

PRIMOINFECȚIE CU CMV LA UN PACIENT HIV-POZITIV – PREZENTARE DE CAZ

PRIMARY CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN A HIV- POSITIVE YOUNG MAN - A CASE PRESENTATION

ȘERBAN BENEĂ*,**, GIULIA STAN*, ANCA MIHAELA BENEĂ***, RALUCA JIPA*,**,
ADRIANA HRISTEA*,**, RUXANDRA MOROTI*,**

Rezumat

La pacienții imunocompetenți citomegalovirusul (CMV) determină de obicei o infecție asimptomatică și doar foarte rar o infecție severă, cu afectarea mai multor organe. Dimpotrivă, la pacienții cu imunodepresie dobândită HIV/SIDA, reprezintă o infecție oportunistă asociată cu morbiditate și mortalitate ridicate determinate de reactivarea CMV în condițiile unei imunosupresii severe. La pacienții cu infecție HIV/SIDA au fost raportate doar puține cazuri de infecție primară cu CMV.

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 30 de ani, diagnosticat în urmă cu 6 ani cu infecție HIV în stadiul clinico-imunologic B3, aflat în tratament antiretroviral, cu aderență bună la terapie, care se internează pentru un sindrom febril ce asociază tulburări gastro-intestinale, erupție cutanată maculo-papuloasă și sindrom meningian. Serologia IgM CMV și viremia CMV au fost pozitive. Simptomatologia s-a ameliorat sub tratament simptomatic. Deoarece rezultatele pentru CMV au fost disponibile după remiterea manifestărilor clinice, nu s-a administrat terapie antivirală specifică.

Summary

The cytomegalovirus (CMV) causes in immunocompetent patients mostly an asymptomatic disease and very rarely can lead to a severe disease with multiple organ involvement. In contrast, in patients with HIV/AIDS acquired immunodeficiency, it is an opportunistic infection associated with high morbidity and mortality, caused by reactivation of CMV in the presence of severe immunosuppression. There are very few cases of primary CMV infection described in people living with HIV.

We present the case of a 30-year-old male with a history of HIV infection, diagnosed 6 years prior in the B3 clinical and immunological stage, under antiretroviral medication with a good adherence, who was admitted for acute febrile syndrome with gastro-intestinal manifestations, cutaneous eruption and meningeal syndrome. Both CMV IgM antibodies and CMV viral load were performed with positive results. The patient's evolution was favorable under symptomatic treatment. Since the patient's CMV serology and viral load results came back after the resolution of the symptoms, he didn't receive any specific antiviral medication.

- * Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" București.
"Prof. Dr. Matei Balș" National Institute of Infectious Diseases, Bucharest, Romania.
** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București.
"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.
** Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș" București
Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases "Dr. Victor Babeș" Bucharest.

În general, infecția cu CMV la pacienții HIV-seropozitivi rămâne o infecție oportunistă, caracteristică pentru stadiile avansate de imunodepresie. Totuși, poate afecta și pacienții cu un status imunologic bun, fiind dificil de diagnosticat și tratat, mai ales în absența unui consens în ceea ce privește tratamentul antiviral adecvat.

Cuvinte cheie: primoinfecție CMV, infecție HIV/SIDA.

Intrat în redacție: 13.08.2020

Acceptat: 11.12.2020

In general, CMV infection in HIV-positive patients remains an opportunistic infection which characterizes advanced stages of immunosuppression. However, it can also affect patients with a good immune status, being difficult to diagnose and treat, especially without a consensus regarding antiviral treatment.

Keywords: primary cytomegalovirus infection, HIV/AIDS infection

Received: 13.08.2020

Accepted: 11.12.2020

Introducere

CMV determină la pacienții HIV-pozitivi cu imunodepresie apariția unei infecții oportuniste, reprezentând o importantă cauză de morbiditate și mortalitate; acestea se asociază de obicei cu stadiile avansate ale infecției HIV. Înainte de introducerea terapiei antiretrovirale eficiente (*highly active antiretroviral treatment*, HAART) aproape jumătate dintre pacienții HIV-pozitivi făceau o formă severă de boală cu afectare multiplă de organ: esofagită, colită, pneumonie, retinită, infecție a sistemului nervos central. De asemenea, pot apărea diverse manifestări cutanate sau mucoase care sunt dificil de diferențiat de cele produse de alți agenți patogeni oportuniști [1].

În prezent, în condițiile reconstrucției imune sub terapia antivirală specifică frecvența de apariție, tabloul clinic și riscul de evoluție severă într-o infecție cu un agent patogen oportunist cum ar fi CMV necesită interpretarea în context clinic.

În continuare vom prezenta manifestările clinice și evoluția unei infecții acute cu CMV la un pacient HIV-pozitiv, dar cu un status imunologic bun.

