

Prirojena okužba s citomegalovirusom – od sovjih očesc do sodobne diagnostike

Pregledni znanstveni članek /
Review article

Congenital cytomegalovirus infection - from owl's eye inclusions to modern diagnostics

Gregor Nosan, Nika Eržen

Izvleček

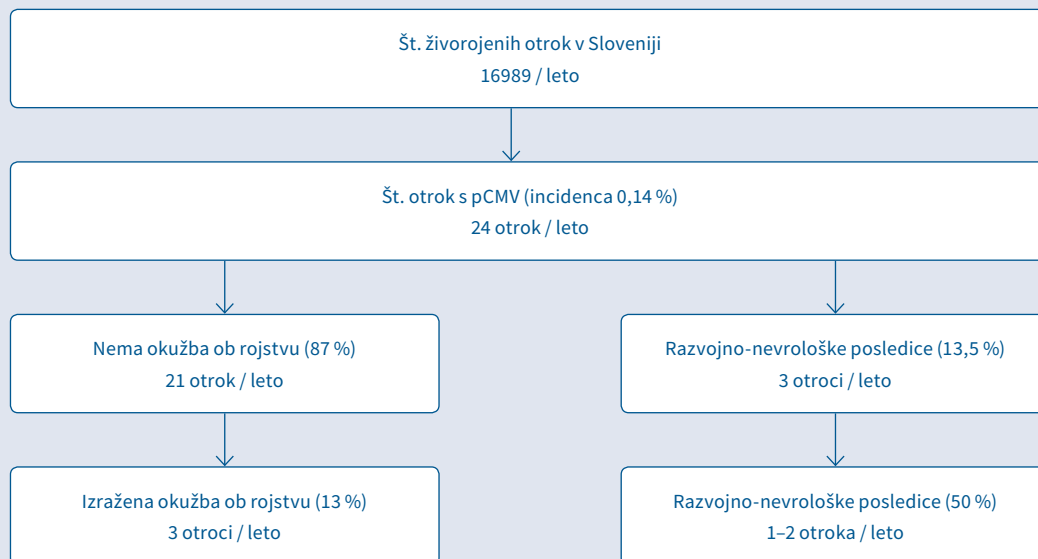
Prirojena okužba s citomegalovirusom (pCMV) je v razvitih državah najpogostejša prirojena okužba ter najpogostejši infekcijski vzrok za zaznavno okvaro sluha in razvojno-nevrološke motnje. Le manjši delež otrok s pCMV ima ob rojstvu izražene znake bolezni, ker je pri večini otrok okužba ob rojstvu nema. Kljub temu so vsi okuženi otroci ogroženi, da dolgoročno razvijejo nevrološko razvojno motnjo, zlasti zaznavno okvaro sluha. Glede na incidenco bi trenutno v Sloveniji letno pričakovali 24 otrok s pCMV, 4–5 od teh bi imeli razvojno-nevrološko motnjo zaradi pCMV. Diagnoza pCMV temelji na dokazu virusne DNA na vzorcu sline, urina ali krvi, odvzetem v prvih treh tednih po rojstvu. Zlati standard za dokaz pCMV je dokaz virusne DNA v urinu, medtem ko dokaz virusne DNA v posušeni kaplji krvi, odvzeti v prvih dneh po rojstvu, predstavlja zlati standard za retrospektivni dokaz pCMV pri otrocih, starejših od 3 tednov. Po molekularnem dokazu pCMV je potrebno z laboratorijskimi, nevro-radiološkimi, avdiološkimi in oftalmološkimi preiskavami oceniti prizadetost tarčnih organov, od katere je odvisna odločitev o zdravljenju. V preglednem prispevku je opisano diagnostične pCMV v preteklosti in danes, ko je že omogočen individualiziran pristop k obravnavi in napoveduje dolgoročni izid nevrološke razvojne bolezni.

Ključne besede: človeški citomegalovirus, prirojena okužba s citomegalovirusom, novorojenček, diagnostične metode in postopki, zdravljenje, obravnava.

