Ενεργοποίηση παλιάς λοίμωξης οδηγεί επίσης σε **κάθετη** μετάδοση με πολύ μικρότερη συχνότητα προσβολής του εμβρύου.
 - Επαναλοίμωξη με το ίδιο η άλλο στέλεχος μπορεί να συμβεί- μερική διασταυρούμενη προστασία από προηγούμενη έκθεση.
 - Αυτή η επαναλοίμωξη δεν διαφέρει από την ενεργοποίηση.
 - Στατιστικές στις ΗΠΑ αναφέρουν ότι τα περισσότερα **μολυνθέντα** από ιό έμβρυα γεννήθηκαν από οροθετικές μητέρες
-

Νόσος Μεγαλοκυτταρικών Εγκλειστων

- 10% των μολυσμένων παιδιών
- ΚΝΣ: μικροκεφαλία
νοητική καθυστέρηση, σπαστικότητα, επιληψία
αβεστοποιήσεις
- **Οφθαλμοί:** χοριορετινίτιδα, οπτική ατροφία
- Όχι τερατογένεση, η βλάβες του εμβρύου οφείλονται σε **καταστροφή των κυττάρων**



INFECTIONS

Cytomegalovirus

Απώτερες επιπλοκές

- Ασυμπτωματική λοίμωξη μητέρας -φυσιολογικό νεογνό

ΑΛΛΑ

- Εμφάνιση κώφωσης στην παιδική ηλικία-το συχνότερο αίτιο συγγενούς κώφωσης
 - ΠΡΟΛΗΨΗ: Screening νεογνών μητέρων οροθετικών σε CMV-παρακολούθηση.
 - Περισσότερες μελέτες με βάση την επιδημιολογία της χώρας, το φορτίο του ιού
-

Λοιμώξεις σε ειδικό ξενιστή

- ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ
- Άτομα με ελλειπή κυτταρική ανοσία (AIDS, Μεταμοσχευμένοι λήπτες μυελού οστών, συμπαγών οργάνων)

CMV λοίμωξη: Υπεύθυνη για απόρριψη πολλών μεταμοσχεύσεων νεφρού

Πλήρες φάσμα

- Ήπαρ Ήπατοσπληνομεγαλία
 - Πνεύμονες Πνευμονίτιδα
 - Καρδιά Μυοκαρδίτιδα
 - Αίμα Θρομβοπενία, αιμολυτική
 αναιμία
-

CHORIORETINITIS



Εστιακές λοιμώξεις

□ Σπάνιες σε μη ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

Κολίτις

- Διάρροια, πυρετός.
- Αιματηρή διάρροια όμοια με ισχαιμική κολίτιδα

Ήπια ηπατίτιδα, γαστρικά έλκη, χολαγγειίτιδα, παγκρεατίτιδα.

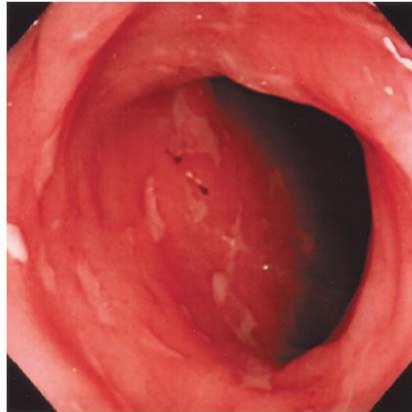


Figure 3. Colonoscopy on January 17, 2000. Note the presence of edema, congestion and multiple ulcers in the sigmoid colon.

Λοίμωξη φυσιολογικών παιδιών και ενηλίκων

- 10-15% των παιδιών
 - >50% άτομα άνω των 35
 - Είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα
 - Ασυμπτωματική λοίμωξη
 - Σύνδρομο όμοιο με λοιμώδη μονοπυρήνωση
 - Λιγότερο έντονη η φαρυγγίτιδα και τραχηλίτιδα
 - Όχι ετερόφιλα αντισώματα
 - Υπάρχουν άτυπα λεμφοκύτταρα
 - Ηπια τρανσαμινασαιμία
-

Εστιακές λοιμώξεις σε μη ανοσοκατεσταλμένα άτομα

- Περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα -ήπιες
 - Εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain Barre
 - Πνευμονία (χαρακτηριστική απεικόνιση)-1-6% των λοιμώξεων με CMV
 - Προσβολή οφθαλμών-πρόσθια ιρίτιδα, πολύ πιο συχνή από την αμφιβληστροειδίτιδα σε ασθενείς με AIDS
-

Μετάδοση με μετάγγιση και μεταμόσχευση

□ Μετάγγιση

- Ασυμπτωματική
- Σύνδρομο όμοιο με Λ.Μ.