Prezentare de caz

Un pacient în vârstă de 30 de ani, diagnosticat în urmă cu 6 ani cu infecție HIV, stadiul clinico-imunologic B3 (valoarea nadir a CD4 de 159 celule/mm³), în tratament antiretroviral (TARV) cu tenofovir, emtricitabină și raltegravir de 4 ani, se internează pentru cefalee și fotofobie. Pacientul are aderență bună la TARV, cu ARN-HIV în mod constant nedetectabil în ultimii 4 ani

Introduction

CMV causes in HIV-positive patients with severe immunosuppression an opportunistic disease, representing an important cause of morbidity and mortality; it is usually associated with advanced stages of HIV infection. Before the introduction of highly active antiretroviral treatment (HAART) almost half of the HIV-positive patients developed severe disease affecting multiple organs: esophagitis, colitis, pneumonia, retinitis, central nervous system (CNS) disease. It also causes various cutaneous and mucosal lesions which are hard to differentiate from those caused by other opportunistic agents [1].

Nowadays, due to immune restoration under targeted antiviral medication the frequency of occurrence, clinical manifestations and the risk of severity in an infection with an opportunistic pathogen such as CMV requires interpretation in the context of the clinical situation.

We present the clinical picture and the outcome of an HIV-positive patient, but with a good immunological status presenting with an acute CMV infection.

Case presentation

A 30-year-old male with HIV infection diagnosed 6 years previously, stage B3 (nadir CD4 cell count 159/mm³), under antiretroviral treatment (ART) with tenofovir, emtricitabine and raltegravir for the last four years, was admitted for headache and photophobia. The

și CD4 în creștere continuă. La ultima evaluare clinico-biologică, efectuată cu două luni anterior episodului actual, a avut CD4 = 702 celule/mmc, CD8 = 600 celule/mmc și raportul CD4/CD8 = 1,17. De asemenea, IgM și IgG pentru CMV au fost negative din momentul stabilirii diagnosticului.

Simptomatologia a debutat cu 10 zile anterior internării, în timpul unei călătorii în Vestul Europei, inițial cu febră (maximum 39°Celsius) și vărsături (6-8 episoade pe zi), interpretate de pacient ca fiind determinate de un episod de insolație. Simptomatologia descrisă s-a menținut timp de 4 zile, ulterior apărând diaree cu scaune apoase (12-18 scaune pe zi, fără sânge, puroi sau mucus) și o discretă erupție maculo-papuloasă la nivelul toracelui anterior și al membrelor superioare. Cu două zile anterior internării a prezentat cefalee occipitală intensă, stare confuzională și ușoară fotofobie, motiv pentru care se adresează clinicii noastre.

Examenul clinic la internare a evidențiat un pacient afebril, cu stare generală mediocră, TA=110/60 mm Hg, SaO₂ = 98% în aerul ambient, AV=79 bpm, cu o erupție cutanată maculo-papuloasă, nepruriginoasă, situată la nivelul toracelui și membrelor superioare (figura 1), mucoasele normale colorate, fără enanțem, excursii costale normale, câmpuri pulmonare de sonoritate normală, murmur vezicular prezent bilateral, fără raluri prezente, zgomote cardiace

patient was adherent to ART, had constantly undetectable HIV viral load for the last 4 years and the last evaluation, performed two months before, showed a CD4 cell count of 702 cells/mmc, CD8 cell count of 600 cells/mmc and a CD4/CD8 ratio of 1.17. The IgM and IgG CMV antibodies were negative since he has been diagnosed with HIV infection.

The symptoms started 10 days before admission, with fever up to 39°C and vomiting (6 to 8 times per day), which the patient had interpreted as a mild case of heat stroke. These symptoms persisted for 4 days and were followed by diarrhea (12-18 watery stools per day without blood, mucus or puss) and a maculopapular rash on the anterior trunk and upper extremities. Two days prior to the admittance he experienced severe occipital headaches and discrete photophobia and decided to present to our clinic.

The physical exam upon admission revealed an afebrile patient with a blood pressure of 110/60 mmHg, oxygen saturation of 98%, a heart rate of 79 bpm, with a non-pruritic maculopapular rash on the trunk (figure 1) and upper limbs, mucosa with a normal appearance and without enanthem, normal chest excursions, normal bilateral respiratory sounds, normal heart sounds and rhythm, normal abdominal findings and nuchal rigidity with positive Kernig's sign.

