Neobvyklá manifestace CMV infekce – cirkulární stenóza žaludku

Pavel Hrabák¹, Jaromír Petrtyl¹, Renata Šroubková¹, Aleš Novotný¹, Ivana Vítková²,
Josef Hořejš³, Miloš Dvořák¹, Radan Brůha¹

¹IV. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

²Ústav patologie VFN a 1. LF UK v Praze

³Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

V tomto článku popisujeme případ pacientky s bolestmi v epigastriu, u níž byl diagnostikován cirkulární stenózující vřed žaludku. Dalším vyšetřením byla zjištěna CMV etiologie. Po zahájení terapie inhibitory protonové pumpy a antivirové terapie došlo k uzdravě. Orgánová manifestace CMV infekce je poměrně častou komplikací u imunokompromitovaných pacientů. U imunokompetentních pacientů bývá orgánové postižení relativně vzácné. Přesto je však nutno i na tuto etiologii pomýšlet.

Klíčová slova: cytomegalovirus, gastritida, imunokompetentní.

Rare manifestation of CMV infection – circular stenosis of the stomach

This article reports a case of a female patient who presented with epigastric pain. Further investigations confirmed CMV infection as a cause of stenosing gastric ulcer. In this case treatment with a proton pump inhibitor and antiviral treatment led to a full recovery. Organ manifestation of CMV infection is often in immunocompromised hosts and it is, on the contrary, relatively rare in immunocompetent adults.

Key words: cytomegalovirus, gastritis, immunocompetent.

Kazuistika

44letá dosud prakticky zdravá pacientka navštívila gastroenterologickou ambulanci pro 14 dní trvající křečovitě bolesti v epigastriu. Bolesti se nikam nešířily, zhoršovaly se po jídle. Pacientka udávala pocit nadýmání a pokles váhy o cca 3 kg proti dlouhodobě stabilní hmotnosti.

Anamnesticky bylo zjištěno, že matka pacientky prodělala v minulosti resekci žaludku, pacientka však nevěděla, zda z důvodu maligního onemocnění nebo kvůli peptickému vředu.

Pacientka sama v minulosti prodělala pouze apendektomii, trpí obezitou. V naší ambulanci již byla v minulosti sledována pro *Helicobacter pylori* pozitivní gastritidu, která byla úspěšně залечена. Pacientka je dlouhodobá kuřačka. Alkohol pije příležitostně. Léky neužívala.

Své obtíže pacientka přisuzovala stresu (hoteliérka v zimním středisku, v době návštěvy naší ambulance uprostřed zimní sezóny).

Fyzikální vyšetření neodhalilo patologii (mimo obezitu s BMI 30,5).

Vzhledem k anamnéze recidivujících gastritid a charakteru současných obtíží byla gastroenterologem doporučena gastroduodenoskopie (GFS) a ultrasonografické vyšetření břicha (USG). Pacientka toto s ohledem na pracovní vytížení iniciálně odmítla a k vyšetření se dostavila s několikátýdenním zpožděním. V mezidobí pacientka užívala inhibitor protonové pumpy (IPP) (omeprazol 20 mg/den) a prokinetikum (itoprid 50 mg 3x/den) s mírným efektem na bolesti v epigastriu.

GFS odhalila na přechodu žaludečního těla a antra cirkulární, pravidelnou, krátkou, tuhou, kontaktně krvácející stenózu u průměru cca 4 cm, pokrytou fibrinem. Byly odebrány biopsie.

Pro podezření na maligní povahu stenózy bylo indikováno CT břicha s nálezem cirkulárního zúžení žaludku v oblasti těla a antra, v té oblasti popsáno zesílení stěny žaludku. Radiolog na základě tohoto obrazu připouštěl jak maligní, tak benigní (změny po peptickém vředu) etio-

Obr. 1. CT břicha: cirkulární zúžení lumen a zesílení stěny žaludku na rozhraní žal. těla a antra

logii (Obr. 1). Endoskopická ultrasonografie (EUS) nepotvrdila invazivní charakter (neporušená muscularis propria) výše popisované léze (Obr. 2).

