



Okužba s citomegalovirusom v nosečnosti

Citomegalovirus infection in pregnancy

Sara Vodopivec,¹ Miroslav Petrovec,² Lili Steblonik³

Izvleček

Citomegalovirus (CMV) je najpogostejši virusni vzrok okužbe ploda v maternici. Virus je nevrotropen, zato povzroča predvsem nevrološke zaplete. Je najpogostejši negenetski vzrok sensorinevalne naglušnosti, nevroloških nepravilnosti in umske zaostalosti, hkrati je vzrok tudi za nedonošenost, smrt ploda v maternici in umrljivost novorojenčkov. Okužbo s CMV potrjujemo z dokazom za CMV specifičnih protiteles IgM in IgG. Prisotnost virusa dokazujemo s PCR. Za časovno opredelitev okužbe s CMV določamo avidnost protiteles IgG. Prirojena okužba je posledica viremije ob primarni ali sekundarni okužbi nosečnice. Ob znotrajmaternični okužbi so lahko prisotni značilni ultrazvočni znaki. Prenatalna diagnoza prirojene okužbe s CMV se postavi z amniocentezo. Simptome ob rojstvu ima do 15 % otrok mater s potrjeno okužbo v nosečnosti. Pri novorojenčkih s simptomi pride v 40–60 % do trajnih posledic, od katerih je najpogostejša sensorinevalna naglušnost. Svetovanje nosečnici s primarno okužbo s CMV je težavno, saj po doslej razpoložljivih podatkih in izsledkih raziskav izida za plod še ne znamo natančno napovedati. Ocene resnosti okužbe in možnih posledic temeljijo predvsem na časovni opredelitvi okužbe nosečnice, prisotnosti in vrsti nepravilnosti pri plodu in laboratorijskih parametrih. Rutinsko zdravljenje nosečnic s potrjeno okužbo s CMV z virostatikom valaciklovirjem ali s hiperimunimi globulini se zaradi pomanjkanja zadostnih dokazov o učinkovitosti ne priporoča. Vse nosečnice bi morale biti seznanjene o nevarnostih okužbe s CMV in preventivnih ukrepih za zaščito pred okužbo s CMV v nosečnosti. Pregledni članek povzema znana dejstva glede presejanja, diagnosticiranja in zdravljenja okužbe s CMV v nosečnosti z navajanjem najnovejših spoznanj in dokazov ter predstavlja prilagoditev tujih priporočil za dobro klinično prakso v Sloveniji.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) is the most common viral cause of *in utero* foetal infection. The virus is neurotropic, so it mainly causes neurological complications. It represents the most common non-genetic cause of sensorineural hearing loss, neurological abnormalities, and mental retardation, and is the cause of prematurity, intrauterine foetal death and neonatal mortality. The infection is confirmed by detecting CMV-specific IgM and IgG antibodies, and IgG antibody avidity is used

¹ Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

² Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Lili Steblonik, e: lili.steblovnik@mf.uni-lj.si

Ključne besede: serokonverzija; okužba ploda; protivirusna zdravila; hiperimuni globulini; presejanje

Key words: seroconversion; fetal infection; antiviral agents; hyperimmune globulin; screening

Prispelo / Received: 20. 1. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 1. 4. 2021

Citirajte kot/Cite as: Vodopivec S, Petrovec M, Steblonik L. Okužba s citomegalovirusom v nosečnosti. Zdrav Vestn. 2022;91(3–4):161–72.

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3220>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

for determining the onset of infection. The presence of the virus is detected by PCR. Congenital infection is the result of viraemia during primary or secondary maternal infection. An intrauterine infection may present itself with characteristic ultrasound features. Prenatal diagnosis of congenital CMV infection is carried out by amniocentesis. Up to 15% of infants of mothers with a confirmed infection during pregnancy are symptomatic at birth. In symptomatic newborns, 40-60% suffer permanent sequelae, the most common of which is sensorineural hearing loss. Counseling a pregnant woman with primary CMV infection is difficult as we cannot accurately predict the foetal outcome based on the currently available data and research results. Estimates of the severity of the infection and possible consequences are based primarily on the timing of the infection, the presence and type of foetal abnormality, and on laboratory parameters. Routine treatment of pregnant women with confirmed CMV infection with the virostatic valganciclovir or with hyperimmune globulins is not recommended in the absence of sufficient evidence of their effectiveness. All pregnant women should be informed about the risks of CMV infection and the preventive measures to protect themselves against CMV infection in pregnancy. The review article summarizes the known facts regarding screening, diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy, citing the latest findings and evidence, and presents an adaptation of foreign guidelines for good clinical practice in Slovenia.

1 Uvod

1.1 Citomegalovirus (CMV)

Citomegalovirus (CMV) ali Humani herpesvirus-5 (HHV-5) spada v družino človeških virusov herpesa, za katere je značilna vzpostavitev trajne (latentne) okužbe po preboleli akutni primarni okužbi. Najpogosteje se prenaša s slino in s stikom s kontaminiranimi predmeti (med otroki), s semensko tekočino in nožničnimi izločki (med odraslimi), osamili pa so ga tudi iz urina, blata, materinega mleka, krvi in solz. Možen je tudi prenos s transfuzijo krvi ali s presaditvijo okuženih organov (1,2). Primarna okužba je sistemska. Virus se pomnožuje v žlezah slinavkah, ledvicah in dihalih, latentno fazo pa predstavlja zaloga virusa v kostnem mozgu. Povzroča značilne citopatske učinke z nabrekanjem in zlivanjem celic in nastankom večjedrnih celic velikank (2,3).

