

momentul externării limfadenopatia generalizată se mai aprecia la toți pacienții, cu o micșorare vădită a dimensiunilor. Hepatomegalia peste 1,5 cm sub rebordul costal a fost determinată la 30 copii. Cazuri de persistență a febrei nu au fost înregistrate, la toți copiii la momentul externării temperatura corporală a fost în limitele normei.

### **Concluzii**

- 1) Studiul clinico-epidemiologic efectuat a demonstrat incidența maximă a MI cu EBV la copii de vârstă 3-7 ani (46,7%) și o sezonabilitate de toamnă-primăvară.
- 2) Mononucleoza infecțioasă s-a manifestat prin sindroame clinice tipice: febră (91,7%), limfadenopatie (100,0%), amigdalită (96,7%), splenomegalie (66,7%), hepatomegalie (48,3%), inclusiv peste 3 cm sub rebordul costal (42,6%).
- 3) MI cu EBV la copii până 3 ani mai frecvent a evoluat în forme grave și medii.
- 4) Limfocite atipice “celule albastre” în hemoleucograma copiilor din studiu s-au observat în 61,6% din cazuri.
- 5) Hipertransaminazemie sa înregistrat în 48,3% din cazuri respectiv, ceea ce confirmă prezența hepatitei cu EBV, care s-a înregistrat predominant la copii sub 3 ani.

### **Bibliografie**

1. “The Increasing Importance of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and the Human Herpesviruses Types 6, 7 and 8” Recommendations from the International Herpes Management Forum, 1995, 34 p.
2. Birca L., Rusu G., Spanu C., Prisacari V., Cornilov S., "Opțiuni de perfecționare a criteriilor de diagnostic in mononucleoza infecțioasă la copii" in "Analele Științifice a USMF“N.Testemițanu”", ediția V, volumul III, 2004.
3. Glenna B Winnie, "Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection", eMedicine Journal, 2002, Volum 3, Number 4.
4. Gregory A. Storch "Diagnostic Virology" Clinical Infectious Diseases 2000; 31:739-751.
5. Marinescu G, “Limfocitoza și mononucleoza infecțioasă” 2004,p.76.
6. Muray P. G., Young L.S.,” The role the Epstein-Barr virus in human disease “ Journal Frontiers in Bioscience 2002; no.7,p.519-540.
7. Rusu Galina, Alexina Galețchi și alți “Boli infecțioase la copii”, 2012,p.131
8. Боковой А.Г.,Ковалев И.В.:”Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей”.Матер.III Конгресса педиатров-инфекционистов России.” Акт.Вопросы инфекционной патологии у детей.Инфекция и иммунитет”М.,2004, с.37.
9. Учайкин В.Ф., “Руководство по инфекционным болезням у детей” 2002 стр.262 .

## **INFECȚIA CONGENITALĂ CU CITOMEGALOVIRUS**

**Ludmila Bârcă, Stela Cornilov, Galina Rusu, Victoria Arventieva**

Catedra de Boli Infecțioase F.E.C.M.F., Clinica Boli Infecțioase la copii USMF ”Nicolae Testemițanu”, Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii

### **Summary**

#### ***Congenital cytomegalovirus infection***

Congenital Cytomegalovirus Infection (IC CMV) is a disease characterized by clinical polymorphism and congenital severe malformations. In Moldova, the degree of infection (seroprevalence) of people with CMV is very high - 98,2%. The clinical, diagnosis and treatment aspects of children with congenital CMV infection are described in this article. The object of the study included 39 children under the age of 1,5 years, who were hospitalized in the Municipal Children’s Infectious Diseases Hospital during 2008-2011 years.

## Rezumat

Infecția congenitală cu CMV (IC CMV) este o maladie caracterizată prin polimorfism clinic și malformații congenitale severe. În Republica Moldova gradul de afectare a populației (seroprevalența) cu CMV este foarte înalt - 98,2%. În acest articol sunt elucidate aspecte clinice, de diagnostic și tratament a copiilor cu IC CMV. În studiu au fost incluși 39 copii cu vârsta până la 1,5 ani, internați pe parcursul anilor 2008-2011 în Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii.