Onkomarkery (CEA, Ca 19–9, CA 125, CA 72–4, CA 15–3) byly negativní, i jinak byl laboratorní obraz, mimo mírnou hypercholesterolemii, bez pozoruhodností.

Výsledek histologie vzorků odebraných v rámci GFS popisoval chronickou ulceraci v terénu středně těžké chronické aktivní gastritidy, bez přítomnosti *Helicobacter pylori* či intestinální metaplasie.

Pro trvající suspekci na nádorovou etiologii stenózy jsme opakovali po konzultaci s patologem GFS (se stejným makroskopickým nálezem – Obr. 3) s novým odběrem biopsií, kde byla imunohistochemicky prokázána CMV infekce. Helikobakterie jsme opět neprokázali (Obr. 4 + 5).

Sérologicky (provedeno s odstupem 3 měsíců od počátku obtíží) byla prokázána pozitivita CMV IgG, CMV IgM bylo v té době negativní.

Zahájili jsme třítydenní kúru ganciklovirem v dávce 500 mg à 12 hod., pokračovali jsme v terapii IPP a prokinetiky. Z terapie pacientka profitovala, tolerovala perorální příjem, byla bez bolesti. Po 20 dnech terapie byla provedena kontrolní gastroskopie s výraznou regresí nálezu, cirkulární stenóza na přechodu žaludečního těla a antra byla již nevýznamná.

V rámci vyloučení imunokompromitace pacientky byla vyloučena HIV infekce.

Pacientka je nadále ve sledování naší gastroenterologické ambulance a t. č. je zcela bez obtíží. I přes doporučení nadále pokračuje v nikotinismu.

Obr. 2. Radiální EUS svědčící pro neinvazivní charakter léze, intaktní muscularis propria

Diskuze

CMV virus poprvé popsán roku 1956 je DNA virus patřící do skupiny tzv. herpetických virů. Tento virus pravděpodobně doprovází lidstvo od nepaměti a jeho životní cyklus je úzce spjat s člověkem coby hostitelem. Většina infekcí CMV virem probíhá u imunokompetentních jedinců asymptomaticky. Velkým nebezpečím je naproti tomu CMV infekce u imunokompromitovaných pacientů

První CMV infekce byla u člověka popsána pravděpodobně již r. 1881 Ribbertem. V r. 1920 Goodpasture a Talbot vyslovili domněnku, že cytomegalie popisovaná u pacientů s CMV by mohla být způsobena jejich napadení infekcí. V r. 1960 byl izolován nezávisle Wellerem, Rowem a Smithem z lidských slinných žláz (1). V téže době získal cytomegalovirus své jméno.

CMV se v lidském organismu chová podobně jako ostatní herpetické viry. Po proniknutí virionu do buňky jsou virionové komponenty rychle transportovány do buněčného jádra, kde probíhá replikace. Ta je poměrně pomalá, nicméně detekovatelná již 12–24 hodin po infekci.

Po primoinfekci, která však jen v malém procentu případů probíhá symptomaticky, přetrvává CMV v organismu v T-lymfocytech nebo jiných leukocytech, v endotelu slinných žláz či v buňkách ledvinových tubulů. Nemocný či asymptomatický nosič vylučuje virus slinami a močí. CMV se přenáší horizontálně (přímým kontaktem) i vertikálně (z matky na dítě). Vzhledem k fragilitě CMV se předpokládá, že pro jeho horizontální přenos je nutný těsný fyzický kontakt. Jako vektor byly identifikovány i krevní transfuze případně transplantované orgány. Nemoc postihuje v závislosti na geografické lokalitě 40–100 % populace. Zároveň prevalence v populaci stoupá s věkem, dosahuje 47 % ve 10–12 letech, 68 % u 15–35letých a 81 % u 36–60letých (2).