CMV je najpogostejši vzrok virusne okužbe ploda v maternici kot prirojene okužbe v razvitem svetu. Pojavlja se pri 0,2–1,3 % živorojenih otrok (4). Predstavlja najpogostejši negenetski vzrok sensorinevralne naglušnosti, nevroloških nepravilnosti in umske zaostalosti. Je vzrok za nedonošenost, smrt ploda v maternici in umrljivost novorojenčkov. Kot tak pomeni veliko socialno, zdravstveno in ekonomsko breme družbe (4-9).

1.2 Epidemiologija

CMV je prisoten povsod po svetu in je brez značilnega vzorca pojavljanja. Delež prekuženih žensk v rodni dobi je višji v državah v razvoju (2,8). Nemška raziskava je pokazala, da je s CMV prekuženih 51,7 % žensk v rodni dobi (10).

Po podatkih Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani je bilo leta 2005 in 2006 70–80 % slovenskih nosečnic prekuženih s CMV (2). Incidenca prirojene okužbe novorojenčkov s CMV je bila v raziskavi v dveh porodnišnicah v vzhodni Sloveniji približno 0,14 % (11). V razvitem svetu znaša prevalenca prirojene okužbe s CMV 0,64 % (4).

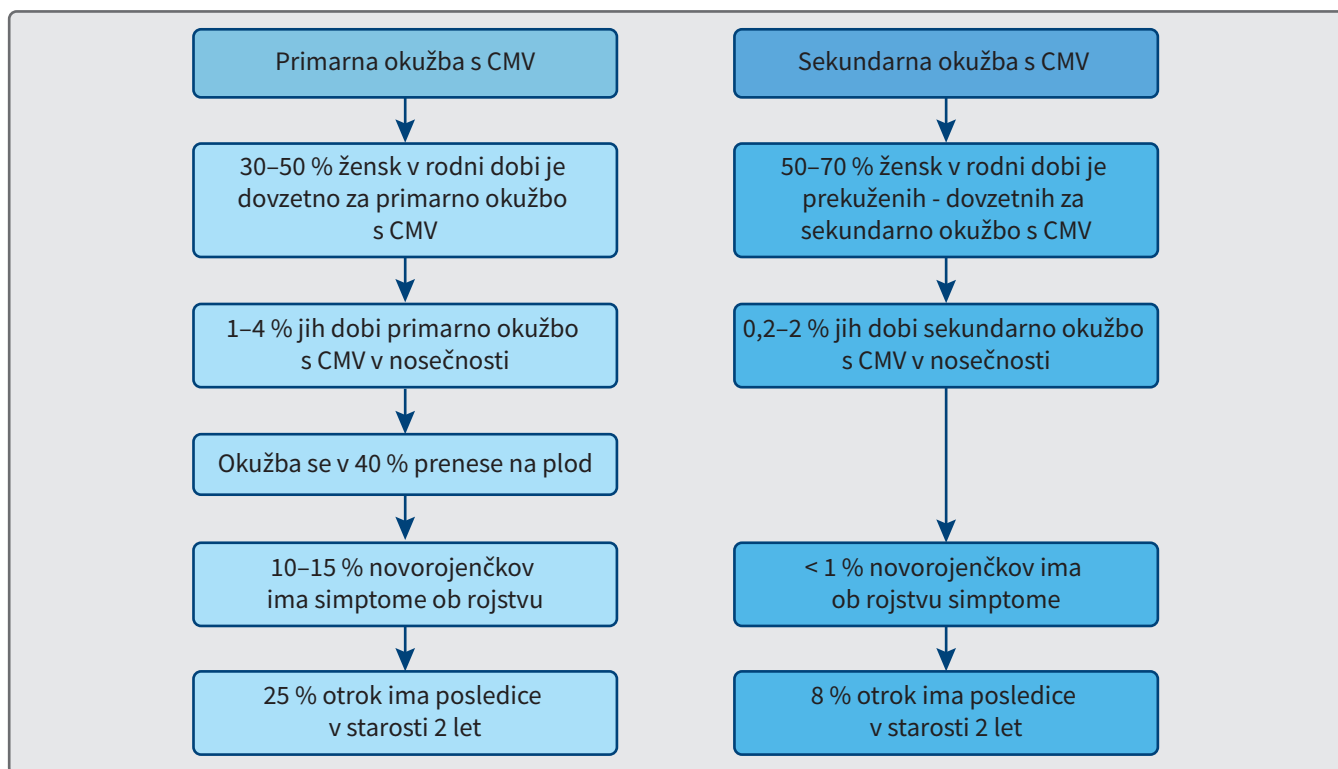
1.3 Primarna in sekundarna okužba

Primarna okužba nastane ob prvem stiku z virusom in je nevarna, če se zgodi v nosečnosti. Pojavnost primarne okužbe v nosečnosti je 0,64–4 % (4,8,12).

Kasneje se lahko virus reaktivira, kar imenujemo rekurentna ali sekundarna okužba, ki je prav tako lahko vzrok obolevnosti in umrljivosti ploda ali novorojenčka (2,13). Do sekundarne okužbe lahko pride (ob že prisotni imunosti na CMV) tudi z drugim sevom virusa CMV. Tveganje za okužbo nosečnice in ploda s CMV ter posledice okužbe je prikazano na Sliki 1.

1.4 Klinična slika pri imunokompetentnih odraslih

Večina (90 %) zdravih odraslih in predšolskih otrok ob primarni okužbi s CMV nima simptomov in tudi ne posledic. Virus se po okužbi še dolgo izloča v slini in urinu. Pri nekaterih se okužba po 4- do 8-tedenski inkubaciji kaže kot mononukleozi podoben sindrom s slabim počutjem, povišano telesno temperaturo, bolečinami v mišicah, oteklimi vratnimi bezgavkami, povečanimi jetri ali vranico, pri tretjini pride tudi do neznačilnega kožnega izpuščaja. Lahko so blago povišani jetrni testi in



Slika 1: Tveganje za okužbo nosečnice in ploda s citomegalovirusom. Povzeto po SMFM. Congenital CMV diagnosis and antenatal management. Am J Obstet Gynecol 2016 (45).