## Actualitatea

Infecția intrauterină se dezvoltă la 24,4 - 36,6% dintre nou-născuții vii, ocupând locul 1 - 3, în principalele cauze ale mortalității infantile cauzând pierderi de 11 - 45%. Mortinatalitatea în această patologie atinge 14,9 - 16,8% [1]. Actualmente IC CMV este o gravă problemă de sănătate publică, condiționată de gradul de răspândire, polimorfismul clinic, evoluția severă și sechelele ireversibile. Prevalența IC CMV simptomatică la naștere variază de la 0,3% la 2,4%; circa 90% din copiii infectați intrauterin nu prezintă simptomatologie clinică la naștere. [6,9]. Nivelul de afectare a populației (seroprevalența) cu infecția cu CMV în majoritatea țărilor variază între 50-90%. În Republica Moldova, conform datelor Centrului Național de Sănătate Publică, seroprevalența IC CMV printre persoanele sănătoase, tinere cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 ani, constituie 98,2%. OMS apreciază că IC CMV ar constitui 1,5 % din infecțiile nou-născutului. Particularitățile IC CMV este replicarea latentă a virusului și posibilitatea replicării fără lezarea celulei; inhibarea a imunității celulare cu scăderea T4/T8; activarea celulelor B; teratogenitatea; dezvoltarea unui proces generalizat sever și riscul potențial de boli cronice. După importanța teratogenă CMV este pe locul 2 după virusul rubeolei [2,4,13]. Capacitatea virusului de a persista o perioadă îndelungată în SNC, duce la dezvoltarea encefalitei specifice la făt, în urma căreia se formează sechele neurologice. Replicarea virusului în celulele sistemului imunitar și crearea unei imunodeficiențe este fundalul pentru dezvoltarea sepsisului recurent, bolilor fungice și virale [5,7]. Celulele țintă pentru CMV sunt leucocitele (limfocitele și monocitele), celulele epiteliale ale căilor respiratorii, glandelor salivare și rinichilor [12]. Modificări oftalmice (atrofii a nervului optic, chorioretinită etc.) de lungă durată au fost depistate la 22% din copiii cu IC CMV simptomatică la naștere și la 7% din cei cu IC CMV asimptomatică la naștere [8].

În infecția cu CMV la mulți supraviețuitori, pe un termen lung, iar uneori pe toată viața, rămân complicații: retard mintal - 28%, tulburări neuromusculare, inclusiv paralizie cerebrală, precum și afectarea somato-senzorială - 58%, pierderea auzului - 20% și dereglări de vedere - 24% [3]. Toate acestea au determinat Biroul Regional European al OMS în 1984 de a include infecția congenitală CMV în sindromul de patologii congenitale infecțioase, așa-numitul **TORCH - sindrom**: **T**-toxoplasmoza, **O**-lues, listeria, **R**-rubeola, **C**-infecția cu virusul citomegalic și chlamidia, **H**-herpes și hepatită [10].

## Obiectivele

Studierea și evidențierea particularităților clinico-evolutive a IC CMV la copiii spitalizați în Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal de Boli contagioase de copii.

## Materiale și metode

Studiul cu tema ” Infecția congenitală cu citomegalovirus” a fost efectuat în cadrul catedrei Boli Infecțioase a Facultății de Educație Continuă în Medicină și Farmacie, Clinica Boli Infecțioase la Copii USMF ”Nicolae Testemițanu”. În studiu au fost incluși 39 copii cu IC CMV internați pe perioada anilor 2008-2011. Fișele de observație a copiilor spitalizați s-au studiat retrospectiv prin evaluarea datelor epidemiologice, manifestărilor clinice, evoluției bolii, prin monitorizarea parametrilor paraclinici și eficacității tratamentului. Examinările paraclinice au inclus: analiza generală a sângelui; analiza biochimică a sângelui (bilirubina, ALT, AST,

fosfataza alcalină și reacția cu timol); examinări paraclinice specifice: s-au cercetat markerii serologici ai infecției cu CMV (anti CMV IgM și IgG), cu Epstein-Barr virus (EBV VCA IgM, EBV VCA IgG, EBV EAD IgG, EBV EBNA IgG), cu virusurile hepatitice B și C (AgHBs, anti HBcor sum, anti HCV) și Toxoplasma gondii (IgM, IgA, IgG) prin ELISA; metoda biomoleculară (PCR) pentru aprecierea ADN CMV Real-time cantitativ.

### Rezultate și discuții

Conform vârstei pacienților incluși în studiu au fost divizați în câteva grupuri, dintre care 43,6% constituind cei de 1-6 luni, 35,9% cei de 7 – 12 luni și 20,5% cei de 1-1,5 ani. Astfel, s-a constatat că IC CMV cel mai des devine simptomatică la vârsta cuprinsă între 1-6 luni. Conform datelor publicate de Ю.В.Марданлы [11] IC CMV în marea majoritate a cazurilor (95 %) evoluează asimptomatic și doar în 10 % poate fi simptomatică de la naștere. (tabelul 1).

