جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم طب الأطفال

الانتان بالفيروس المضخم للخلايا CMVو مدى استجابته للعلاج الوريدي بالغانسيكلوفير

Cytomegalovirus infection and the response to Intravenous Ganciclovir Treatment

بحث أعد لنيل شهادة الماجستير (الدراسات العليا) في طب الأطفال

بإشراف **برئاسة**

الأستاذ الدكتور مجيب ملحم **الأستاذ الدكتورسمير سرور**

إعداد الدكتورة رندة فضل أيوبي

٢٠١٦

الفهرس

أولا : القسم النظري :

١- مقدمة البحث مع لمحة تاريخية
٢- الآليات الإمراضية :
- بنية الفيروس و تصنيفه
- العملية الاستقلابية ضمن الخلية المخموجة
- آليات غزو الفيروس المضخم للخلايا للجسم
- آليات دفاع الجسم ضد الفيروس المضخم للخلايا
٣- الخمج الخلقي
٤- مفاهيم التشخيص
- التشخيص لدى الحامل
- التشخيص لدى الجنين
- التشخيص لدى الوليد
٥- الأعراض و العلامات السريرية
٦- العلاج و العقابيل
٧- الوقاية

ثانيا : القسم العملي :

١- الهدف من الدراسة
٢- تصميم و طريقة أسلوب الدراسة
٣- مجموعة الدراسة

-خصائص عينة الدراسة :

- التوزع حسب الجنس .
- علاقة الجنس بالتظاهرات السريرية .
- التوزع حسب الفئات العمرية .

-التوزع حسب التظاهرات السريرية و التشخيص النهائي

-التبدلات المخبرية و الشعاعية المرافقة للخمج بالفيروس المضخم للخلايا .

-توزع العينة حسب العقابيل التالية للخمج بالفيروس المضخم للخلايا .

-المعالجة :

- توزع العينة حسب المعالجة .

- توزع العينة حسب المدة و الجرعة العلاجية و الشكل الدوائي للغانسيكلوفير.

-توزع العينة حسب الاستجابة المخبرية للعلاج الدوائي

- المقارنة بين المجموعة المعالجة وغير المعالجة .

٤- نتائج الدراسة.

٥- المناقشة .

ثالثا : التوصيات

رابعا: المراجع

مقدمة البحث ولمحة تاريخية :

الفيروس المضخم للخلايا البشري واحد من ثمانية فيروسات بشرية من عائلة الحلأ . هو فيروس عالمي بانتشاره بين المجتمعات الغنية والفقيرة ، يرتبط انتشاره بالعمر و العرق و المستوى الاجتماعي ، عادة يكون الخمج به غير عرضي لدى الأسوياء مناعيا من الأطفال و البالغين في حين يحمل خطورة عالية لدى المضعفين مناعيا ، كمتلقي زراعة الأعضاء ، مرضى الإيدز ..الخ . تأتي أهمية الخمج بالCMV من كونه سببا هاما للمراضة المزمنة وحتى احيانا الوفاة عند حديثي الولادة .

وقد بات مؤكدا في السنوات الأخيرة أنه يمثل أهم سبب للأخماج الخلقية عند الولدان من بين الفيروسات في الدول المتقدمة ، و ما يحمله من عقابيل عصبية فهو السبب الأول لنقص السمع الخلقي ، وأحد أهم أسباب التأخر الروحي أو المعرفي ، اضافة لما أثبتته الدراسات من آثاره المزمنه على البالغين أيضا كزيادة احتمال الخباثة و نسبة الأمراض الوعائية .(١)

يعود بدء اكتشاف الفيروس إلى عام ١٨٨١ أثناء قيام العالم الألماني ريبيرت Ribbert بتشريح جنين متوفي حيث لاحظ وجود تضخم غير طبيعي على مستوى خلايا الكليتين دون قدرته على وضع سبب واضح لذلك . وبعد عشرين عاما لاحقا ، قام العالمان الألمانيان Jesionek and Kiolemenoglou بتوصيف خاص وغريب لخلايا متضخمة مع اندخالات على مستوى النواة منتشرة في جسم جنين متوفي عزيت اصابته آنذاك للإفرنجي الخلقي و اعتقدوا حينها أن المسبب نوع من الأوالي . في عام ١٩٢٠، لاحظ غودباستشر تشابها كبيرا بين الإصابة المضخمة للخلايا و الموجودات الجلدية للمصابين بالحماق و تبنى فكرة وجود عامل مسبب متشابه وافترض أنه فيروسي و ليس من الأوالي و استخدم لأول مرة مصطلح الخلايا المتضخمة في توصيفه للحالات .(٢)

في سنة ١٩٥٠، حدثت خطوة هامة في سير اكتشاف الفيروس حيث تم اطلاق المسمى الداء المضخم للخلايا المعمم generalized cytomegalic inclusion disease CID ، و تمكن العالم ماينذر Minder من توصيف جزيئات شبيهة بالفيروس بقطر ١٩٩ نانومتر داخل نواة و سيتوبلاسما خلايا بنكرياسية مخموجة تعود لطفل خديج توفي بعمر ١٤ يوم مصاب بCID . وبقي عزل الفيروس غير ممكن حتى عام ١٩٥٤ حيث تمكن كل من العالم توماس ويللرThomas H. Weller ، فريدريخ روبينز Frederick C. Robbins ، جون اندرس John F. Enders من اكتشاف طريقة لزرع و نمو خلايا الانسان . لاحقا بعام ١٩٥٥ تمكنت العالمة مارغريت سميث Margaret Smith من عزل فيروس من الغدة اللعابية تحت الفك لطفل عمره ٧أشهر، ينمو في خلايا الانسان دون خلايا الفأر و لكن بحثها رفض آنذاك ، اليوم بات معروفا أن هذا الفيروس نوعي لثويه species-specific (٣) . جاءت بعدها الأبحاث التي قام بها العالم رو Rowe الذي كان مهتما بدراسة الفيروسات التنفسية ، حيث استطاع عزل فيروس من نسيج غدي مشابه كثيرا في مواصفاته لفيروس الحماق الذي وصفه العالم ويللر في أبحاثه و بالتعاون مع ويللر تبين أن الفيروس ليس فيروس الحماق و لكنه يشابه كثيرا الفيروس المعزول من مريض مصاب بداء المقوسات حيث أخذ خزعة من كبد طفل بعمر ٣ أشهر

لتحري العامل الممرض و بعد ١٢يوم تبين وجود خلايا متضخمة بشدة. وبعد مقارنة عدة دراسات قام بها ويللر أطلق اسم الفيروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus . (٤)

و منذ أكثر من ١٠٠عام و حتى يومنا هذا مازالت الدراسات قائمة و مستمرة حول هذا الفيروس و ما يسببه من امراضية و عقابيل مديدة ، و لازالت التحديات كبيرة خاصة المتعلقة بكيفية الوقاية منه و حماية الآلاف من الأجنة مما يحمله من مخاطر .

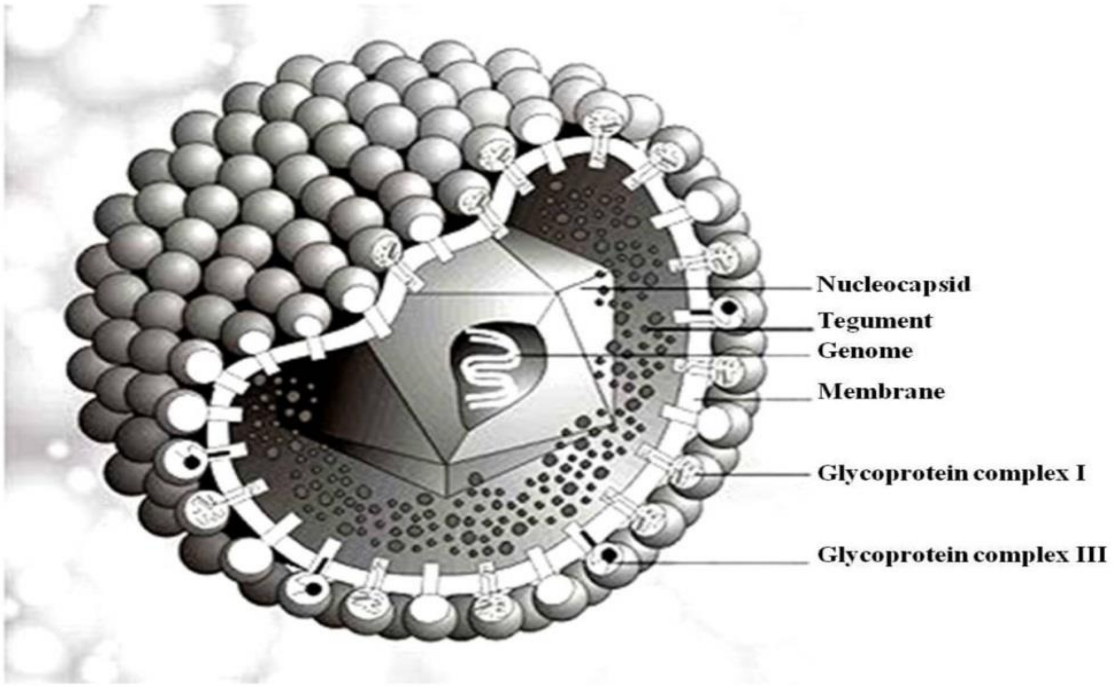
ما أود الإشارة إليه قبل بدء البحث ، هو أن جزء كبير من القسم النظري الخاص بهذا البحث مستوحى من كتاب (Congenital Cytomegalovirus Infection Epidemiology , Diagnosis , Therapy) للؤلف Gabriele Halwachs – Baumann الصادر عام ٢٠١١ وذلك مالم يذكر المرجع صراحة .

الفيزيولوجيا المرضية :

١- بنية الفيروس و تصنيفه :

فيروس ال CMV البشري جزء من عائلة الفيروسات الحلئية البشرية ، يحمل الرقم ٥ HHV-5 بينها . و يصنف ضمن تحت العائلة B من المجوعة الحلئية بسبب ميله الشديد لإصابة كل من وحيدات النوى و اللمفاويات . هو أكبرها حجما ، يحمل حمض نووي DNA ثنائي الطاق يضم أكثر من ٢٤٠ kbp . قادر على ترميز أكثر من ٢٠٠ منتج بروتيني أغلبها غير معروف الوظيفة حتى الآن . ينقسم إلى مناطق طويلة unique long UL و مناطق قصيرة short unique US تتكرر بشكل متغاير.

البنية الشكلية متشابهة بين فيروسات الحلأ ، بوجود محفظة بروتينية متعددة الوجوه تحاط بغلاف ليبوبروتيني تبرز منه أشواك غليكوبروتينية (glycoprotein B gB, gH , gL , gM ,gN , and gO) و التي لها دور مناعي هام . يتلوها وجود الغلاف tegument بروتيني القوام يحيط بالمحفظة النووية مضلعة البنية . يبلغ قطر الفيروس وسطيا بين ٢٠٠ – ٣٠٠ نانومتر (٥) ، وهو قادر كباقي فيروسات الحلأ على الكمون ضمن الثوي لفترة طويلة جدا و حماية نفسه من رد فعل الجسم ضده . خلال فترة الكمون يتضاعف الفيروس بمقدار ضئيل غير قابل للكشف أما في الخمج الثانوي فعادة ما يحدث تفعيل داخلي أو خارجي بسلالة أخرى جديدة . الشكل (١)



الشكل (١) : بنية فيروس CMV

العملية الاستقلابية ضمن الخلية المخموجة :

على مدى ثلاثة عقود ساد الاعتقاد بأن الفيروس يسبب زيادة قبط الغلوكوز من قبل الخلية المخموجة ليزيد عملية الفسفرة و الحصول على مركبات الطاقة ATP ، و لكن الدراسات الحديثة تشير إلى أن CMV لديه مخطط استقلابي خاص به يختلف عن المتوقع . يقوم الفيروس بتغيير طريقة استقلاب الغلوكوز و الغلوتامين ، حيث يأخذ جزيئات الهيدروكربون القادمة من الغلوكوز بمرحلة تشكل السيترات من حلقة كريبس . ويستخدمه في استحداث الأحماض الدسمة الخاصة به و التي يحتاجها بشكل خاص لتشكل غلافه (٦).و يعتقد بأن تثبيط صناعة الأحماض الدسمة كفيل بمنع CMV من التضاعف و النمو . بالمقابل يعطي CMV الخلية المخموجة به القدرة على استخدام الغلوتامين بدل الغلوكوز لإنتاج ATP و هذا ما يمنعها من الموت بعد استهلاك الغلوكوز (٧) . و أيضا يستبدل GLUT-1 بـ GLUT-4 و الذي هو ناقل غلوكوز أكثر سعة وقوة . (٦)

خصائص الفيروس و حضانته :

فترة حضانة فيروس CMV غير معروفة عند انتقاله من شخص لأخر مباشرة ، أما بعد نقل الدم المصاب أو في حالة زرع الأعضاء فتقدر الفترة بين ٤ أسابيع – ٤ أشهر(٨)، و في حالة الخمج المكتسب ما حول الولادة وسطيا يحتاج بين ٣ اسابيع – ٣أشهر بعد الولادة (٩).

فيروس CMV حساس تجاه البوفيدون ٧,٥% (١٠)، وكمعظم الفيروسات الحلئية حساس للإيثانول ٣٠% ، ١% هيبوكلورايت الصوديوم ، فورمالدهيد ، ٠.١٢% أورثوفينيل فينول. يثبط بحرارة ٥٦مئوي لمدة نصف ساعة ، انخفاض PH ، و الأشعة فوق البنفسجية . (١١) (١٢)

يستطيع CMV البقاء حيا خارج ثويه في الأوساط الجافة لفترات متباينة تتراوح بين عدة ساعات إلى سبعة أيام .(١٣)

من مميزات هذا الفيروس وجود تغايرية في تتابع المناطق المرمزة و غير المرمزة من الجينوم مما قد يفسر وجود طيف اعراض سريرية واسع يختلف بين المرضى .

٢-كيف يهاجم CMV مناعة الجسم ؟

لا أحد يجب الشعور بأنه يتم التلاعب به و لكن فيروس CMV استطاع حتى الآن التحايل على الهجوم المناعي ضده ، سواء أطلقنا عليها عملية تعديل أو تلاعب، بالنهاية النتيجة أنه قد غير من الاستجابة المناعية تجاهه بما يتناسب مع بقاءه كامنا في جسم الإنسان المصاب مدى الحياة . تمكن فيروس CMV الإنساني بتفاعله المستمر مع ثويه الإنسان وعلى مر الزمن من تطوير وترميز عدد كبير من البروتينات و التي تواجه كلا من المناعة البدئية و المكتسبة .

و مع أن رد فعل الجهاز المناعي السوي قوي جدا تجاه الفيروس إلا أن هذا الأخير بما يملكه من بروتينات يعيق عملية التعرف عليه و بالتالي إزالته تماما و أيضا يخلق وسطا مناسبا له يتيح له التضاعف و الانتشار .

٣-تضاعف الفيروس :

عملية تضاعف الفيروس أبطأ من غيره بالمقارنة مع بقية الفيروسات الحلئية . تمر هذه العملية بعدة مراحل تبدأ بارتباط الفيرون ببروتيوغليكان سلفات الهيبارين heparin sulphate proteoglycans الموجود على سطح الخلية يتلوه ارتباط بين غليكوبروتينات الفيروس gH,gB بواحد أو أكثر من مستقبلات سطح الخلية (, avB3, a6B1, a1B1و المستقبل a للعامل المنمي للصفيحات Platelet derived growth factor –a receptor PDF-a، the epidermal growth factor receptor EGF) وبهذا يحدث اندماج ما بين الغلاف الخارجي للفيروس و الغشاء الخلوي . يتواسط الاندماج واحد أو كل من المعقدين الأساسيين :

gH\gL\gO و /أو gH\gL\UL128-131A . تنطلق بعدها المحفظة لتخترق سيتوبلاسما الخلية بغية الوصول للنواة ، ولكن مرورها عبر السيتوبلاسما صعب جدا اذا تم الاعتماد على الانتشار السلبي الذي قد يستغرق أكثر من ٢٠٠ عام لقطع مسافة ١ سم منها بسبب الكثافة البروتينية ضمنها و التي تقدر ب٣٠٠ مغ/مل . و حتى يتجاوز الفيروس هذا العائق يتصرف كالقرصان حيث تلعب عملية الاندماج بين غيكوبروتينات الفيروس و مستقبلات المضيف دور في إعادة تنظيم هيكلية سيتوبلاسما الخلية و يعبر الفيروس عبر قنيات دقيقة تستغرق عدة ساعات حتى يصل للنواة و عند وصوله إليها تبدأ حلقة التضاعف و الحل .

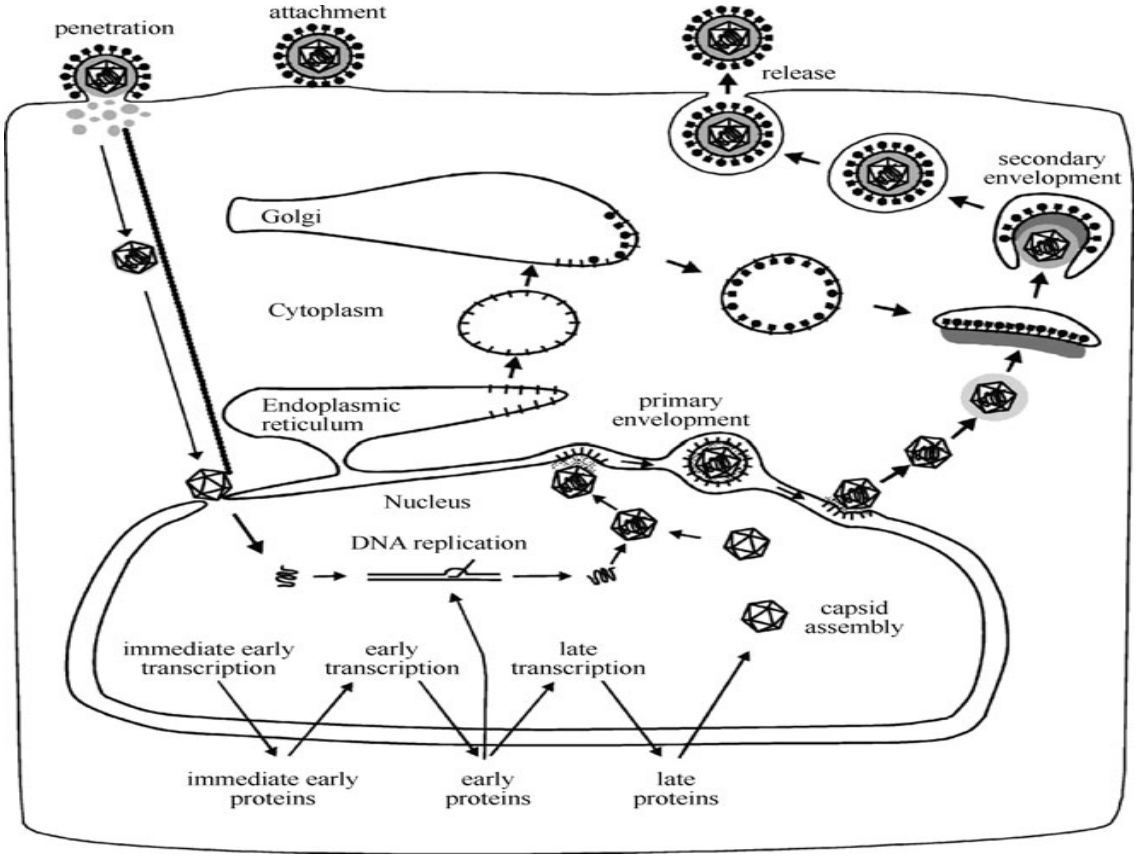
عملية التضاعف لها أهميتها لأنها محور أساسي للأبحاث الجديدة حول علاج و إيقاف الفيروس . تتم العملية ببطء شديد و تنقسم لثلاث مراحل : باكر جدا ، باكر ، متأخر . تبدأ المرحلة الأولى بنسخ الجين بعد الاصابة بأربع ساعات و ذلك فور اتمام تصنيع البروتينات الناظمة للعملية و التي ستسمح لاحقا للفيروس بالسيطرة على الخلية المصابة .

في المرحلة الباكرة يتم نسخ الجينات المسؤولة عن تضاعف DNA و بعض البروتينات البنيوية الأخرى . بينما تتصنع منتجات جينات المرحلة المتأخرة بعد حوالي ٢٤ساعة من الخمج ، وهي بشكل أساسي بروتينات بنيوية مسؤولة عن تجميع الفيريون و اخراجه و هي تعتمد بشكل كبير على مرحلة تضاعف الدنا و يمكن تثبيطها تماما باستخدام مضادات الفيروسات مثل الغانسيكلوفير Ganciclovir. الغليكوبروتينات الموجودة على سطح الغلاف الخارجي للفيروس خاصة B,H لها دور هام في تحريض الاستجابة الخلطية لدى المضيف في حين يحمل الغلاف الفيروسي الواقع بين المحفظة الداخلية و الغلاف الخارجي بروتينات تلعب الدور الأهم في تحريض الاستجابة الخلوية وعلى رأسها (UL83(PP65 .

بعد الانتهاء من عملية التضاعف لابد من ترك النواة ومغادرة الخلية فتكتسب النواة غلافها الأولي من الوجه الداخلي لنواة الخلية المصابة و بعدها تفقده عند التحامها بالوجه الخارجي لها

بهدف الخروج للسيتوبلاسما لتكتسب الغلاف الثانوي من جهاز غولجي و تخرج تاركة الخلية المصابة .الشكل (٢)

سبق و ذكرنا قدرة الفيروس على احداث خمج عرضي خاصة عند المضعفين مناعيا إضافة لإحداثه خمجا كامنا غير عرضي لدى الأسوياء مناعيا، وهؤلاء تحمل خلاياهم المصابة جينوم الفيروس ، دون أن تتمكن مناعتهم من رصد الفيروس أو إبادته بصورة كاملة ..بل يحدث نوع من الهدنة المناعية التي تؤدي لغياب الفعالية الخمجية و حتى قد تغيب التبدلات النسيجية أو تتواجد بشكل خفيف جدا . وجود كمون للإصابة يعني القدرة على إعادة التفعيل في أي وقت كان . وتمثل الخلية النقوية أهم مخابئ هذا الفيروس .