Legenda: CMV – citomegalovirus.

je prisotna limfocitoza. Večinoma gre za blago bolezen brez resnejših zapletov (2,14,15).

1.5 Klinična slika pri nosečnicah

Približno 20 % nosečnic s primarno okužbo ima simptome (16). Povečini gre za gripi oziroma infekcijski mononukleozi podoben sindrom s povišano telesno temperaturo (najbolj izraženi bolezenski znak), utrujenostjo, bolečinami v mišicah, povečanimi vratnimi bezgavkami, vnetjem žrela, glavobolom, redkeje s povečanimi jetri ali vranico, hepatitisom, pljučnico, kožnim izpuščajem ali simptomi v prebavilih. V laboratorijskih izvidih lahko izstopajo limfocitoza (v 30–50 %) in nekoliko povišane vrednosti aminotransferaz (v 40 %) (15,17).

1.6 Dokazovanje okužbe s citomegalovirusom

Za dokazovanje okužbe je pomembno tesno sodelovanje zdravnika klinika in mikrobiologa – pomemben je dogovor o najprimernejšem času za odvzem vzorca, pravilnem odvzemu in tipu vzorca, shranjevanju in prevozu vzorca za pregled po dokazno ustrezni metodi ter pravilna interpretacija rezultatov (18).

1.6.1 Serološko testiranje

Za večino virusnih okužb je za potrditev primarne okužbe primeren dokaz serokonverzije – pojava specifičnih protiteles IgM, ki so akutni odziv imunskega sistema na okužbo. Pri okužbi s CMV pa je potrebno upoštevati, da:

- protitelesa IgM lahko vztrajajo v serumu več mesecev po primarni okužbi s CMV;
- se specifična protitelesa IgM lahko pojavijo ob sekundarni okužbi s CMV;
- lahko pride do navzkrižne reaktivnosti in do pojava za CMV specifičnih protiteles IgM zaradi druge virusne okužbe (npr. okužbe z virusom Epstein-Barr);
- se protitelesa IgM lahko pojavijo ob nespecifičnem poliklonskem aktiviranju imunskega sistema (17,19,20).

Zato za časovno opredelitev nastanka okužbe ob pozitivnih protitelesih IgM s CMV testiramo tudi avidnost protiteles IgG, ki nastanejo kasneje v poteku okužbe. Če so protitelesa IgG negativna, gre za navzkrižno reaktivnost in ne gre za okužbo s CMV. Visok indeks avidnosti protiteles IgG (nad 60 %), ki pomeni visoko zmogljivost

protiteles za vezavo na antigen CMV, je zelo verjetno povezan s staro (več kot 3 mesece) ali sekundarno okužbo. Nizek indeks avidnosti (pod 30 %) bolj verjetno kaže na svežo – primarno okužbo (v zadnjih 3 mesecih) (17,21,22).

1.6.2 Potrditev okužbe

Za potrditev okužbe zadostuje dokaz virusnega gena z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) (18).

2 Prirojena okužba

Pojavnost prirojene okužbe s CMV je v zahodni Evropi, Kanadi, ZDA in Avstraliji približno 5–7/1.000 živorojenih otrok (23). Prirojena okužba je posledica viremije ob primarni ali sekundarni okužbi nosečnice, ki vodi do okužbe posteljice in prenosa virusa preko posteljice na plod, do česar pride v 4–8 tednih po pojavu viremije (15,24).

2.1 Verjetnost prirojene okužbe

Možnost prenosa na plod je večja ob primarni okužbi v nosečnosti in se s trajanjem nosečnosti veča:

- okužba v 1. trimesečju: 30–42 %,
- okužba v 2. trimesečju: 38–44 %,
- okužba v 3. trimesečju: 59–73 % (7,24).

Pri sekundarni okužbi je celokupno tveganje za okužbo ploda nizko, tj. 0,15–2 %, a se ta prav tako kaže lahko s simptomi. Ker je populacija seropozitivnih žensk velika, se več prirojenih okužb pojavi pri teh nosečnicah (13,25–28).

2.2 Simptomi in znaki prirojene okužbe

V 85–90 % prirojenih okužb novorojenčki nimajo simptomov. Do 15 % okuženih otrok ob rojstvu ima simptome, do česar pride večinoma ob primarni okužbi nosečnice v prvem trimesečju nosečnosti. Smrtnost novorojenčkov s simptomi je 5–15 % (25).

Virus je nevrotropen, zato povzroča predvsem nevrološke zaplete (1). Pri novorojenčkih s simptomi pride v 40–60 % do trajnih posledic, od katerih je najpogostejša senzorinevralna naglušnost (27,29).

Značilni znaki prirojene okužbe s simptomi, ki so lahko prehodni, so:

- majhnost za gestacijsko starost,
- mikrocefalija,
- hepatomegalija,

- splenomegalija,
- petehije,
- zlatenica,
- trombocitopenija,
- anemija (17,30,31).

Dolgoročne hude posledice prirojene okužbe s CMV so:

- senzorinevralna naglušnost,
- umska zaostalost,
- cerebralna paraliza,
- motnje vida,
- epileptični napadi,
- atrofija velikih in malih možganov in druge motnje nevrološkega razvoja (23,32–34).

Kadar pa pride do okužbe v 3. trimestru, imajo novorojenčki redko simptome (16,23,24,34). Tveganje za hude nevrološke posledice s trajanjem nosečnosti upada (16,24,34).