□ Μεταμόσχευση

- Μετάδοση από τα όργανα (μυελός, νεφροί)
 - Επανεργοποίηση στο δέκτη λόγω ανοσοκαταστολής
-

Εργαστηριακή διάγνωση λοίμωξης με CMV

Διαγνωστικές μεθοδολογίες

- **Καλλιέργεια (shell vial culture)**-Μεθοδολογία αναφοράς - Μεγάλος χρόνος διάρκειας-Πρακτικά μόνο για σύγκριση με άλλες μεθοδολογίες προσβάσιμες στο κλινικό εργαστήριο
- **Άμεση παρατήρηση (Ανοσοφθορισμός)**-Άμεση ανίχνευση pp65 Πολυμορφοπύρρηνα-λυτική λοίμωξη-έχει εγκαταληφθεί
- **Ορολογικές μέθοδοι**-ΠΟΛΛΑ ΨΕΥΔΩΣ (+) IgM, αξιολογείται ΜΟΝΟ αύξηση τίτλου IgG.
- **Μοριακή ανίχνευση**-μέτρηση ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΥ ιϊκού φορτίου- Διαφορές στο ιϊκό φορτίο αξιολογήσιμες ΜΟΝΟ ΣΕ ΑΛΛΑΓΗ ΛΟΓΑΡΙΘΜΙΚΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑΣ

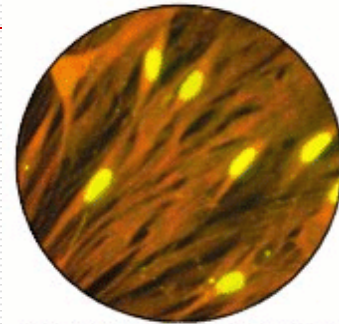
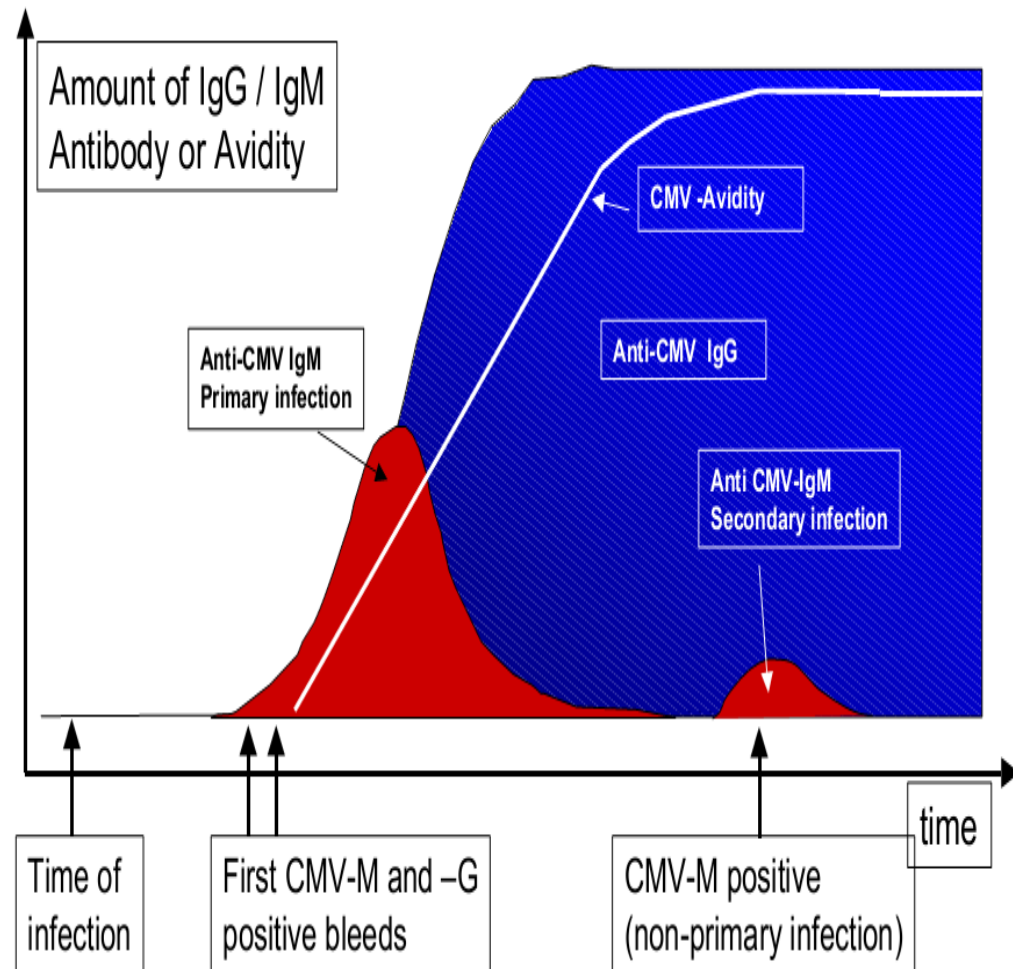