الشكل (٢) : حلقة تضاعف الفيروس المضخم للخلايا

٤-المضيف :

تمثل الخلايا الميزانشيمية و من ضمنها صانعات الليف الهدف الأهم و الحاضن الأول للفيروس و بسبب انتشارها في جميع اعضاء الجسم يستطيع فيروس CMV التضاعف و الانتشار في أكثر من عضو و هذا يفسر ما يحدث في حالة الخمج الخلقي .

في المرتبة الثانية تأتي الخلايا الظهارية حيث تلعب دورا أساسيا كناقل و حامل للفيروس ، فهي الحاجز الأول الذي عليه تجاوزه قبل الوصول لأي عضو . و تستلزم عملية الإندخال الخلوي

للفيروس إلى الخلايا الظهارية أو البطانية وجود131-UL128 بينما لا يشترط ذلك عند إصابة صانعات الليف . وهذا الاختلاف في كيفية الإصابة بين نوعي الخلايا يوضح طريقة دفاع الجسم ضد كل منهما فوجود أضداد خاصة للمعقد السابق الذكر يمنع إصابة الخلايا الظهارية و لكن لا يمنع من إصابة صانعات الليف .

أماكن بدء الإصابة قد تكون الجهاز التنفسي ، الجهاز الهضمي (خاصة عبر حليب الام) ، الجهاز التناسلي . يحدث التضاعف البدئي و يتلوه الانتشار عبر الجهاز الدموي . و تعتبر وحيدات النوى أكثر الكريات البيض استعمارا من قبل الفيروس وأكثرها قدرة على نشره خلال مرحلة الخمج البدئي و يعتقد أن لها دورا مهما أثناء إعادة تفعيل الخمج بدلالة اكتشاف احتواء الخلايا الجذعية CD34 على DNA الفيروس كأحد آليات الكمون ، وهذه الخلايا هي التي تتمايز لاحقا وتطلق وحيدات النوى للدم المحيطي .

إن عملية تمايز الخلايا النقوية نحو الخلايا المسننة يعيد تفعيل حلقة تضاعف الفيروس و إحداثه الخمج من جديد . وبكل الأحوال تبقى تفاصيل الكمون و عودة التفعيل غامضة حتى الآن . ينبغي الإشارة إلى أن الوقت الذي يستغرقه تضاعف الفيروس يختلف من خلية لأخرى حيث يحتاج في صانعات الليف ٤٨ساعة ، و في الخلايا البطانية ٧٢ساعة ، و في الخلية الكبدية ٧٢ساعة . و هو يعتبر بطيئا جدا بالمقارنة مع غيره من الفيروسات .

٥-المناعة البدئية Innate Immunity :

١-المتممة :

يعمل شلال المتممة بشكل أساسي على حل مباشر للخلية المصابة . يفعل عبر الطريق الكلاسيكي أو البديل و كلاهما يهدف لتفعيل C3,C5a,C3b,MAC complex . وتمارس البروتينات المنظمة لشلال المتممة CD46,CD55,CD59 دورا تثبيطيا هاما و هنا يأتي دور الفيروس حيث يقوم بدمج خلوي لـ CD55,CD59 ضمن الفيريون و بعدها يزيد من تعبيريتها على سطح الخلية المصابة و هذا يثبط تراكم C3 و بالتالي يحمي الخلية المخموجة من حلها أو ابتلاعها و يضمن تضاعفه و استمراريته (١٤) (١٥). و يعمل فيروسCMV أيضا على تعديل المستقبلات الخاصة بعوامل الطهاية Opsonization CR4(CD11c \CD18), CR3(CD11 \ CD18) الموجودة على سطح وحيدات النوى وتتعدل بذلك عملية ابتلاع أو التصاق العامل الممرض عبر الخلية البالعة .

٢-الانتيرفيرون :

بالحالة الطبيعية يكون أول و أسرع رد فعل من الجسم تجاه الفيروس هو افراز السيتوكينات وعلى رأسها الانتيرفيرون INFa, INFb . كلاهما يرتبط بمستقبلات خاصة تفعل إشارة Jak\Stat و التي تعمل على تسريع انتاج السيتوكينات و معقد MHC 1 (١٦).ويعمل فيروس CMV على تفادي هذا الخط الدفاعي في الجسم خلال تعديل افراز الطلائع الالتهابية و إعادة برمجة آلية عمل الخلية بعدة سبل :

١- اثنان من بروتينات المرحلة الباكرة جدا من عملية تضاعف الفيروس **IE1-p72, IE2-86** يعيقان ارسال الاشارة نحو تفعيل الانتيرفيرون .
٢- PP65 يخفض انتاج العامل النووي NK-KB ويثبط عمل Interferon Regulatory Factor3 .
٣- ينتج الفيروس عامل مشابه لل IL10 والذي بدوره يثبط افراز الانتيرفيرون a .
٤- يعمل الفيروس أيضا على تثبيت الخلية عند مرحلة الانقسام و بالتالي يسمح لنفسه بالتضاعف و انتاج نسخ جيناته قبل حدوث الموت المبرمج .

٣-الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer (NK):

خلايا ذات سمية خلوية عالية تعمل على التخلص من الخمج في مراحله الباكرة حيث تقوم بدور الاشراف و المراقبة على خلايا الجسم عبر تعبيرية كل خلية بمعقد التوافق النسيجي MHC و عند اكتشاف أي تغيير في هذا المعقد يستدعي التخلص الفوري من الخلية المؤوفة. لتفادي عمل الخلايا القاتلة يقوم الفيروس عبر مجموعة من جيناته بالتالي :

١- UL142 + UL16 :

يحاول تثبيط عمل المستقبلات المفعلة للخلايا القاتلة مثل : ULBP , MICB .

٢- miR-UL 112 \ HCMV microRNA :

يثبط تعبيرية MICB عبر ارتباطه بـ 3 UTRs ومنع ترجمتها ، بهدف حماية الخلية المصابة من التعرف عليها و قتلها .

٣- gp UL18 :

هو مشابه لمعقد MHC1 يرتبط بالمثبط LIR1 بألفة أعلى ألف مرة من المعقد بهدف تثبيط عمل الخلية القاتلة . و لازالت الأدوار التي يقوم بها هذا الجين غير معروفة بالكامل . و يعتقد أن له دور في منع هجرة و نضج الخلايا المسننة .

٤- HLA_E :

مشابه غير كلاسيكي لل MHC1 يثبط عمل الخلايا القاتلة عبر ارتباطه بالمستقبلات المثبطة CD94\NKG2A .

٤-السيتوكينات :

يعمل IL10 باعتباره سيتوكين مثبط للحدثية المناعية الالتهابية حيث يلعب دورا تثبيطيا لتصنيع الوسائط الالتهابية ،و يخفض من معدل حدوث تقديم المستضد عبر خفض تعبيرية MHC2 على سطح الخلايا المقدمة للمستضد . يصنع الفيروس مشابه لهذا السيتوكين و يثبط عمل

الانتيرفيرون كما ذكرنا و ينقص من عملية تقديم المستضد بهدف التخلص من الخلايا المصابة . هناك ما يقارب ستة جينات تم كشف وجود دور اساسي لها في تعطيل عملية تقديم المستضد عبر التلاعب بال1-2 MHC وهي : UL82 , US10 , US6 , US3 , US11 , US2, PP65.

٥-الموت المبرمج :

يعمل فيروس CMV على منع حدوث الموت المبرمج للخلية المصابة بإنتاجه نوعين من البروتينات : UL36 , UL37 .

٦- الخلايا المسننة Dendritic Cells:

يعتمد تأثير الفيروس على هذه الخلايا حسب مرحلة نضجها . فعند إصابتها وهي غير ناضجة فإنه يزيد من معدل موتها ، و يعيق هجرتها نحو العقد اللمفاوية ، وفي حال وصولها للعقد فهو يعمل على تعمية تقديم المستضد نحو الخلايا التائية عبر تثبيط تعبيرية كل من CD80 , CD83 , CD86 , MHC 1+2 . في حين يكون تأثيره عكسي على الخلايا الناضجة فهو يزيد من تعبيرية المعقد النسيجي الثاني و CD83و IL6 و التي بدورها تحرض الخلايا التائية و البائية لتقوم بفعلها المناعي في محاربة فيروس CMV . الشكل (٣) يلخص آليات غزو الفيروس للجسم .

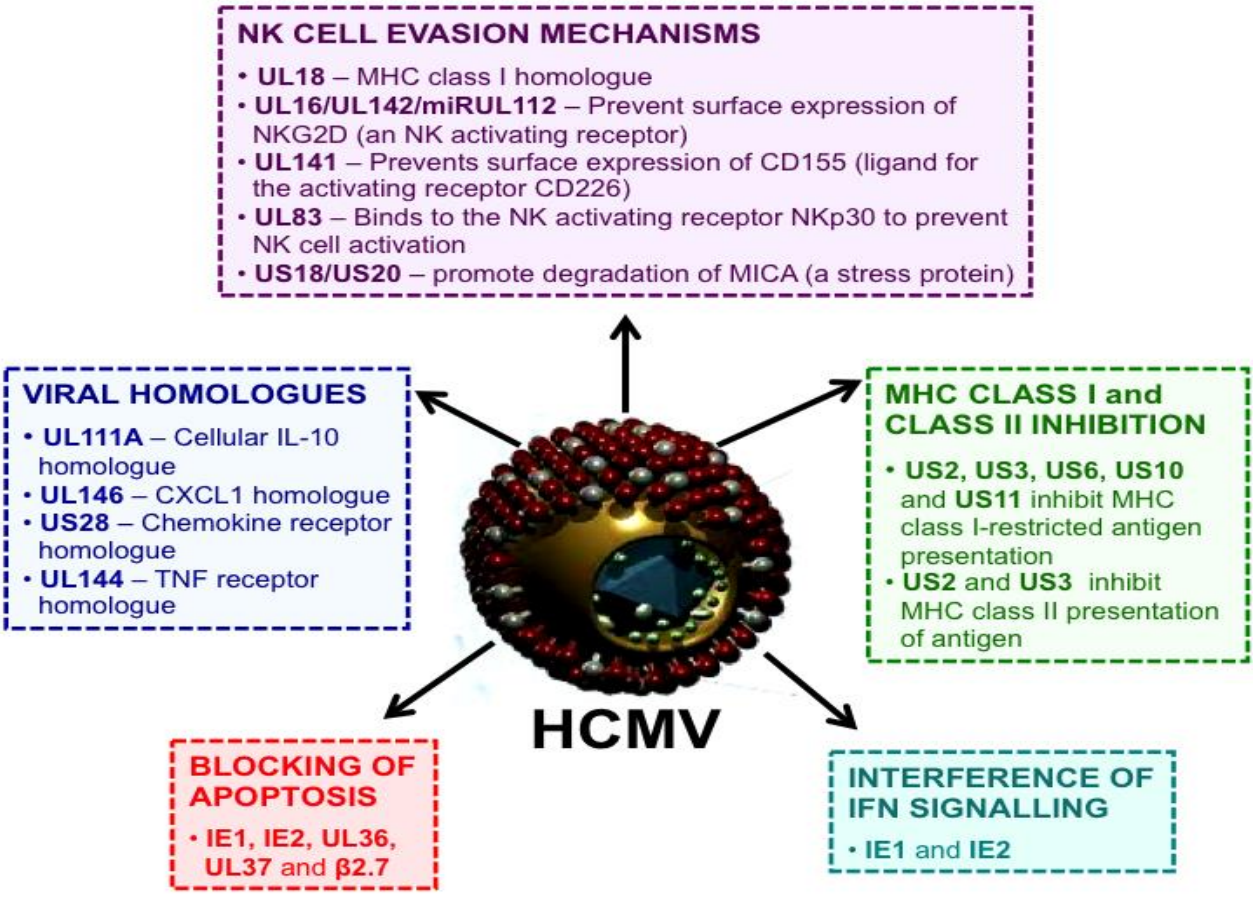
٦-المناعة المكتسبة :

يحاول فيروس CMV بشتى الطرق احداث اضطراب في وسائل تواصل المناعة البدئية و المكتسبة . و برغم كل محاولاته لتجنب مناعة المضيف إلا أنه لا ينجح بذلك حيث أن الجسم سوي المناعة قادر على إنتاج ما يكفي من CD8 Tcell السامة للخلايا بعد الخمج البدئي و بالتالي تثبيط عرضية هذا الخمج .

المناعة المكتسبة قائمة على المركبتين الخلوية و الخلطية ، و كلاهما يتم تحريضه بمكونات خاصة تدخل في تركيب الفيروس . و من حيث المبدأ فإن الغليكوبروتينات الموجودة على سطح الغلاف الخارجي له تعمل على تفعيل المناعة الخلطية في حين أن الغلاف الفيروسي الداخلي يحرض الإستجابة الخلوية.

الأهداف الثلاثة الأهم التي تحاربها CD8 : PP65(UL83) , PP150(UL132) , IE72(UL123) . بالمقابل فإن الفيروس يعمل بكل طاقته على محاولة تعطيل هذه الخلايا عبر التدخل بعملية انتاج و تفعيل كل من معقدات التوافق النسيجي MHC 1,2 عبر منطقة US من جينوم الفيروس و التي تعمل على تصنيع مجموعة من الغليكوبروتينات كالتالي :

١- US3 : فعليا يحمي الفيروس من المعقد النسيجي الاول و هو من بروتينات المرحلة المبكرة جدا من عملية تضاعف الفيروس.
٢- US11 , US2 : يعملان على انتاج بروتينات تسرع من عملية تحطيم MHC1.
٣- PP65: له دور مثبط لل MHC2 .
٤- US10 , US6 يعيقان عمل المعقد النسيجي MHC1 أيضا .



الشكل (٣) : آليات غزو فيروس CMV للجهاز المناعي

كيف يستطيع الفيروس الكمون في الجسم ؟

يصنع CMV مشابها لIL10 الذي يلعب دور هام في تثبيط سبيل التائيات السامة للخلايا TH1 وبذلك يحدث خلل هام على مستوى المناعة الخلوية ، بنفس الوقت يؤثر على المناعة الخلطية حيث أن TH1 يفرز كل من INFy , IL2 و كلاهما يحرض تشكل الأضداد .

بالنهاية تبقى العلاقة بين الفيروس و مضيفه معقدة جدا فهو يحاول التلاعب بكل من المناعة البدئية و المكتسبة لكن الجسم السوي يبقى قادرا على محاصرته و الحد من أعراضه ، بالمقابل يكون أسس للكمون و البقاء لفترة طويلة لدى مضيفه. و لهذا يعمل فيروس ال CMV على تعديل الاستجابة المناعية ضده بما يحافظ على حياته و حياة الخلية المصابة .

إعادة التفعيل :

عادة ما يكون الخمج الثانوي إعادة تفعيل للسلالة نفسها أو قد يكون اصابة بسلالة مختلفة . بناء على نمط الغليكوبروتين على سطح غلاف الفيروس تم تصنيف سلالات CMV في مجموعات :

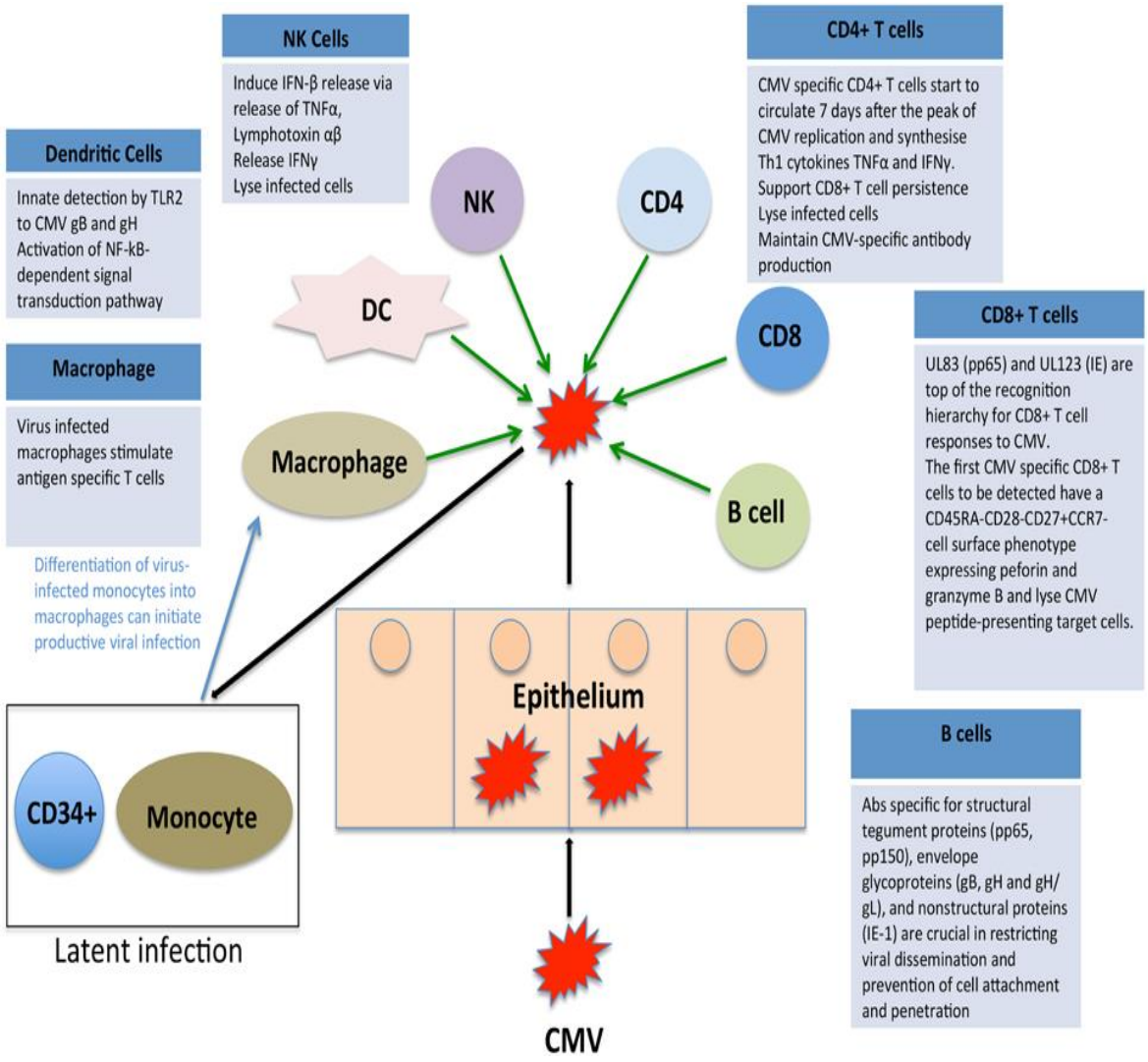
G1 ٤٩% ، G2 ١١% ، G3 ٣٤% ، G4 -

تتفق عدة دراسات تم اجراؤها على الأطفال المصابين بأن النمط ١ هو الأشيع يتلوه ٣ ، ٢ ثم ٤. و هذا يختلف عما شوهد لدى مرضى الإيدز حيث يكون النمط الثاني هو المسيطر و عند مرضى زرع النقي يشاهد النمط ١ أولا ثم ٢ . لا يذكر أن هناك علاقة بين النتائج السريرية و نمط الغليكوبروتين .

في دراسات جديدة تمت على جين UL73 ، اقترحت أن له ٤ أنماط جميعها تسبب الخمج الخلقي عند الولدان تتوزع نسبهم كالتالي: ١ (٢٣%) ، ٢(١.١%) ، ٣ (١٢.٩%) ، ٤ (٦٢.٤%) . الدراسات تقترح استخدام هذا الجين كعامل محدد لفوعة الفيروس ولمدى سوء العقابيل المتوقعة عند الجنين المصاب بخمج خلقي . و قد لوحظ وجود انذار جيد في النمط الاول و عقابيل سيئة في النمط الرابع .

استجابة الجسم تجاه فيروس CMV :

تقوم مستقبلات خاصة بالتعرف على العوامل الممرضة خارج وداخل الخلايا مثل Toll Like Receptors(TLRs) ،حيث تتعرف على أجزاء من الفيريون لتحرض المناعة البدئية بإفراز السيتوكينات ، العامل المنخر للورم TNFa ، الانترلوكين ٦ . والتي بدورها تعمل على تفعيل و تجنيد البالعات مثل الخلايا المسننة التي تهاجم الخلايا المصابة . في حين تتمثل فعاليات المناعة المكتسبة المسؤولة عن السيطرة بعيدة المدى على الفيروس بالخلايا CD8 حيث أنها تحد من الخمج البدئي و المفعل . أما CD4 فهي تخفض من الحمل المزمن و طرح الفيروس عبر البول و بالتالي الحد من الانتشار في المجتمع . الشكل (٤)

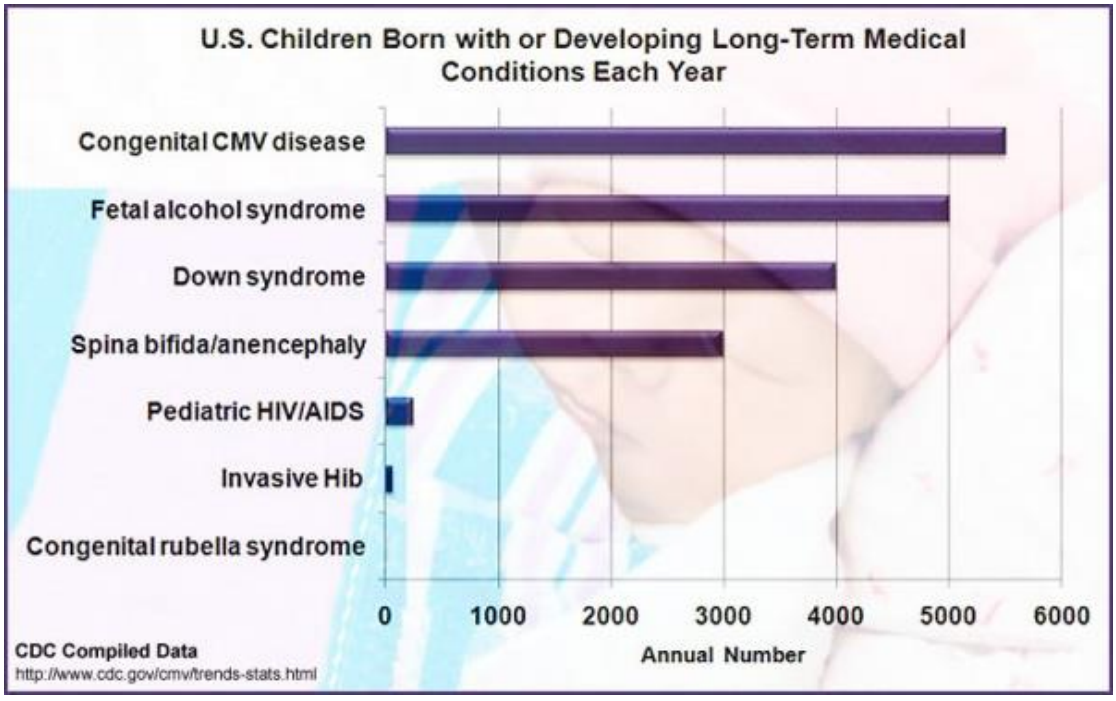


الشكل (٤) : الاستجابة المناعية تجاه الخمج بفيروس CMV

الخمج الخلقي :

فيروس CMV عالمي التوزع ، معدل انتشاره بين الدول يختلف حسب العمر، العرق ، و المستوى الاجتماعي . يقدر معدل انتشاره بـ٠.٦% في الدول المتقدمة ، و تشير الاحصائيات إلى وجود ٤٠٠٠٠ اصابة بالخمج الخلقي سنويا في الولايات المتحدة (١٧). يعتمد انتشار الخمج الخلقي بالفيروس (و ليس بالضرورة عرضية المرض) بشكل جزئي على معدل الانتشار المصلي للفيروس لدى السيدات في سن الانجاب . في المناطق عالية الانتشار حيث معدل إيجابية المصل عندهن بين ٨٠ – ١٠٠% نجد أن المعدل يتراوح بين ١-٥% ، بينما في المناطق منخفضة الانتشار بين ٤٠- ٧٠% يكون المعدل ٠.٤ – ٢% . و عادة ما يكون مصدر العدوى هم الأطفال الأقل من ٣سنوات (١٨)، ففي المجتمعات الفقيرة عموما يكتسب الفيروس باكرا غالبا عبر الأم بالارضاع الوالدي ، ومع وجود الازدحام السكاني الكبير ، وقلة النساء سلبيات المصل و بذلك نجد أغلب النساء في سن الانجاب ايجابيات المصل .