Med okuženimi novorojenčki brez simptomov pride v 15–25 % primerov do nevroloških in razvojnih nepravilnosti kasneje v otroštvu, najpogosteje do senzorinevralne naglušnosti, redkeje do zaostanka v psihomotornem razvoju, do kognitivnega primanjkljaja, epileptičnih napadov in motenj vida (2,27,33,35). Dolgoletna prospektivna raziskava o povezavi med prirojeno okužbo s CMV je pokazala incidenco izgube sluha v 12,7 % okuženih otrok. Naglušnost se je pogosteje razvila v primerih, pri katerih je prišlo do primarne CMV okužbe nosečnice, v prvem trimestru ter kadar so bili vidni znaki okužbe ploda oziroma novorojenčka z ultrazvočnim pregledom (UZ) ali magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) (36). Otroci s poznimi posledicami prirojene okužbe predstavljajo večino bolezenskega bremena prirojene okužbe s CMV (37).

3 Diagnosticiranje pred rojstvom

Testiranje nosečnice na okužbo s CMV je na mestu v primeru:

- akutnih simptomov, značilnih za virozo oziroma mononukleoznega sindroma;
- z UZ ugotovljenih nepravilnosti pri plodu, značilnih za okužbo s CMV (38,39).

3.1 Ultrazvočni znaki za okužbo s citomegalovirusom

Pozitivna napovedna vrednost UZ preiskave za napoved prirojene okužbe je 35 % (38). UZ znaki so nespecifični in prisotni pri manj kot 50 % okuženih plodov

(38,40). Najpogostejši so (frekvenca pojavljanja, %):

- kalcifikacije v centralnem živčevju, predvsem obprekatne (0,6–17,4),
- mikrocefalija (14,5),
- hiperehogeno črevo (4,5–13),
- zastoj rasti ploda (IUGR) (1,9–13),
- možganska ventrikulomegalija (4,5–11,6),
- ascites (8,7),
- perikardialni izliv (7,2),
- hepatomegalija (4,3),
- hidrops ploda (0,6),
- placentomegalija (4,3),
- kalcifikacije v jetrih,
- polimikrogirija,
- hipoplazija malih možganov (16,38,41).

3.2 Serološko testiranje

Primarno okužbo nosečnice s CMV lahko potrdimo:

- s serokonverzijo – dokaz pojava de novo za CMV specifičnih protiteles IgG – zlati standard (potrebuje mo dva vzorca seruma, preteklega in sedanjega);
- z dokazom za CMV specifičnih protiteles IgM s hkratno nizko avidnostjo protiteles IgG (21,39,42).

Za opredelitev okužbe si mikrobiološki laboratoriji pogosto pomagajo s serumi, odvzetimi za presejalno testiranje za toksoplazmozo, sifilis ali hepatitis B, ki so vsaj eno leto arhivirani (43).

3.3 Magnetnoresonančno slikanje (MRI) ploda

Ob prisotnih UZ znakih za nepravilnosti centralnega živčnega sistema (CŽS) je dodatna diagnostična metoda MRI (44). Pri dokazano okuženih plodovih je uporaba UZ in MRI v 95 % občutljiva za najdbo strukturnih nepravilnosti CŽS. Če je izvid MRI v mejah normalnega, je izid za plod povečini dober. Toda normalen izvid MRI glave ploda ne napoveduje z zanesljivostjo dobrega nevrološkega razvoja za plod, saj predvsem senzori-nevralna naglušnost ob prirojeni okužbi s CMV nastaja napredujoče (45,46).

3.4 Potrditev okužbe ploda

Prirojeno okužbo potrdimo z amniocentezo za dokaz virusne DNK v amnijski tekočini s PCR v plodovnici (42,47,48). Za optimalno občutljivost metode je pomembno, da amniocentezo opravimo 6 do 8 tednov po začetku materine okužbe/po dokazani serokonverziji (s tem omogočimo čas za zadostno razmnoževanje virusa

v okuženem plodu) ter po dopolnjenem 20. tednu nosečnosti, ko plod že izloča urin, iz katerega določamo prisotnost virusa (17,42,47).

Amniocentezo za dokaz okužbe je smiselno narediti pri nosečnicah s primarno okužbo s CMV. Pri nosečnicah s sekundarno okužbo zaradi nizke možnosti prenosa okužbe na plod ni konsenza, ali je potrditev fetalne okužbe smiselna. Vendar so v literaturi opisani tudi primeri hudih posledic za plod v primeru sekundarne okužbe nosečnice, zato je potrebno o amniocentezi razmisliti tudi v teh primerih (49,50).

Negativen izvid PCR za CMV, če je preiskava opravljena v priporočenem časovnem oknu, je v 97–100 % občutljiv (47,51). Če preiskavo opravimo prej, kot je priporočeno, je verjetnost za lažno negativen izid večja (20). Ob odsotnosti UZ znakov okužbe in negativnega izvida amniocenteze je verjetnost okužbe s simptomi in nevroloških posledic pri teh novorojenčkih pomembno manjša (52). Kvantitativno določanje DNA za CMV v plodovnici po doslej dostopnih podatkih ni povedno za napoved izida bolezni (53).

Glavna omejitev prenatalnega diagnosticiranja prirojene okužbe s CMV je, da s potrditvijo okužbe ne moremo napovedati, ali bo novorojenček imel simptome in ali se bodo pri njem razvile pozne nevrološke posledice (45,53,54).

3.5 Potrditev okužbe po rojstvu

Za dokaz prirojene okužbe je metoda izbire osamitev virusa in njegove DNK iz urina novorojenčka, odvzetega v prvih treh tednih po rojstvu (2,17,55). Možna je tudi potrditev virusne DNK v posušeni vzorcih krvi na papirnatih karticah, odvzetih za presejalne preiskave za presnovne bolezni, vendar je ta metoda manj občutljiva od dokazovanja virusa iz svežega vzorca (42). Otroci, mlajši od dveh let, virus v slini in urinu izločajo v povprečju 24 mesecev in so s tem lahko pomemben vir okužbe za svojo okolico (56).