Fig. 2, CMV centrifugation culture fixed and stained 16 hrs after inoculation showing viral proteins in nuclei of infected human fibroblast cells

Ορολογική διάγνωση

- Ανίχνευση ειδικής IgM
- Ανίχνευση ορομετατροπής σε πρώτη προσβολή
- Πολλά οριακά θετικά IgM, παραμένουν για μήνες.
- Παρεμβολή αυτοαντισωμάτων
- Επανενεργοποίηση :::
- Έλεγχος IgG CMV avidity
- ΠΕΙΣΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΠΡΟΣΦΑΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ: Ig M (+), IgG (+) ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ Avidity



ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΚΛΟΓΗΣ?

(Clin. Micro. Rev 1998,11:533

Clin. Micro. Rev 2003, 16:647)

-
- ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠ'Ο ΤΟΝ ΞΕΝΙΣΤΗ
 - Ορολογική διάγνωση εφόσον ο ασθενής δεν είναι ανοσοκατεσταλμένος - ΑΜΦΙΣΒΗΤΟΥΜΕΝΗΣ ΑΞΙΑΣ ΣΕ ΑΝΟΣΕΣ ΕΓΚΥΟΥΣ
 - Μοριακή μέθοδος εάν το ζητούμενο είναι η ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ - πρόσφατη εφαρμογή κλίμακας διεθνών μονάδων
 - Αξιολόγηση αποτελεσμάτων ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ σε ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ομάδες ασθενών (AIDS, Μεταμοσχευμένοι συμπαγών οργάνων, μεταμοσχευμένοι μυελού των οστών).
 - Μοριακή μέθοδος - η μόνη απόδειξη μόλυνσης εμβρύου **ΌΧΙ απαραίτητα λοίμωξης-ανίχνευση σε αμνιακό υγρό 20-21 εβδ. Κύησης, 7 εβδομάδες μετά την λοίμωξη της μητέρας -ΒΟΗΘΟΥΝ ΟΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**
-

Πρόληψη

- Δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο
 - Πρόληψη σε μεταμοσχευμένους
 - Screening για CMV λοίμωξη σε δότη και δέκτη
 - Χρήση CMV αρνητικού αίματος για μεταγγίσεις
 - Χορήγηση CMV immunoglobulin σε οροαρνητικούς δέκτες πριν τη μεταμόσχευση- ΔΕΝ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΕΙ ΕΓΚΥΟΥΣ
 - Αντιϊκή αγωγή: φάρμακο εκλογής -ganciclovir μείζονες παρενέργειες ουδετεροπενία θρομβοπενία, δρα ενεργοποιούμενο από την UL97 Κινάση του ιού- ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ
-

Take home message

- ❑ Know the serostatus before pregnancy
- ❑ Washing hands prevents infection!



CMV - ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗ

- ❑ Το 10% των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων σε μεγάλα άτομα αναγνωρίζουν τον CMV.
 - ❑ Παράλληλη ελάττωση των αθύων λεμφοκυττάρων.
 - ❑ Αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων με την ηλικία
 - ❑ Δείκτης της ηλικίας του συστήματος ανοσίας;
-