هناك نقص كبير في تقدير أهمية هذا المرض رغم كونه المسبب الأول للأخماج الخلقية بمعدل ٠.٥- ٢% من الحمول ، وعدا عن كونه السبب الأشيع غير الوراثي لفقد السمع عند الأطفال ، و سببا هاما من أسباب التأخر المعرفي الروحي ، و هو يسأل عن مراضة تفوق بعدد حالاتها العدد الذي تسأل عنه الأمراض التي يتم استقصاؤها ببرامج المسح الوليدي الروتيني في الولايات المتحدة الأمريكية و الدول الأوروبية و مع ذلك لا يتم تحريه . التقديرات الجديدة تشير الى وجود ٨٠٠٠ اصابة سنويا مع بعض العقابيل العصبية و هذا الرقم تفوق على تقديرات تناذر داون (١٤٠٠٠\سنة) ، الطفل الكحولي (٥٠٠٠\سنة) ، الشوك المشقوق (٣٥٠٠\سنة) .



الشكل (٥)

يمكن تفسير حالة التجاهل نحو الفيروس بعدة وقائع منها :

١-أغلب الأمهات غير عرضيات عند الاصابة و بالتالي يصعب تشخيص و كشف الحالة مبكرا.

٢-العقابيل في كثير من الأحيان تكون متأخرة و بالتالي يحدث التشخيص بالطريق الراجع .

٣-اعتبار أن الولدان لأمهات ايجابيات المصل لديهم انذار جيد قلل من الاهتمام نحو المرض .

٤-غياب الخطة العلاجية الواضحة لدى تشخيص الحامل المصابة بالخمج البدئي .

انتقال الفيروس يعتمد على التماس مع مفرزات المريض (اللعاب ، الدم ، البول ، المفرزات التناسلية) ،حيث يستمر طرح الفيروس في البول أو اللعاب لعدة أشهر و يمكن أن يستمر لعدة سنوات بعد الخمج البدئي . خلال الحمل قد ينتقل الفيروس أثناء الحياة الرحمية عبر المشيمة ، أو أثناء الولادة عبر مفرزات المهبل الملوثة به ، أو ما حول الولادة عبر الإرضاع بشكل أساسي . لحسن الحظ فإن الاصابة خارج الحياة الرحمية انذارها جيد و غالبا لا تحمل خطورة العقابيل المزمنة . تطرح الأمهات المرضعات المصابات فيروسCMV في الحليب بدءا من الأسبوع الأول بعد الولادة و تصل الذروة بين الأسبوع ٤ – ٨ وبعدها يتناقص تدريجيا . وغالبا ما يبقى غير عرضي عند الولدان بتمام الحمل ويستمر الرضع بطرح الفيروس في البول او اللعاب . تزداد احتمالية عرضية الفيروس في حالة الخدج (خاصة < ٣٢ أسبوع + / - وزن < ١٥٠٠غ) وتتنوع ما بين اضطرابات مخبرية و أعراض سريرية : بصورة ذات رئة ، التهاب الكبد ، أو بتظاهرات دموية كنقص الصفيحات ، أو نقص العدلات . بالعموم تتراجع الاضطرابات عفويا دون ما يشير الى عقابيل مزمنة ، و الصورة الأخطر للتظاهر هي sepsis-like syndrome والتي تمثل تحديا هاما لتشخيصها . يبقى السؤال الأهم هنا هو كيفية حماية الخدج من انتقال الفيروس عبر حليب الأم ؟ أشارت عدة اقتراحات إلى بسترة الحليب او تجميده للتخلص من الحمل الفيروسي قدر الامكان ولكن أي من هذه الطرق مثالي لأنه سيسبب بتخريب جزء من مكونات الحليب و التي لها دور هام في نمو وبناء الخديج وحمايته المناعية . وتبقى الجدلية قائمة أمام فوائد الحليب الوالدي الطازج للخديج مقابل مخاطر التعرض للفيروس و امكانية وجود عقابيل مزمنة . (١٩) (٢٠)

المجموعات عالية الخطورة للاصابة عادة هي : المجتمعات الفقيرة ، مهنة الأم (كالبائعات ، المعلمات، العاملات في دور الحضانة) لديهن معدل أعلى للاصابة مقارنة بالممارسات للمهن الصحية ، أمهات الأطفال بعمر ١٢-٢٤شهر حيث لديهن أعلى معدل بالحمل الفيروسي و نشره ، الخدج ، و المضعفون مناعيا .

الخمج البدئي :

تعريفا هو تعرض الأم لأول مرة للفيروس ، وحدوثه خلال النصف الأول من الحمل يحمل خطورة انتقال الفيروس عبر المشيمة بنسبة ٣٠ – ٥٠% ، و تكون احتمالية حدوث الخمج الخلقي عالية عادة حيث قرابة ٥-١٥% من الولدان يكونون عرضيين عند الولادة (ضخامات

حشوية ، نقص صفيحات ، تكلسات دماغية ، نقص نمو داخل الرحم ، صغر محيط الرأس) . بين هؤلاء الولدان قد تصل نسبة الوفيات ٣٠% ، في حين أن ٨٠% من الباقين سيعانون من عقابيل شديدة.

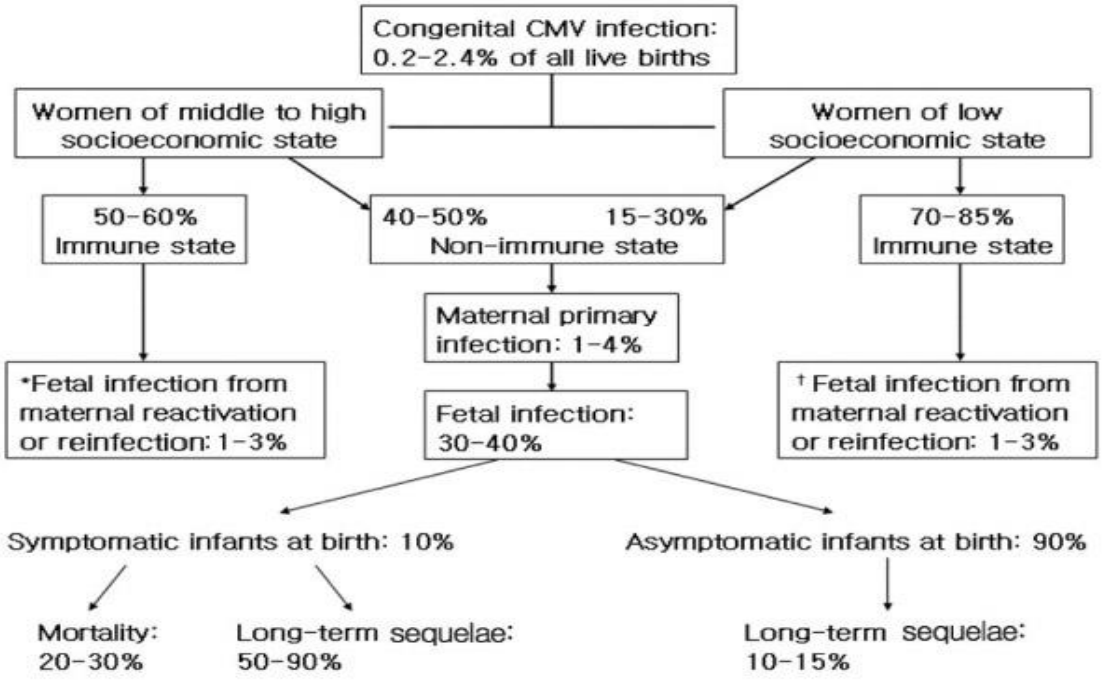
إن ٨٥-٩٥% من الولدان المتعرضين للخمج يكونون غير عرضيين ، وهؤلاء فقط قرابة ١٠-١٥% منهم قد يعانون من عقابيل عصبية تتضمن نقص السمع الحسي العصبي ، التهاب الشبكية و المشيمية ، معدل ذكاء أقل من ٧٠ ، اختلاجات مع أو بدون عيوب سنية خاصة بعمر دخول المدرسة .

بالمقابل فإن حدوث الخمج البدئي في الثلث الأخير من الحمل تسبب انتقال الفيروس للجنين بنسبة أعلى تصل لـ٧٥ – ٨٠% و لكن الأذية الجنينية تكون منخفضة جدا .

الخمج الثانوي :

يحدث إما بإعادة تفعيل اصابة كامنة او إصابة بسلالة جديدة من CMV ، نسبة العبور للجنين لا تتجاوز ١- ١.٤% . وعندها فإن ٥- ١٠% من الأجنة سيصاب و لكن لا يوجد أعراض عند الولادة . و تبقى العقابيل المزمنة العصبية و السمعية و البصرية مطروحة و لكنها منخفضة الشدة مقارنة بالخمج البدئي . الشكل (٦)

تبين الدراسات أن ٦٢% من النساء ايجابيات المصل قبل الحمل اللاتي أنجبن أطفال مصابين لديهم أضداد جديدة نتيجة الاصابة بسلالة مختلفة من CMV .



الشكل (٦) : العلاقة بين الحالة المناعية للأم و الاصابة بالCMV وعقابيله

مفاهيم التشخيص :

تشخيص الخمج بال CMV يعتمد عادة على عدة استقصاءات منها ما يستقصي الفيروس نفسه أو جزء منه ، ومنها ما يستقصي الارتكاس المناعي للمضيف تجاه الفيروس .

١-عزل الفيروس :

يتم عزل الفيروس من البول ، اللعاب ، الدم ، أو خزعة نسيجية . العينات تدرس بإحدى الطرق التالية :

١-زرع الخلية المصابة :

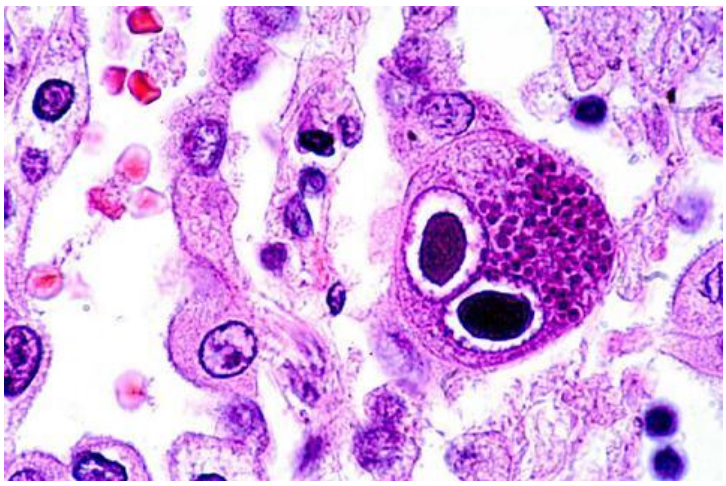
صانعات الليف أهم الخلايا المستعملة و عادة من النسيج الرئوي الجنيني.

٢-تحري المستضد الباكر:

تستخدم هذه الطريقة لكشف الفيروس مبكرا خاصة عند المثبطين مناعيا ، حساسيتها ٧٨% و نوعيتها ١٠٠% ، يتم اجراؤها على الخلية المزروعة لتحري مستضدات المرحلة المبكرة من CMV بطريقة الألق المناعي .

٣-التحري النسيجي :

مظهر عين البومة هو أهم مظهر تشريحي يشاهد عند تحري النسيج المصاب .الشكل (٧)



الشكل (٧): منظر نسيجي للإصابة بفيروس CMV

٤-تحري DNA CMV :

يتم عادة باختبار تفاعل سلسلة البوليميراز PCR على عينة بول أو لعاب أو على بطاقة غوثري. استطاع هذا الاختبار بما ينطوي عليه من نوعية و حساسية عالية أن يحل محل زرع الفيروس كأكثر الطرق نوعية و فعالية لتحري فيروس CMV . من السهل تحري الفيروس في البول أو

اللعاب بسبب الطرح الفيروسي العالي فيهما خلال عمر الوليد . يعتبر المعيار الذهبي لتشخيص الخمج الخلقي بالCMV هو كشف الفيروس في البول خلال الأسابيع الثلاثة الأولى من حياة الوليد . قامت العديد من الدراسات بمقارنة نتائج اجراء PCR على عينة البول أو اللعاب وجد أنه من السهل الحصول على عينة اللعاب خاصة في عمر الوليد ، عملية ، يمكن نقلها بسهولة للمخبر ، ونتائج PCR العينة سواء كانت جافة أم رطبة تصل حساسيتها ل٩٩% و ٩٧% بالتتالي ، و أكثر حساسية من طريقة تحري الفيروس على بطاقة غوثري . تؤخذ العينة مباشرة من فم الوليد في أي وقت بحالة الارضاع الصناعي أو بعد ساعة من الارضاع الوالدي . و بما تحمله عينة اللعاب الجافة من ميزات جعلتها تدرج ضمن الطرق المفضلة لتحري الخمج الخلقي و أيضا قد تدرج مستقبلا ضمن برامج مسح الوليد . (٢١) (٢٢)

٥-تحري مستضدات الفيروس (PP65) :

بروتين بنيوي يظهر على سطح الكريات البيضاء المصابة ، أهميته هي سرعة النتائج و التي تكون خلال ٢٤ساعة لهذا حاليا يتم اعتماده واسعا لدى مرضى زرع الأعضاء .

٢-الاختبارات المصلية :

CMV IgM , CMV IgG , Avidity IgG ، يفضل دائما ارفاق زرع الفيروس بهذه الاختبارات لدى المرضى المثبطين مناعيا لعدم قدرتهم على إحداث الاستجابة المناعية المناسبة .

التشخيص لدى الأم الحامل :

لا يوجد حتى الآن مسح روتيني موصى به للسيدات الحوامل لتحري الخمج البدئي بالCMV و الجدل حول ذلك يعود لحقيقة عدم وجود علاج فعال موافق عليه و آمن حتى الآن .عادة ما يكون الخمج غير عرضي و التشخيص يتم بالطريق الراجع عبر موجودات غير سوية بإيكو الجنين. الأعراض التي تصاب بها المرأة الحامل تشابه الانفلونزا : وهن عام ، ترفع حروري ، اعتلال عقدي معمم ، ضخامة كبد وطحال . في حال وجود اضطراب مناعي لدى الأم الأعراض تكون أشد ومعممة .

عند الشك بالخمج لدى الحامل فالتقييم المخبري يتضمن : CMV IgM , IgG , IgG Avidity

من الطرق الهامة المشخصة للخمج البدئي لدى الأم الحامل حدوث الانقلاب المصلي للغلوبولين IgG (– IgGإلى +) و الذي يتطلب عادة وجود تقييم لأضداد IgG سلبي قبل الحمل و لكن ذلك صعب للغاية بسبب عدم استقصاء الفيروس روتينيا لدى السيدات . في الاصابة الحادة يكون المسيطر هو الغلوبولين IgM مع سلبية IgG، وعند إزمان الاصابة تبدأ IgG بالارتفاع . بينت الدراسات أن <١٠% من النساء الحوامل ايجابيات IgM أصبن أجنتهن بالخمج مقارنة ب٣٠ – ٥٠% من حالات الانقلاب المصلي(٢٣) . ويعتقد السبب في ذلك هو وجود نسبة عالية من

الايجابية الكاذبة التي قد تصل حتى ٩٠% خاصة إذا تم تحري أضداد IgM بمخابر ليست ذات مرجعية موثوقة (٢٤). تبقى أضداد الطور الحاد مرتفعة لفترة تتراوح بين ٩-١٢ شهر بعد الخمج الحاد سواء كان بدئي أو ثانوي ، إضافة لإمكانية انها تعود لخمج فيروسي آخر مثل ابشتاين بار فيروس EBV ،لذلك لا يمكن اعتبارها طريقة ذات قيمة تشخيصية لوحدها . يتم الاعتماد على IgG Avidity بالمشاركة معها للتفريق ما بين الحالة البدئية والثانوية .

IgG Avidity Assay:

تعتبر طريقة جيدة و أكثر دقة لتحديد الخمج البدئي مقارنة بعيارأضداد IgM لوحدها . تمثل فعليا نضج الرابط بين الضد و المستضد ، في بداية الخمج تكون قيمته منخفضة ويستمر لمدة ١٦-١٨أسبوع بعدها و مع نضج الاستجابة المناعية ترتفع قيمته تدريجيا ، في حال أجري الاختبار بين الأسبوع ١٢-١٦ تصل حساسيته ل ١٠٠% أما في حال اجرائه بسن ١٨-٢٠أسبوع تنخفض الحساسية ل٦٢% . وجود قيمة مرتفعة >٦٥% تقترح أن الخمج البدئي حدث منذ أكثر من ستة أشهر، أما القيمة المنخفضة <٣٠% تشير لخمج حدث منذ شهرين إلى أربعة أشهر (٢٥) ، وجود قيمة متوسطة (٣٠ – ٦٥%) للتحليل تستدعي إعادته مرة أخرى للتأكيد.

الشكل (٨ و ٩).

الخمج	Pcrالمصل	Pcr البول	IgM	IgG
البدئي	+	+	+	سلبي مع low avidity
الثانوي	عادة -	قد يكون +	عادة سلبي و لكن ايجابية في سياق انتان ثانوي قد تحدث	+ مع high avidity

IgM- IgG +	تدل على خمج مزمن او قديم
IgM + IgG –\+	تستدعي إعادة التقييم بعد ٢-٤ اسابيع
انقلاب مصلي – الى + IgG او ارتفاع حاد بقيمها	تدل على خمج بدئي

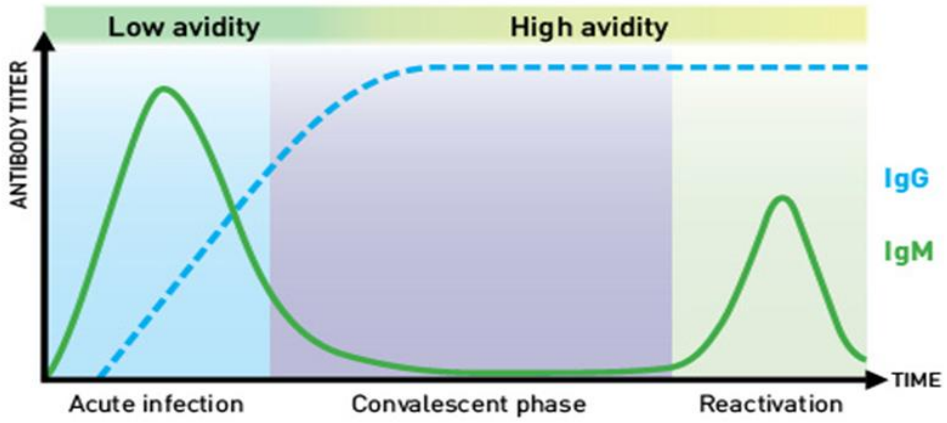
لمن يطلب التقييم المصلي عند الحوامل ؟

١-قصة مرضية مرجحة للخمج بالفيروس.