Tabelul 1

Structura de vârstă a copiilor cu IC CMV incluși în studiu

Vârsta	abs.	%
1-6 luni	17	43,6
7-12 luni	14	35,9
1an-1,5ani	8	20,5
Total	39	100

Majoritatea copiilor (61,5%) incluși în studiu, în antecedente au suportat frecvent: infecții respiratorii acute (IRA, bronșită și bronhopneumonie) - 18 (46,2%) copii, icter neonatal prelungit - 9 (23,1%), amigdalite – 5 (12,8%) copii, dismicrobism intestinal și infecție a tractului urinar câte 2 (5,1%) copii.

Diagnosticul de IC CMV a fost stabilit în baza anamnezei bolii (copii născuți prematur, hipotrofi, și cu semne de infecție intrauterină), vieții (avorturi spontane, sarcini oprite în evoluție și infecții urogenitale la mame), date obiective (icter neonatal prelungit, hepatosplenomegalie, erupții cutanete, febră, nistagm, strabism, cataractă), date de laborator (analiza generală a sângelui, analiza biochimică și PCR cantitativ ADN cu valori cuprinse între 2000 - 28000 copii/ml).

Examenul clinic al pacienților luați în studiu (39) în momentul internării a apreciat hepatosplenomegalie la 25 (64,1%) copii, iar la 14 (35,9%) copii doar hepatomegalie. La 26 (66,7%) de copii, ficatul s-a palpat sub rebordul costal > 2,5 cm, de consistență dur-medie, iar splina la 25 (64,1%) de copii  $\geq$  1cm. Erupții cutanate s-au înregistrat la 6 (15,4%) copii, cu localizare pe părțile laterale ale trunchiului, pe abdomen, pe membrele inferioare, pe față, frunte și obraji, având caracter monomorf, macule, peteșii hemoragice sau pal-roze. De asemenea s-a înregistrat strabism și nistagm la câte 3 (7,7%) copii, cataractă și hidronefroză la câte 2 (5,1%) copii. Manifestări de ordin general au fost: neliniște la 19 (48,7%) copii, inapetență - la 11 (28,2%), slăbiciune - la 6 (15,4%) și vome - la 4 (10,3%) copii. Dintre cei 39 de pacienți cu IC CMV incluși în studiu, 20 au făcut febră care s-a încadrat în limitele 39 - 39,9°C la 3 (15%) copii, 38 - 38,8 °C – la 9 (45%), subfebrilitate au prezentat 8 (40%) copii. Copiii care au făcut febră > 38°C au fost cei care au prezentat maladii concomitente, ca: amigdalită, bronșită acută, IRA (cu laringotraheobronșită, pneumonie). Durata febrei la copiii cu IC CMV a fost între o zi și 7 zile. Între o zi și 3 zile au făcut febră cei mai mulți copii - 14 (35,9%), 3-5 zile s-a înregistrat febră la 5 (12,8%) copii și mai mult de 5 zile - 1 (2,6%) copil.

Analiza generală a sângelui demonstrează anemia de gradul I la 20 (51,3%) de copii, leucocitoză la 3 (7,7%) copii, iar leucopenie la 8 (20,5%) copii. Limfocitoză s-a evidențiat la 15 (38,5%) copii, iar monocitoză la 3 (7,7%) copii.

Analiza biochimică (tabelul 2) a sângelui s-a efectuat la toți copiii din studiu și a prezentat următoarele devieri de la normă: hiperbilirubinemie (28 mmol/l și 102 mmol/l) respectiv la 2

copii, hipertransaminazemie. Testul cu timol a depășit norma la 6 copii, fosfataza alcalină și gamaglutamiltranspeptidaza la toți copiii au fost în limitele normei. Majoritatea copiilor au fost supuși investigațiilor suplimentare în urma consultației specialiștilor: neurolog și oftalmolog.