Obr. 3. GFS: cirkulární stenóza v proximální části žal. antra

U imunokompromitovaných jedinců způsobuje CMV symptomatické infekce, při nichž mohou být postiženy prakticky všechny orgány. CMV se tedy může manifestovat jako encefalitida, pneumonitida, hepatitida, retinitida či kolitida. Intrauterinní postižení plodu bývá spojeno se závažnými vývojovými vadami, jakými jsou mikrocefalie, mentální retardace, hluchota či slepota způsobená atrofií optického nervu.

CMV u imunokompetentních pacientů

U imunokompetentních pacientů probíhá CMV typicky inaparentně nebo pod nespecifickým obrazem „mononukleóзовého syndromu“ či „chřipkových“ příznaků. Syndrom CMV mononukleózy připomíná infekční EBV mononukleózu. Je nejběžnější formou klinicky se projevující CMV infekce u imunokompetentních jedinců.

Manifestní závažné postižení jednoho nebo více orgánů bývají popisovány i u imunokompetentních pacientů. Nicméně tyto případy jsou relativně vzácné (kazuistiky či malé soubory pacientů).

Nejběžnější jsou pak gastrointestinální manifestace, kdy CMV postihuje nejčastěji tlusté střevo (47 %), duodenum ve 21,7 %, žaludek v 17,4 %, jícen v 8,7 % a vzácně (4,3 %) i tenké střevo (3).

Z malých souborů imunokompetentních pacientů s CMV kolitidou vyplývá, že nejčastějšími klinickými příznaky jsou bolesti břicha, horečka a průjem či enterorhagie (4).

Endoskopicky bývá popisováno vředové nebo pseudomembranózní postižení. Vzhledem ke klinické manifestaci může být zejména u starších pacientů zaměněna s ischemickou kolitidou.

Obr. 4. CMV inkluze, imunohistoch. vyš. 40× **Obr. 5.** CMV inkluze – označeno šipkami, HE staining, 400×

Cytomegalová virová hepatitida může probíhat asymptomaticky nebo v rámci mononukleóзовého syndromu. Může se projevovat horečkami a zvracením, v těžších případech i ikterem a jaterním selháním. Přítomna bývá hepatomegalie, laboratorně je patrný vzestup aminotransferáz. Jaterní biopsie odhaluje infiltraci zejména portálních polí mononukleáry. Přítomny jsou granulace a obrovské buňky (1). CMV primoinfekce nepřechází do chronické formy. Vzácnou komplikací CMV hepatitidy pak může být trombóza portální žíly.

Diagnostika

Diagnostika CMV se opírá o metody přímé – tj. izolaci viru či detekci antigenu nebo CMV DNA ve vzorcích odebraných z postižených orgánů a metody nepřímé – tedy sérologická vyšetření. CMV lze izolovat ve tkáňové kultuře, nicméně do rutinního vyšetřovacího algoritmu se toto zdlouhavé vyšetření příliš nehodí.

Nejrozšířenější metodou přímé detekce CMV infekce je pak molekulárně biologická metoda na principu PCR.

Nepřímé metody detekce CMV spočívají zejména ve stanovení protilátek třídy IgG, IgA a IgM. IgG protilátky se vytvářejí již během časné fáze infekce a přetrvávají v organismu většinou po celý život jako tzv. anamnestické protilátky. Protilátky IgA a IgM se tvoří rovněž časně, jako protilátková odpověď na replikaci viru se vytvářejí pouze přechodně. Jejich přítomnost tedy svědčí pro probíhající nebo recentně

proběhlou infekci. Vyšetření avidity protilátek pak pomáhá v některých případech rozlišit mezi primoinfekcí a reaktivací CMV (5, 6).