Abstract

Congenital cytomegalovirus (cCMV) infection is the most common congenital infection in developed countries and the most common infectious cause of sensorineural hearing loss and neurodevelopmental impairment. Only a small proportion of children with cCMV have a symptomatic disease at birth, while a larger proportion of them are asymptomatic. Nevertheless, all children with cCMV are at risk of developing long-term neurodevelopmental impairment, especially sensorineural hearing loss. According to the incidence, we would currently expect 24 children with cCMV annually in Slovenia, four to five of whom would have a neurodevelopmental impairment due to cCMV. Diagnosis of cCMV is based on evidence of viral DNA in a saliva, urine or blood sample taken within the first three weeks after birth. The gold standard for diagnosis of cCMV is evidence of viral DNA in urine, while confirmation of viral DNA in dried blood spots collected within the first days after birth represents the gold standard for retrospective diagnosis of cCMV in children older than three weeks. After establishing a molecular diagnosis of cCMV, it is necessary to assess the organ impairment with laboratory, neuro-radiological, audiological and ophthalmological tests, on which depends the treatment decision. This review article describes the past and modern diagnostics of cCMV, which allows an individualized management approach and predicts the long-term neurodevelopmental outcome of the disease.

Keywords: human cytomegalovirus, congenital cytomegalovirus infection, newborn, diagnostic techniques and procedures, treatment, management.



SLIKA 1. BREME PRIROJENE OKUŽBE S CITOMEGALOVIRUSOM V SLOVENIJI.

FIGURE 1. BURDEN OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN SLOVENIA.

Uvod

Človeški citomegalovirus (CMV) oz. človeški herpes virus 5 je DNA virus iz družine Herpesvirusov, katerega edini gostitelj je človek. CMV povzroča sistemsko okužbo, najbolj pa prizadene žleze slinavke, ledvica in dihal. Zaradi njegovega citopatskega učinka se okužene celice preoblikujejo v večjedrne velikanke, po katerih je virus dobil svoje ime.

CMV se iz osebe na osebo prenaša s telesnimi izločki, zlasti z urinom in s slino, lahko tudi s transfuzijo okužene krvi ali s transplantacijo s CMV okuženih organov. Primarna okužba s CMV pri osebi z normalnim imunskim odzivom praviloma poteka brez bolezenskih znakov. Ker imunost po okužbi ni trajna, se lahko virus kasneje reaktivira. Sekundarna okužba je posledica reaktiviranja spečega virusa ali ponovne okužbe z novim virusnim sevom. Tudi trenutno dostopno specifično protivirusno zdravljenje virusa ne odstrani popolnoma, zato se po prekinitvi zdravljenja lahko virus reaktivira (1).

Do primarne ali sekundarne okužbe s CMV lahko pride kadar koli v življenju, tudi v nosečnosti. V obeh primerih je možna tudi okužba zarodka in ploda, kar imenujemo prirojena okužba s CMV (pCMV). V razvitih državah je pCMV najpogostejša prirojena okužba ter najpogostejši infekcijski vzrok za zaznavno okvaro sluha in razvojno-nevrološke motnje (2).

V prispevku so opisane možnosti diagnosticiranja pCMV od njenih začetkov do sodobnih metod. Sledenje je omogočilo individualizirani pristop k zdravljenju in obravnavi otrok s to boleznijo, kar je tudi opisano v drugem delu prispevka.

Vertikalni prenos in okužba ploda

Verjetnost vertikalnega prenosa CMV na plod je najvišja v primeru primarne okužbe nosečnice in znaša 32 % (3). Verjetnost vertikalnega prenosa po sekundarni okužbi nosečnice je manj raziskana

in je verjetno precej nižja, < 3,5 % (4). Ker je v Evropi prekuženost nosečnic s CMV 50–85 %, sklepamo, da je približno polovica primerov pCMV posledica primarne okužbe nosečnice (5).

Verjetnost vertikalnega prenosa virusa iz nosečnice na plod s trajanjem nosečnosti narašča zaradi razvijanja specifičnih receptorjev posteljice, ki omogočijo prenos CMV preko posteljice. Stopnje prenosa virusa na plod so 5,5 %, 21,0 %, 36,8 %, 40,3 % oz. 66,2 %, če se nosečnica primarno okuži v obdobju pred zanositvijo, med zanositvijo, v prvem, drugem oz. tretjem trimesečju nosečnosti (6).