Tabelul 2

Valorile examenului biochimic la copiii din studiu

Analiza biochimică la internare/Grupele de vârstă	Valorile	Numărul de copii	%
Hipertransaminazemie ALT	Prezentă	14	
	50-100 U/oră	8	57,1
	100-150 U/oră	3	21,4
	150-250 U/oră	2	14,3
	Peste 250 U/oră	1	7,2
Hiperbilirubinemie	Prezentă	2	
	20-50 mcmmol/l	1	50
	100-150 mcmmol/l	1	50
	150-250 mcmmol/l	0	0
	Peste 250 mcmmol/l	0	0

Toți copiii (39) incluși în studiu au beneficiat de tratament antiviral: Ganciclovir (9 copii), tratamentul combinat cu Virolex și Viferon (29 copii). Un pacient a primit imunoglobulină specifică conținând anticorpi anti CMV (Cytotect) în combinație cu Virolexul. Toți copiii au beneficiat de tratament simptomatic: antipiretice, inhibitori H1 receptori cu scop de desensibilizare a organismului (suprastină, clemastină) și barbiturice (fenobarbital) - în 26 de cazuri. La fel copiii au primit tratament pentru maladiile concomitente. Peste o lună după finisarea tratamentului antiviral, în 100 % cazuri, ADN CMV s-a dovedit a fi negativ. Pe parcursul tratamentului de staționar starea generală a copiilor s-a ameliorat, ficatul și splina au regresat cu 1 cm maxim. Cazuri de persistență a febrei nu au fost înregistrate, la toți copiii la momentul externării temperatura corporala a fost în limitele normei, dar au persistat unele sechele: hidrocefalie, strabism, nistagmus, hidronefroză, retard motor și cataractă.

### Concluzii

1. Stabilirea diagnosticului de infecție congenitală cu citomegalovirus în baza tabloului clinic, anamnezei bolii și vieții și confirmat prin date de laborator, inclusiv depistarea unui nivel înalt de ADN CMV în sânge, permite inițierea tratamentului antiviral copiilor cu IC CMV.
2. Simptomele caracteristice IC CMV au fost : hepatosplenomegalie, hidrocefalie, erupții cutanate și retard motor. Manifestările clinice au fost însoțite de schimbări hematologice (anemie, limfocitoză și monocitoză) și biochimice - hiperbilirubinemie și hipertransaminazemie.
3. Tratamentul antiviral cu (Ganciclovir, Cytotect, Virolex, Interferon  $\alpha 2\beta$  (Viferon)) influențează pozitiv evoluția bolii.

4. Pentru diagnosticarea certă a IC CMV este necesară utilizarea unei game largi de metode specifice, cea mai veridică fiind detectarea ADN CMV (prin PCR), care ar putea fi implementată încă în perioada de sarcină.

### **Bibliografie**

1. Barbi M., Binda S. et al - A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss, *Pediatr Infect Dis Journals*, 2003, pag 22, 39 - 42
2. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS, New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007; 17 (5) : 355 – 63.
3. Lipitz S., Achiron R., Zalel Y. et al. - Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection, *Obstet Gynecol*, 2002, pag.100, 428 - 433
4. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection . *Rev Med Virol*. 2007; 17 (4): 253-76
5. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005; 353 (13): 1350-62
6. Rusu Galina, Galetchi Alexina și al. -Boli Infecțioase la Copii, Manual Chișinău 2012, p.125
7. Григорьева Е.А., Московская И.А. et al. Перинатальная цитомегаловирусная инфекция (клинико-лабораторные параллели). – в: Эпидемиология и инфекционные болезни, №1, 2003, с. 40-42.
8. Долгих Т.И., Гашина Е.А. et al. Герпетическая и цитомегаловирусная инфекции у детей первого года жизни: оптимизация диагностики и лечения. – в: Вестник Уральской Медицинской Академии Наук, №4, 2004, с. 24.
9. Кистенева Л.Б. - Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: классификация, клинические проявления, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. – в: Российский вестник перинатологии и педиатрии, №5, 2003, с. 52-56.
10. Краснов В.В., Малышева Е.Б. - Цитомегаловирусная инфекция (скрытая угроза), Нижний Новгород, 2004. с.3
11. Марданлы Ю.В., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А.- Цитомегаловирусная инфекция, Электргорск, 2007, с.3
12. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. - Врожденная цитомегаловирусная инфекция. – в: Детские инфекции, №1, 2004, с. 49
13. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В.– Инфекционные болезни у детей, Учебник, Москва, Гэотар-медия, 2011, с.22

## **FACTORII ETIOLOGICI POSIBILI ÎN PATOGENIA MALADIILOR CRONICE INFLAMATORII INTESTINALE LA COPII**

**(Revista literaturii)**

**Ion Mihu, Olga Tighineanu**

### **Summary**

#### ***Possible etiological factors in the pathogenesis of children with chronic inflammatory bowel diseases***

This article emphasizes the possible etiologic factors in the occurrence and evolution of inflammatory bowel diseases, analyzing the mechanisms of influence of environmental factors on the occurrence and progression of chronic nonspecific inflammation in the intestine. The