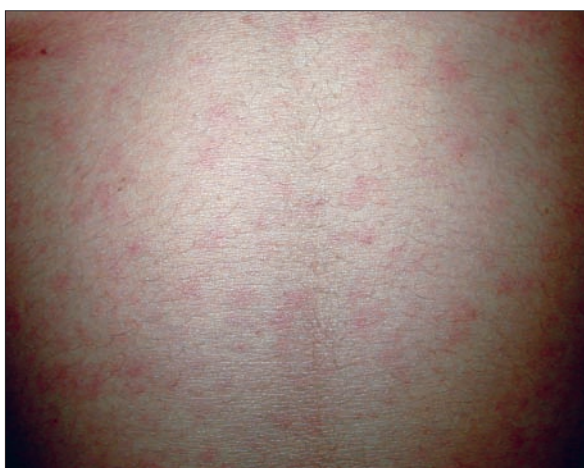


Figura 1. Erupție cutanată maculo-papuloasă, nepruriginoasă la nivelul toracelui.

Figure 1. Non-pruritic maculopapular rash on the thorax.

ritmice, fără sufluri, abdomen suplu, nedureros spontan și la palpare, redoare de ceafă prezentă, semnul Kernig pozitiv.

Analizele de laborator la internare: număr de leucocite normal (6.130 cel/ μ l), cu formulă leucocitară normală, limfocite=1.741 cel/ μ l, hemoglobina 15,7g/dl, Hct=45.5%, trombocitopenie ușoară (191.000 cel/ μ l), probe de coagulare în limite normale (PT=12,1 sec, INR=1,02, PT=97%), discret sindrom inflamator (PCR=21,2 mg/l, fibrinogen=329 mg/dl, VSH=12 mm/1h) și probe de biochimie (TGP, TGO, GGT, bilirubină totală, uree, creatinină, CK, CK-MB, sodiu, potasiu, glicemie) în limite normale.

În contextul manifestărilor clinice se decide efectuarea unei puncții lombare care pune în evidență lichid cefalorahidian clar, normotensiv, cu 25 elemente/mm³, cu predominanța limfocitelor, reacție Pandy slab pozitivă, cu acid lactic normal (10,7 mg/dl), proteinorahie normală (53mg/dl), glucoza LCR=53 mg/dl la o glicemie de 94 mg/dl, cu raport glucoză LCR/glicemie = 0,56. Având în vedere debutul cu simptomatologie digestivă și elementele eruptive cutanate, se trimite LCR la Laboratorul de genetică pentru PCR pentru enterovirusuri, cu rezultat negativ primit după 5 zile. Nu s-a putut efectua PCR pentru virusuri herpetice din LCR. S-a recoltat serologia CMV Ig M care a fost pozitivă în titru mare; viremia CMV a fost pozitivă (CMV ADN = 57.247 copii/ml), dar rezultatul a fost disponibil doar după remisia simptomatologiei.

S-a interpretat cazul ca fiind de meningită acută virală și s-a inițiat terapia cu depletive cerebrale, paracetamol și AINS. Deși evoluția inițială a fost favorabilă, pacientul menținându-se afebril, cu ameliorarea simptomatologiei, în special a cefaleei, după cinci zile apar febră până la 38,2°C, greață, vărsături, odinodisfagie, epigastralgie și meteorism abdominal; simptomul predominant a fost reprezentat de odinodisfagie. La reluarea examenului clinic sunt puse în evidență rare leziuni ulcerative la nivelul mucoasei bucale (figura 2). Paraclinic se instalează limfocitoza (6.030 limfocite/mm³ la un număr total de 12.560 leucocite/mm³) și ușoară citoliză hepatică (TGP de 243 U/L și TGO de 141 U/L), sugerând un sindrom *mononucleosis-like*.

Blood tests at admission revealed a normal leukocyte count of 6,130 cells/ μ l with normal differential blood count, lymphocytes = 1,741 cells/ μ l, hemoglobin = 15.7 g/dL, hematocrit = 45.5%, mild thrombocytopenia with 191,000 cells/ μ l, mild inflammatory syndrome (CRP = 21.2 mg/L, fibrinogen=329 mg/dL, ESR=12 mm/h), normal coagulation tests (PT = 12.1 sec, INR = 102, CP = 97%). ALT, AST, GGT, total bilirubin, urea, creatinine, CK, CK-MB, sodium, potassium, glycemia were all normal.

Due to the clinical findings, a lumbar puncture was performed that showed clear, normotensive cerebrospinal fluid (CSF), with 25 elements/mm³ and a predominance of lymphocytes, with a slightly positive Pandy reaction, with lactic acid within normal ranges (10.7 mg/dL), normal CSF protein count (53 mg/dL), CSF glucose of 53 mg/dL with a CSF glucose/glycemia ratio of 0.56. PCR for enteroviruses in the CSF were negative; the CSF was tested for enteroviruses in the genetics lab with a negative result after 5 days. We could not perform PCR for the detection of herpesviruses in the CSF. Lab tests for CMV IgM antibodies were performed and the result was highly positive. The CMV blood viral load was 57,247 copies per ml, but the result was available after the symptoms resolution.