Kljub naraščajoči verjetnosti vertikalnega prenosa virusa na plod pa verjetnost okužbe ploda s trajanjem nosečnosti upada, najverjetneje zaradi manjše dovzetnosti dokončno razvitih plodovih tkiv in organov na patološki učinek virusa. Stopnje okužbe ploda znašajo 28,8 %, 19,3 %, 0,9 % oz. 0,4 %, kadar se nosečnica primarno okuži v obdobju med zanositvijo, v prvem, drugem oz. tretjem trimesečju nosečnosti (6).

S trajanjem nosečnosti se zmanjšuje tudi verjetnost dolgoročnih razvojno-nevroloških posledic pCMV oz. zlasti zaznavne okvare sluha, ki je najpogostejša posledica pCMV. Stopnje zaznavne okvare sluha znašajo 22,8 %, 0,1 % in 0 %, če se nosečnica primarno okuži v prvem, drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (6). Dolgoročni razvojno-nevrološki izid po primarni in sekundarni okužbi nosečnice s CMV pa je podoben (7).

Breme okužbe

Ocenjene incidenca pCMV so ocenjene v svetu 0,2–2,0 %, v Evropi 0,5 % in v Sloveniji 0,14 % (8–12). Glede na demografske podatke iz leta 2023, ko je bilo v Sloveniji živorojenih 16.989 otrok, bi glede na navedeno incidenco letno pričakovali 24 otrok s pCMV, od tega bi bila pri 3 otrocih okužba izražena že ob rojstvu (simptomatska oblika pCMV), pri ostalih 21 otrocih pa bi bila okužba ob rojstvu nema (oblika pCMV brez simptomov). Ob podatkih, da razvojno-nevrološke posledice razvije polovica otrok s simptomi ob rojstvu, lahko glede na trenutne slovenske razmere pričakujemo tovrstne posledice pri 1–2 otrocih letno. Incidenca razvojno-nevroloških motenj pri otrocih s pCMV, ki so ob rojstvu brez simptomov, znaša 13,5 % (11), kar za slovenske razmere pomeni, da bi imeli razvojno-nevrološke posledice zaradi pCMV dodatno še 3 otroci letno; predvidevamo torej, da se razvojno-nevrološka motnja zaradi pCMV trenutno pojavi pri 4–5 otrocih letno (Slika 1).

Diagnosticiranje

Okužba s CMV je bila pri človeku prvič opisana leta 1956 (14). Zaradi prisotnosti celic velikank in njihovih večjedrnih vključkov so bolezen poimenovali citomegalična inkluzijska bolezen. Mikroskopski izgled z virusom okuženih celic je spominjal na očesa sove, ki še danes veljajo za zna-

čilen histopatološki znak okužbe s CMV (15). Ker so okužene celice našli v žlezi slinavki, so virus poimenovali človeški virus žleze slinavke. Bolezen pCMV je prvič opisali leta 1960 (16), le leto kasneje pa bila tudi prvič diagnosticirana na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana. Za ta dosežek je bila zaslužna pionirka slovenske neonatologije profesorica Zora Konjajev, ki je za dokaz inkluzijskih celic v urinu bolnega novorojenčka uporabila modificirano metodo eksfoliativne citopatologije. Svoja spoznanja glede diagnosticiranja in klinične slike bolezni v naslednjih letih nadgradila in objavila leta 1971 in 1973 (17, 18).

