

Recidivující kongenitální cytomegalovirová chorioretinopatie u novorozence. Kazuistika

Kašpráková Martina¹, Timkovič Juraj^{1,2}, Širůček Petr^{3,4},
Matyáščíková Iveta⁵, Němčanský Jan^{1,2}



MUDr. Martina Kašpráková

¹Oční klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

²Katedra kraniofaciálních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

³Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

⁵Oddělení neonatologie, Fakultní nemocnice Ostrava

Do redakce doručeno dne: 13. 10. 2024

Přijato k publikaci dne: 18. 2. 2025

Publikováno on-line: 5. 5. 2025

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmů, práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna, s výjimkou kongresových abstrakt a doporučených postupů, není podpořena žádnou farmaceutickou firmou.

Korespondenční adresa:

Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5

708 52 Ostrava – Poruba

E-mail: martina.kasprakova@fno.cz

SOUHRN

Cíl: Popsat klinický průběh, léčbu a následnou péči u donošeného novorozence s atypickou, jednostrannou, recidivující cytomegalovirovou chorioretinopatií.

Kazuistika: Perinatální období dívky narozené v termínu bylo komplikováno rozvojem petechií na kůži. Ve vstupním laboratorním nálezu dominovala trombocytopenie, hyperbilirubinémie a polycytemie. Na ultrasonografii mozku byl přítomen obraz cystické přestavby v oblasti postranních komor. Vyšetření magnetickou rezonancí prokázalo pseudocystickou periventrikulární přestavbu s kalcifikacemi. PCR metodou byla potvrzena v krvi pozitivita CMV (cytomegalovirus) a stav hodnocen jako kongenitální CMV infekce vyžadující celkovou léčbu intravenózním ganciklovirem. Nepřímou oftalmoskopií bylo zjištěno nespecifické projasnění v oblasti centrální krajiny pravého oka s několika drobnými hemoragiemi na periférii sítnice. I přes včasně zahájenou celkovou terapii došlo v následujících měsících k několika reaktivacím na okraji původní léze, která se postupně zhojila pigmentovou jizvou limitující zrakové funkce postiženého oka.

Závěr: Pro kongenitální CMV infekci postižující děti je charakteristické predilekční postižení makuly, v kontrastu s ložiskovými změnami v periferních částech sítnice u dospělých. Stupeň poklesu zrakových funkcí je přímo úměrný rozsahu reparativních jizevnatých procesů postižujících centrální krajinu sítnice. Z hlediska prognózy a prevence možného vývoje pozdních sítnicových komplikací je tak rozhodující skríníng a pravidelné oftalmologické kontroly.

Klíčová slova: cytomegalovirus, chorioretinitida, dětství, ganciklovir

SUMMARY

Recurrent Congenital Cytomegalovirus Chorioretinitis in a Newborn. A Case Report

Purpose: To describe the clinical course, treatment, and subsequent care of a full-term newborn with atypical, unilateral, recurrent cytomegalovirus chorioretinitis.

Case report: The perinatal period of a full-term newborn girl was complicated by the development of petechiae on the skin. The initial laboratory findings were notable for thrombocytopenia, hyperbilirubinemia, and polycythemia. An ultrasound of the brain revealed cystic changes in the area of the lateral ventricles. MRI confirmed pseudocystic periventricular changes with periventricular calcifications. PCR testing confirmed CMV positivity, and the condition was diagnosed as congenital CMV infection requiring systemic treatment with ganciclovir. Indirect ophthalmoscopy revealed nonspecific lucency in the central area of the right eye, with several small hemorrhages on the retinal periphery. Although systemic therapy was initiated promptly, the original lesion reactivated multiple times on its periphery over the following months. The lesions were gradually healed, with pigmented scarring limiting the visual function of the affected eye.

Conclusion: In contrast with the focal changes in the peripheral retina observed in adults, congenital CMV infection affecting children is characterized by macular involvement. The degree of visual impairment is directly proportional to the extent of reparative scarring affecting the central retina. From the perspective of prognosis and prevention of potential late retinal complications, screening and regular ophthalmological examinations are essential.

Key words: cytomegalovirus, chorioretinitis, childhood, ganciclovir

Čes. a slov. Oftal., 81, 2025, No. x, p.