Průkazem CMV antigenu imunohistochemickou metodou pomocí monoklonálních protilátek lze s vysokou prediktivní hodnotou zachycovat CMV v časném stadiu infekce nebo detekovat přítomnost CMV v zasažených orgánech. Riziko této metody je v její možné falešné pozitivitě zaviněné zkříženou reakcí s jinými virovými antigeny. Pro detekci infikovaných buněk v biopsiích se využívá monoklonální protilátka proti časnému proteinu CMV (pp 72), která je přítomna v zasažených tkáních již 48 hodin po infekci (6).

Závěr

CMV se závažnými klinickými projevy není neobvyklou komplikací u imunokompromitovaných jedinců. Symptomy u imunokompetentních jedinců se zpravidla omezují na mononukleóзовý syndrom s únavou a subfrevbriliemi. Orgánové postižení u imunokompetentních jedinců je poměrně vzácné. V naší kazuistice popisujeme raritní mani-

festaci CMV infekce – cirkulárně stenózující pseudotumorózní postižení žaludku. Většinou autorů je doporučována terapie inhibitory protonové pumpy a event. eradikace konkomitantní infekce *Hel. pylori*. Některými autory je CMV gastritida považována za „self-limiting“ onemocnění a mimo IPP nedoporučují antivirovou terapii (7). Ve většině případů se IPP terapie ukázala být efektivním řešením (10, 7). V některých případech byli pacienti léčeni ganciklovirem (8, 9).

Je otázkou, zdali byla v našem případě CMV infekce primární příčinou ulcerací nebo „nasedá“ na preexistující lézi. Domníváme se, že vzhledem literárně popisovanému vymizení CMV inkluzí z hojících se ulcerací (10) a práci Murrye et al., která neprokazuje na malém souboru pacientů CMV infekci v preexistujících lézích (11) lze považovat cytomegalovirus v případě jeho detekce v slizničních lézích žaludku za jejich kauzální agens.

Práce byla podpořena výzkumnými projekty RVO VFN64165/2012 (MZ ČR) a PROGRES Q25 (1. lékařská fakulta Karlovy Univerzity)

LITERATURA

1. Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén, c2009. ISBN 978-80-7262-644-1, str. 184–187.
2. Rafailidis PI, Mourtoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*. 2008; 5: 47.
3. Boteon YL, Alves IP, da Silva AP, et al. Obstructive Gastric Pseudotumor Caused by Cytomegalovirus in an AIDS Patient: A Case Report and Review of Surgical Treatment. *Am J Case Rep*. 2015; 16: 536–541.
4. Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E, et al. Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts. *Dig Dis Sci* (2005) 50: 609.
5. Chmelová K, Fraňková S, Šperl J. Cytomegalovirová infekce a játra, *Gastroent Hepatol* 2017; 71(6): 517–523.
6. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2011; 11(5): 466–474.
7. Kastenbauer U, Ließ H, Kremer M. CMV-assoziiertes Ulcus ventriculi bei einem immun-kompetenten Patienten [CMV-associated gastric ulcer in an immunocompetent male patient]. *Internist (Berl)*. 2016; 57(7): 724–727. German.
8. Crespo P, Dias N, Marques N, Saraiva da Cunha J. Gastritis as a manifestation of primary CMV infection in an immunocompetent host. *BMJ Case Rep*. 2015.
9. Krajicek E, Shivashankar R, Hansel S. Cytomegalovirus and the Seemingly Immuno-competent Host: A Case of a Perforating Gastric Ulcer. *ACG Case Rep J*. 2017; 4: e27. Published 2017 Mar 1.
10. Ebisutani C, Kawamura A, Shibata N, et al. Gastric ulcer associated with cytomegalovirus in an immunocompetent patient: method for diagnosis. *Case Rep Gastroenterol*. 2012; 6(2): 365–368.
11. Murray RN, Parker A, Kadakia SC, et al. Cytomegalovirus in upper gastrointestinal ulcers. *J Clin Gastroenterol*. 1994; 19(3): 198–201.