Sodobno diagnosticiranje pCMV temelji na dokazu virusne DNA v vzorcu sline, urina ali krvi, odvzetih v prvih 3 tednih po rojstvu, najbolje pa čim prej po rojstvu. Dokaz DNA CMV s PCR metodo v vzorcu urina velja za zlati standard potrditve okužbe s CMV (19). Pridobitev vzorca sline novorojenčka je za starše lažje sprejemljiva kot odvzem urina. Poleg tega je vzorec sline tudi lažje pridobiti kot vzorec urina. Dokazovanje virusne DNA s PCR metodo v slini ter primerjava z dokazovanjem v urinu kaže visoko občutljivost (93–100 %) in negativno napovedno vrednost (98–99 %), zmerno specifičnost (91–99,7 %) in nizko pozitivno napovedno vrednost (49–73 %) (19). Po drugi strani obstaja možnost kontaminacije sline z virusno DNA iz materinih rodil ali zaradi nedavnega dojenja. Zaradi možnosti lažno pozitivnega rezultata v slini je potrebno opraviti potrditveni test za dokaz DNA CMV v urinu.

Dokaz virusne DNA v posušeni kaplji krvi, odvzeti v prvih dneh po rojstvu, predstavlja zlati standard za retrospektivni dokaz pCMV pri otrocih, starejših od 3 tednov (19). Ta metoda ima zaradi nižje viremije novorojenčkov, ki znaša 80–90 %, nižjo občutljivost v primerjavi z dokazovanjem virusa v vzorcu sline in urina (20). Novejše raziskave pa kažejo, da je občutljivost detekcije virusa v posušeni kaplji krvi zdaj višja, predvsem zaradi izboljšanje metodologije oz. standardizacije ekstrakcije virusne DNA in inovativnih tehnik PCR (21).

Nedavna metaanaliza raziskav tega področja je tako pokazala občutljivost 84,4 % in specifičnost 99,9 % (22). Posušena kaplja krvi se v praksi že leta uporablja za prepoznavo izbranih prirojenih bolezni presnove in nekaterih drugih prirojenih bolezni, preden se pojavijo simptomi. Glede na razvoj metodologije bi bilo testiranje na DNA CMV iz posušene kaplje krvi lahko enostavno izvedljivo, poceni in učinkovita metoda za presejanje na pCMV (22, 23). Čeprav lahko z njo določene bolnike zgrešimo, se je izkazala za dovolj občutljivo presejalno metodo za odkrivanje tistih okuženih novorojenčkov, pri katerih je tveganje za razvoj zaznavne okvare sluha največje (24).

Diagnosticiranje pCMV na podlagi odkrivanja protiteles anti-CMV IgM ni priporočljiva zaradi nizke občutljivosti (25, 26). Za diagnosticiranje na podlagi anti-CMV IgG pa velja, da negativen rezultat pri novorojenčku izključuje pCMV, pozitiven rezultat pa pCMV ne more ne potrditi ne izključiti. Zato serologija na CMV v obdobju novorojenčka za diagnosticiranje ni priporočljiva.

Stopnja odkrivanja DNA CMV v likvorju je nizka (13–15 %), tudi pri potrjeni prizadetosti osrednjega živčevja (27–29). Zato se lumbalna punkcija in analiza likvorja za diagnosticiranje ali oceno prizadetosti osrednjega živčevja pri pCMV ne priporoča.

Indikacije za testiranje

Med indikacije za testiranje novorojenčka na pCMV spadajo možna ali potrjena primarna CMV okužba nosečnice, novorojenčkovi klinični in laboratorijski znaki pCMV, zlasti petehije, zlatenica, hepatosplenomegalija, mikrocefalija, simetrična zahiranost, trombocitopenija, nevro-radiološki znaki pCMV, zaznavna okvara sluha, horioretinitis in brazgotine horioretine (Tabela 1). Testiranje zelo nedonošene- ga novorojenčka (gestacijske starosti < 32 tednov) ali zelo lahkega novorojenčka (telesne mase <1.500 g) je smiselno zaradi razlikovanja med prirojeno in pridobljeno okužbo s CMV.