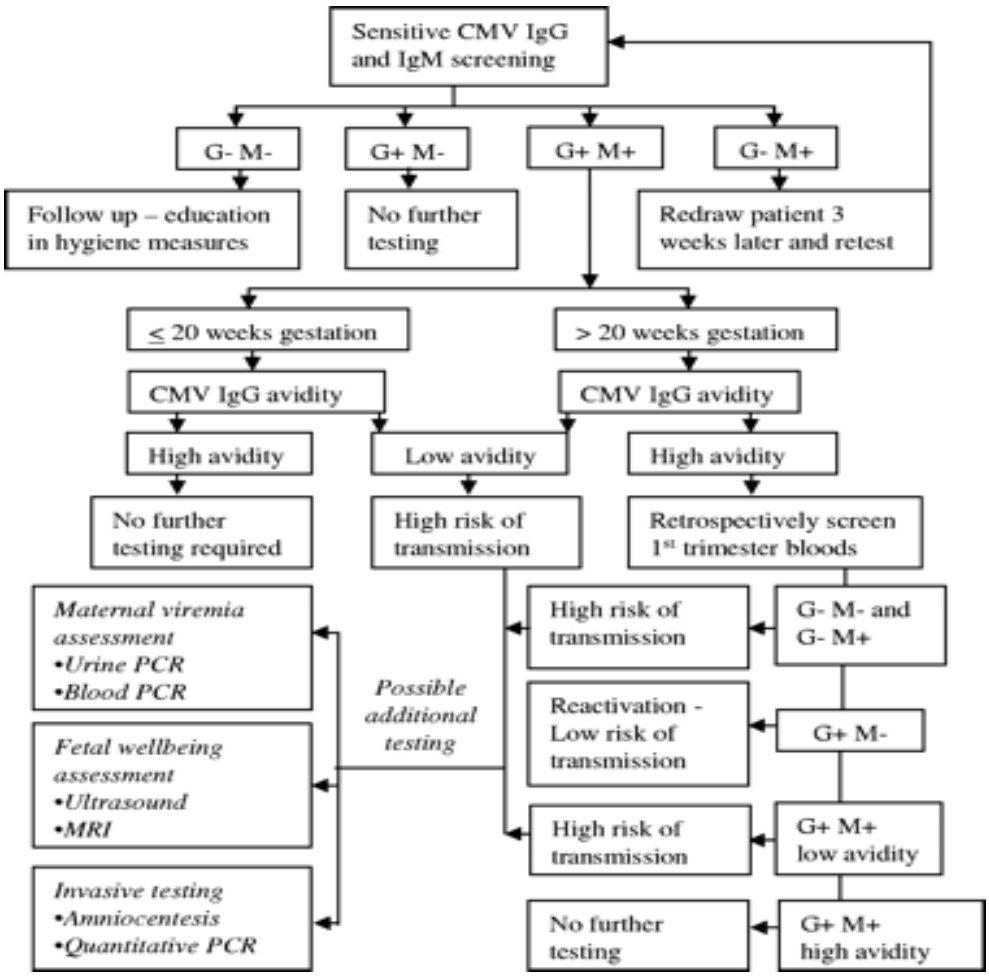
٢-التعرض لمصاب معروف بإصابته بCMV .

٣-اضطراب مناعي عند المريضة .

٤-موجودات غير طبيعية بإيكو الجنين



الشكل (٨) : العلاقة بين IgG Avidity وIgM وIgG و طور الخمج



الشكل (٩): مخطط يوضح تشخيص الخمج بالCMV خلال الحمل

مما سبق نجد أنه في حال وجود شك بخمج بدئي لدى الأم خلال الحمل ، الاعتماد بالتشخيص يكون إما على وجود انقلاب مصلي للIgG ، أو إيجابية أضداد IgM و IgG و IgG Avidity منخفضة.

تشخيص الخمج عند الجنين:

بعد الشك بوجود انتان بدئي لدى الأم سؤالان هامان يجب طرحهما :

١-هل أصيب الجنين بالفيروس ؟

٢-و إن كان أصيب ، فهل الجنين عرضي؟

التشخيص الأمثل للجنين يحدث باجتماع : موجودات الايكو الجنيني (حساسيته ٣٠-٥٠%) ، بزل السائل الأمينوسي ، اختبار مصلي للجنين.

حساسية التشخيص تعتمد على :

١-نوعية العينة (عينة السائل الأمينوسي أفضل من دم الحبل السري) .

٢-نوعية الاختبار المجرى (PCR أفضل من الزرع) .

٣-توقيت إجراء الاختبار بعد الخمج : حيث تكون الفترة الأفضل هي بعد ٦ – ٨ أسابيع من العدوى لضمان عبور الفيروس للمشيمة ، و العمر الحملي ما بعد الأسبوع ٢٠ . هناك سلبية كاذبة في حال إجراء بزل السائل الأمينوسي قبل الأسبوع ٢٠ بسب نقص طرح الفيروس في السائل لنقص نضج الكليتين لدى الجنين .

أهم الموجودات بالإيكو الجنيني التي تتماشى مع خمج خلقي عرضي :

صغر محيط الرأس ، حبن ، خزب جنيني ، نقص او استسقاء أمينوسي ، ضخامة كبدية او طحالية ، علوص عقوي كاذب Pseudomeconium ileus ، استسقاء دماغي ، فشل نمو داخل الرحم ، انصباب جنب ، تكلسات دماغية او بطنية .

الإصابة العصبية تغلب في الثلث الأول من الحمل ، في حين الإصابة الحشوية هي المسيطرة بالثلث الأخير من الحمل .

بزل السائل الأمينوسي :

يتم اجراء بزل السائل الامينوسي عند :

١-سيدة حامل عرضية للخمج البدئي.

٢-موجودات بالايكو تتناسب مع خمج الجنين .

٣-ايجابية المسح المصلي بعد خمج حديث لدى الأم.

يتم اجراء الفحص عادة بعد حوالي ٨ أسابيع من بدء الخمج و يفضل بعد الأسبوع ٢٠ من الحمل لتأكيد وجود نضج كلوي و الابتعاد عن السلبية الكاذبة في التحليل. يمكن تحري الفيروس عبر زرعه أو بإجراء PCR الحساسية تصل ٩٠-٩٨% و نوعية بين ٩٢-٩٨%. السلبية الكاذبة تبقى موجودة فهناك ٧-٨ % من الأجنة المصابة التي لم ترصد و لذلك يتم التشجيع على اجراء الاستقصاء مرة ثانية لتأكيد التشخيص . الشكل (١٠)

مازال الجدل قائما حول الربط ما بين الحمل الفيروسي في السائل الامينوسي و اصابة الجنين إلا أن بعض الدراسات أظهرت النتائج التالية :

-> ١٠٣ جينوم يعني احتمالية اصابة الام والجنين ١٠٠% .

-> ١٠٥ يعني وجود انتان عرضي .

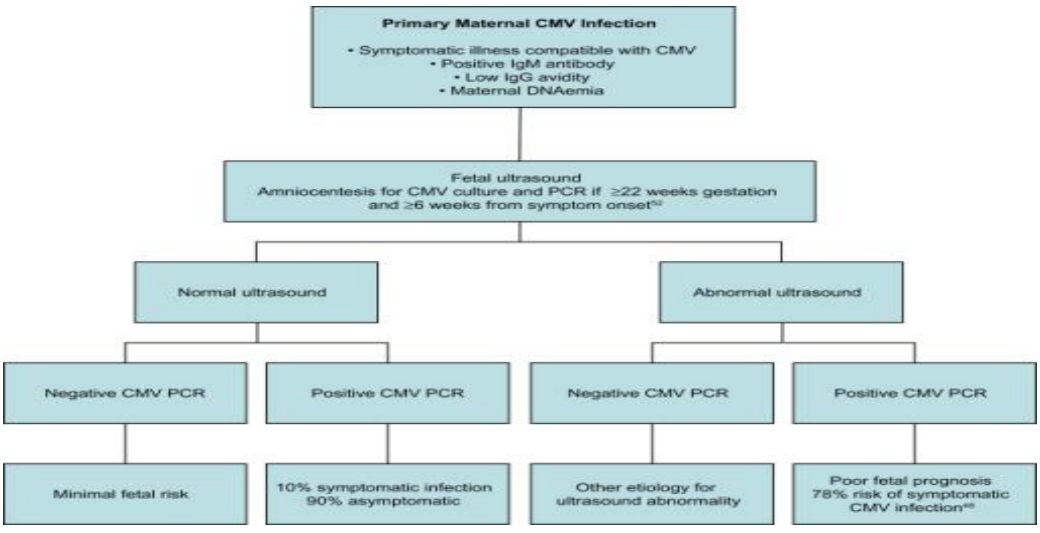
-< ١٠٣ : لا يوجد تفسير لهذه القيمة حيث أن ٨١% يحتمل غياب الخمج الجنيني

و لكن كثير من الباحثين نفى وجود رابط حقيقي بين الحمل الفيروسي و وجود اصابة او تطور أعراض عند الجنين .(٢٦)

يعد بزل السائل الأمينوسي الخيار الأفضل المشخص خلال الحمل لتحري انتان خلقي عند الجنين عند اجراءه بعد الأسبوع ٢١ من الحمل وبعد الأسبوع ٦ من اصابة الأم(grade1C)

تحري الفيروس في الحبل السري :

حساسيتها ٥٥-٥٧% و لكنها تحمل العديد من المخاطر اهمها الاسقاط و لذلك تعتبر الاكثر خطورة و الاقل حساسية بين الاستقصاءات .



الشكل (١٠) : مخطط يوضح تشخيص الخمج CMV عند الجنين

التشخيص عند الوليد :

يمكن تقسيم مرحلة ما بعد الولادة الى ثلاث فئات عمرية بتم فيها التشخيص :

١-٠الى ٣أسابيع :

العمر الأفضل لاستقصاء وتشخيص وعلاج الخمج الخلقي بفيروس cmv ، و يتم تحري الفيروس إما بالبول او اللعاب ، و البدء بالعلاج فور وضع التشخيص .

٢-٣أسابيع الى سنة :

بعد عمر ٣ أسابيع يصعب الجزم النهائي بنوعية الخمج هل هو خلقي أم مكتسب ماحول الولادة أو بعدها . اعتمد البعض في هذه الفترة فكرة التشخيص بالطريق الراجع بتحري CMV DNA على بطاقة غوثري او Dried Blood Sample DBS المستعملة في مسح أمراض الوليد . ايجابيته تعني وجود الخمج الخلقي و لكن سلبيته لا تنفي بسبب وجود الكثير من الولدان المصابين دون فيريميا .العديد من الدراسات أجريت على هذه الطريقة و وجدت أنه حساسيتها تتراوح بين ٣٤%-١٠٠% و اعتبر أنها تحمل خطورة عالية للسلبية الكاذبة .

٣-أكبر من سنة :

التشخيص بعد عمر السنة عادة صعب للغاية اضافة لوجود امكانية اكتساب كبيرة للخمج خاصة من دور الحضانة .

من هم الولدان الواجب تحري الفيروس لديهم ؟ (٢٧)

١-العرضيون : فشل نمو داخل الرحم ، صغر محيط الرأس ، نقص الصفيحات ، ضخامات حشوية ، تكلسات دماغية حول البطينات ، استسقاء دماغي .

٢-فحص مخطط سمع غير سوي حتى بغياب الأعراض السريرية .

٣-موجودات عصبية شعاعية تتماشى مع الخمج بالCMV وغير مفسرة بأمراض أخرى مثل التكلسات حول البطينات ، تلين المادة البيضاء حول البطينات .

٤-موجودات غير طبيعية بالإيكو الجنيني .

٥-ولدان الأمهات المصابات خلال فترة الحمل .

٦-وجود اضطراب مناعي .

الخلاصة أن المعيار الذهبي لتشخيص الخمج الخلقي بتحري الفيروس خلال أول ثلاث أسابيع من حياة الوليد مع إيجابية PCR أو زرع الفيروس مباشرة من عينة بول أو لعاب أو على ورقة غوثري .

و تعتبر احتمالية الاصابة قائمة دون إمكانية التأكيد عند اجراء التحاليل بعد الأسبوع الثالث ، سلبية التحليل على ورقة غوثري ، وجود عرض أو أكثر من أعراض الخمج الخلقي .

التقييم ما بعد التشخيص:

يجب اجراء تقييم سريري ومخبري شامل للأطفال العرضيين وغير العرضيين في حال ايجابية الاختبارات المصلية لديهم .

١-فحص فيزيائي مفصل يتضمن مناسب الطفل.

٢-تعداد كامل ، وظائف الكبد ، وظائف الكلية ، تخطيط سمع ، فحص عيني ، تقييم عصبي بإجراء ايكو دماغ أو طبقي محوري أو مرنان مغناطيسي.

الأعراض السريرية :

يعتبر الخمج الخلقي بفيروس CMV أحد أهم أسباب الأخماج الخلقية في الولايات المتحدة حيث يقدر وجود ٤٠الف حالة سنويا ٤٠٠ منها قاتلة . وتبقى العقابيل التي يسببها هي الأخطر والأهم كونها غير عكوسة غالبا حتى مع المعالجة المناسبة . كما ذكر سابقا فإنه المسبب الرئيسي لنقص السمع الخلقي ، وسبب هام للتخلف العقلي و الشلل الدماغي و العمى .

قد يكون الخمج بالفيروس لا عرضي أو عرضي . في حال كان عرضيا قد يكون خفيف أو متوسط أو شديد ، مع أو بدون توضع عصبي . وضعت بعض التعاريف التي تم الاتفاق عليها حتى الآن حول المصطلحات التالية : (٢٨)

خمج عصبي التوضع : يتظاهر بصغر محيط الرأس ، موجودات شعاعية ايجابية تتناسب مع الفيروس ، إيجابية PCR على عينة السائل الدماغي الشوكي ، التهاب شبكية و مشيمية ، أو نقص سمع حسي عصبي مكتشف أثناء تخطيط السمع .

خمج موضع شديد : التهاب كبد شديد ، تثبط نقوي شديد ، التهاب كولونات ، ذات رئة شديدة .

تحديد نوع الإصابة و شدتها بدقة تسهل عملية تطبيق المعالجة و المتابعة اللاحقة خاصة و أن العلاج منصوح بتطبيقه حاليا فقط للحالات العصبية أو التوضع الشديد بأحد الأعضاء .

توقيت الخمج :

تكون الأعراض أكثر شدة مع احتمالية أكبر للعقابيل عند حدوث الخمج في الثلث الأول من الحمل وتتظاهر أكثر بفشل نمو داخل الرحم ، صغر محيط الرأس ، و تكلسات داخل القحف

بينما تكون شدة الأعراض أخف خلال الثلث الاخير من الحمل و تأتي أكثر بصورة إصابة حادة حشوية مع التهاب كبد ، ذات رئة ، فرفريات ، نقص صفيحات .

ثلث الأطفال العرضيين لا يطورون أي عقابيل بالمقابل لا يكون التطور العصبي عند بقية الأطفال غير العرضيين طبيعيا بالضرورة.

١-التظاهرات الجنينية خلال الحمل:

-العصبية : تكلسات دماغية حول البطينات ، استسقاء دماغي ، صغر محيط الرأس ، نقص تصنع المخيخ، زيادة الصدوية حول البطينات .

-الهضمية : زيادة صدوية الامعاء ، ضخامة كبد و طحال ، حبن ، تكلسات كبدية .

-اضطراب السائل الامينوسي (شح او استسقاء) .

-خزب جنيني غير مناعي . non-immune fetal hydrops

-فشل النمو داخل الرحم .

و أحيانا على عينة من دم الجنين من الحبل السري نشاهد نقص الصفيحات ، فقر الدم الانحلالي ، ارتفاع خمائر الكبد .

٢-التظاهرات عند الوليد المصاب :

-غير عرضي عند الولادة (١٠%).

-نمشات معممة (٥٤ – ٧٦%).

-يرقان (٣٨ – ٧٦%).

-ضخامات حشوية (٣٩ -٦٠%).

-صغر الحجم بالنسبة للعمل الحملي (٣٩ – ٥٠%).

-الصمم الحسي العصبي (٣٤%) .

-خمول / رخاوة (٢٧%).

-ضعف منعكس المص (١٩%).

-التهاب شبكية ومشيمية (١١ -١٤%) .

-اختلاجات (٤ – ١١%) .

-فقر دم انحلالي (١١%) .

-ذات رئة (٨%) .

الأطفال المصابون بشدة تصل نسبة الوفاة لديهم حتى ٣٠% ، و غالبا ما يكون السبب قصور الخلية الكبدية ، و أو النزف داخل القحف ، أو التخثر المنتشر داخل الأوعية ، أو الانتان الجرثومي الثانوي.

عادة تكون الأذية في الجهاز الشبكي البطاني عكوسة مقارنة بالأذية العصبية التي تكون مستمرة و تتكامل مع مراحل الطفولة الباكرة أو المتأخرة . أهم العقابيل المشاهدة : الشلل الدماغي ، و/أو الاضطراب المعرفي (٥٠-٨٠%) ، صمم حسي عصبي (٣٠-٦٠%) ، اضطراب بصري (٢٠-٣٥%) .

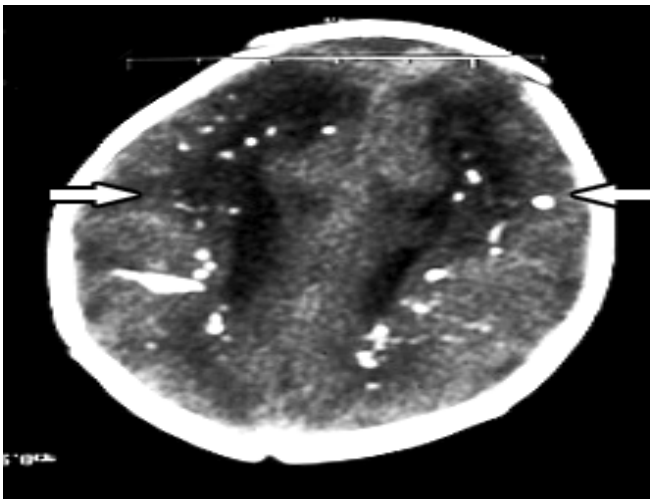
ترتفع نسبة التشوهات الولادية مثل الفتق الاربي عند الذكور ، سقف الحنك العالي ، القدم القفداء الروحاء ، الاستسقاء الدماغي ، اضطراب اصطفاف الأسنان في الحالات العرضية من الخمج الخلقي .

الأعراض العصبية :

تعد الأعراض العصبية الأكثر أهمية لكونها غير عكوسة ، عادة تصيب الحدثية الالتهابية كلا من المادة البيضاء ، الرمادية ، الضفائر المشيمية . وتكون الأذية الدماغية الحاصلة إما نتيجة الفيروس نفسه ، أو نتيجة الارتشاح الالتهابي ، أو تعقب نقص الأكسجة التالي لالتهاب المشيمة الشديد وهي عادة غير عكوسة . يظهر المرنان الاصابة في ٧٥-٨٩% من الحالات ، بينما في الطبقي ٧٠% حيث نشاهد التكلسات في ٦٠% من الأطفال المصابين الشكل (١١). خلال فترة الحمل الأولى تتجلى الاصابة بتشوهات على مستوى قشر الدماغ في حين في نهاية الحمل تشاهد اصابة المادة البيضاء أكثر .

بإجراء تخطيط دماغ كهربائي تبين وجود hypssarrhythmia في ٤٠-٦٠% من الحالات. إيكو الدماغ ايجابي في ٧٠% من الولدان العرضيين حيث يظهر تكلسات حول البطينات أو تتوزع ضمن البرانشيم ، زيادة حجم البطينات و قد لا تكون واضحة عند غير العرضيين .

عقابيل الاصابة العصبية متغايرة الشدة و قد تكون متعددة او مفردة : التخلف العقلي ، الشلل الدماغي ، صعوبات التعلم ، الصرع ، الصمم ، العمى .



الشكل (١١) : تكلسات دماغية حول البطينات

نقص السمع الحسي العصبي :

أهم سبب غير وراثي لنقص او فقد السمع الحسي العصبي ، يشاهد لدى ١٠-١٥% من المرضى غير العرضيين و يرتفع ل٣٠-٦٥% في حال كان الطفل عرضي بعد الولادة .

قد يكون أحادي او ثنائي الجانب (في ٧١% من الحالات العرضية)، ويتباين في شدته ، قد يتظاهر متأخرا خلال أول ٦ سنوات من عمر الطفل . تقريبا ٥٠% من جميع حالات الصمم يكون ظهورها متأخرا أو أنها مترقية و بالتالي يصعب كشفها عند الولادة بتقنيات فحص السمع المسحية .

صغر محيط الرأس :

وهو تعريفا كل قياس محيط رأس أقل من الخط المئوي الثالث ، عادة يأتي الطفل بمحيط رأس أصغر ب١-٢ سم من الطبيعي. يعد وجود صغر محيط الرأس ولادي من أكثر المشعرات نوعية لسوء الإنذار و خاصة إذا ترافق بإيجابية الموجودات الشعاعية بالتصوير الطبقي أو المرنان .

الاضطراب البصري:

أهم التظاهرات العينية : الحول ، العمى ، السبب الرئيسي لها التهاب الشبكية والمشيمية ، التهاب الشبكية الصباغي أو ضمور العصب البصري. وجودها يحمل انذار سيئ وعادة لا تتواجد عند الأطفال غير العرضيين . من الحالات الأقل شيوعا : صغر الفرجة الجفنية ، الساد ، تنخر الشبكية ، تشوهات القرص البصري ، و الغرفة الامامية .

التأخر الروحي الحركي :

يترافق بشكل واضح مع صغر محيط الرأس في ٧٠% من الحالات . ثلث الأطفال العرضيين قد يتطورون بشكل طبيعي .

الاختلاجات :

قد يصاب الأطفال بنوب شديدة و حتى معندة على المعالجة ، قد تكون العرض الوحيد أو الأول للاصابة . تتظاهر بمرحلة الوليد أو لاحقا خلال السنة الاولى . النوب الصرعية عادة تبدأ بين الشهر الثالث والسادس. والمشاركة الدوائية مستطبة عند تعنيد الاختلاجات .

الأعراض الهضمية :

الكبد :

الضخامة الكبدية من العلامات السريرية الهامة عند الوليد ، وقد يحدث التهاب كبد عابر مع ارتفاع طفيف بخمائر الكبد ، وقد نجد اضطراب وظائف الكبد الاخرى .

اليرقان :

يرتفع بشكليه المقترن وغير المقترن ، و كثيرا ما يتظاهر الطفل بيرقان مديد عادة على حساب المقترن .

الطحال :

تتواجد ضخامة الطحال في ٨٥% من الأطفال المصابين ، وقد تكون معزولة .

نقص الصفيحات وفقر الدم :

الفيروس يصيب megakaryocyte الخلية السليفة في نقي العظم و عادة ما يكون نقص الصفيحات <٥٠ ألف عابرا، و يتراجع خلال أسبوعين دون الحاجة لنقل صفيحات . كذلك قد نجد فقر الدم تاليا لانحلال دم مزمن ويتراجع عادة خلال ١٢-١٨أشهر .

الخمج المهدد للحياة :

٨ – ١٠% من الأطفال العرضيين يتطور لديهم انتان صاعق مهدد للحياة خاصة الخدج و المضطربين مناعيا . تحدث الوفاة عادة خلال أيام او أسابيع رغم العلاج الدوائي بمضادات الفيروسات . تصل نسبة الوفاة ٣٠% .