ÚVOD

Kongenitální cytomegalovirová chorioretinopatie (cCMV) je nejčastější virová infekce, kterou jsou postiženy 0,5–2 % živě narozených dětí. Lidský cytomegalovirus (CMV) známý i jako lidský herpes virus 5, patří do skupiny betaherpetických virů rodu Roseolovirus [1]. Pro cCMV je charakteristický vertikální, intrauterinní přenos, kde zdrojem infekce pro plod je matka, která prodělala CMV primoinfekci, méně často při reaktivaci infekce

virus (CMV) známý i jako lidský herpes virus 5, patří do skupiny betaherpetických virů rodu Roseolovirus [1]. Pro cCMV je charakteristický vertikální, intrauterinní přenos, kde zdrojem infekce pro plod je matka, která prodělala CMV primoinfekci, méně často při reaktivaci infekce

během těhotenství. Vertikální přenos může nastat rovněž během porodu nebo po něm, například prostřednictvím infikovaného mateřského mléka [1–3].

Příznaky infekce objevující se po narození mohou být různé závažnosti, přičemž pouze u 10 % dětí jsou přítomny klinické příznaky. Jejich výskyt je přímo úměrný pravděpodobnosti infikování matky v časných fázích těhotenství. Nejzávažnější forma kongenitální infekce je označována jako cytomegalická inkluzní nemoc. Příznaky jsou podobné jiným vrozeným infekcím ze skupiny TORCH (toxoplazmóza, rubeola, cytomegalovirus, herpes simplex virus). Patří mezi ně prematurita, hypotrofie, hepatosplenomegalie, protrahovaná novorozenecká žloutenka, trombocytopenická purpura, intracerebrální kalcifikace, neurologická symptomatologie (hypertonie nebo hypotonie, křeče), mentální retardace a zpomalený růst. Infekce cCMV může být také příčinou opakovaných abortů [2–5].

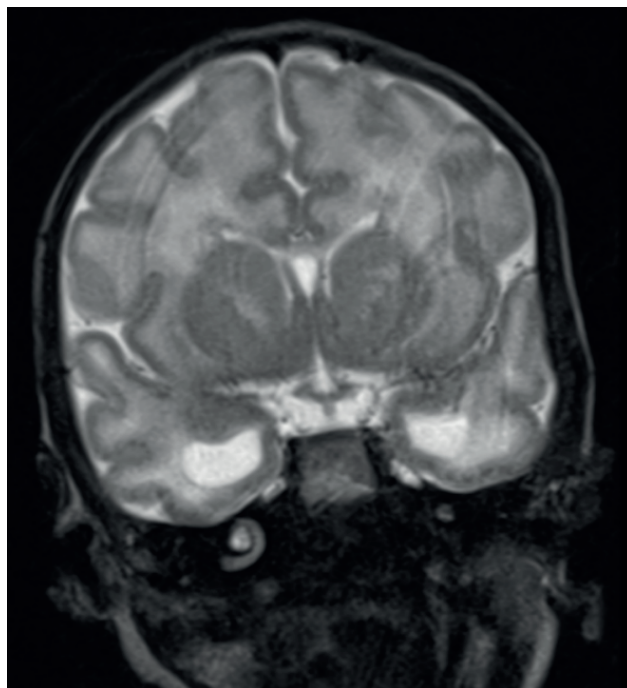
Oční projevy infekce zahrnují změny na předním segmentu oka – mikroftalmie, přední polární katarakta, stromální jizvy rohovky a změny na zadním segmentu – chorioretinitida s / bez hemoragické složky, periferní vasculitida, jizvy sítnice a atrofie terče zrakového nervu [4].

Laboratorní diagnostika se opírá o průkaz pozitivitu IgM, IgG protilátek v séru s nízkou aviditou a pozitivitu PCR (DNA) CMV v krvi i moči. Mezi pomocné parametry lze zahrnout zvýšenou hladinu laktátdehydrogenázy (LD), alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), dále reaktivní lymfocyty v leukogramu a trombocytopenii.

Léčba spočívá v parenterálním podávání gancikloviru v dávce 6 mg/kg dvakrát denně po 12 hodinách v délce šesti týdnů. V závislosti na dalším vývoji klinického nálezu lze pokračovat až do šestého měsíce perorálně valganciklovirem (individuálně připravenými kapslemi z lékárny) v dávce 16 mg/kg dvakrát denně po 12 hodinách perorálně do negativní viremie a ideálně i virurie. Pasivní imunizace protilátkou IgG anti-CMV není v ČR dostupná.