The case was interpreted as acute viral meningitis and the patient was given osmotic agents, acetaminophen and NSAIDs. Initially the patient's evolution was favorable, he remained afebrile and headache has improved, but after five days he developed fever (38.2°C), nausea, vomiting, sore throat, epigastric pain and abdominal bloating; the main symptom was odynodysphagia. Upon physical examination rare ulcerative lesions on the oral mucosa were found (figure 2). Blood tests showed lymphocytosis (6,030 lymphocytes/ μ L out of 12,560 leucocytes/ μ L) and mild hepatic cytolysis with ALT=243 U/L and AST=141 U/L suggesting a mononucleosis-like syndrome.

It was considered to be a CMV primary infection with gastroesophageal manifestations and the patient was given symptomatic treatment



Figura 2. Ulcerații la nivelul mucoasei bucale.
Figure 2. Ulcerative lesions on the oral mucosa.

În acest context s-a considerat că este o primoinfecție cu CMV cu manifestări de gastroesofagită și s-a inițiat tratament simptomatic cu esomeprazol (1 cp de 40 mg la 12 ore) și sucralfat (1 cp de 1 g la 8 ore) timp de 2 săptămâni. Având în vedere statusul imunologic al pacientului, cât și faptul că rezultatele viremiei CMV au fost obținute după remiterea simptomatologiei, pacientul nu a primit terapie antivirală specifică.

Evoluția pacientului a fost favorabilă, evaluările ulterioare efectuate în clinică punând în evidență menținerea nedetectabilă a viremiei HIV, cu un status imunologic satisfăcător și normalizarea lichidului cefalorahidian la puncția lombară de control.

Discuții

La pacienții imunocompetenți *infecția primară cu CMV* este de cele mai multe ori asimptomatică. În unele cazuri poate determina apariția unui *sindrom mononucleosis-like*, caracterizat prin astenie, febră prelungită, creșterea minimă spre moderată a transaminazelor și limfocitoză cu prezența de limfocite atipice în sângele periferic; limfadenopatia și hepatosplenomegalia sunt mai puțin importante. Afectarea cutanată apare în aproximativ o treime din cazuri și include erupții maculo-papuloase, rubeoliforme, foliculare sau urticariene care durează câteva zile. Ca și în cazul mononucleozei infecțioase determinate de virusul Epstein-Barr

with esomeprazole 40 mg p.o. every 12 h and sucralfate 1g p.o. every 8 h for 2 weeks. The patient did not receive any specific antiviral medication for the CMV infection.

The outcome was good and the subsequent evaluations performed in our clinic highlighted undetectable HIV viral load, with satisfactory immune status and normalization of the cerebrospinal fluid.

Discussions

In immunocompetent patients, *primary CMV infection* is usually asymptomatic. In some cases it can cause a *mononucleosis-like syndrome* presenting with malaise, prolonged fever, minimal to moderate elevation of hepatic transaminases and lymphocytosis with atypical lymphocytes in peripheral blood; lymphadenopathy and splenomegaly are not usually striking. In up to a third of cases, there is a maculopapular, rubelliform, follicular or urticarial eruption, often affecting the legs and lasting several days. As in Epstein-Barr virus infectious mononucleosis, ampicillin commonly triggers a widespread eruption. Lipschutz ulcers, more commonly associated with EBV infection, have occurred with primary CMV infection. *Mononucleosis-like syndrome* occurs in 10% of the cases and is usually a mild illness with a self-limiting course [2,3]. However, very rarely, severe, fulminating infec-

(EPV), ampicilina declanșează generalizarea erupției. De asemenea, pot apărea și ulcere Lipschutz, de obicei asociate infecției cu EBV. În general sindromul *mononucleosis-like* nu este sever, iar evoluția este autolimitantă; acest lucru se întâmplă în 10% din cazuri [2,3]. Foarte rar, la pacienții imunocompetenți, a fost descrisă o formă de boală cu evoluție severă, fulminantă, cu afectarea mai multor organe: meningită, encefalită, nevrită, miocardită, pneumonie, hepatită, retinită, enterocolită etc. Infecția primară este urmată de starea de purtător care durează toată viața și în timpul căreia CMV poate fi eliminat intermitent prin secreții; eliminarea virusului poate fi crescută în situații fiziologice (de exemplu sarcina) sau la imunodeprimări.