الخدج :

٢٥-٣٠% من الأطفال المصابين يولدون قبل إتمام ٣٧ أسبوعا حمليا . و إن الخدج أقل من ٣٢ اسبوع حملي أكثر عرضة للإصابة بذات الرئة ، الفيريميا ، نقص الصفيحات و أقل عرضة لصغر محيط الرأس و التكلسات داخل القحف .

الخمج غير العرضي :

عادة الخمج غير العرضي هو النمط المسيطر للإصابة الخلقية بفيروس CMV ، أهم عقابيل الحالات غير العرضية هو نقص السمع الحسي العصبي و الذي تصل نسبته ١٠ -١٥% . في ٩% يتأخر كشف الحالة ، و في ٢٠% تكون الاصابة مترقية. وفي ٥% من الأطفال المصابين سيتطور لديهم نقص سمع ثنائي الجانب بعمر ٦سنوات . لذلك تعد متابعة الطفل المصاب غير العرضي أو العرضي حتى عمر ٦سنوات أمرا هاما للغاية بما يسمح بالتدخل المبكر و التدبير الأفضل لخفض العقابيل . الاصابة العينية بسيطة على مستوى الشبكية و لا تتجاوز ١ – ٢ % . بعض الموجودات العصبية قد تلاحظ مثل تكلسات حول البطينات نقطية او تلين مادة بيضاء ٥-٢٠% .

الشكل (١٢) : تظاهرات سريرية للخمج بالCMV

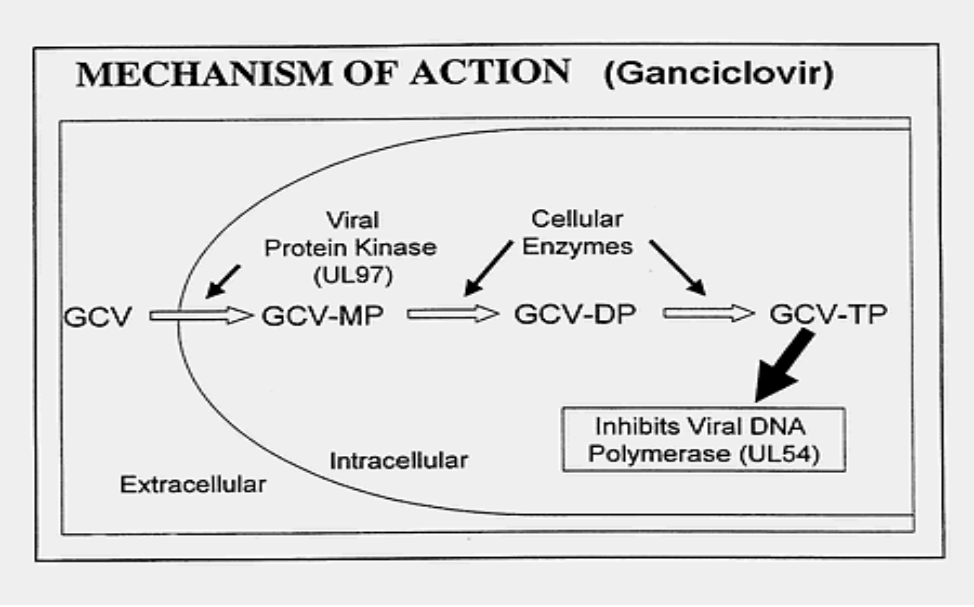
الوقاية والعلاج : (٢٩)

كما ذكر سابقا فإن الخمج الخلقي بالفيروس المضخم للخلايا أهم سبب غير وراثي لنقص السمع الحسي العصبي اضافة لكل ما يسببه من عقابيل عصبية تطورية على المدى البعيد مثل الشلل الدماغي ، اضطرابات الرؤيا ، اختلاجات ..و يمكن لهؤلاء الأطفال الاستفادة من المعالجة بالمضادات الفيروسية اذا ادخلت مبكرا خاصة خلال الشهر الأول من حياة الوليد .

مضادات الفيروسات :

الخط العلاجي الأول المستخدم حاليا هو الغانسيكلوفير Ganciclovir وريديا و الشكل الفموي منه الفالغانسيكلوفير Valganciclovir ، بعد سلسلة من التجارب و الدراسات تبين وجود فائدة عظمى من استخدام هذه الأدوية على الولدان المصابين خاصة خلال الشهر الأول من حياتهم . الفوسكارنت Foscarnet و السيدوفوفيرCidofovir يبقى استخدامهما خاص ببعض الحالات ستذكر لاحقا .

الغانسيكلوفير هو 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl-guanine عبارة عن مثبط لفيروسات الحلأ بشكل عام و فيروس CMV من ضمنها .تبدأ عملية فسفرته عبر جين من الفيروس UL97 و تحويله للشكل أحادي الفوسفور ثم الشكل الفعال منه ganciclovir-5- triphosphate بمساعدة ثلاث انزيمات : deoxyguanosine kinaseمفرز من الخلايا المصابة ، غوانيلات كيناز ، و الفوسفوغليسيرات كيناز ، و الذي بدوره يعمل على تثبيط تضاعف DNA الفيروس.الشكل (١٣)



الشكل (١٣) : آلية عمل الغانسيكلوفير

من هم الولدان الواجب علاجهم ؟؟

قرار علاج الطفل المشخص بمضادات الفيروسات يعتمد على أمرين: وجود أو غياب الأعراض ، و الحالة المناعية للطفل .

١-الخمج العرضي :

يجب علاج جميع الأطفال العرضيين مع تأكيد مصلي واصابة عضو نهائي وحيد على الأقل . تبين أن العلاج بالغانسيكلوفير أو الفالغانسيكلوفير ساهم بتحسين العقابيل العصبية و على وجه الخصوص السمعية على المدى الطويل .في مقارنة لمجموعة طبق لهم الغانسيكلوفير(إيجابيون CMV مع أذية عصبية و نقص سمع) لمدة ستة أسابيع مع مجموعة لم تعالج ، تبين أن الرضع الذين عولجو كان لديهم معدل أقل من تأخر التطور و تحسن محيط الرأس بالقياس بين ٦-١٢شهر و أيضا عدم ترقي الاصابة السمعية لديهم بالمقارنة مع المجموعة الاخرى . (٣٠)

٢-الخمج غير العرضي مع فشل تجاوز تخطيط السمع الاول :

لا يوجد حتى الآن قرار واضح يخص الولدان اللذين لديهم اصابة سمعية معزولة حيث تباينت الآراء حول علاجهم بسبب غياب الدراسات التجريبية الكافية للمقارنة بين فوائد العلاج و أضراره ، ولكن البعض يرى استخدام الفالغانسيكلوفير بناء على الفائدة المحققة من منع ترقي الاصابة لدى الولدان العرضيين .

٣-العوز المناعي البدئي:

وجود عوز مناعي بدئي يستدعي العلاج بغض النظر عن وجود الأعراض أو غيابها في حال وضع تشخيص الانتان الخلقي.

فيما عدا الحالات الثلاث المذكورة سابقا لا يطبق العلاج الدوائي روتينيا لعدم كفاية الدراسات و الأدلة على الفائدة العائدة من العلاج أمام المخاطر التي تحملها هذه الادوية:

١-خلال الحياة الرحمية:

حتى الآن لا يوجد ما يدل على أن استخدام الغانسيكلوفير و الفالغانسيكلوفير خلال الحياة الرحمية ينقص من شدة الاصابة لدى الجنين أو ينقص الانتقال ما حول الولادة .

٢-الطفل غير العرضي مع تجاوز تخطيط السمع الاول:

لا يوجد إجماع على ضرورة علاج هذه الفئة على الرغم من إصابتهم بعقابيل متأخرة أهمها نقص السمع ولكن الدراسات مازالت تجرى للمقارنة بين الفوائد و الأضرار التالية لتطبيق العلاج . في دراسة عشوائية تمت للمقارنة بين مجموعة من الولدان غير العرضيين عولجو لمدة ثلاثة أسابيع بالغانسيكلوفير مع مجموعة دون علاج ..من التسعة المعالجين لا يوجد أي

إصابة سمعية مقابل اصابتان في المجموعة غير المعالجة و مازالت هذه المجموعة قيد المراقبة رغم وجود خلل في المتابعة لانسحاب بعض الأطفال منها مما يجعل النتائج قيد الانتظار .(٣١)

التقييم ماقبل تطبيق الدواء:

١-فحص فيزيائي شامل .

٢-تعداد كريات بيض مع الصيغة ، تعداد صفيحات .

٣-خمائر الكبد ، بيلليروبين كلي و مباشر .

٤-تقييم كلوي : بولة و كرياتينين .

٥-تقييم شعاعي عصبي : ايكو دماغ ، أو طبقي محوري ، أو مرنان مغناطيسي لتقييم شدة الاصابة العصبية .

٦-إجراء pcr-cmv الدم في حال وجود فيريميا أو في البول.

اختيار الدواء المناسب:

الاختيار ما بين استخدام الغانسيكلوفير الوريدي أو الفالغانسكلوفير الفموي تعتمد بشكل أساسي على شدة المرض .

١-خمج مهدد للحياة :

عادة نختار هنا الغانسيكلوفير الوريدي لعلاج الحالات التالية:

١-انتان دم فيروسي المنشأ.

٢-ذات رئة .

٣-التهاب عضلة قلبية .

٤-التهاب كبد شديد .

٥-التهاب أمعاء .

٦-نقص صفيحات شديد و ناكس .

٧-التهاب شبكية شديد .

٨-اصابة عصبية شديدة .

٩-الشك بوجود اضطراب مناعي بدئي بغض النظر عن شدة الأعراض.

الجرعة العلاجية عادة ٦مغ/كغ وريديا كل ١٢ ساعة ، تعدل الجرعة في حال وجود قصور كلوي مرافق .وتعدل الجرعة مع كل زيادة في الوزن للإبقاء على الجرعة محافظ عليها منعا لتطوير مقاومة تجاه الدواء في حال نقص الجرعة . عند الاستقرار السريري عادة خلال أسبوعين الى ستة أسابيع يمكن المتابعة بالفالغانسيكلوفير الفموي لمدة تقدر بستة أشهر في أغلب الحالات. لا ينصح باستخدام الغانسيكلوفير لمدة تتجاوز الستة أسابيع لما له من سمية دوائية .

بعض الحالات قد تتطلب استخدام العلاج الفموي لمدة تتجاوز ٦ أشهر بسبب : الفيريميا المستمرة، التهاب الشبكية مستمر، أو أذية كبدية فعالة ، أو الأطفال مع اضطراب مناعي .

٢-الخمج غير المهدد للحياة :

عادة الحالة العامة للطفل تحكم وضع الطفل أكثر من عرضية الخمج بالفيروس المضخم للخلايا ..هذه الحالات تتضمن :

١-أعراض خفيفة الشدة مع حالة عامة جيدة.

٢-تغذية فموية جيدة .

٣-كسب وزن .

هذه الحالات تتضمن : صغر محيط الرأس ، تكلسات دماغية ، اختلاجات ، يرقان ، ضخامات حشوية دون إصابة كبدية فعالة أو نقص صفيحات ناكس ، نقص سمع معزول.

العلاج بالغانسيكلوفير الفموي (جدول ١- مخطط ٣) بجرعة ١٦مغ/كغ كل ١٢ ساعة ، تعدل الجرعة في حال وجود قصور كلوي و أيضا تعدل في حال كسب وزن .المدة المقترحة ستة أشهر في معظم الحالات .

يحمل العلاج الفموي تأثير مشابه و فعالية متقاربة مع العلاج الوريدي في عدة دراسات مجراة للمقارنة فيما بينهما .

التأثيرات الجانبية :

يجب المتابعة أسبوعيا بالتحاليل التالية في حال العلاج الفموي أو الوريدي :

١-تعداد كريات بيض مع صيغة ، تعداد الصفيحات .

٢-وظائف الكبد

٣-وظائف الكلية

في حال استقرار هذه النتائج يمكن المتابعة كل ٢-٤ أسابيع خلال الفترة العلاجية .

أهم الآثار الجانبية المشاهدة :

١-نقص العدلات :

تحدث عادة بين ٢٥-٦٠% من الولدان المعالجين وريديا بالغانسيكلوفير مقابل ٢٠% من المعالجين فمويا بالفالغانسيكلوفير. عادة عكوسة بمجرد إيقاف الدواء لمدة أسبوع . ويمكن معاودة العلاج فور تحسن التعداد الكلي للعدلات . في حال تكرر نقص العدلات يمكن التفكير بإيقاف الدواء .

-في حال تعداد العدلات المطلق أقل من ٥٠٠/ميكروليتر:

عند إثبات هذا النقص في تعدادين متتاليين يوقف الدواء و يبحث عن أسباب أخرى مشاركة لإحداث هذا النقص الشديد للعدلات .

-بعد ايقاف العلاج الدوائي : يعاد التعداد خلال أسبوع في حال ارتفاعه فوق ١٠٠٠ يتابع العلاج بنفس الجرعة .

-في حال عدم تحسن التعداد بعد ايقاف العلاج : يفضل استخدام خيار دوائي آخر مثل الفوسكارنت أو السيدوفوفير خاصة في وجود خمج مهدد للحياة لدى الوليد.

- في مقاربة أخرى لنقص العدلات المحدث بالغانسيكلوفير : يقترح البعض تعديل الجرعة الدوائية و تطبيق النيبوجين أو العامل المحرض لمستعمرة العدلات .

٢- نقص الصفيحات :

في ٦% من الحالات المعالجة بالغانسيكلوفير يحدث نقص صفيحات لأقل من ٥٠ الف خلية/ميكروليتر. في حال وجود تناقص مستمر بالصفيحات رغم تحسن المشعرات المخبرية للخمج فنحن أمام تأثير جانبي للدواء و ليس جزء من حدثية المرض.

٣- السمية الكبدية :

شوهدت السمية الكبدية لدى الولدان المعالجون بالغانسيكلوفير خاصة بجرعات أعلى من ٦مغ /كغ . وجود ارتفاع طفيف بالخمائر (أقل من ١٠٠وحدة دولية /ل) شائع جدا خاصة عند استخدام الفالغانسيكلوفير الفموي بسب استقلابه الكبدي و لكنه لا يحمل خطورة . في حال ارتفاع الخمائر أعلى من ٢٥٠ يجدر ايقاف العلاج الدوائي الفموي أو الوريدي خاصة بغياب مسبب اخر لارتفاعها . تراقب التحاليل أسبوعيا لحين انخفاضها ثم يعاود العلاج . اذا عاودت الخمائر الارتفاع يوقف العلاج بالغانسيكلوفير و يراقب الأطفال مع أعراض خفيفة بشكل مكثف أما المصابون بخمج مهدد للحياة فيفضل البدء بعلاج بديل .

٤-السمية الكلوية :

نادرة و تشاهد في أقل من ١% من الولدان المعالجين فمويا أو وريديا .

٥-التأثيرات الموضعية للدواء الوريدي:

يمكن أن يسبب التسريب تحت الجلد للدواء ندب ، قرحات أو حتى الالتهاب الموضعي مكان الخط الوريدي ، و لهذا يفضل تسريبه بوريد مركزي عند الامكانية خاصة عند استخدامه لفترة تتجاوز الأسبوعين . تكثر مشاهدة حالات التهاب مكان الوريد بشكل خاص عند المضطربين مناعيا او في حالة نقص العدلات المحدث دوائيا .

٦- تأثيرات طويلة المدى:

حتى الآن لا يوجد ما يؤكد أن هذه الأدوية تحمل تأثيرات بعيدة المدى رغم أن بعض الدراسات المجراه على الحيوانات أظهرت آثار مثل العقم .

الاستجابة العلاجية:

يتم رصد الاستجابة العلاجية عند المريض عبر متابعة الناحية السريرية و مستوى فيريميا الدم المتبقي .

من الناحية السريرية :

١- فحص فيزيائي متكرر

٢-فحص عصبي متكرر.

٣-تقييم سمعي كل ثلاث - سته أشهر .

٤-تقييم بصري كل ثلاث – سته أشهر

٥-معايرة pcr cmv سواء في الدم أو البول و التي عادة تبدأ بالانخفاض بعد بدء العلاج بأسبوعين الى أربعة أسابيع . يعتمد البعض مبدأ المتابعة اعتمادا على وجود خمج مهدد للحياة ، ففي حال وجوده يعاير pcr الدم أسبوعيا لحين استقرار الوضع السريري ليصبح بعدها كل أسبوعين الى أربعة . في حال غياب الخمج المهدد للحياة يكتفى عادة عند بدء التشخيص ثم ثلاث أشهر من العمر ثم سته أشهر عند المتلقين للفالغانسيكلوفير الفموي.

فشل العلاج :

يعتمد بشكل أساسي على مناعة المضيف ، بالمشاركة مع أو بدون وجود مقاومة تشكلت ضد الغانسيكلوفير . مما يدل على فشل العلاج :

١-ترقي اصابة العضو المصاب رغم المعالجة .

٢-ارتفاع عيار pcr cmv بعد أسبوعين من المعالجة .

٣-ارتفاع ناكس لعيار pcr cmv بعد انخفاضه.

المقاومة ضد الغانسيكلوفير:

ليس من الشائع وجود مقاومة تجاه الغانسيكلوفير لكن تطور علامات تشير لفشل العلاج تجعل احتمال تشكل ذراري مقاومة للغانسيكلوفير أو الفالغانسيكلوفير وارد . عادة تسبب هذه الحالة ترقي اصابة عضو وحيد مثل الدماغ أو الرئة و يساعد معايرة الحمل الفيروسي في سوائل العضو المصاب عادة بتشخيص مثل هذه الحالات . أغلب الذراري المقاومة للغانسيكلوفير تكون حساسة للفوسكارنت و لكن قد تشكل مقاومة تجاه السيدوفوفير اعطاء الجرعة المناسبة من الدواء اهم أساليب الحماية تجاه تشكل هذه الذراري . يتطلب التدبير في هذه الحالة تغيير الدواء المعالج بعد اجراء التحري الجيني الذي يحدد السلالة المتشكلة الجديدة لدى الفيروس.

البدائل العلاجية :

الفوسكارنت و السيدوفوفير هما البديلان الموجودان أو المطروحان للاستخدام دون تجريبهما فعليا كعلاج خط اول . تأتي أهميتهما في تغطية حالات وجود سمية على الغانسيكلوفير او تشكل مقاومة عليه .

الفوسكارنت Foscarnet :

الجرعة المعتمدة هي ٦٠ مغ/كغ وريديا كل ٨ ساعات لمدة ٢-٣ أسابيع ، يتبع بجرعة صيانة ٩٠مغ/كغ مرة يوميا لنفس المدة . أهم التأثيرات السمية تكون على الوظيفة الكلوية ، اضطراب الشوارد (نقص الكلس ، نقص او ارتفاع الفوسفور، نقص البوتاسيوم ، نقص المغنيزيوم ، نقص الصوديوم) . يجب مراقبة الولدان من الناحية الكلوية مرتان أسبوعيا خلال العلاج مع متابعة الشوارد . الإماهة الجيدة قبل البدء العلاجي تحمي الكلية بشكل جيد من سمية الدواء .

السيدوفوفيرCidofovir :

الجرعة المعتمدة ٥مغ /كغ وريديا أسبوعيا لمدة أسبوعين ثم كل ثاني أسبوع لمدة أربع أسابيع . وهناك بروتوكول آخر يعتمد جرعة ١مغ/كغ بالجرعة ثلاث مرات أسبوعيا . يحمل هذا العقار سمية كلوية ، كبدية ، دموية (نقص عدلات). عادة يعطى معه البروبنسيد probenecid لتخفيف التأثير الكلوي و الاستقلابي في الجسم إضافة إلى الإماهة الوريدية التي تسبق الدواء بساعة و تتلوه بساعة . يتم مراقبة وظائف الكلية ، الكلس ، المغنيزيوم ، الفوسفور، حمض البول، احين البول ، وظائف الكبد و تعداد كامل للكريات البيض . و يجب على المرضى إجراء فحص عيني كل أسبوع أو أسبوعين خلال المعالجة .

حالات خاصة :

١-التهاب الشبكية و المشيمية :

يعالج عادة بالغانسيكلوفير الوريدي مع ضرورة إعادة تقييم الشبكية كل ٧-١٠أيام ، و في حال ملاحظة تطور الاصابة يفضل المشاركة الدوائية مع الفوسكارنت في بعض الحالات .

٢-انتان مشارك مع فيروسات أخرى:

في حالات نادرة يحصل مشاركة انتانية بفيروسات أخرى مثل الحلأ البسيط ، أو الأدينوفيروس مما يتطلب تغيير الخطة العلاجية ، ففي حال وجود ذراري من الحلأ مقاومة للاسيكلوفير يمكن المعالجة بالفوسكارنت ، أما الادينوفيروس فعتبر السيدوفوفير مفضل على الغانسيكلوفير كونه فعالا في حد التكاثر الفيروسي لكلا الفيروسين .

العقابيل :

تعتمد شدة العقابيل المديدة التي سيواجهها الطفل المصاب بالخمج الخلقي على شدة الأعراض عند الولادة إضافة إلى معالجته بمضادات الفيروسات خلال فترة الوليد و التي قد يكون لها الدور الأهم في تخفيف وطـأة بعض هذه العقابيل .

أهم العقابيل المزمنة التي رصدت من خلال متابعات طويلة المدى (٣٢) :

١-فقد السمع ٥٠-٥٨ % .

٢-انخفاض معدل الذكاء (IQ>70) ٤٧ – ٥٥% .

٣-صغر محيط الرأس ٣٧% .

٤-حول ٢٩% .

٥-أمراض سنية ٢٧% .

٦-اختلاجات ٢٣% .

٧-اضطرابات بصرية ٢٢% ، التهاب شبكية و مشيمية ٢٠% .

٨-شلل دماغي ١٣ – ٢٧% .

٩-الموت بعد فترة الوليد ١.٧ – ٥.٨% .