4 Preprečanje okužbe s citomegalovirusom v nosečnosti in preprečevanje njenih posledic

4.1 Presejanje

Različna mednarodna priporočila rutinskega presejanja nosečnic ne priporočajo, ker:

- ni učinkovitega cepiva za preprečevanje okužbe pri seronegativnih ženskah;

- je pri seropozitivnih nosečnicah težko ločiti med primarno in sekundarno okužbo;
- seropozitivne ženske niso zaščitene pred okužbo in pri njih lahko pride do reaktiviranja virusa ali okužbe z drugim sevom, kar lahko tudi vodi v prirojeno okužbo;
- nimamo dokazano učinkovitega zdravljenja, ki bi ga lahko ponudili nosečnicam;
- kljub dokazani okužbi ploda ni mogoče napovedati posledic za njegovo zdravje;
- bi rutinsko presejanje lahko vodilo do nepotrebnih, lahko tudi škodljivih ukrepov (3,45,53).

V nekaterih državah presejanje kljub jasnim priporočilom izvajajo v nekaterih centrih (57). V Franciji je leta 2012 presejanje izvajalo 14 % bolnišnic (58). V Nemčiji se ravna po priporočilih za diagnosticiranje virusnih okužb v nosečnosti, ki priporočajo presejanje v zgodnji nosečnosti za nosečnice z visokim tveganjem za CMV okužbo zaradi profesionalne ali družinske izpostavljenosti majhnim otrokom (59).

4.2 Primarna preventiva – preprečevanje okužbe nosečnic s citomegalovirusom

Raziskave so pokazale, da dosledno svetovanje o pomenu preprečevanja okužbe s CMV v nosečnosti zniža delež serokonverzij pri prej seronegativnih nosečnicah (54). Ker je za ženske v rodni dobi največje tveganje za okužbo stik s telesnimi izločki majhnih otrok, so bistveni preventivni higienski ukrepi za preprečevanje primarne okužbe nosečnic, s tem pa prirojene okužbe s CMV (60).

Nosečnice naj se izogibajo stiku s slino, urinom in solzami otrok. Pomembno je, da si po stiku s telesnimi izločki otrok redno umivajo roke z milom in vodo, da se izogibajo poljubljanju predšolskih otrok na usta, da z otroki ne delijo hrane, pijače, jedilnega pribora, da redno čistijo igrače in druge površine, ki prihajajo v stik s telesnimi izločki otrok (23,54,60).

4.3 Sekundarna preventiva – preprečevanje prenosa okužbe z nosečnice na plod in zdravljenje okužb ploda v nosečnosti

Pri okuženi nosečnici je cilj preprečiti prenos okužbe na plod (3). V zadnjih letih se intenzivno proučujejo možnosti zdravljenja z imunoterapijo ter virostatiki.

4.3.1 Specifični hiperimuni globulini za CMV (HIG)

V času primarne okužbe nosečnica nima razvitih

učinkovitih protiteles, ki bi preprečila prenos okužbe na plod. Metoda zdravljenja, ki obeta, je pasivna imunizacija oziroma intravensko vbrizganje visokih odmerkov visoko avidnih specifičnih protiteles za CMV – tj. hiperimunih globulinov (HIG) (7).

Rezultati opravljenih opazovalnih in randomiziranih raziskav še ne podpirajo rutinske uporabe HIG za zdravljenje nosečnic s primarno okužbo s CMV. Za enkrat odločitev za zdravljenje s HIG sprejememo individualno in v raziskovalne namene (17,31).

V preglednem članku o zdravljenju okužbe s CMV v nosečnosti je Rawlinson s sodelavci z analizo podatkov opravljenih raziskav pokazal, da se nakazuje trend učinkovitosti apliciranja HIG za preprečevanje prenosa okužbe na plod in zdravljenje okužbe ploda (61). V ZDA se odvija velika randomizirana prospektivna raziskava za oceno učinkovitosti aplikacije HIG za zmanjšanje prenosa primarne okužbe CMV v nosečnosti na plod, ki bi lahko podala sprejemljive odgovore glede uporabe HIG ob primarni okužbi s CMV v nosečnosti (clinicaltrials.gov: številka NCT01376778). Vendar se, glede na objavljen protokol, v tej raziskavi uporabljajo nižji odmerki HIG (100 IU/kg) in le enkrat na mesec, kar je v nasprotju s farmakokinetičnimi dognanji Kagana in sodelavcev. To bi se lahko zrcalilo v podcenjujočih rezultatih raziskave oziroma manjši učinkovitosti HIG v primerjavi z odmerkom 200 IU/kg na 14 dni (3).

Proizvajalec pripravka HIG (Cytocept® CP) na podlagi v literaturi dostopnih podatkov priporoča:

- uporaba HIG v nosečnosti za preprečevanje okužbe ploda je t.i. »off-label«, saj jo strokovnjaki priporočajo le v raziskovalnih okoliščinah;
- obveščanje proizvajalca o nameri uporabe Cytotect za zdravljenje nosečnice;
- proizvajalec mora beležiti uporabo zdravila Cytotect v nosečnosti in je na voljo za pomoč pri odločitvah o protokolu zdravljenja.