S-a estimat că la începutul epidemiei provocate de virusul imunodeficienței umane aproximativ 40% dintre pacienții cu infecție HIV/SIDA în stadiu avansat aveau de-a lungul vieții manifestări clinice determinate de CMV [1,4]. Chiar și după introducerea HAART infecția cu CMV rămâne o provocare, deși numărul de cazuri înregistrate a continuat să scadă până la valori de 5-10% din numărul inițial. Infecția cu CMV poate afecta diverse organe, determinând corioretinită, pneumonie, hepatită, esofagită, colită, meningoencefalită, erupții cutanate etc.[5]. Diagnosticul de infecție cu CMV la pacienții seropozitivi necesită de obicei investigații amănunțite, uneori dificil de realizat, de cele mai multe ori necesitând biopsii tisulare care să pună în evidență incluziunile virale și inflamația [6].

Pacientul nostru a avut imunodepresie dobândită prin infecție HIV/SIDA, dar cu un status imunologic bun. El a dezvoltat o infecție primară cu CMV cu tablou clinic complex: sindrom *mononucleosis-like* (cu astenie, febră, odinodisfagie, limfocitoză – dar fără limfocite atipice), afectare de sistem nervos central de tip meningoencefalită (cu simptomatologie clinică, sindrom meningian prezent și modificări minime ale LCR), afectare digestivă (posibile leziuni esofagiene și colonice, cu vărsături, scaune diareice apoase la debut și ulceratii la nivelul mucoasei bucale), afectare hepatică discretă (cu ușoară citoliză hepatică apărută pe parcursul internării) și manifestări cutaneo-mucoase (erupție maculo-papuloasă la nivelul toracelui și

tions were reported in non-immunocompromised patients presenting with multiple organ involvement resulting in meningitis, encephalitis, neuritis, myocarditis, pneumonia, hepatitis, retinitis or enterocolitis. Primary infection is followed by lifelong carriage of the virus with intermittent shedding in various secretions; this may be increased by physiological stimuli such as pregnancy, and by immune suppression.

At the beginning of the HIV epidemic approximately 40% of HIV infected patients with advanced disease developed clinical manifestations due to CMV infection during their lifetime [1,4]. Even after the introduction of HAART therapy, CMV infection remains a challenge although the number of cases declined to almost 5-10% of the original number. Cytomegalovirus infection can affect different organs causing chorioretinitis, meningoencephalitis, pneumonia, esophagitis, colitis, hepatitis, rash, etc.[5]. The CMV infection diagnosis in HIV-seropositive patients requires most times thorough investigations, at times difficult to conduct, usually involving tissular biopsies to highlight viral inclusions and inflammation [6].

The patient we presented was immunosuppressed secondary to an HIV infection, but with a good immunological status. He developed a primary CMV infection with multiple clinical involvement: *mononucleosis-like syndrome* (asthenia, fever, odynodysphagia, lymphocytosis without atypical lymphocytes), central nervous system involvement – meningoencephalitis (with clinical symptoms, meningeal syndrome and minimal CSF abnormalities), digestive system involvement (possible esophageal and colonic lesions, vomiting, loose stools in the beginning and lesions on the oral mucosa), mild hepatic dysfunction (mild hepatic cytolysis developed during the hospital admission) and mucocutaneous manifestations (erythematous maculopapular rash on the trunk and upper extremities).

Although the patient was immunosuppressed and had multiple organ involvement, overall he had a mild form of disease with a favorable outcome even in the absence of specific

al membrilor superioare, ulcerării ale mucoasei bucale).

Deși pacientul a fost imunodeprimat prin infecție HIV și a avut un tablou clinic care sugera afectări multiple de organ, forma clinică de boală nu a fost una severă, ci, dimpotrivă, una ușoară spre medie, cu evoluție spre vindecare chiar în absența terapiei antivirale specifice anti-CMV. Această evoluție clinică este determinată de faptul că, sub tratament antiretroviral urmat timp de 6 ani, pacientul a avut o îmbunătățire a statusului imun. Nivelul limfocitelor CD4 a fost în momentul internării de peste 500 celule/mmc, în scădere față de valorile anterioare obținute la bilanțul viro-imunologic efectuat bianual.

Deși la un pacient cu infecție HIV/SIDA care dezvoltă o infecție acută cu CMV prima suspiciune este de eșec viro-imunologic prin lipsa de aderență la tratament și/sau prin dezvoltarea de mutații de rezistență care să permită o replicare virală înaltă și prăbușire imunologică cu reactivarea infecției CMV și cu afectare de organe, în cazul pacientului nostru s-a confirmat infecția acută CMV (anterior IgG și IgM anti-CMV negative).

Într-o serie de cazuri publicată de Eddleston *et al.* [7] au fost identificate 34 de cazuri cu infecție CMV severă la adulți aparent sănătoși, fără antecedente personale patologice semnificative și fără a putea fi pusă în evidență vreo cauză cunoscută de imunosupresie. Autorii au împărțit pacienții în două grupuri. În primul grup au fost incluși pacienții cu afectare de unul sau mai multe organe, dar fără afectare de sistem nervos central (n=24). În celălalt grup au intrat zece pacienți cu afectare doar de sistem nervos central și dintre aceștia numai 4 pacienți au primit tratament antiviral specific. Spre deosebire de pacienții din acest ultim grup, unde nu s-a înregistrat nici un deces, evoluția pacienților cu afectarea mai multor organe a fost nefavorabilă, supraviețuind doar nouă pacienți din cei douăzeci și patru [7].