KAZUISTIKA

Sledovaná dívka z třetí nekomplikované gravidity se narodila ve 37. gestačním týdnu, spontánně záhlavím, bez komplikací, s porodní hmotností 2150 gramů a délkou 43 centimetrů. Skríníng matky na *Streptococcus agalactiae* byl negativní. Při vstupním pediatrickém vyšetření byla dívka kardiopulmonálně kompenzována, spontánně ventilující, celkový fyzikální nález byl bez pozoruhodností. Den po narození došlo k rozvoji petechií na kůži obličeje. V odebrané laboratoři byly zjištěny trombocytopenie (70 miliard/L), polycytemie a pozitivní markery zánětu (IL-6 > 842 pg/ml), pro které byla dívka přeložena do Fakultní nemocnice Ostrava. Celkově byla nastavena na parenterální výživu a zajištěna dvojkombinací antibiotické léčby (ampicilin, gentamicin). Vzhledem k hyperbilirubinemii byla zahájena fototerapie. Na ultrasonografii mozku byl nález porencefalické cysty v parenchymu. Byly



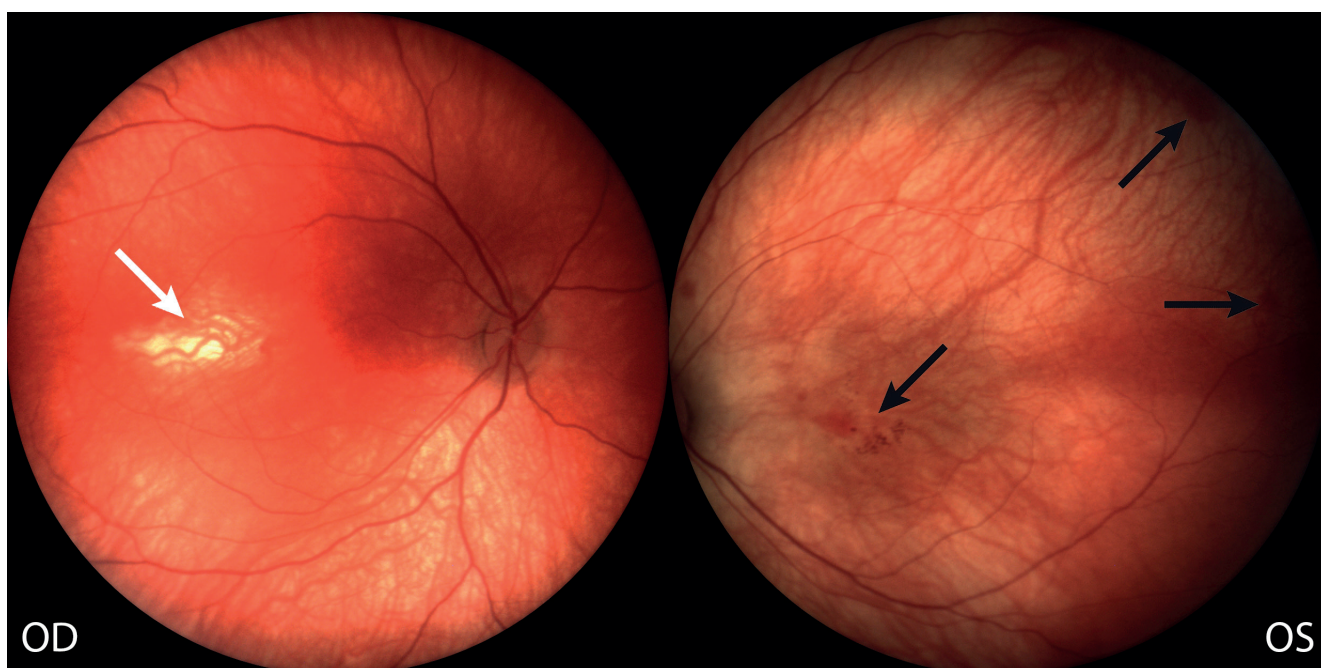
Obrázek 1. Oboustranná dilatace temporálních rohů postranních komor na snímku MR mozku

odebrány krevní vzorky na serologické vyšetření panelu TORCH (*Toxoplasma gondii*, Rubeola, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus). Sérologicky (Komplement fixační reakce 128, pozitivní IgM i IgG s aviditou 51%) a metodou PCR byla potvrzena v krvi pozitivita cytomegaloviru (CMV) $3,5 \times 10^4$ IU/ml. Infektologem byl náález hodnocen jako kongenitální cytomegalovirová infekce s indikací intravenózní léčby ganciklovirem. Následné MR vyšetření CNS prokázalo pseudocystickou periventrikulární přestavbu parietálně vlevo, drobné pseudocysty s kalcifikacemi periventrikulárně a oboustrannou dilataci temporálních rohů postranních komor (Obrázek 1).