Klinični znaki	Simetrična zahiranost Mikrocefalija Petehije, purpura, izpuščaj borovničevega mafina Zlatenica Hepatomegalija Splenomegalija Abnormni nevrološki znaki (motnja zavesti, motnja hranjenja, mišična ohlapnost, konvulzije)
Laboratorijski znaki	Anemija Trombocitopenija ($<100.000 \times 10^6/L$) Levkopenija, izolirana nevtropenija ($<1.000 \times 10^6/L$) Povišani serumski jetrni encimi (AST in/ali ALT > 2 -krat nad zgornjo referenčno mejo) Konjugirana hiperbilirubinemija
Nevro-radiološki znaki (UZ in MRI)	Vnetne ali destruktivne spremembe, ki so posledica neposrednega učinka virusa ali vnetja: talamostriatna vaskulopatija, germinolitične psevdociste (kavdotalamične, temporalne, frontalne), septacija okcipitalnih rogov, ventrikulomegalija, obprekatne kalcinacije Motnje v razvoju možganov: nepravilnosti skorje (polimikrogirija in motnje giracije), cerebelarna hipoplazija
Avdiološki znaki	Zaznavna okvara sluha (slušni prag > 20 dB), eno- ali obojestranska
Oftalmološki znaki	Horioretinitis Brazgotina horioretine

TABELA 1. KLINIČNI, LABORATORIJSKI, NEVRO-RADIOLOŠKI, AVDIOLOŠKI IN OFTALMOLOŠKI ZNAKI NOVOROJENČKA S PRIROJENO OKUŽBO S CITOMEGALOVIRUSOM (PRIREJENO PO 19).

Legenda: ALT – alanin aminotransferaza; AST – aspartat aminotransferaza; MRI – magnetnaresonančno slikanje možganov, UZ – ultrazvočna preiskava možganov.

TABLE 1. NEONATAL CLINICAL, LABORATORY, NEURO-RADIOLOGICAL, AUDIOLOGIC AND OPHTHALMOLOGIC SIGNS OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION (ADAPTED FROM 19).

Obraznava

Po molekularnem dokazu pCMV je potrebno z dodatnimi preiskavami oceniti prizadetost organov, od katere je odvisna odločitev o zdravljenju in pričakovani izid bolezni. Zlasti primarna okužba nosečnice s CMV v prvem trimesečju je pomemben dejavnik tveganja za razvojno-nevrološke posledice pCMV (6). Kadar vrsta in čas materine okužbe nista znana, je smiselno opraviti retrospektivno serologijo na CMV na materinem shranjenem serumu iz prvega trimesečja, kolikor bi bil le-ta na voljo. Za natančen čas okužbe nosečnice mora izid serologije pregledati klinični virolog.

Odločitev, ali gre za nemo (brez simptomov) ali izraženo (simptomatsko) obliko bolezni temelji na antropometričnih podatkih, kliničnem in nevrološkem pregledu, rezultatih laboratorijskih preiskav (hemogram in bela krvna slika, jetrni encimi, celokupni in konjugiran bilirubin) ter nevro-radiološki, avdiološki in oftalmološki oceni. Opredeleitev izražene oblike bolezni je različna. Nekatere raziskave vanjo vključujejo

samo klinične znake, medtem ko druge upoštevajo tudi nenormalne laboratorijske in nevro-radiološke znake, razvojno-nevrološki izid, vključno z zaznavno okvaro sluha, motnjo v duševnem razvoju, epilepsijo, motnjo vida in ravnotežja ter cerebralno paralizo. Otroci z nemo obliko bolezni ob rojstvu imajo dolgotrajne razvojno-nevrološke posledice v 13,5 % primerov (11).

Mikrocefalija ima visoko specifičnost za slab razvojno-nevrološki izid bolezni. Nasprotno pa simetrična zahiranost ne napoveduje nujno neugodnega izida pri novorojenčkih brez drugih znakov pCMV (19).

Visoka viremija novorojenčka s pCMV je povezana z boleznijo z izraženimi simptomi in dolgoročnimi razvojno-nevrološki posledicami, predvsem z zaznavno okvaro sluha. Nasprotno pa je nizka ali nezaznavna viremija povezana z manjšim tveganjem za dolgoročne razvojno-nevrološke posledice. Strokovnega soglasja o pragu viremije za stratifikacijo tveganja za nastanek razvojno-nevroloških motenj trenutno ni.