O altă meta-analiză publicată de Rafailidis *et al.* [8], considerată a fi cea mai amplă evaluare la zi a infecției CMV severe la pacienții adulți imunocompetenți, cuprinde 290 de pacienți imunocompetenți cu infecție CMV severă raportați între 1950 și 2007. Următoarele organe au suferit o afectare severă, în ordinea

CMV antiviral medication due to a good immune status secondary to the ART taken for the last six years. Actually, his CD4 cell count was over 500 cells/mmc on admission, which was a lower value than previous measurements during the biannual immunological and viral evaluations.

Even though in HIV patients who develop CMV infection the first suspicion is that of an immunological and viral failure by a lack of adherence to the treatment and/or by developing drug resistance mutations which allow high viral replication and immunological collapse with CMV infection reactivation and organ dysfunction, in our patient's case a primary acute CMV infection was confirmed.

In a review published by Eddleston *et al.* [7] 34 cases of severe CMV infection were identified in apparently healthy adults, with no significant personal pathological history, without any identified cause of immunosuppression. The authors divided the patients into two groups. The first group included patients with involvement of one or more organs, but without infection of the central nervous system (n=24). The other group included ten patients with only central nervous system involvement and only four patients out of ten diagnosed with encephalitis received specific antiviral treatment. Unlike patients in the latter group, where no deaths were recorded, the evolution of patients with multiple organ involvement was unfavorable, with only nine patients out of twenty-four surviving [7].

Another systematic review published by Rafailidis *et al.* [8], considered to be the most comprehensive evaluation of severe CMV infection in immunocompetent adults to date, identified 290 immunocompetent patients with severe CMV disease reported between 1950 and 2007. In a decrescendo order of frequency severe organ involvement included: the gastrointestinal tract, the central nervous system (meningitis, encephalitis, myelitis, nerve palsies, myelodradiculopathy), hematological manifestations, the eye, liver, lung and thrombosis of the arterial and venous system. There were 56 patients reported with CNS infection, with 37 being reported in previous reviews and 19 patients that

descrescătoare a frecvenței: tractul gastro-intestinal, sistemul nervos central (meningită, encefalită, mielită, paralizii de nervi, mielo-radiculopatii), manifestări hematologice, oculare, hepatice, pulmonare și tromboze venoase sau arteriale. Au fost raportate 56 de cazuri de pacienți cu afectare de sistem nervos central, cu 37 prezenți și în alte meta-analize și 19 pacienți identificați pentru prima dată de Rafailidis. Nouă din cei 19 pacienți au primit terapie antivirală specifică; nu s-a înregistrat niciun deces. Dintre cei 37 de pacienți raportați anterior, 22 nu au primit tratament antiviral și au fost înregistrate 4 decese; din grupul celor care au primit tratament antiviral (n=15) au decedat 3. Concluzia autorilor a fost că nu există o indicație clară de tratament antiviral la pacienții imunocompetenți cu infecție severă cu CMV [8].

Nu există un consens general cu privire la tratamentul infecției cu CMV la pacienții imunocompetenți. În ultimii 20 de ani s-au făcut progrese importante în gestionarea infecției cu CMV, în special la populația imunocompromisă. Cu toate acestea, puține studii au evaluat utilizarea medicamentelor antivirale în tratamentul infecțiilor severe produse de CMV la pacienții imunocompetenți.

În cadrul *manifestărilor cutaneo-mucoase* determinate de CMV la pacienții HIV-seropozitivi au fost descrise o varietate de leziuni – începând cu ulceratii și terminând cu diverse erupții cutanate necaracteristice. Ulcerațiile sunt net delimitate, se pot asocia cu *livedo reticularis* și sunt situate în special genital, la nivelul perineului, feselor și coapselor; uneori, în special la pacienții cu SIDA, pot apărea și la nivelul mucoasei bucale sau cutanat. Manifestările cutanate sunt reprezentate de obicei de o erupție maculo-papuloasă nespecifică care în timp poate deveni papuloasă și/sau purpurică; de asemenea, pot apărea și leziuni veziculoase sau buloase (difil de diferențiat de cele din infecțiile herpetice), papulo-crustoase, plăci verucoase, noduli sau plăci pigmentare indurate, papule sau pustule perifoliculare, erupții urticariene sau morbiliforme etc. Toate aceste aspecte fac diagnosticul difil [9]. Mai mult, prezența CMV a fost pusă în evidență la nivel cutanat prin biopsii chiar în absența unor leziuni vizibile. Uneori țesutul cutanat poate fi primul afectat și poate

were first identified in this review. Nine of the 19 patients were administered specific antiviral therapy and none of the patients died. Among the 37 patients that were previously reviewed, 15 received specific treatment and 3 died while 22 did not receive any antiviral treatment and 4 of them died. The conclusion of the authors is that there is no clear answer regarding the use of antiviral treatment for immunocompetent patients with severe CMV infection [8].