V rámci multidisciplinární spolupráce bylo ve 40. postkoncepčním týdnu u dítěte provedeno první oftalmologické vyšetření. Náález na předním segmentu byl fyziologický. Nepřímou oftalmoskopií bylo zjištěno nespecifické projasnění v oblasti centrální krajiny pravého oka s několika drobnými hemoragiemi na periférii sítnice (Obrázek 2). Obrázky 2, 3 a 4 byly pořízeny na přístroji Phoenix Icon). S ohledem na pozitivitu PCR pro cytomegalovirovou infekci, byl náález na očním pozadí hodnocen jako aktivní chorioretinální ložiskový proces.

Na zavedené perorální terapii valganciklovirem došlo k postupné stabilizaci nálezu na očním pozadí ve formě jemně pigmentované jizvy (Obrázek 3).

V sedmém měsíci života byla dívka akutně hospitalizována pro opětovný rozvoj celotělových petechií. CMV (DNA) PCR v krvi byla 57 000 IU/ml, v moči 1 000 000 IU/ml. Kontrolní vyšetření očního pozadí prokázalo reaktivaci na okraji původního ložiska. Po sedmidenním parenterálním cyklu ganciklovirem klesá viremie na 3640 IU/ml a dochází k aktuálně dlouhodobé stabilizaci lokálního sítnicového



Obrázek 2. Nеспецифické projasnění v oblasti centrální krajiny pravého oka (bílá šipka) s několika drobnými hemoragiemi v centrální části a periférii sítnice levého oka (černé šipky)
OD – pravé oko, OS – levé oko



Obrázek 3. Částečně pigmentovaná jizva v oblasti centrální krajiny pravého oka



Obrázek 4. Pigmentová jizva sítnice pravého oka po několika reaktivacích a parenterální léčbě ganciklovirem

nálezu ve formě pigmentové jizvy, která limituje zrakové funkce dívky na pravém oku (Obrázek 4). Na konci sledovacího období jsme vyšetřili zrakovou ostrost testem preferenčního vidění s nespolehlivým výsledkem. Dítě fixovalo pohybující se předmět a otáčelo se za světlem. Při poslední kontrole infektologem klesla hladina viremie < 30 UI/ml a virurie byla negativní, což vedlo k ukončení virostatické perorální medikace v 10. měsíci života.

DISKUZE

Kongenitální CMV infekce probíhá přibližně u 90 % infikovaných dětí bezpříznakově. Podle dostupných údajů se u 8–15 % původně asymptomatických dětí mohou vyskytnout projevy v pozdějším věku. Přibližně u 50–60 % symptomatických dětí můžeme pozorovat celkové i oční projevy, přičemž oční komplikace lze očekávat u 5–30 %

infikovaných dětí [1,4,6]. Nejčastějším očním projevem cCMV infekce je centrální chorioretinitida vyskytující se u 25–28 % symptomatických jedinců [6,7].

V literatuře lze rovněž dohledat ojedinělé případy sdružené s těžkými malformacemi či atypickým průběhem na očním pozadí. V roce 1987 byl popsán případ dítěte s cyklopií, holoprosencefalií asociovanou s cCMV infekcí. Při holoprosencefalii jde o vývojovou vadu mozku charakterizovanou nevyvinutím či neúplným oddělením jedné hemisféry mozku [8]. Jednalo se o dítě bez prenatálně rozpoznávaných komplikací, narozené ve 36. gestačním týdnu, s porodní hmotností 2400 gramů. Narodilo se s jednou, centrálně lokalizovanou orbitální dutinou, ve které byl samotně uložen solitární bulbus s dvěma duhovkami, dvěma horními a dvěma dolními víčky, bez nosu [8].