4.3.2 Virostatiki

Edini virostatik, ki ne povzroča teratogenih in toksičnih učinkov, je valaciclovir, ki pa proti CMV slabo učinkuje (17). Doslej sta objavljeni dve raziskavi, ki sta proučevali učinkovitost protivirusnega zdravljenja z valaciclovirjem (62). Uporaba valaciclovirja (8 g na dan) je bila povezana z značilno večjim deležem novorojenčkov s prirojeno okužbo, ki so brez simptomov, v primerjavi z zgodovinsko kohorto (62). Trenutno poteka večja randomizirana raziskava za oceno učinkovitosti valaciclovirja pri prenosu primarne okužbe s CMV z nosečnice na plod. Rutinsko prenatalno zdravljenje z

valaciklovirjem se zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti ne priporoča (31,45).

4.3.3 Cepivo

Cepivo proti CMV kljub aktivnemu raziskovanju še ni na voljo (3). Problem raziskovanja glede primerne cepiva je dejstvo, da tudi novorojenčki seropozitivnih mater (z izraženo imunostjo proti CMV) lahko razvijejo okužbo s simptomi in imajo dolgotrajne nevrološke posledice.

4.4 Terciarna preventiva – zdravljenje novorojenčkov s potrjeno prirojeno okužbo s citomegalovirusom

Novorojenčke s prirojeno okužbo s CMV s simptomi je smiselno zdraviti, saj so raziskave pokazale, da protivirusno zdravljenje zmanjša ali prepreči napredovanje naglušnosti in izboljša dolgoročne nevrološke in razvojne posledice (63). Zdravljenje izbire je valganciklovir peroralno, če pa se novorojenček hrani parenteralno, pa dobi ganciklovir intravensko. Zdravili delujeta virostatično; z zaviranjem sinteze virusne DNK preprečujeta repliciranje virusa. Zdravljenje je smiselno začeti v prvem mesecu po rojstvu. Priporočeno trajanje zdravljenja je od 6 tednov do 6 mesecev, glede na resnost simptomov. Razvoj otrok, zdravljenih zaradi prirojene okužbe s CMV, morajo spremljati avdiologi in oftalmologi do 6. leta starosti (37,63).

5 Vodenje nosečnice s potrjeno okužbo s citomegalovirusom v nosečnosti

Svetovanje nosečnici s primarno CMV okužbo ni enostavno, saj po doslej razpoložljivih podatkih in izsledkih raziskav izida za plod še ne znamo natančno napovedati.

Ocene resnosti okužbe in možnih posledic temeljijo predvsem:

- na časovni opredelitvi okužbe nosečnice,
- na prisotnosti in vrsti nepravilnosti pri plodu,
- na laboratorijskih parametrih (17).

Ko potrdimo okužbo ploda s CMV, so potrebne redne UZ preiskave na 2–4 tedne, da bi spremljali morebitne znake okužbe ploda s CMV (17,53). Glede na trenutno znanje se zdi, da je najpomembnejši UZ napovedni dejavnik za napoved stanja pri plodu prisotnost nepravilnosti možganov (64,65).

RCOG predlaga razdelitev plodov s potrjeno

prirojeno okužbo v tri napovedne kategorije, glede na UZ izvid (17):

1. Plodovi brez simptomov – brez simptomov ne najdemo UZ nepravilnosti, izvid MRI CŽS je normalen. Napoved izida je dobra, obstaja le možnost senzori-nevralne naglušnosti.
2. Plodovi z blagimi do srednjimi simptomi – brez UZ nepravilnosti CŽS, s prisotnimi drugimi posameznimi UZ nepravilnostmi. Napoved izida je negotova, zato je potrebno za boljšo napoved izida nadaljevati UZ in MRI spremljanje. Staršem lahko ob pojasnilu, da nedvoumni dokazov o učinkovitosti zdravljenja ni, vendarle ponudimo zdravljenje. Potreben je pogovor o možnosti prekinitve nosečnosti.
3. Plodovi s hudimi simptomi – z UZ nepravilnostmi CŽS. Napoved izida je izrazito slaba. Nosečnica ima možnost, da se odloči za prekinitve nosečnosti (17,53).

Leruez-Ville s sodelavci je skušal napovedati tveganje za nevrološke posledice pri prirojeni okužbi na podlagi UZ najdb, ki jih je razdelil v tri kategorije:

- hude nepravilnosti CŽS (mikrocefalija, huda ventrikulomegalija > 15 mm);
- blage nepravilnosti CŽS (mejna ventrikulomegalija);
- UZ najdbe zunaj CŽS (hiperehogeno črevo, hepatomegalija, IUGR ...).

V rezultatih se je izkazalo, da so ženske iz prve skupine najpogosteje prekinile nosečnost, pri drugi skupini je bila verjetnost, da se rodi novorojenček s simptomi 60 %, v primeru tretje skupine pa je ta možnost 10 % (66).