There is no general consensus regarding treatment of CMV disease in immunocompetent patients. There has been a great expanse in knowledge of management of CMV infection in the last 20 years, particularly in the immunocompromised population. Nevertheless, few studies have evaluated the use of these antiviral agents for the treatment of severe CMV disease in immunocompetent patients.

Among the *muco-cutaneous manifestations* determined by CMV in HIV-seropositive patients a variety of lesions were described – from localized ulcerations to miscellaneous rashes. Sharply demarcated ulceration may occur, mostly around the genitalia, perineum, buttocks and thighs and there may be associated *livedo reticularis*; severe oral and skin ulceration have been reported, especially in AIDS. A nonspecific widespread maculopapular eruption may be seen that may become papular and purpuric; vesicular or bullous eruptions (difficult to differentiate from infections caused by herpesviruses), indurated pigmented nodules or plaques, pustular or verrucous lesions, perifollicular papules, papules covered with crusts, urticarial or morbilliform eruptions, etc. may also occur. All these aspects can raise difficulties in the diagnosis [9]. Even more, the CMV can be highlighted by skin biopsies in the absence of visible lesions. In some cases, the skin can be the first one affected and it can predict an unfavorable outcome with up to 85% mortality in immunodeficient hosts [10,11,12].

Most authors usually describe cases of systemic involvement caused by CMV infections, with scarce data involving cutaneous manifestations. This can be due to the difficulties in

prezice un prognostic sumbru, cu mortalitate ce poate merge până la 85% la gazda imuno-compromisă. [10,11,12].

În literatura de specialitate de cele mai multe ori sunt descrise afectările sistemice cauzate de CMV, cu puține date privind manifestările cutanate. Acest lucru se poate datora și dificultăților legate de diagnosticul clinic și paraclinic al leziunilor cutanate, existând o mare variabilitate în ceea ce privește aspectul acestora.

Există diferențe și în ceea ce privește *aspectul histopatologic*. Astfel, în afectarea cutanată incluziunile nucleare caracteristice infecției cu CMV (nucleu cu aspect de „ochi de bufniță”) pot fi puse în evidență la nivelul celulelor mezenchimale, celulelor endoteliale, fibrocitelor, dar și al celulelor inflamatorii, cum ar fi macrofagele. În schimb, în cazul afectării altor organe, incluziunile determinate de CMV se regăsesc la nivelul celulelor epiteliale ductale [13].

La pacienții cu infecție HIV și imunosupresie asociată, pe primul loc ca frecvență dintre manifestările cutaneo-mucoase se situează *afectarea mucoasei ano-genitale*. Predomină leziunile de tip ulcerativ, de obicei multiple. Biopsiile efectuate la acest nivel pun în evidență modificări citopatice la nivelul dermului, în special al celulelor endoteliului vascular, dar și al macrofagelor, cu incluziuni specifice, de nucleu cu aspect de „ochi de bufniță”. Aceste incluziuni eozinofilice situate la nivelul nucleului celulei gazdă, înconjurate de un halou, pot fi observate cu ajutorul colorației hematoxilina-eozină [14]. De asemenea, la acești pacienți, cu o imunosupresie importantă determinată de infecția HIV, la nivelul leziunilor ulcerative a fost evidențiată și prezența altor membri ai familiei *Herpesviridae*, de obicei *Herpes simplex virus-1* sau 2, punându-se întrebarea dacă leziunile au fost determinate de *Herpes simplex virus* sau de CMV. Un studiu efectuat de Choi *et al.* [15], publicat în 2006, efectuat pe un număr de nouă pacienți cu imunosupresie, fără infecție HIV, a demonstrat aspecte clinice și histopatologice similare cu cele de la pacienții cu infecție HIV/SIDA. În schimb, prezența virusului *Herpes simplex* a fost pusă în evidență doar la unul din cei nouă pacienți, concluzia autorilor fiind că leziunile de la nivel cutanat au fost produse cel mai probabil de către CMV [15].

diagnosing cutaneous lesions both clinically and paraclinically given the large variability of their appearance.