Raritní případ oční manifestace cCMV popsali rovněž lékaři z Japonska, kteří u chlapce narozeného ve 36. gestačním týdnu, s porodní hmotností 1860 gramů, popsali závažnou cévní sítnicovou okluzi s arterio-venózními anastomózami. Nález dramaticky regredoval po celkové léčbě ganciklovirem [6].

U žen infikovaných CMV infekcí, ať už jde o primární nebo rekurentní onemocnění, je diagnostika obtížná. Většina z nich je totiž asymptomatických. Pokud se symptomatologie objeví, je velice nespecifická, často dominuje pouze zvýšená únava a subfebrilie. Virus je po nemoci dlouhodobě vylučován močí nebo slinami [1–3].

Většina kojenců s potvrzenou cCMV infekcí se rodí znám s preexistující séroimunitou vůči CMV. Proto se rutinní prenatální skrínink ve smyslu odběru plodové vody k PCR vyšetření pro jeho malou výtěžnost nedoporučuje. Navíc se jedná o invazivní vyšetření spojeno s vyšším rizikem předčasného ukončení těhotenství [9].

Léčba novorozenecké cCMV infekce spočívá v nasazení šestiměsíční virostatické terapie valganciklovirem již v prvním měsíci života dítěte. Prodloužená délka léčby ukázala lepší výsledky v prevenci tíže postižení sluchu a neurologického vývoje u novorozenců se středně těžkou až těžkou symptomatikou infekcí. Léčba valganciklovirem a CMV hyperimunním globulinem má potenciál snížit virovou nálož. Oba léky byly použity jako potenciální terapeutické možnosti snížení vertikálního přenosu infekce během těhotenství [9].

Další diskutovanou možností je podání léčby intravitreálně. Byl popsán případ částečné regrese lokálního sítnicového nálezu u dívky s cCMV infekcí ve formě periferní vaskulitidy po intravitreálním podání Foscarnetu (virostatikum, pyrofosfátový analog inhibitoru DNA polymeráz) v dávce 0,05 ml roztoku s koncentrací 2,4 mg/ml, který byl podán ve třech injekcích společně s celkovou parenterální léčbou. I navzdory kombinované léčbě však po počátečním ústupu periferní vaskulitidy došlo v dalším průběhu k reaktivaci infekce ve formě centrální chorioretinitidy, která se po dalším cyklu parenterální léčby zhojila pigmentovou jizvou [10]. V České republice jsou indikační kritéria přípravku Foscarnet regulována Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Léčivo lze podat u zrak

ohrožujícího onemocnění způsobeného cytomegalovirem pouze u pacientů se syndromem získané imunodeficiency (AIDS). Navíc lze tento typ léčby při nitroočním podání zatím použít pouze v režimu off-label. Optimální načasování, použití, dávkování a systémovou bezpečnost tohoto typu léčby v této indikaci u dětí však bude potřeba do budoucna ještě ověřit formou větších, nejlépe multicentrických studií.

V roce 2012 byl podobný případ novorozence popsán i autory z USA, kteří k léčbě cCMV infekce použili ganciklovir podaný intravitreálně. V tomto případě se infekce projevila hemoftalmem na jednom a periferní vaskulitidou na druhém oku. Léčba byla zahájena parenterálním ganciklovirem v dávce 6 mg/kg 2x denně a intravitreální aplikací gancikloviru v koncentraci 2 mg do 0,04 ml fyziologického roztoku [11]. Po třech intravitreálních injekcích a celkové léčbě zůstal nález na postiženém oku s hemoftalmem neměnný, na oku s periferní vaskulitidou došlo k potlačení zánětlivé infiltrace cév. K ověření účinnosti intravitreální aplikace gancikloviru v této indikaci u novorozenců však v literatuře i nadále chybí spolehlivé údaje opírající se o větší, ideálně multicentrickou studii. Lze předpokládat, že všechny tyto možnosti by byly dobrou alternativou u pacientů s nežádoucími účinky či alergií na celkovou léčbu, což by mohlo výrazně zkrátit dobu podání celkové terapie a tím zlepšit compliance pacientů. S ohledem na příznivou terapeutickou odpověď na parenterální léčbu, nebyla intravitreální aplikace těchto léčiv u naší dívky indikována.