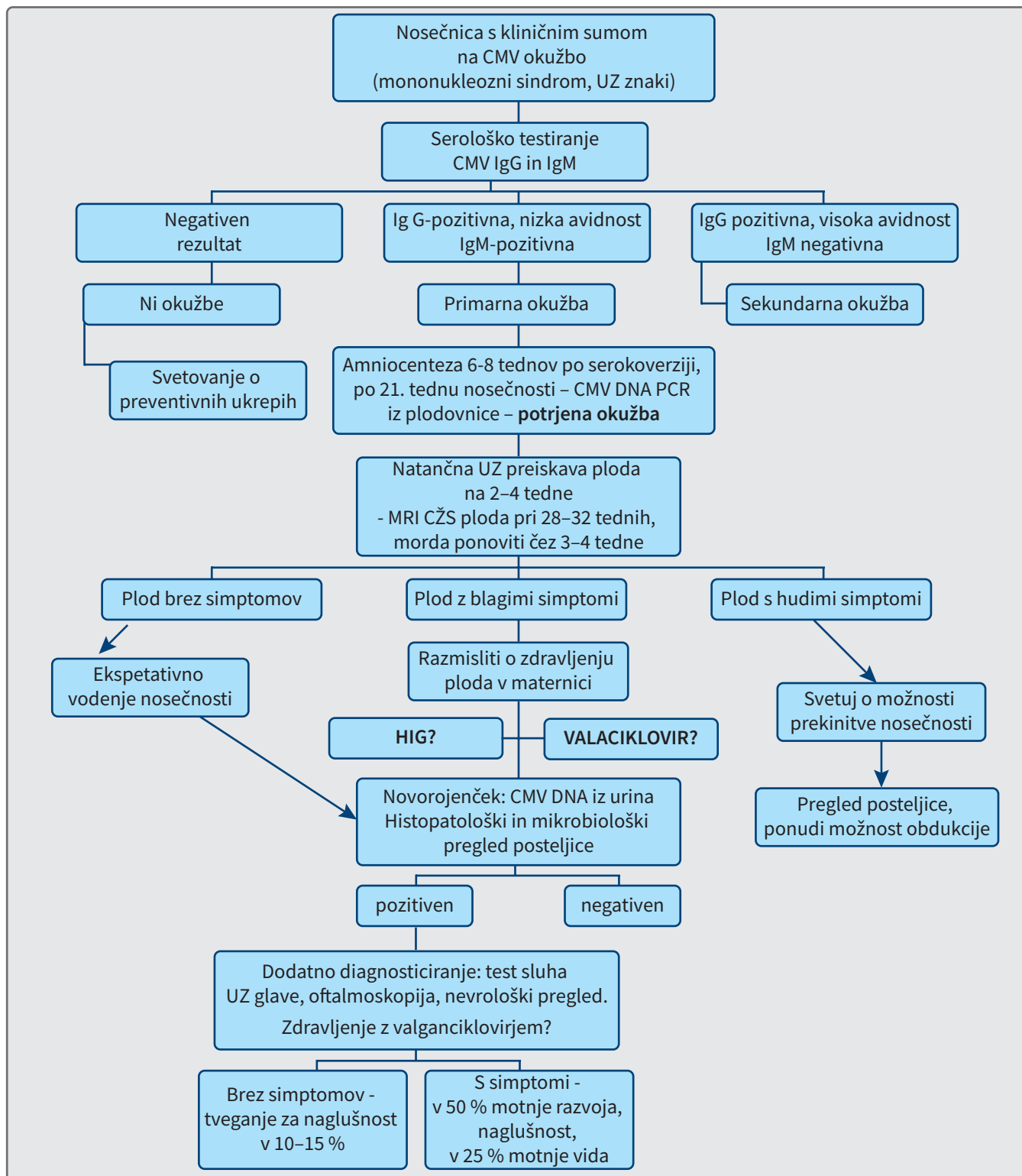
Ženske z okužbo CMV v nosečnosti lahko dojijo, saj se bo večina novorojenčkov slej ko prej okužila z virusom, okužba pa bo po večini potekala brez simptomov (67).

6 Priporočila za dobro klinično prakso obravnave primarne okužbe s citomegalovirusom v nosečnosti

Priporočila so povzeta po (17,31,45,53). Priporočena shema ukrepanja je strnjeno predstavljena na Sliki 2.

6.1 Preprečanje prirojene okužbe s citomegalovirusom

- Vse nosečnice bi morale biti seznanjene o nevarnostih okužbe s CMV in o preventivnih ukrepih za zaščito pred okužbo s CMV v nosečnosti.
- Rutinsko presejanje nosečnic za okužbo s CMV s serološkim testiranjem se ne priporoča.



Slika 2: Shema ukrepanja ob ugotovljeni primarni okužbi s citomegalovirusom v nosečnosti. Povzeto po RCOG 2018, Tanimura 2019 (18,39).

Legenda: CMV – citomegalovirus; MRI – slikanje z magnetno resonanco; CŽS – centralni živčni sistem; HIG – humani imunoglobulini.

- Seronegativnim nosečnicam, ki delajo z otroki (v vrtcih, v zdravstvu), bi v prihodnje morda lahko ponudili serološko spremljanje med nosečnostjo. Prav tako bi lahko serološko spremljali seronegativne nosečnice, ki imajo otroke v vrtcu.

6.2 Diagnoza primarne okužbe v nosečnosti

Serološko testiranje nosečnic na okužbo s CMV se opravi v primerih, ko nosečnica zboli z mononukleozi podobnimi simptomi in znaki, ki jih ne moremo pojasniti drugače, ali ko z UZ preiskavo ploda ugotovimo nepravilnosti, ki so značilne za prirojeno okužbo s CMV, in jih ne moremo pojasniti drugače.

- Diagnoza primarne okužbe v nosečnosti se postavi na podlagi potrjene serokonverzije – pojav za CMV specifičnih protiteles IgG v serumu nosečnic, ki so bile prej seronegativne, – ali ob dokazu za CMV specifičnih protiteles IgM ob prisotnosti protiteles IgG z nizko avidnostjo.
- Diagnoza sekundarne okužbe se postavi s pomembnim dvigom titra protiteles IgG s prisotnostjo specifičnih protiteles IgM ali brez njih. Ko potrdimo sekundarno okužbo, lahko opravimo amniocentezo, vendar je verjetnost prenosa na plod manjša kot ob primarni okužbi, je razmerje tveganj in koristi amniocenteze manjše kot ob primarni okužbi.
- Ob primarni okužbi nosečnice je treba bodočim staršem pojasniti, da je možnost prenosa okužbe na plod v maternici 30–40 %, možnost nastanka posledic za okuženi plod pa 20–25 %.