Za odločitev o indikacijah za zdravljenje novorojenčka s pCMV in za napoved izida bolezni je med drugim pomembna nevro-radiološka ocena, ki je najbolj zanesljiv kazalnik prizadetosti osrednjega živčevja. Čeprav je prva metoda izbire ultrazvočna (UZ) preiskava možganov, pa je za natančen prikaz potrebno magnetnoresonančno slikanje (MRI) možganov, saj lahko razkrije pomembno patologijo, katere razkrivanje UZ preiskavi ni dosegljivo, npr. zlasti okvaro bele možganovine in nepravilnosti skorje. MRI je zlasti na mestu pri novorojenčkih, ki imajo ob rojstvu klinične znake pCMV, zaznavno okvaro sluha, horioretinitis ali z UZ ugotovljene nepravilnosti možganov. Poleg tega je MRI možganov novorojenčka priporočljivo v primeru primarne okužbe nosečnice v prvem trimesečju ali kadar čas materine okužbe ni znan. Strokovnega soglasja o indikacijah za MRI možganov v drugih okoliščinah trenutno ni (19).

Nevro-radiološka ocena, torej kombinacija UZ in MR slikanja možganov, ima pomembno napovedno vrednost razvojno-nevrološkega izida.

Točke	Nevro-radiološki znaki	Napoved razvojno-nevrološkega izida
0	Brez patoloških znakov	Normalen izid: 87,5 % Blaga motnja: 6,3 % Zmerna ali huda motnja: 6,3 %
1	Ena pikčasta obprekatna kalcifikacija, lentikulostriatna vaskulopatija, kavdotalamična germinoliza, blaga ventrikulomegalija in/ali žariščna/multifokalna okvara bele možganovine	Normalen izid: 85,4 % Blaga motnja: 8,3 % Zmerna ali huda motnja: 6,3 %
2	Številne diskretne obprekatne kalcinacije, obprekatne germinolitične ciste, septacija okcipitalnih rogov, zmerna/huda ventrikulomegalija, okvara bele možganovine (difuzna in/ali temporalnega režnja)	Normalen izid: 48,7 % Blaga motnja: 17,9 % Zmerna ali huda motnja: 35,9 %
3	Obsežne kalcifikacije, atrofija možganov, motnje giracije, nepravilnosti skorje, malformacija kcorpus calosuma in/ali cerebelarna hipoplazija	Normalen izid: 3 % Blaga motnja: 0 % Zmerna ali huda motnja: 97 %

TABELA 2. TOČKOVNIK NEVRO-RADIOLOŠKIH ZNAKOV NOVOROJENČKA S PRIROJENO OKUŽBO S CITOMEGALOVIRUSOM IN NAPOVED RAZVOJNO-NEVROLOŠKEGA IZIDA (PRIREJENO PO 30, 31).

TABLE 2. NEONATAL NEUROIMAGING SCORING SYSTEM FOR CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND PREDICTION OF NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME (ADAPTED FROM 30, 31).

Odsotnost patoloških znakov napoveduje normalen ali skoraj normalen razvojno-nevrološki izid, medtem ko so večje možganske nepravilnosti povezane s slabšim izidom (Tabela 2). Napovedna vrednost nekaterih nespecifičnih patoloških znakov, kot so izolirana lentikulostriatna vaskulopatija ali blaga okvara bele možganovine, še ni povsem jasna (30).

Zdravljenje

Zdravljenje novorojenčkov s pCMV je namenjeno preprečevanju dolgoročnih zapletov okužbe. Indicirano je za novorojenčke gestacijske starosti vsaj 32 tednov, z bolezenskimi znaki v osrednjem živčevju (stopnje 2 in 3 glede na točkovnik nevro-radioloških znakov, opisanih v Tabeli 2) in/ali samo z zaznavno okvaro sluha.

Od indikacije je odvisno tudi trajanje zdravljenja. Pri novorojenčkih z izrazitimi bolezenskimi znaki je priporočeno 6 mesecev trajajoče protivirusno

zdravljenje. V primeru horioretinitisa, ki ga običajno spremlja prizadetost osrednjega živčevja, se prav tako priporoča šestmesečno zdravljenje. V primeru, da gre samo za pomembni hepatitis ali samo za trombocitopenijo, se priporoča 6 tednov trajajoče zdravljenje. V primeru samo simetrične zahiranosti pa zdravljenje ni na mestu (19).