Důležitým aspektem celkové léčby cCMV je nejen virostatická terapie, ale i rozsáhlá multioborová spolupráce, včetně nezbytné následné péče. Nutností je mimo jiné zajištění pravidelných kontrol nejlépe erudovaným dětským oftalmologem, naplánování zrakové stimulace a v případě potřeby i následné pleoptické péče. V případě špatné prognózy postižení zraku je vhodné rodiče informovat o možnostech podpory, začlenění dítěte do společností či organizací, starajících se o děti se speciálními potřebami, a to tak, aby měly přístup ke speciálním optickým či asistenčním pomůckám a byl tak co nejméně narušen jejich psychický, emocionální a sociální vývoj [12].

Skutečnost, že včasné odhalení očních komplikací způsobené cCMV infekcí je klíčové pro prevenci ztráty zraku a zlepšení dlouhodobé kvality života dětí postižených tímto onemocněním potvrzuje i studie, která proběhla v Itálii v období let 2002 až 2022. Sledovala 250 pacientů s potvrzenou cCMV infekcí, z toho 123 (49 %) mělo příznaky onemocnění. Pacienti podstoupili sérii očních, sluchových a neurovývojových vyšetření. U 13 % symptomatických pacientů byla verifikována patologie na zadním segmentu, kde převažovala hlavně chorioretinitida (62,5 %) a retinální jizvy. Oboustranný nález chorioretinitidy byl popisován u 25 % pacientů. Bezpříznakoví novorozenci neměli popisovány oční abnormality v krátkodobém ani dlouhodobém horizontu. Je třeba mít na paměti, že chorioretinální léze jsou poměrně běžným nálezem při narození u novorozenců se symptomatickou cCMV infekcí [13].

ZÁVĚR

Pro cCMV infekci postihující děti je charakteristické predilekční postižení makuly, v kontrastu s postižením periferních částí sítnice u dospělých. Skríníng a pravidelné oftalmologické kontroly u dětí s podezřením na

cCMV infekci jsou zásadní z hlediska časného zachytu, zahájení léčby, prognózy a prevence možného vývoje pozdních sítnicových komplikací. Stupeň postižení zra-
kových funkcí je přímo úměrný rozsahu reparativních
jizevnatých procesů postihujících centrální krajinu sí-
tnice.

LITERATURA

1. Gabrani C, Mitsikas D, Giannakou K, Lamnisis D. Congenital Cytomegalovirus Infection and Ophthalmological Disorders: A Systematic Review. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2023;60(2):86-94.
2. Bale JF, Miner L, Petheram SJ. Congenital Cytomegalovirus Infection. *Curr Treat Options Neurol*. 2002;4(3):225-230.
3. Bartošová D. Kongenitální cytomegalovirová infekce: diagnostika a terapie. *Pediatric pro praxi*. 2011;12(1):16-17.
4. Ghekiere S, Allegaert K, Cossey V, Van Ranst M, Cassiman C, Castels I. Ophthalmological findings in congenital cytomegalovirus infection: when to screen, when to treat? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;49(5):274-282.
5. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis*. 2014;22:44-48.
6. Tagami M, Honda S, Morioka I, Iijima K, Yamada H, Nakamura M. An unusual case of congenital cytomegalovirus infection-related retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):81.
7. Ozen Tunay Z, Derme T, Erginturk Acar D, Beser E. Retinal findings similar to retinopathy of prematurity in a term-infant with congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Ophthalmol*. 2023;33(1).
8. Byrne PJ, Silver MM, Gilbert JM, Cadera W, Tanswell AK. Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. *Am J Med Genet*. 1987;28(1):61-65.
9. Pinninti S, Boppana S. Congenital cytomegalovirus infection diagnostics and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35(5):436-441.
10. Tawse KL, Bauman CR. Intravitreal foscarnet for recurring CMV retinitis in a congenitally infected premature infant. *J AAPOS*. 2014;18(1):78-80.
11. Oschman A, Murthy V, Kollipara R, Lord RK, Oluola O. Intravitreal Ganciclovir for Neonatal Cytomegalovirus-Associated Retinitis. A Case Report. *J Perinatol*. 2013;33(4):329-331.
12. Němčanský J, Timkovič J. Vitreoretinální chirurgie v dětském věku. In: Šín M, editor. *Vitreoretinální chirurgie*. Praha: Maxdorf; 2022. p. 189.
13. Salomè S, Ciampa N, Giordano M, et al. Ophthalmological impairment in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Front Pediatr*. 2023;11:1251893.