تكون شدة العقابيل العصبية أهم عند الأطفال العرضيين منذ الولادة . في دراسة قامت على متابعة ١٧٨ طفلا عرضيا للخمج الخلقي على مدى أربع سنوات ونصف وجد أن ٧٢% منهم عانى على الأقل واحد من العقابيل في حين أن ٤٢% لديه أكثر من واحد (٣٢) . الدراسات الحديثة تحمل الأمل بأن استخدام مضادات الفيروسات خاصة خلال فترة الوليد لها دور كبير في خفض شدة العقابيل العصبية و نقص السمع . الأطفال غير العرضيين عند الولادة تكون العقابيل لديهم أخف ففي دراسة متابعة ١٣٥ طفل مصاب غير عرضي على مدى ٥-١٠ سنوات وجد أن ١٤% منهم تطور لديهم عقابيل متغايرة الشدة. (٣٣)

وجود صغر محيط رأس ، التهاب شبكية ومشيمية ، موجودات عصبية شعاعية خاصة التكلسات الدماغية في مرحلة الوليد، كلها تحمل الانذار العصبي الأسوأ ، و غيابها انذاره جيد للطفل من ناحية التطور المعرفي . في حين أن وجود نمشات أو فشل نمو داخل الرحم ارتبط بفقد السمع أكثر. الشكل (١٤)

Transient Outcomes	Permanent Outcomes
• Hepatomegaly	• Microcephaly
• Splenomegaly	• Vision loss
• Jaundice	• Hearing loss
• Petechia and purpura	• Mental retardation
• Pneumonitis	• Motor disabilities
• Fetal growth retardation	• Seizures
• Seizures	• Death

الشكل (١٤): العقابيل المزمنة العابرة و المؤقتة للخمج الخلقي CMV

المتابعة على المدى الطويل :

فعليا ينبغي أن تتم متابعة هؤلاء الاطفال بصورة مستمرة خلال فترة الطفولة وصولا للمراهقة لكشف أي نوع من العقابيل المتأخرة خاصة القدرة السمعية و التطور المعرفي للطفل و نموه .

١-فقد السمع :

التوصيات بالمتابعة كل ثلاث الى سته أشهر خلال أول ثلاث سنوات و من ثم سنويا حتى عمر ١٨ سنه . عند كشف وجود نقص سمع تستمر المراقبة خوفا من ترقي الاصابة حتى عمر البالغ . التدخل يكون بتدريبات السمع و النطق خلال مراحل مبكرة اضافة للبرامج التعليمية الخاصة والمهمة لتطور الطفل و قد يحتاج حتى لزرع قوقعة .

٢-التظاهرات العصبية :

تضم مختلف التظاهرات العصبية مثل الشلل الدماغي ، الاختلاجات ، انخفاض معدل الذكاء تتطلب الكثير من الجهد والعناية خاصة من الناحية اللغوية ، الفيزيائية ، المعرفية . الاختلاجات بوجود تشوهات جملة عصبية قد تتطلب ضبطا دوائيا بمساعدة الطبيب الأخصائي بالأمراض العصبية .

٣-أمراض العين :

يتابع الطفل العرضي منذ الولادة كل ثلاث الى سته أشهر خلال السنة الأولى و من ثم سنويا لمتابعة تطور الأعراض العينية . أحيانا يتطور التهاب شبكية متأخرو يكون شديدا و خطره كبير على القدرة البصرية .

٤-أمراض الأسنان:

الخمج الخلقي بالcmv يسبب نقص تكلس و نقص تصنع في مينا الأسنان البدئية و هذا ما يجعلها عرضة للكسور و التأذي حتى من الرضوض البسيطة . المتابعة السنية المتكررة خلال نمو الطفل جزء هام من المتابعة . (٣٤)

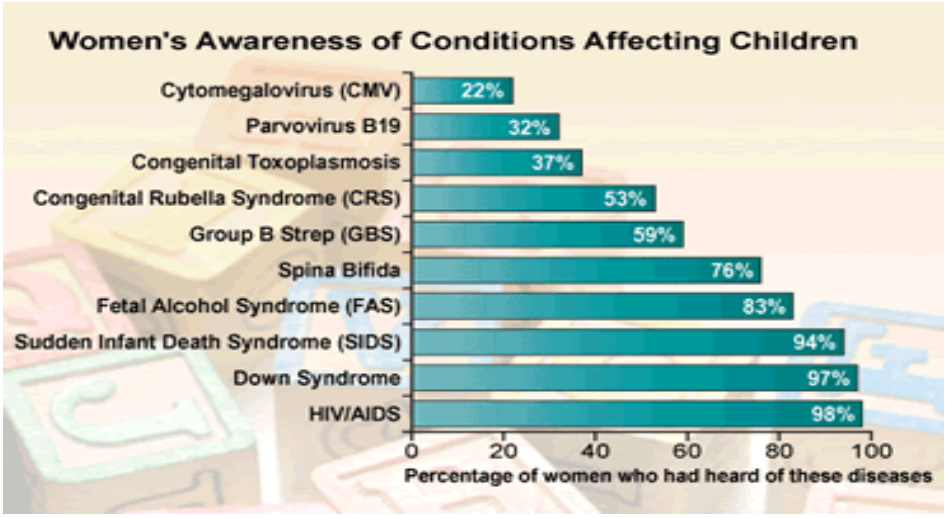
٥-أمراض الكبد :

من النادر وجود ازمان في الاصابة الكبدية ، عادة تتراجع خمائر الكبد خلال عدة أسابيع ، و تتراجع الضخامة الكبدية خلال ثلاث أشهر . عند وجود استمرار لارتفاع خمائر الكبد أو فرط بيلليروبين يجدر تقييم الطفل لنفي رتق طرق صفراوية أو عوز ألفا ١ انتي تربسين خاصة بوجود المشاركة بين الخمج بالCMV و هذه الأمراض .

الوقاية :

١-النظافة الشخصية :

تكمن أهمية هذا البند في أن فيروس CMV من الأسباب الهامة للإعاقة عند الطفل القابلة للوقاية .أسهل الطرق للوقاية هي رفع الوعي الصحي بالنظافة الشخصية خاصة مع معرفة عوامل الخطورة . المشكلة الحقيقية هي مدى الجهل الاجتماعي بهذا المرض حيث وجدت إحدى الدراسات أن ٢٢% فقط من النساء قد سمعن بهذا المرض مقابل ٩٨% منهن يعرفن الإيدز(٣٥) و بالتالي يعتبر نشر الوعي الصحي لدى السيدات خاصة من هن في عمر الانجاب أو الحوامل حجر الزاوية في الوقاية .الشكل (١٥)



الشكل (١٥) : معدلات معرفة السيدات ببعض الأمراض

أهم الملاحظات البسيطة حول النظافة الشخصية لدى الحوامل أو من هن في مرحلة التخطيط للحمل :

١-غسيل الأيدي بالماء والصابون بعد : تغيير الحفاض ، إطعام أو استحمام الطفل ، مسح اللعاب أو الأنف ، امساك ألعاب الأطفال .

٢-عدم مشاركة الكأس و الصحون وفرشاة الأسنان و الطعام .

٣-عدم مشاركة المناشف أو ثياب الاستحمام .

٤-تنظيف الألعاب و أي أوعية على تلامس مع بول أو لعاب الطفل .

٢-الوقاية المنفعلة :

يعد استعمال الغلوبولينات المناعية الوريدية أحد السبل العلاجية والوقائية في الانتانات الجرثومية والفيروسية . في الحالات الفيروسية تعمل الأضداد على حصر أماكن ارتباط الفيروس بالخلية غير المصابة (البطانية او الظهارية) و تحرض على عملية إزالة سموم الخلية المصابة عبر الخلايا التائية القاتلة لوحدها او بمساعدة المتممة .

مازالت الدراسات التجريبية قائمة حتى يومنا هذا حول دور الغلوبولينا ت المناعية الوقائي و العلاجي لدى الأم الحامل بدئية الاصابة ،و هل هي آمنة للاستخدام خلال الحمل ،و الوقت و الجرعة اللازمة كدور وقائي أو علاجي ، حيث أن النتائج الأولية ايجابية و توحي باحتمالية قدرتها على نقص الانتقال العمودي للفيروس من الأم للجنين اضافة لدورها في خفض شدة الاصابة لدى الجنين و امكانية نقص معدل العقابيل المزمنة لديه . طريقة عملها غير مفهوم تماما و لكن يعتقد أنها تساهم بتعديل الفيروس و خفض معدل الحمل الفيروسي و الفيريميا لدى الأم ، و خفض التهاب المشيمة مما يحسن جريان الدم عبرها و بالتالي تغذية الجنين و الأكسجة و معدل البقيا . لوحظ أن مشيمة الأم الحامل المصابة و لديها جنين مصاب أسمك بكثير بالمقارنة مع الأم المصابة دون جنينها حيث يعتقد أن جزء كبير من الأذية التي يتعرض لها الجنين المصاب قد يكون سببها القصور و الأذية المشيمية و ليس فقط أثر الفيروس بشكل مباشر.

٣-المناعة الفاعلة :

التوجه الأكبر حاليا نحو انتاج لقاح فعال يقي الأجنة من الخمج ضمن الرحم حيث لا يوجد لقاح فعال حتى الآن تجاه فيروس CMV و السبب هو تنوع سلالاته التي تصيب الإنسان والتي تجعل من الصعوبة ايجاد لقاح يحمي بشكل كامل من الاصابة .

الـدراســـة الـــعـــمـــلـــيـــة

أهداف البحث:

١- دراسة لتوزع الإصابة بين المرضى حسب الجنس، الفئة العمرية، الأعراض السريرية والتبدلات المخبرية والشعاعية للأطفال المصابين بفيروس CMV.
٢- دراسة مدى الاستجابة المخبرية بعد المعالجة الوريدية بالغانسيكلوفير باعتماد معيار عودة CMV PCR البول سلبي بعد اتمام المدة العلاجية المقترحة.
٣- مقارنة المجموعات المعالجة وغير المعالجة ضمن عينة الدراسة.
٤- محاولة وضع خطة للعلاج والمتابعة لاحقا للأطفال المصابين بفيروس CMV.

تصميم الدراسة:

دراسة وصفية راجعة للأطفال الذين تم قبولهم في مستشفى الأطفال خلال فترة زمنية محددة وتم تشخيصهم انتان بفيروس CMV.

مكان وزمان الدراسة:

مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق – الشعبة العامة وشعبة الأمراض الخمجية - الفترة الزمنية بين ١-١ -٢٠١٠ – ١-١-٢٠١٤.

معايير مجموعة الدراسة:

تشمل:

١- جميع الأطفال الذين أعمارهم أكبر من ٢٨ يوما مع:
٢- اثبات تشخيص الانتان CMV بإيجابية Pcr CMV في عينة البول مع:
١ تلقي العلاج الدوائي Ganciclovir بجرعة تتراوح بين ١٠ – ١٥ مغ/كغ ولفترة زمنية بشكل أساسي بين أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع مع بعض الاستثناءات أو
٢ تشخيص مثبت للمرض لكن دون تلقي العلاج.

وتم استبعاد كل من لم يحقق المعايير السابقة من الدراسة (سواء من لم يستكمل المدة العلاجية أو حالات التخريج على مسؤولية الأهل أو عدم اجراء تحليل PCR رغم إيجابية CMV IgM).

طريقة و أسلوب البحث :

تم استخراج ملفات الأطفال المشخصين خلال الفترة المذكورة و ملء استبيانات تتضمن :

١- الجنس و العمر .
٢- الشكوى الأساسية للقبول و التي تمثل واحدا أو أكثر من التظاهرات السريرية المعروفة للاصابة بفيروس CMV : كاليرقان ، الضخامات الحشوية ، صغر محيط الرأس ، اختلاجات ، تأخر تطور روحي حركي ، صمم ، فشل النمو ، وذمات .
٣- رصد لأهم التبدلات المخبرية المرافقة للأعراض : خمائر الكبد ، تعداد الكريات البيض و الصفيحات ، وظائف الكبد ، الوظيفة الكلوية .
٤- المخبريات الخاصة بالفيروس مثل أضداد CMV IgM ، PCR CMV في عينة بول قبل العلاج و بعده .
٥- الاستقصاءات الشعاعية متمثلة بشكل أساسي بالطبقي المحوري .
٦- المدة العلاجية بالغانسيكلوفير.

بعد جمع البيانات اللازمة سيتم مقاربة عدة نقاط :

١- توزع الاصابة المرضية بين الذكور و الاناث و محاولة ايجاد علاقة بين نوع التظاهرة المرضية و جنس الطفل .
٢- أهم العقابيل الموجودة عند المصابين بالفيروس المضخم للخلايا.
٣- ايضاح الخطة العلاجية الموضوعة للمعالجين بناء على الجرعة العلاجية و المدة العلاجية و الشكل الدوائي المقترح .
٤- رصد الاستجابة العلاجية للغانسيكلوفير باتخاذ معيار عودة PCR CMV سلبي بعد استكمال المدة العلاجية المقترحة .

خصائص العينة :

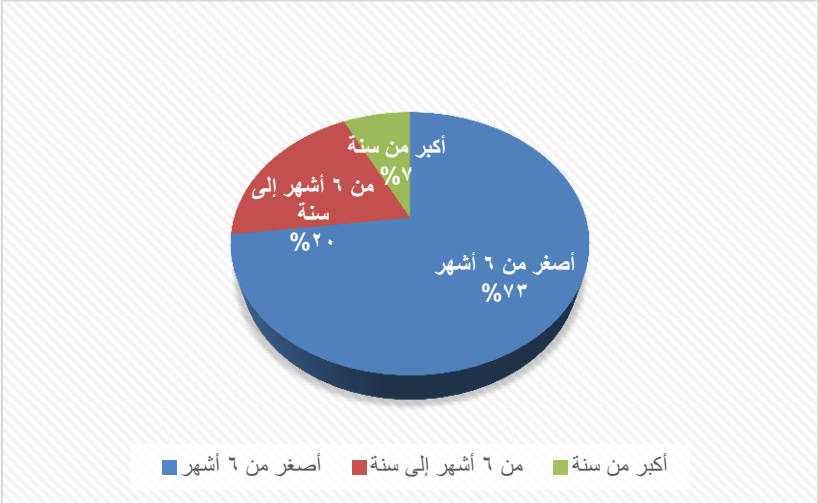
شملت عينة الدراسة ١٢٥ طفلا ، تم استبعاد ٢٩ طفلا منهم لعدم تحقيق معايير الدراسة ، وتم دراسة ٩٦ حالة تحققت لديهم المعايير .

١- توزع العينة حسب الفئات العمرية :

تم تقسيم المجموع العام للعينة لثلاث فئات عمرية ، ما يقارب ٧٥% من المرضى أعمارهم أقل من ٦ أشهر في حين ما يقارب ٢٠% تتراوح أعمارهم بين ٦أشهر و سنة ، و النسبة الأقل كانت للأطفال أكبر من سنة حيث بلغ أكبر عمر للتظاهرات السريرية ٩سنوات . الجدول (١) و الشكل (١٦)

جدول (١) : توزع الفئات العمرية

العمر	العدد	النسبة المئويّة
أصغر من ٦ أشهر	٧٠	%٧٢.٩
من ٦ أشهر إلى سنة	١٩	%١٩.٧
أكبر من سنة	٧	%٧.٣



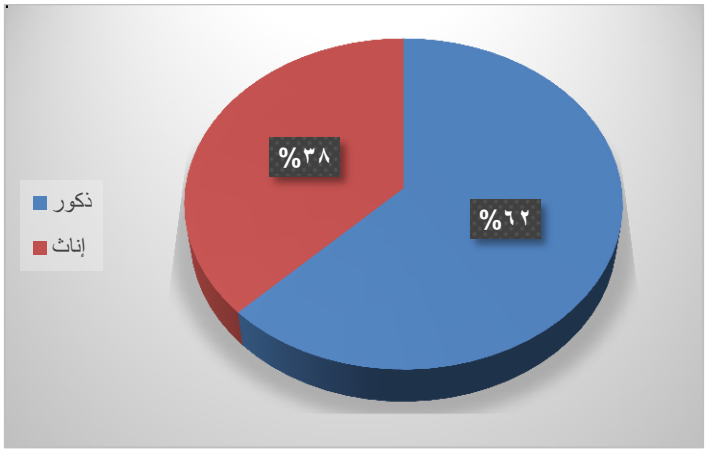
الشكل (١٦): توزع الفئات العمرية

٢-١التوزع حسب الجنس :

شملت الدراسة بالمجموع العام ٩٦ حالة منها ٦٠ ذكرا (٦٢.٥%) و ٣٦ أنثى (٣٧.٥%) . التناسب بين الجنسين يعادل ١.٦٦ (تقريبا النسبة ذكور: إناث تعادل ٣.٢ : ٢). الجدول (٢) و الشكل (١٧)

الجدول (٢) : توزع الاصابة حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئويّة
ذكور	٦٠	%٦٢.٥
إناث	٣٦	%٣٧.٥
المجموع	٩٦	%١٠٠



الشكل (١٧) : توزع الاصابة حسب الجنس

٢-٢ توزع التظاهرات السريرية نسبة للجنس :

يلاحظ وجود سيطرة بالأعراض الهضمية سواء لدى الذكور أو الإناث ، بالدرجة الثانية نجد الأعراض العصبية لدى الذكور ، مع تساوي فشل النمو بين كلا الجنسين . الجدول (٣، ٤) و الشكل (١٨)

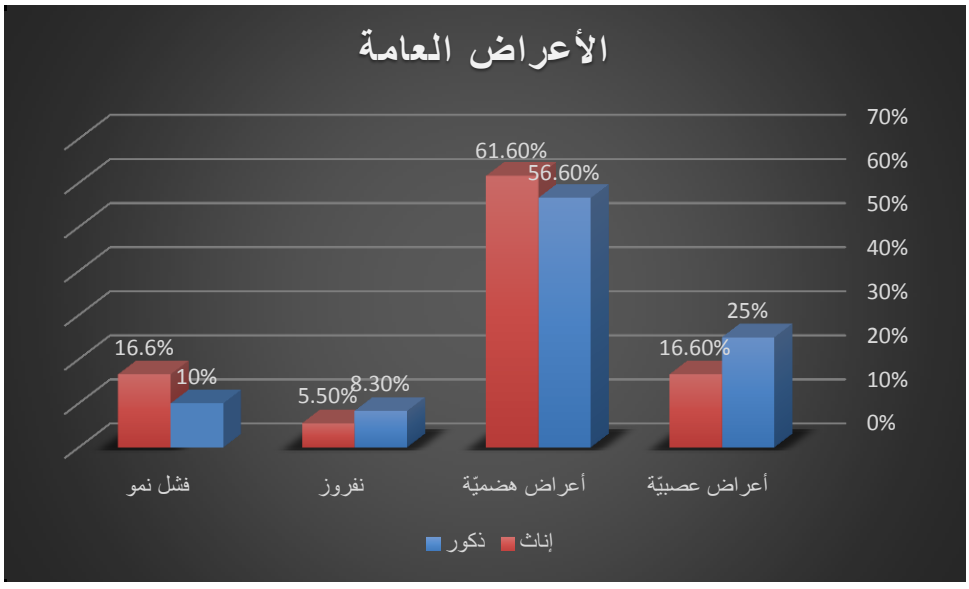
الجدول (٣) : توزع التظاهرات السريرية نسبة للجنس

	ذكور		إناث	
أعراض عصبيّة	١٥	% ٢٥	٦	%١٦.٦
أعراض هضميّة	٣٤	% ٥٦.٦	٢٢	%٦١.٦
نفروز	٥	%٨.٣	٢	% ٥.٥
فشل نمو	٦	% ١٠	٦	%١٦.٦

و التقييم الاحصائي للعلاقة بين الجنس و التظاهرات السريرية :

الأعراض العصبية	The Z-Score is 0.9562. The p-value is 0.33
الأعراض الهضمية	The Z-Score is 0.2683. The p-value is 0.78
النفروز	The Z-Score is 0.5068. The p-value is 0.61
فشل النمو	The Z-Score is 0.9562. The p-value is 0.33

الجدول (٤) : العلاقة الاحصائية بين التظاهرات السريرية و الجنس



الشكل (١٨): توزع التظاهرات السريرية نسبة للجنس

٣-١ توزع التظاهرات السريرية عند المرضى :

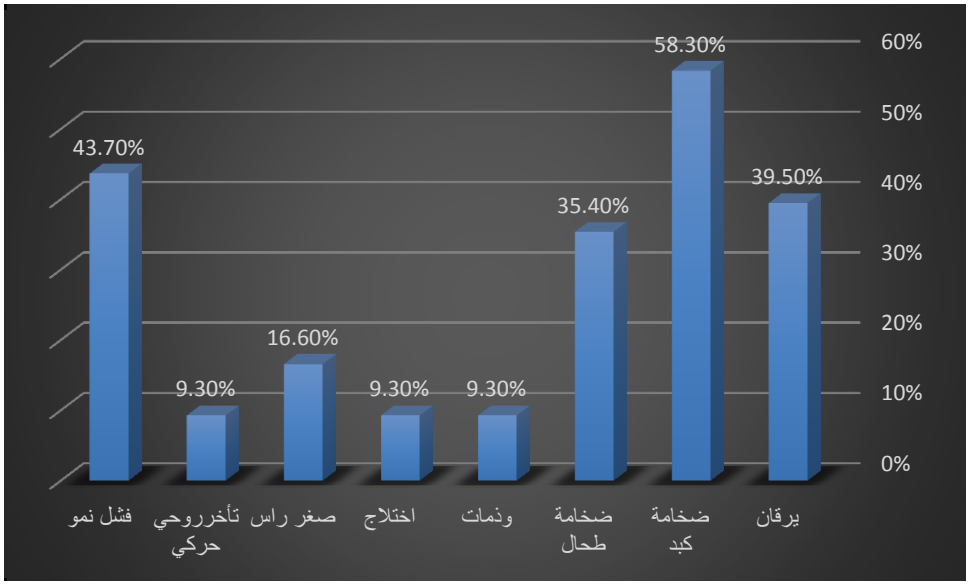
توزعت التظاهرات بين الهضمية (يرقان ، ضخامة كبدية ، ضخامة طحالية) و العصبية (اختلاج ، صغر محيط الرأس ، تأخر روحي حركي) . نجد بتوزع التظاهرات ما يلي :

- تساوي توزع الأعراض من وذمات و اختلاج و تأخر تطور روحي حركي بنسبة (٩.٣%) يليها بعدد أكبر قليلا صغر محيط الرأس (١٦%)
- ويتقارب كل من اليرقان (٣٩.٥) و فشل النمو (٤٤%) بعدد الحالات الموجودة في الدراسة و تبقى النسبة الأعلى للضخامة الكبدية .
- يتضح وجود سيطرة واضحة للأعراض الهضمية من يرقان و ضخامة كبدية يليها فشل النمو بشكل معزول أو بالمشاركة مع أعراض أخرى .