There are also differences with regards to the *histopathological aspect*. Therefore, in cutaneous involvement, the characteristic nuclear inclusions („owl eyes” nucleus) of the CMV infection can be present within mesenchymal cells, endothelial cells, fibrocytes and in inflammatory cells as well, like macrophages. However, when the infection occurs in other organs, the inclusions caused by the CMV are found within ductal epithelial cells [13].

In patients with HIV infection and associated immunosuppression, the anogenital mucosa is the most common site involved. The lesions are usually ulcerative and multiple. Biopsies performed at this level highlight cytopathic changes in the dermis, especially in the cells of the vascular endothelium, but also in macrophages, with specific „owl eyes” inclusions in the nucleus. These eosinophilic inclusions, surrounded by a halo, located in the nucleus of the host cell, can be observed using hematoxylin-eosin staining [14]. In these patients with significant immunosuppression due to HIV infection, the presence of other members of the *Herpesviridae* family, usually *Herpes simplex virus 1* or 2, was highlighted in the ulcerative lesions, leading some authors to ask if the lesions were caused by *Herpes simplex virus* or CMV. A study by Choi *et al.* [15] including nine patients with immunosuppression without HIV infection, demonstrated clinical and histopathological aspects similar to those present in HIV/AIDS patients. In contrast to HIV/AIDS patients, the presence of *Herpes simplex virus* was determined in only one of the nine patients, the authors concluding that the skin lesions were most likely caused by CMV [15].

Most adults have positive serology for past CMV infection, with more than 90% of people in certain risk groups. Unlike most patients living with HIV, our patient never had a latent CMV infection with reactivation at the moment of admission, but an acute CMV infection. This highlights the importance of applying preventive

Majoritatea adulților au serologie pozitivă ca urmare a unei infecții anterioare cu CMV, la anumite categorii cu risc crescut procentul acestora depășind 90%. Spre deosebire de majoritatea bolnavilor cu infecție HIV/SIDA, pacientul nostru nu a avut o infecție latentă cu CMV cu reactivare în momentul internării, ci s-a confirmat infecția acută cu CMV (infecție primară CMV). Acest lucru subliniază importanța aplicării măsurilor de prevenire a infecției CMV la pacienții HIV-seropozitivi care nu a trecut prin infecția CMV, alături de continuarea TARV pentru refacerea statusului imun. În ceea ce privește tratamentul, sunt necesare mai multe studii pentru stabilirea unor recomandări clare.

measures for CMV infection in HIV-seropositive patients without proof of prior CMV infection along with continuing antiretroviral therapy for immune status restoration. Regarding treatment, more studies are needed in order to have a firm recommendation.

Bibliografie/Bibliography

1. Lerner CW, Tapper ML. Opportunistic infection complicating acquired immune deficiency syndrome. Clinical features of 25 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63(3): 155-64.
2. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ*. 1973;49:103-6.
3. Klemola E, Kaariainen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J*. 1965;2:1099.
4. Bowen EF, Griffiths PD, Davey CC, Emery VC, Johnson MA. Lessons from the natural history of cytomegalovirus. *AIDS*. 1996; 10:S37-41.
5. Perello R, Vergara A, et al. Cytomegalovirus infection in HIV- infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2019; 19: 1030.
6. Drew WL. Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis*. 1998; 10 (Suppl 3):S468-76.
7. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 1997;24:52-6.
8. Rafailidis PI, Mourtzoukou E, Varbobitis IC. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Vir Journ*. 2008;5:47.
9. Drago F, Aragone MG, Lugani C, Rebora A. Cytomegalovirus infection in normal and immunocompromised humans. *A review. Dermatol*. 2000;200:189-95.
10. Franca I, Poiaras-Baptista A, Pais MJ et al. Cutaneous infection with the cytomegalovirus virus in AIDS patients. *Acta Med Port*. 1997;10(6-7):479-84.
11. Lee JY. Cytomegalovirus infection involving the skin in immunocompromised hosts. A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol*. 1989;92:96-100.
12. Pariser RJ. Histologically specific lesions in disseminated cytomegalovirus infection. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 9(6):937-46.
13. Resnik KS, DiLeonardo M, Maillet M. Histopathologic findings in cutaneous cytomegalovirus infection. *American Journal of Dermatopathology*. 2000; 22(5):397-407.
14. Chilsom C, Lopez L Cutaneous infections caused by Herpesviridae: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:1357-1362.
15. Choi YL, JA Kim, Jang KT, et al. Characteristics of cutaneous cytomegalovirus infection in non-acquired immune deficiency syndrome, immunocompromised patients. *Br J Dermatol*. 2006; 155(5):977-82.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Șerban Benea
Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" București.
Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București.
E-mail: beneav@yahoo.com

Correspondance address: Șerban Benea
"Prof. Dr. Matei Balș" National Institute of Infectious Diseases, Bucharest, Romania.
"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest
E-mail: beneav@yahoo.com