Za zdravljenje se uporabljata peroralni valganciklovir in intravenski ganciklovir. Zdravilo prve izbire je valganciklovir, ki ima v primerjavi z ganciklovirjem primerljivo učinkovitost, a manj stranskih učinkov (32). Ganciklovir se lahko uporablja pri otrocih, ki ne morejo prejemati zdravil za jemanje, ali v primeru zelo hude oblike bolezni, pri čemer pa se svetuje čimprejšnji prehod na peroralno obliko zdravila.

Medikamentno zdravljenje je potrebno začeti čim prej in pred prvim mesecem starosti, vendar je lahko učinkovito tudi zdravljenje z začetkom med prvim in tretjim mesecem starosti, zlasti pri dojenčkih z zaznavno okvaro sluha (19).

Pred začetkom zdravljenja je potrebno otroke starše obvestiti o razmerju med tveganji in koristmi zdravljenja.

Spremljanje

Nacionalni protokol spremljanja otrok s pCMV je bil objavljen nedavno (13). V njem so zajete posodobitve prejšnjih evropskih smernic iz leta 2017 (20). Tu navedena pa so najnovejša spoznanja, ki se navezujejo na spremljanje otrok z ob rojstvu ugotovljeno obliko pCMV brez simptomov. Asimptomatski novorojenčki z normalnim nevro-radiološkim izvidom in dokazano primarno okužbo matere v 2. ali 3. trimesečju ne potrebujejo dodatnega vodenja in so lahko vodeni v okviru standardne pediatrične oskrbe. Otroci, ki imajo ob rojstvu normalen sluh, a neznan čas okužbe ali z znano okužbo v prvem trimesečju, potrebujejo spremljanje sluha vsaj do 6. leta starosti. Otroci z normalnim sluhom ob rojstvu in dokazano okužbo v 3. trimesečju ne potrebujejo spremljanja sluha. Strokovnega soglasja o spre-

mljanju sluha pri otrocih z normalnim sluhom ob rojstvu in dokazano okužbo v 2. trimesečju pa trenutno ni (19).

Zaključek

Od začetkov diagnosticiranja pCMV je preteklo skoraj 70 let. Sodobno diagnosticiranje pCMV temelji na molekularnem dokazu virusne DNA na vzorcu slin, urina ali krvi, odvzetih v prvih 3 tednih po rojstvu. Diagnosticiranje bolezni dopolnjujejo laboratorijska, nevro-radiološka, avdiološka in oftalmološka ocena prizadetosti tarčnih organov, od katere je odvisna individualizirana odločitev o zdravljenju. Poleg tega pa omogoča tudi napoved dolgoročnega izida bolezni. Razvoj molekularnega diagnosticiranja omogoča tudi vse bolj zanesljivo retrogradno diagnozo pCMV, s čimer se odpira možnost za univerzalno presejanje novorojenčkov za pCMV ob rojstvu.