جدول (٥) و الشكل (١٩)

جدول (٥) : توزع التظاهرات السريرية بين المرضى

الأعراض	**العدد**	**النسبة**
يرقان	٣٨	%٣٩.٥
ضخامة كبد	٥٦	%٥٨.٣
ضخامة طحال	٣٤	%٣٥.٤
وذمات	٩	%٩.٣
اختلاج	٩	%٩.٣
صغر راس	١٦	%١٦.٦
تأخرروحي حركي	٩	%٩.٣
فشل نمو	٤٢	% ٤٣.٧



الشكل (١٩) : توزع التظاهرات السريرية بين المرضى

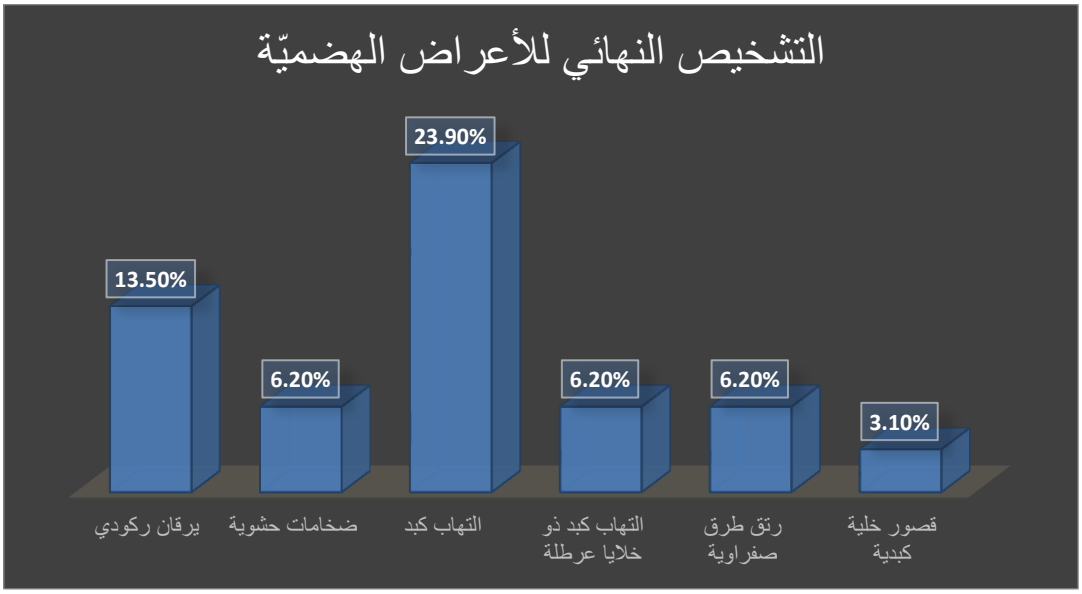
٣-٢- توزع العينة من حيث التشخيص النهائي :

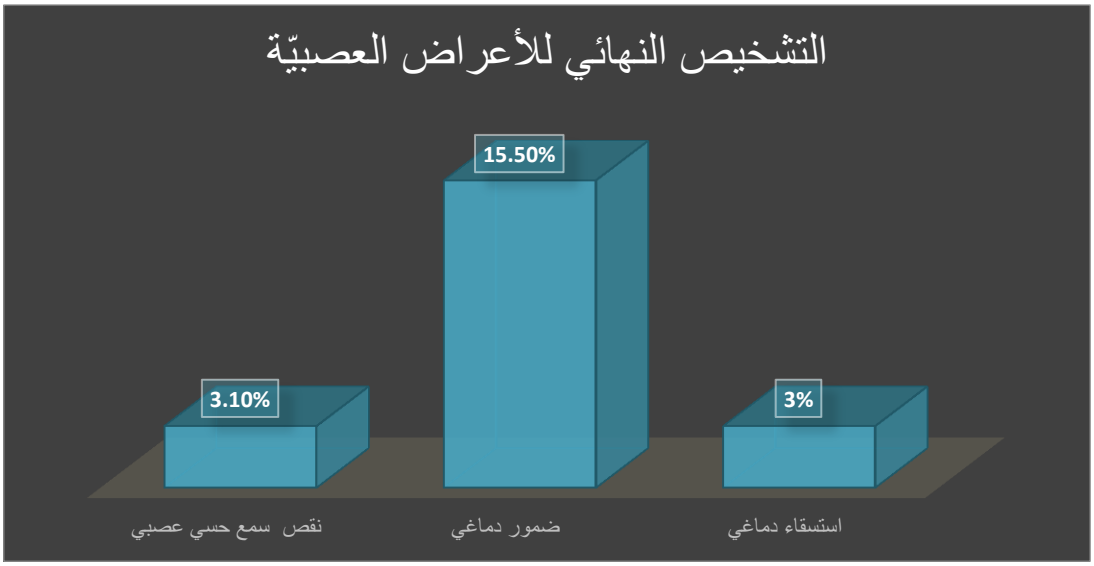
تعددت التشاخيص النهائية للتظاهرات السريرية ، حيث من الناحية العصبية تنوعت بين استسقاء دماغي ، ضمور دماغي ، نقص سمع حسي عصبي . في حين من الناحية الهضمية تراوحت بين يرقان ركودي ، التهاب كبد ، رتق طرق صفراوية ، التهاب كبد ذو خلايا عرطلة . و هناك عدة حالات من النفروز و أخرى كان فشل النمو تشخيصها النهائي . جدول (٦) والشكل (٢٠)

جدول (٦): التشخيص النهائي للحالات المدروسة

العرض العام	التشخيص النهائي	العدد	النسبة المئوية
الهضمية	قصور خلية كبدية	٣	%٣.١
	رتق طرق صفراوية	٦	%٦.٢
	التهاب كبد ذو خلايا عرطلة	٦	%٦.٢
	التهاب كبد	٢٣	%٢٣.٩
	ضخامات حشوية	٦	%٦.٢
	يرقان ركودي	١٣	%١٣.٥

العصبية	استسقاء دماغي	٣	%٣.١
	ضمور دماغي	١٥	%١٥.٥
	نقص سمع حسي عصبي	٣	%٣.١
نفروز		٧	%٧.٣
فشل نمو		١٢	%١٢.٥





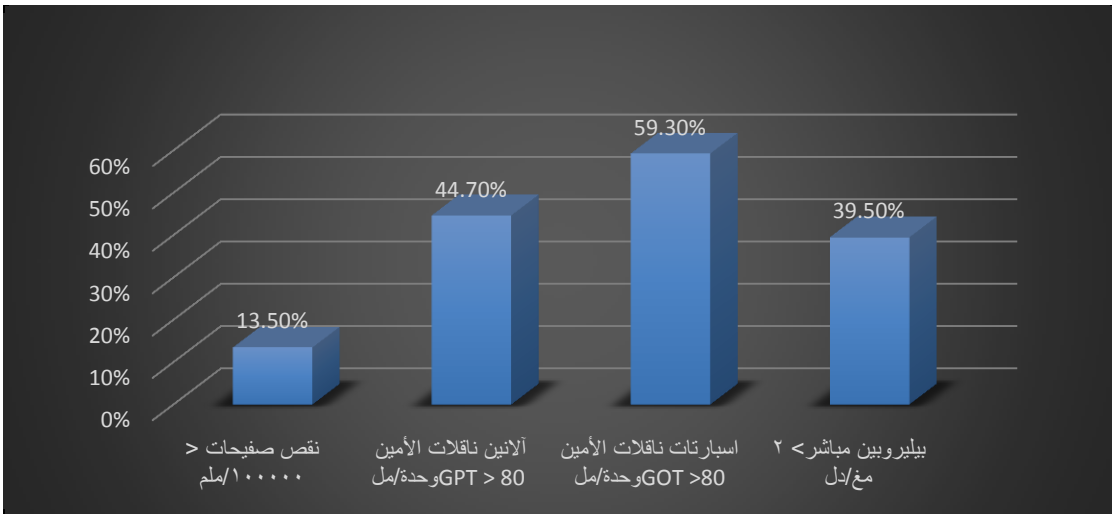
الشكل (٢٠): التشخيص النهائي للحالات المدروسة

٤-التبدلات المخبرية المرافقة للإنتان بالفيروس :

نحاول في هذا الجدول رصد بعض التغيرات المخبرية الطارئة على المرضى قبل بدء العلاج لديهم سواء من ناحية : نقص الصفيحات ، ارتفاع GPT و GOT ، ارتفاع البيليروبين المباشر .جدول (٧) والشكل (٢١)

جدول (٧)): أهم التبدلات المخبرية للأطفال المصابين

المخبريات	العدد	النسبة المئوية
نقص صفيحات < ١٠٠٠٠٠/ملم	١٣	%١٣.٥
آلانين ناقلات الأمين GPT > ٨٠ وحدة/مل	٤٣	%٤٤.٧
اسبارتات ناقلات الأمين GOT >٨٠وحدة/مل	٥٧	%٥٩.٣
بيليروبين مباشر> ٢ مغ/دل	٣٨	%٣٩.٥



الشكل (٢١): أهم التبدلات المخبرية للأطفال المصابين

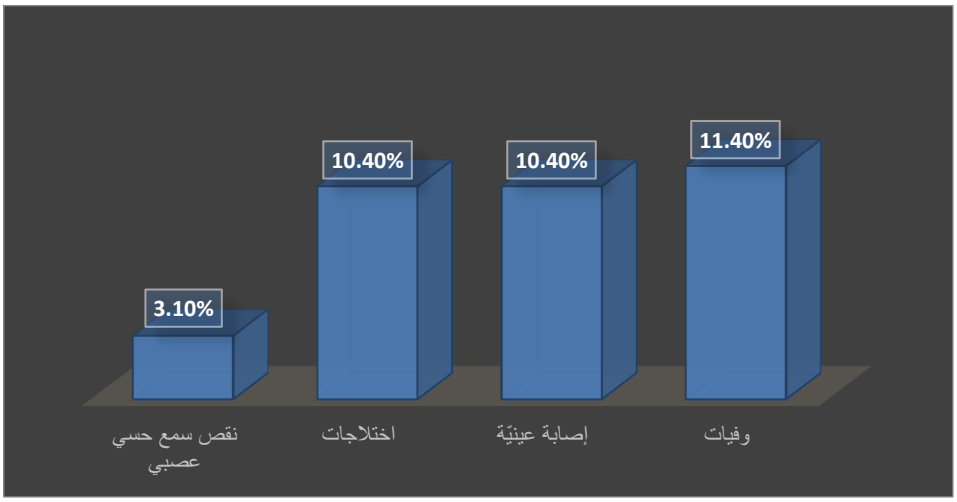
٥- توزع العينة من حيث عقابيل الخمج بـCMV :

أهم العقابيل المرصودة هنا كانت الوفاة حيث حصلت نتاج اجتماع عدة تطورات مرضية مشاركة للخمج بالفيروس ، و غيرها كانت الاختلاجات ،

الاصابة العينية و السمعية و التي يوجد نقص شديد في تحريها و متابعتها .جدول (٨) و الشكل (٢٢)

جدول (٨) : النسب المئوية لأهم العقابيل المشاهدة في عينة الدراسة

العقابيل	العدد	النسبة المئويّة
وفيات	١١	%١١.٤
إصابة عينيّة	١٠	%١٠.٤
اختلاجات	١٠	%١٠.٤
نقص سمع حسي عصبي	٣	%٣.١



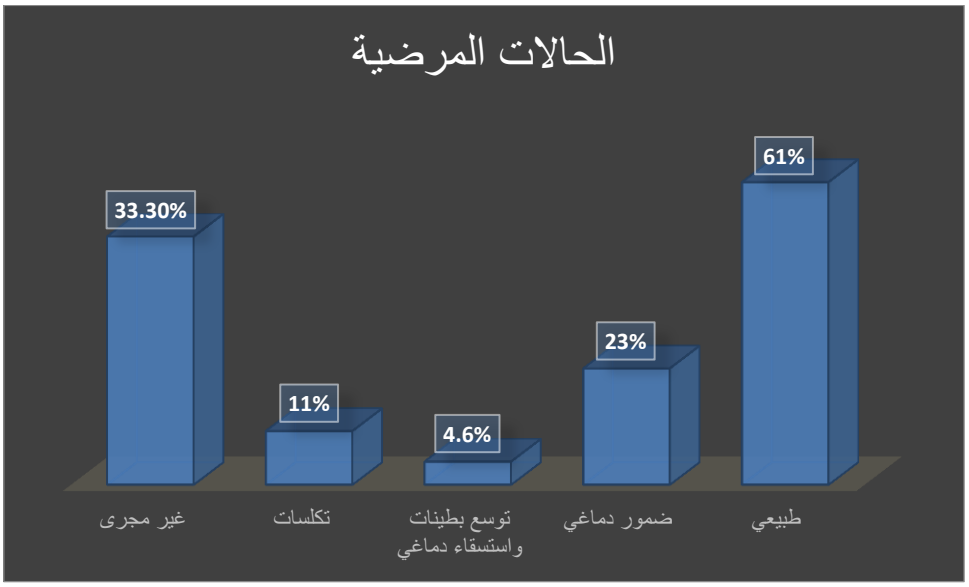
الشكل (٢٢): النسب المئوية لأهم العقابيل المشاهدة في عينة الدراسة

٦- نتائج الطبقي المحوري للحالات المدروسة :

قسمت نتائج الطبقي بين الطبيعي و المرضي (تكلسات دماغية ، ضمور دماغي ، استسقاء دماغي – توسع بطينات) و هناك جزء لا بأس به من المصابين لم يجر لهم مسح شعاعي . و عند ما يقرب من ٦١% من الحالات كانت النتائج طبيعية في حين نجد من الحالات المرضية النسبة الأعلى تقريبا ٢٣% للضمور الدماغي و النسبة الأقل للتوسع البطينات حوالي ٤% . جدول (٩) والشكل (٢٣)

جدول (٩)): نتائج قراءة الطبقي المحوري عند المرضى

قراءة الطبقي المحوري	العدد	النسبة المئويّة
طبيعي	٣٩	%٦٠.٩
ضمور دماغي	١٥	%٢٣.٤
توسع بطينات واستسقاء دماغي	٣	%٤.٦
تكلسات	٧	%١٠.٩
غير مجرى	٣٢	%٣٣.٣



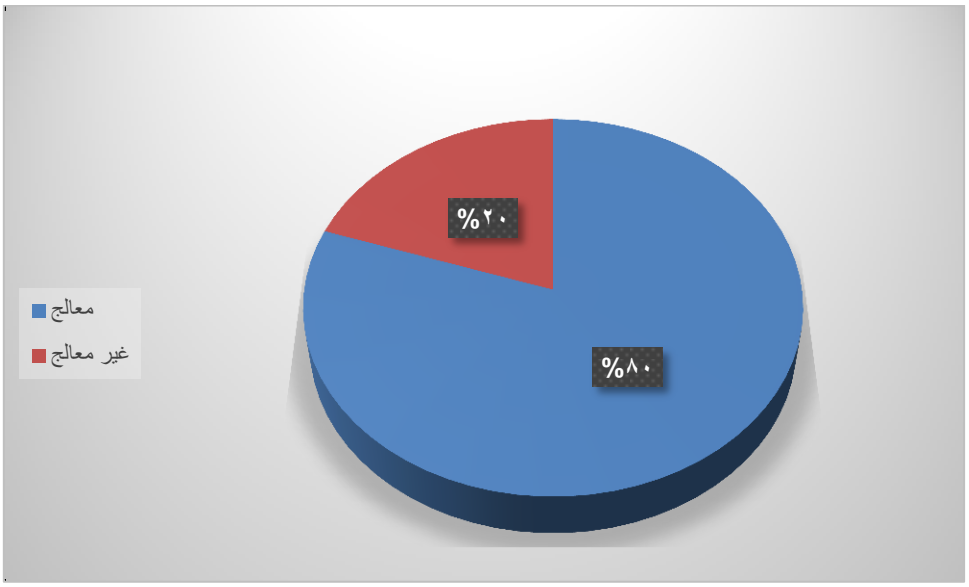
الشكل (٢٣): نتائج قراءة الطبقي المحوري عند المرضى

٧- ١- توزع العينة حسب المعالجة :

في هذا الجدول نسلّط الضوء على عدد الحالات التي استطبت العلاج شاملة للأطفال المتوفين رغم المعالجة و عددهم ٧٧ ، و عدد الحالات التي لم يستطب علاجها أو توفت قبل استكمال المعالجة ١٩ ، وجدت مجموعة من الأطفال الذين كانو إيجابيي CMV IgM مع سلبية PCR. جدول (١٠) و الشكل (٢٤) .

جدول (١٠) : توزع العينة حسب المعالجة

	العدد	النسبة المئويّة
معالج	٧٧	%٨٠.٢
غير معالج	١٩	%١٩.٧
PCR- و IGM+	٦	%٥.٩



الشكل (٢٤) : توزع العينة حسب المعالجة

٧-٢-توزع العينة حسب المدة و الجرعة العلاجية و الشكل الدوائي من الغانسيكلوفير :

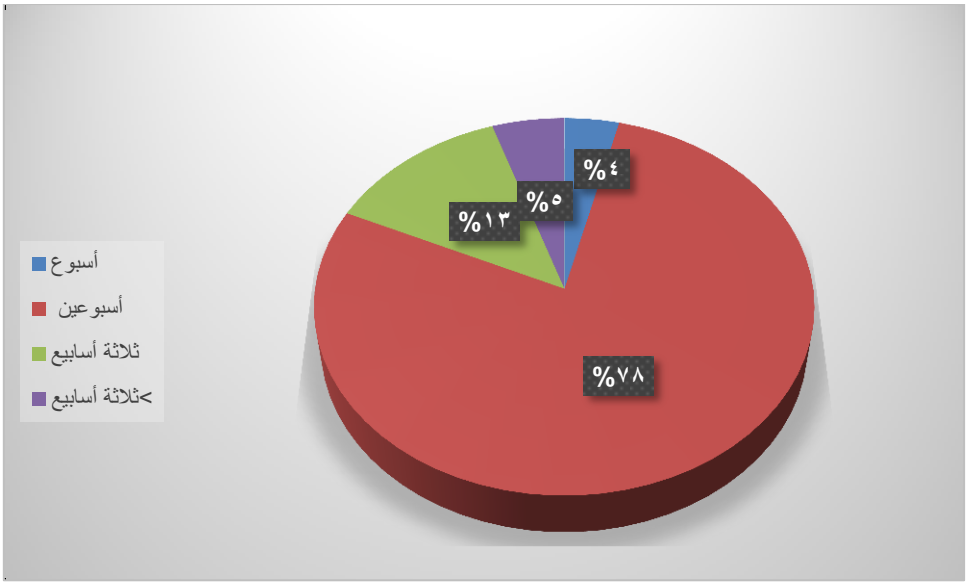
من الجدول السابق تبين وجود ٧٧ طفلا تم علاجهم بالغانسيكلوفير ، تباينت الفترات العلاجية بين أسبوع إلى ١٠ أسابيع كحد أقصى :

- المجموعة الأكبر من العينة تقريبا ٧٨% تم علاجها لمدة أسبوعين بجرعة ١٥ مغ /كغ باليوم وريديا .
- و تليها المجموعة المعالجة لثلاثة أسابيع بنسبة ١٣% و التي نلاحظ ادخال العلاج الفموي في استكمال المعالجة بعد البدء بالوريدي ، في الأقل كان المدة العلاجية أسبوع بثلاث حالات فقط .
- أما الحالات المعندة و التي احتاجت أكثر من ثلاثة أسابيع فكانت ٤ حالات .

الجدول (١١) و الشكل (٢٥)

جدول (١١) : توزع العينة حسب المدة العلاجية

الجرعة ١٠-١٥مغ/كغ	العدد	النسبة المئويّة	ملاحظات
أسبوع	٣	% ٣.٨	علاج وريدي بالغانسيكلوفير
أسبوعين	٦٠	%٧٧.٩	علاج وريدي بالغانسيكلوفير
ثلاثة أسابيع	١٠	%١٢.٩	حالتان عولجت لمدة أسبوعين وريدي ثم أسبوع فموي
>ثلاثة أسابيع	٤	%٥.١	حالة معندة عالغانسيكلوفير عولجت بالفوسكارنت حالتان عولجت لمدة أسبوعين وريدي بالغانسيكلوفير و المتابعة بجرعة أسبوعية لمدة بين ٦-١٠ أسابيع



الشكل (٢٥) : توزع العينة حسب المدة العلاجية

٧-٣- توزع العينة حسب الاستجابة المخبرية للعلاج بالغانسيكلوفير اعتمادا على المدة العلاجية :

اعتمدنا معيار الاستجابة المخبرية عودة CMV PCR البول سلبي بعد تطبيق المعالجة الدوائية بالغانسيكلوفير و نلاحظ من الجدول أن :

- الاستجابة ١٠٠% عند الأطفال الثلاث المعالجين لمدة أسبوع و كان ذلك سببا لإيقاف العلاج .
- في حين أن الاستجابة عند المعالجين لمدة أسبوعين بلغت ٥٤% مع استمرار ايجابية الفيروس في البول لدى تقريبا ٣٠% من الأطفال .
- عدد الأطفال الذين استمر لديهم تضاعف الفيروس ايجابي رغم المعالجة ٢١ حالة ، ٧ منهم لم يستكمل علاجهم بعد الأسبوعين ، في حين أن ١٤ حالة عولجت لمدة ثلاثة أسابيع و نجد أن ١٠ منهم استجاب بشكل تام للمعالجة في حين استمرت الايجابية لدى ٤ اعتبرت حالات معندة و عولجت لفترات متفاوتة بين ٤أسابيع إلى ١٠ أسابيع .جدول (١٢)

جدول (١٢) : توزع العينة حسب الاستجابة العلاجية للغانسيكلوفير

مدة المعالجة	العدد		PCR بعد العلاج				ملاحظات
			سلبي		إيجابي		
خلال أسبوعين	٧٧	٣	٣	%١٠٠	-	-	تم العلاج لمدة أسبوع فقط وايقافه بعد سلبية التحليل
		٧٤	٤٠	%٥٤	٢١	%٢٨.٣	١٣ لم يعاد لهم PCR منهم /٥ وفيّات
الاستمرار لـ ٣ أسابيع	٢١		١٠	%٤٧.٦	٤	% ١٩	٧ تم إيقاف العلاج بعد أسبوعين
الاستمرار لأكثر من ٣ أسابيع	٤		١	%٢٥	١	%٢٥	٢ لم يعاد لهم PCR

٨- مقارنة المجموعة المعالجة وغير المعالجة :

في هذا الجدول نقارن بين المجموعة المعالجة وغير المعالجة ، غير المعالجين ١٩ طفل ٥ منهم وفيات -، نلاحظ اختلاف الفئة العمرية بينهما حيث حيث المجموعة المعالجة أقل من ٦ أشهر في حين غير المعالجة أكبر من ٦ أشهر ، متوسط المخبريات لخمائر الكبد أكثر ارتفاعا في الحالات المعالجة العرضية ، و التشخيص النهائي متشابه بالتهاب الكبد مع وجود الضمور الدماغي أيضا لدى غير المعالجين . جدول (١٣)

جدول (١٣) : مقارنة المجموعة المعالجة وغير المعالجة

	معالج	غير معالج
العدد	٧٧	١٩
الوفيات	٦	٥
العمر	<٦أشهر	>٦أشهر
المخبريات	٢٠٢.٥ GPT ٢٦٨.٩ GOT ١٨٩.٥ GGt %٧٥.٧ PT	٥٤.٧ GPT ١٥٧.٢ GOT ٤١ GGt %٧٠ PT
التشخيص الأشيع	التهاب الكبد	التهاب كبد / ضمور دماغي

المناقشة:

في هذه الدراسة لدينا ٩٦ طفلا مثبت لديهم تشخيص الخمج بالفيروس المضخم للخلايا بإيجابية PCR CMV في عينة البول .

لا يذكر في الأدب الطبي وجود انحياز للفيروس نحو جنس المولود ، فإصابته للذكور و الإناث لا تحمل خصوصية . في دراستنا توزعت العينة ٦٢.٥% ذكور في حين ٣٨% إناث بنسبة ذكور : إناث (١.٦ : ١) وعند دراسة توزع التظاهرات السريرية على الجنسين لاحظنا وجود سيطرة للتظاهرات الهضمية عند كليهما (٥٦.٦% لدى الذكور و ٦١.١% للإناث) يتلوها العصبية لدى الذكور٢٥% ، و نجد كل من التظاهرات العصبية و فشل النمو متساويين النسب عند الإناث بنسة ١٦.٦% . و في محاولة لإيجاد علاقة احصائية تربط ما بين جنس المولود و التظاهرات التالية :(فشل النمو ، صغر محيط الرأس ، يرقان ، نقص الصفيحات ، ضخامة كبد و طحال) وجدنا (0.05 < p value) و بالتالي لا علاقة تربط في دراستنا ما بين التظاهرات السريرية و جنس المولود . ولكن في دراسة حديثة أجريت في شمال ايرلندا تم نشرها في شهر ٢ من سنة ٢٠١٦ (٣٦) ، تمت ما بين ٢٠٠١ ــ ٢٠١٥ شملت ١٤٧٣ مولودا تم تحري CMV لديهم خلال أول ثلاثة أسابيع وجدت نسبة الذكور: الاناث (١.١٧ : ١) ، و تبين أن نقص الصفيحات ، اليرقان ، فشل النمو داخل الرحم شائع بشكل متعادل لدى الجنسين ، في حين صغر محيط الرأس ، توسع البطينات ، ضخامة الكبد والطحال أشيع لدى الإناث . تقترح بعض الدراسات القديمة ان الذكر يعتبر عامل خطورة مستقل للعديد من نتائج الحمل و تم الحديث عن الكثير من الفروق بين الجنسين أهمها رد الفعل المناعي حيث يلاحظ وجود رد فعل مناعي أقوى لدى الإناث (خلطي و خلوي) منه لدى الذكور مما يفسر شدة الإصابة العصبية لديهن ، و يرجح وجود الاملاص أو الإجهاض بنسبة أكبر لدى الأجنة الذكور . في دراسة أخرى في استراليا لـ Smithers-sheedy نشرت نتائجها في سنة ٢٠١٤ أظهرت إصابة الإناث أكثر بالشلل الدماغي من الذكور (٣٧) . و أخيرا دراسة Dreher (٣٢) أجريت على ١٧٨ طفلا، الذكور : الإناث (١.٢ : ١) ، نسبة العرضيون ذكور : إناث (١ : ٣.٥٢) منذ الولادة و هذا يقترح أن الجنس الأنثوي يمكن اعتباره عامل خطورة مستقل، ويفسره موت محصول الحمل من الذكور في حالات الاصابة الشديدة ما يعطي سيطرة بالأعراض للإناث ، و يرجح إمكانية الاصابة اللاعرضية لدى الذكور عند الولادة أكثر من الإناث .

قسمنا التظاهرات السريرية بشكل عام ضمن أربع مجموعات الهضمية والعصبية و فشل النمو و النفروز الخلقي . النسب الأعلى كانت من نصيب المجموعة الهضمية خاصة الضخامة الكبدية بنسبة ٦١.٤% ثم اليرقان بنسبة ٣٩.٥% ، يتلوها بعد ذلك فشل النمو و الذي كان مشاركا للعديد من التظاهرات الأخرى بنسبة ٤٣.٧% ، و من المجموعة العصبية سيطر صغر الرأس بنسبة ١٦.٦% ، و تساوت الاختلاجات و التأخر الروحي الحركي بنسبة ٩.٣% . أما كتشخيص نهائي لهذه التظاهرات السريرية فكان التهاب الكبد الأعلى نسبة حوالي ٢٤% و هو مشابه لدراسة سابقة مجراة لدينا في مشفى الأطفال سنة ٢٠٠٨ – ٢٠٠٩ بعنوان (انتشار الفيروس المضخم للخلايا لدى الأطفال المقبولين ودور PCR في التشخيص) للدكتور رياض إبراهيم بإشراف الأستاذ عصام أنجق (٣٩). يجدر التنويه إلى ان مصطلح ضخامات حشوية تم ذكره دون تحديد التشخيص النهائي هنا لأن الأطفال الستة تداخلت عدة أسباب للضخامات الحشوية إضافة للإصابة الفعالة للفيروس و التي تم علاجها بالغانسيكلوفير و هذه الحالات كانت كالتالي : AML، متلازمة تفعيل بالعات ، داء نسيج ضام مختلط ، فقر دم مناعي ذاتي ، لشمانيا ، تمرمر عظام .

أما من الناحية العصبية فكان الضمور الدماغي التشخيص الأشيع بنسبة ١٢.٥%.

فيما يخص عقابيل الخمج بالفيروس المضخم للخلايا النتيجة الأهم هنا الوفاة ، و التي تنوعت أسبابها بين قصور خلية كبدية ، قصور أعضاء متعدد ، ذات رئة شديدة و صدمة إنتانية ، بلغ عدد المتوفين ١١ طفلا جميعهم ذكور ، ٦ منهم تم علاجه (٨ %) و ٥ غير معالجين (٢٦%) ، وبالمقارنة بين النسبتين نجد أهمية المعالجة الدوائية الكبيرة في التقليل من الوفيات (P value = 0.003) .

باقي العقابيل المشاهدة تساوت نسبة الإصابة العينية والاختلاجات ١٠.٧% و الأقل نسبة بين العقابيل هو نقص السمع الحسي العصبي و ذلك بسبب النقص الشديد في تحريه و استقصاء القدرة السمعية عند الأطفال المثبت إصابتهم بهذا الفيروس فلدينا فقط ٣ حالات تم تحريها و كانت إيجابية و هذه نقطة جوهرية نلقي من خلالها الضوء على هذا الخطأ الكبير و الذي يمكن تداركه من خلال إدراج تخطيط السمع ضمن البروتوكول الماسح لكل طفل مشخص لديه خمج خلقي بالCMV . فكما نوهنا سابقا نقص السمع الحسي العصبي يكاد يكون أهم اختلاط للفيروس و خاصة في حال كان الطفل عرضي منذ الولادة .

بالنسبة للتبدلات الشعاعية الموجودة من خلال حالاتنا : لدينا ٤٠% من الحالات طبقي محوري الدماغ طبيعي ، و يلاحظ ٣٠% لم يجر لهم مسح شعاعي رغم إيجابية PCR لديهم ، أهم تبدل مرضي كان الضمور الدماغي بنسبة ١٥.٦% يليها

التكلسات الدماغية بنسبة ٧.٢% و هو مشابه للنتيجة المستخلصة من دراسة الزميل الدكتور رياض ابراهيم المجراة في مشفانا و المنوه لها سابقا . في دراسة نشرت عام ٢٠١١ لل Mahesh Kamate et all اقترح أن وجود تبدلات على مستوى الجزء الأمامي من الفص الصدغي في صورة المرنان المغناطيسي (تبدلات مادة بيضاء ، كيسات ، ضخامة موضعة للجزء الأمامي من القرن الخلفي) تقترح بشدة الاصابة الخلقية للCMV خاصة في فترة الوليد المرجع(٣٨) . لابد من اجراء المسح الشعاعي سواء (إيكو الدماغ ، الطبقي المحوري ، الرنين المغناطيسي) لدى جميع الأطفال المشخص لديهم خمج خلقي بال CMV كون إيجابيته لها دور كبير في تحديد الانذار العصبي المستقبلي لدى الطفل ، هذا ما أوجدته دراسة Boppana SB و زملاؤه عام ١٩٩٧ (٤٠) و التي ربطت ما بين نتائج الطبقي المحوري للأطفال العرضيين بالخمج الخلقي و انذار التطور العصبي لديهم حيث ٩٠% من الأطفال ايجابيين الطبقي تطور لديهم على الأقل واحدة من العقابيل مقابل ٢٩% من السلبيين نتيجة الطبقي المحوري.

تم علاج ٧٧ طفل من أصل ٩٦ ، المتبقي ١٩ لم يعالجو ، ٥ منهم وفيات ، ١٤ حالة اعتبرت خمج مكتسب أو انتان غير فعال و لم يستطب علاجها .

بالنسبة للمعالجين ، الفترة العلاجية الأساسية في دراستنا هي أسبوعين ، ونجد أن ٤٠ حالة استجابت بعودة تحليل PCR CMV سلبيا ، ١٣ حالة لم يعاد فيها التحليل بعد العلاج ، ٦ منهم بسبب الوفاة و البقية كانت نتائج ال PCR أقل من ٥٠٠٠ نسخة/مل قبل المعالجة و استكملو أسبوعين من العلاج الوريدي بالغانسيكلوفير . نلاحظ أنه تم إيقاف المعالجة لدى ٧ أطفال بعد أسبوعين رغم استمرار ايجابية PCR CMV و لكن بنسخ قليلة أقل من ١٠٠٠ نسخة /مل ..و هنا يطرح عدة تساؤلات : ما هو عدد نسخ الفيروس المقبولة كحد أدنى يمكن ايقاف المعالجة عنده ؟ هل يجب المتابعة بإعادة تحليل PCR خوفا من عودة التفعيل بعد ايقاف المعالجة كونه ما زال هناك فعالية تضاعفية خفيفة للفيروس ؟ هل نوع التظاهرة السريرية للفيروس يمكن ربطها بالفترة العلاجية المطلوبة ؟ هل الأفضل المتابعة بالعلاج الفموي كون الطفل بحالة عامة جيدة و فوعة مرضية للفيروس منخفضة ؟ .

لدينا ٤ حالات احتاجت علاج لمدة أكثر من ثلاثة أسابيع ، حالتان عولجت وريديا بجرعة أسبوعية لمدة ٦ أسابيع و أخرى ١٠ أسابيع ، و حالة وحيدة معندة على الغانسيكلوفير تم تحويلها للفوسكارنت . الملفت وجود ثلاث حالات عولجت لمدة أسبوع فقط مع استجابة تامة بعدها بعودة سلبية PCR CMV وهذه فترة استثنائية لا تتوافق كثيرا مع الدراسات العالمية الحديثة . لدينا قيمة احصائية ذات أهمية

بدراسة العلاقة بين المدة العلاجية و عودة تحليل PCR CMV سلبيا فكانت النتيجة (P value = 0.0470).

جدليات عديدة تدور حول المعالجة و المدة العلاجية و النتائج المتوقعة مستقبلا ، الثابت حتى الآن أن استخدام المضادات الفيروسية في الشهر الأول من عمر الوليد المشخص له خمج خلقي هي الفترة الذهبية ، و يعتبر وجود اصابة عصبية أو أذية عضو هام فعالة سبب أساسي للعلاج سواء بالغانسيكلوفير لمدة ٦ أسابيع كحد أقصى ووسطيا ما بين ٢ – ٤ أسابيع ، و يمكن المتابعة بالفالغانسيكلوفير لمدة ستة أشهر فمويا . و تم اعتماد هذه الفترات بناء على المعلومات المستخلصة حول أهميتهما في انقاص ملحوظ لترقي اصابة نقص السمع الحسي العصبي و تحسين محصول التطور العصبي عند الطفل المصاب . حتى الآن لا يوجد دليل كاف يثبت ضرورة علاج الأطفال غير العرضيين المصابون بالخمج الخلقي . من الملفت غياب تام لخطة المتابعة و التقييم اللاحق لجميع الأطفال ضمن الدراسة حيث من الهام متابعة هؤلاء الأطفال من الناحية السمعية و العينية و العصبية و النمو و التطور الروحي الحركي حتى عمر المدرسة تقريبا .

النتائج :

النتائج التي توصلنا إليها من دراستنا تتلخص في عدة نقاط :

- لا يوجد علاقة ما جنس المولود و التظاهرات السريرية في دراستنا .
- المعالجة بالغانسيكلوفير الوريدي ساهم في خفض عدد الوفيات .
- المدة العلاجية أسبوعين كانت كافية لإعادة PCR CMV البول سلبيا في الجزء الأكبر من الأطفال المعالجين .

التوصيات :

١- الوقاية خير من ألف علاج .
٢- التشخيص المبكر للخمج الخلقي بالCMV خاصة بعمر الوليد يعد الفترة الذهبية لتطبيق المعالجة الدوائية بالمضادات الفيروسية .
٣- يجب إجراء تخطيط سمع لكل طفل مشخص له خمج خلقي بالCMV و يتابع خلال ٣ ، ٦، ١٢ شهر حتى عمر المدرسة .
٤- اجراء مسح شعاعي سواء ايكو دماغ ، طبقي محوري ، مرنان دماغ لكل طفل مشخص له خمج خلقي بالCMV ما يساعدنا بوضع الانذار المستقبلي للتطور العصبي له .
٥- تحديد الفترة العلاجية حيث يكون أقلها أسبوعين و المتابعة أو التوقف بناء على تحليل مثبت لسلبية PCR CMV طالما لا يوجد رقم معتمد عالميا كحد أدنى لإيقاف المعالجة .
٦- معالجة الطفل العرضي خاصة بإصابة عصبية لمدة ٦ أسابيع يحسن من العقابيل السمعية .
٧- إمكانية اعتماد البديل الفموي الفالغانسيكلوفير لاحقا في الحالات المستقرة سريريا و التي لا تستطب استشفاء . و يمكن اعتماد فترة ٦ أشهر لما له من تأثير ايجابي بعيد المدى خاصة على العقابيل السمعية
٨- لا يوجد حتى الآن أي دليل يوجب علاج الأطفال المخموجين بالفيروس غير العرضيين .
٩- لا بد من وضع خطة متابعة لجميع الأطفال المخموجين العرضيين الذي تم علاجهم من الناحية السمعية ، العينية ، النمو ، العصبية ، التطور الروحي الحركي .
١٠-حديثا وجد أن PCR CMV اللعاب يعادل بأهميته و حساسيته و نوعيته المجرى في البول .

المـــراجـــع

مقدمة البحث و النظرة التاريخية :

1-Soderberg-Naucler C. Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer?. J Intern Med .2006 Mar. 259(3):219-46.

2-Goodpasture EQ, Talbot FB. Concerning the nature of (protozoan-like) cells in certain lesion of infancy. AM J Dis Child. 1921.21:415.

3-Ho M (2008) The history of cytomegalovirus and its disease. Med Microiol Immunol 197:65-73.

4-Weller TH (1970) Cytomegalovirus : The difficult years. J Infect Dis 122(6):532-539.

القسم النظري :

5-Crough,T,& Khanna, R (2009). Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. Clinical Microbiology Reviews, 22(1): 76-98

6-Yu, Y. , Clippinger A.J. , & Alwine J.C.(2011). Viral effects on metabolism : changes in glucose and glutamin utilization during human cytomegalovirus infection. Trends in Microbiology, 19(7):360-367.

7-Chambers, J.W,Maguir, T.G , & Alwine, J.C. (2010). Glutamine Metabolism Is Essential for Human Cytomegalovirus Infection. Journal of Virology, 85(4):1867-1873.

8-Hodinka, R. L.(2007). Human Cytomegalovirus. In P. R. Murray (Ed.), Manual of clinical of microbiology (9th ed.,pp. 1549-1563). Washington, D.C: ASM Press.

9-Kim, C. S. (2010). Congenital and perinatal cytomegalovirus infection. Korean Journal of pediatrics, 53(1), 14-20.

10-Numazaki, K., & Asanuma, H. (1999). Inhibitory effect of povidone-iodine for the antigen expression of human cytomegalovirus. In Vivo, 13(3), 239-241 .

11-Laboratory Safety Manual (1993). (2nd ed.) . Geneva: World Health Organization.

12-Prince, H. N., & Prince, D. L. (2001). Principles of viral control and transmission . In S. S. Block (ED) , Disinfection, sterilization and preservation (5th ed., pp.543-571). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins .

13-2. Kramer, A., Schwebke, I., & Kampf, G.(2006). How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infectious Diseases, 6.

14-Spear GT, Lurain NS, Parker CJ, Ghssemi M, Payne GH, Saifuddin M: Host ceel derived complement control proteins CD55 and CD59 are incorporated into the virions of two unrelated enveloped viruses .Human T cell leukemia\lymphoma virus type 1 and human cytomegalovirus .J Immunol 1995, 155:4376-4381.

15-Spiller OB, Morgan BP, Tufaro F, Devine DV: Altered expression of host encoded complement regulators on human cytomegalovirus infected cells. Eur J Immunol 1996, 26:1532-1538.

16-Muller U, Steinhoff U, Reis LF, Hemmi S, Pavlovic J, Zinkernagel RM, Aguet M: Functional role of type 1 and type 2 interferon in antiviral defense. Science 1994, 264: 1918-1921.

17-Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ.2010. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implication for congenital CMV . Rev .Med. Virol. 20:311-326.

18-Harrison Gj. Cytomegalovirus. In: Feigin and Cherry Textbook of Pediatric Infectious Diseasses, 7th ed, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2014 . p 1969.

19-Schanler RJ. Editorial: CMV acquisition in premature infants fed human milk : reason to worry? J Perinatol 2005;25:297-8.

20-Kurath S, Resech B. Cytomegalovirus and transmission via breast milk: how to support breast milk to premature infants and prevent severe infection? Pediatric Infectious Disease Journal, 2010;29(7):680-681.

21-Boppana SB, Ross SA, Novak Z, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection . JAMA 2010;303: 1375-82.

22-Boppana SB, Ross SA. Shinamura M. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. N Engl J MED 2011 Jun 2;364(22):2111-8.

23-Adler SP. Editorial commentary. Primary maternal cytomegalovirus infection during pregnancy: do we have a treatment option? Clin infect Dis 2012;55:504-6.

24-Brenna L.Hughes, MD ,MSc ;Cynthia Gyamfi-Bannerman .Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection . Society for maternal – fetal medicine SMFM consult Series #39. 2016

25-Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women . J Infect Dis 1997;175:944-6.

26-Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselinck K, 2009 Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples .j Clin Microbiol 47(3):660-665.

27-Gail J Demmler-Harrison ,MD . Morven S Edwards ,MD . Leonard E Weisman ,MD. Congenital cytomegalovirus infection : Clinical features and diagnosis . Up To Date 2016 Jan.

28- S. Kadambari, E.J Williams , S. Luck . Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Human Development 87(2011) 723-728.

29- Gail J Demmler-Harrison ,MD . Morven S Edwards ,MD . Leonard E Weisman ,MD. Congenital cytomegalovirus infection : Management and outcome. Up To Date 2015 Oct.

30-Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, Demmler GJ. Neurodevelopment outcomes fpllowing ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. J Clin Virol. 2009 Dec;46 Suppl 4:S22-6. Epub 2009 Sep 18.

31-Lackner A, Acham A, Alborno T, Moser M. Effect on hearing og ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to ten year follow up. J Laryngol Otol. 2009 Apr;123(4):391-6. Epub 2008 Jun 30.

32-Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, Ross SA. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2014 Apr;164(4):855-9. Epub 2014 Jan 14.

33-Toensend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA. Long – term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and united Kingdom . Clin Infect Dis. 2013;56(9):1232.

34-Britt W. Cytomegalovirus. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th ed, Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al(Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011.p.706.

35-Jeon J, Victor M, Adler SP, Arwady A, Cannon MJ (2006) Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. Infect Dis Obstet Gynecol Article ID 80383:1-7.

36-Alison P Watt, Laura Loughlin , Peter V Coyle. Congenital CMV Diseaseb- A female bias in Northern Ireland?.Letter to the Editor/ Journal of clinical Virology 77(2016) 99-100.

37-H. Smithers-Sheedy, C .Raynes-Greenow, N. Badawi, S.Mclntyre. Australian Cerebral Palsy Register Group: congenital cytomegalovirus is associated with sever forms of cerebral palsy and female sex in

retrospective population – based study,Dev.Med. Child neurol.56(September 2014)846-852.

38-Mahesh Kamate, Manisha Bhandankar, SM Dhaded, MRI Abnormaalities of the Anterior Temporal Lobe : A New Indicator of Congenital Cytomegalovirus Infection. Indian Pediatrics. Volume 48- April 17,2011.

39- الدكتور رياض ابراهيم ، الأستاذ عصام أنجق . انتشار الفيروس المضخم للخلايا لدى الأطفال المقبولين ودور PCR في التشخيص. ٢٠٠٨ -٢٠٠٩

40-Boppana SB, Fowler KB, Valid Y, Hedlund G,Stagno S. Neuroradiographic findings in the newborn period and long – term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics . 1997 Mar;99(3):409-14. PubMed