Literatura

1. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(6): e177–88.
3. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(3): 330–49.
4. Sapuan S, Theodosiou AA, Strang BL, Heath PT, Jones CE. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of human cytomegalovirus shedding in seropositive pregnant women. *Rev Med Virol* 2022; 32(6): e2399.
5. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussi eres L, et al. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection: a prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. *Clin Infect Dis* 2017; 65(3): 398–404.
6. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Soti riadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(6): 870–83.e11.
7. Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Bl azquez-Gamero D, Ville Y, et al. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020; 129: 104518.
8. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis* 2007; 7(1): 71.
9. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(1): 86–102.
10. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2013; 56(9): 1232–9.
11. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; 17(5): 355–63.
12. Paradi  KR, Seme K, Puklavc E, Paro-Panjan D, Poljak M. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Slovenia: a study on 2,841 newborns. *J Med Virol* 2012; 84(1): 109–15.
13. Er en N, Korpar B, Mramor M, Battelino S, Markelj  , Golli T, et al. Prirojena oku ba s citomegalovirusom: usmerjeno presejanje novorojen kov in protokol obravnave. *Zdrav Vestn* 2024; 93(5–6): 187–97.
14. Smith MG. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 92(2): 424–30.
15. Mattes FM, McLaughlin JE, Emery VC, Clark DA, Griffiths PD. Histopathological detection of owl's eye inclusions is still specific for cytomegalovirus in the era of human herpesviruses 6 and 7. *J Clin Pathol* 2000; 53(8): 612–4.
16. Kluge RC, Wicksman RS, Weller TH. Cytomegalic inclusion disease of the newborn: report of case with persistent viruria. *Pediatrics* 1960; 25: 35–9.
17. Krech U, Konjajev Z, Jung M. Congenital cytomegalovirus infection in siblings from consecutive pregnancies. *Helv Paediatr Acta* 1971; 26(4): 355–62.
18. Konjajev Z. Izvirni izsledki o intrauterini oku bi novorojencev s citomegalovirusom [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1973.
19. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lillier D, Bl azquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European Congenital Infection Initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur* 2024; 40: 100892.
20. Luck SE, Emery VC, Atkinson C, Sharland M, Griffiths PD. Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection. *J Clin Virol* 2016; 82: 152–8.
21. Dollard SC, Dreon M, Hernandez-Alvarado N, Amin MM, Wong P, Lanzieri TM, et al. Sensitivity of dried blood spot testing for detection of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA Pediatr* 2021; 175(3): e205441.
22. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virol J* 2015; 12: 60.
23. Moteki H, Isaka Y, Inaba Y, Motobayashi M, Nishio SY, Ohira S, et al. A rational approach to identifying newborns with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection by dried blood spot screening. *Acta Otolaryngol* 2018; 138(8): 708–12.
24. Walter S, Atkinson C, Sharland M, Rice P, Raglan E, Emery VC, et al. Congenital cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(4): F280–5.
25. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999; 14(1): 57–66.
26. Bilavsky E, Watad S, Levy I, Linder N, Pardo J, Ben-Zvi H, et al. Positive IgM in congenital CMV infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(4):371–5.
27. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Caba as F, Hern andez A, Quero J, Garcia-Alix A. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2013; 163(3): 828–34.e1.
28. Goycochea-Valdivia WA, Baquero-Artigao F, Del Rosal T, Frick MA, Rojo P, Echever ia MJ, et al. Cytomegalovirus DNA detection by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid of infants with congenital infection: associations with clinical evaluation at birth and implications for follow-up. *Clin Infect Dis* 2017; 64(10): 1335–42.
29. Czech-Kowalska J, Jedli ska-Pijanowska D, Kasztelewicz B, K odzi ska M, Pietrzyk A, Sarkaria E, et al. The limitations of cytomegalovirus DNA detection in cerebrospinal fluid of newborn infants with congenital CMV infection: a tertiary care neonatal center experience. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(9): 838–45.
30. Alarc n A, de Vries LS, Parodi A, Arn ez J, Caba as F, Steggerda SJ, et al. Neuroimaging in infants with congenital cytomegalovirus infection and its correlation with outcome: emphasis on white matter abnormalities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2024; 109(2): 151–8.
31. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Caba as F, Quero J, Garcia-Alix A. A prognostic neonatal neuroimaging scale for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Neonatology* 2016; 110(4): 277–85.
32. Kimberlin DW, Jester PM, S  nchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015; 372(10): 933–43.

doc. dr. Gregor Nosan, dr. med.

(kontaktna oseba / contact person)

Klini ni oddelek za neonatologijo

Pediatri na klinika

Univerzitetni klini ni center Ljubljana

Bohori eva ulica 20, 1000 Ljubljana,

Slovenija

e-naslov: gregor.nosan@kclj.si

Nika Er en, dr. med.

Klini ni oddelek za neonatologijo,

Pediatri na klinika, Univerzitetni klini ni

center Ljubljana, Slovenija

prispelo / received: 26. 7. 2024

sprejeto / accepted: 30. 7. 2024

Nosan G, Er en N. Prirojena oku ba s citomegalovirusom – od svojih o esec do sodobne diagnostike. *Slov Pediatr* 2024; 31(3): 118–123. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2024-3-03>.