6.3 Ukrepanje

- Prenatalna diagnoza prirojene okužbe s CMV se postavi z amniocentezo, ki se opravi vsaj 6 tednov po predvidenem času primarne okužbe matere in po 21. tednu nosečnosti.
- Ob potrjeni prirojeni okužbi s CMV so potrebne redne UZ preiskave ploda na 2–3 tedne do poroda zato, da bi odkrili značilne spremembe oziroma nepravilnosti ploda, kar nam lahko pomaga pri ocenjevanju napovedi izida za plod. Odsotnost z UZ vidnih nepravilnosti ni zanesljiv napovedni dejavnik za ugoden potek okužbe (tj. brez simptomov).
- Diagnosticanje okužbe s CMV pri novorojenčku

in zgodnje spremljanje otroka ob možnosti, da bi se okužil s CMV v maternici (določitev viremije v urinu, kontrolni pregledi pri infektologu, ORL ...).

6.4 Zdravljenje

- Rutinsko zdravljenje nosečnic z valaciclovirjem za preprečevanje prenosa okužbe na plod ali preprečevanje posledic pri potrjeno okuženem plodu se ne priporoča zaradi pomanjkanja zadostnih dokazov o učinkovitosti.
- Rutinsko zdravljenje nosečnic s hiperimunimi globulini z namenom preprečevati prenos okužbe na plod ali preprečevati posledice pri potrjeno okuženem plodu se ne priporoča zaradi pomanjkanja zadostnih dokazov o učinkovitosti.
- Za zdravljenje nosečnice z antiviremiki ali hiperimunimi globulini se odločimo po tehtnem premisleku, kadar koristi odtehtajo tveganja, čeprav podatkov o zanesljivi učinkovitosti zdravljenja ni.
- Možno je odobriti prekinitve nosečnosti pri hujših nepravilnostih CŽS in slabi napovedi izida.

7 Zaključek

CMV predstavlja najpogostejši vzrok virusne okužbe ploda v maternici v razvitem svetu in je najpogostejši negenetski vzrok sensorinevralne naglušnosti, zato je pomembno informiranje nosečnic o preventivnih ukrepih za zaščito pred okužbo s CMV v nosečnosti. Nosečnice testiramo na okužbo s CMV (serologija) pri značilni klinični sliki (mononukleozi podobni simptomi, nepojasnen hepatitis) ali pri ultrazvočnih znakih okužbe ploda (kalcifikacije v centralnem živčevju, mikrocefalija, hiperehogeno črevo, zastoj rasti ploda). Okužbo ploda v maternici potrdimo z dokazom virusa v plodovnici (odvzem z amniocentezo) vsaj šest tednov po ocenjenem času primarne okužbe matere in po 21. tednu nosečnosti. Za preprečevanje prenosa okužbe na plod in zdravljenje so na voljo zdravila (virostatiki in hiperimuni globulini), ki pa zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti še niso sprejeta za rutinsko uporabo.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):99-126. DOI: [10.1128/CMR.00023-08](https://doi.org/10.1128/CMR.00023-08) PMID: 19136436
- Poljak M, Petrovec M. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razledi; 2011.
- Kagan KO, Sonek J, Hamprecht K. Antenatal treatment options for primary cytomegalovirus infections. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018;30(6):355-60. DOI: [10.1097/GCO.0000000000000486](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000486) PMID: 30169462
- Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(4):253-76. DOI: [10.1002/rmv.535](https://doi.org/10.1002/rmv.535) PMID: 17579921
- Pultoo A, Jankee H, Meetoo G, Pyndiah MN, Khittoo G. Detection of cytomegalovirus in urine of hearing-impaired and mentally retarded children by PCR and cell culture. *J Commun Dis.* 2000;32(2):101-8. PMID: 11198394
- 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. DOI: [10.1093/cid/cit018](https://doi.org/10.1093/cid/cit018) PMID: 23334811
- Nigro G. Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(11):977-86. DOI: [10.1080/14787210.2017.1398081](https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1398081) PMID: 29072089
- 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. DOI: [10.1128/CMR.00062-12](https://doi.org/10.1128/CMR.00062-12) PMID: 23297260
- Bristow BN, O'Keefe KA, Shafir SC, Sorvillo FJ. Congenital cytomegalovirus mortality in the United States, 1990-2006. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(4):e1140. DOI: [10.1371/journal.pntd.0001140](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001140) PMID: 21541359
- Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, Brenner N, Pawlita M, Michel A, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200267. DOI: [10.1371/journal.pone.0200267](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200267) PMID: 30044826
- Paradiž KR, Seme K, Puklavac 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. DOI: [10.1002/jmv.22230](https://doi.org/10.1002/jmv.22230) PMID: 22028094
- Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA.* 1986;256(14):1904-8. DOI: [10.1001/jama.1986.03380140074025](https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380140074025) PMID: 3020264
- Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(2):e11-3. DOI: [10.1093/cid/ciq085](https://doi.org/10.1093/cid/ciq085) PMID: 21288834
- Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(2):100-14. DOI: [10.1097/00005792-198503000-00003](https://doi.org/10.1097/00005792-198503000-00003) PMID: 2983175
- Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV, Group CC; Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG.* 2003;110(6):572-7. DOI: [10.1046/j.1471-0528.2003.01302.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.01302.x) PMID: 12798474
- Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):751-8. DOI: [10.1002/pdf.4118](https://doi.org/10.1002/pdf.4118) PMID: 23553686
- Khalil A HP, Jones C, Soe A, Ville YG. Congenital cytomegalovirus infection: update on treatment. *Microorganisms.* 2020;8(10):1516. DOI: [10.3390/microorganisms8101516](https://doi.org/10.3390/microorganisms8101516) PMID: 33019752
- Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2004;29(2):71-83. DOI: [10.1016/j.jcv.2003.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2003.09.012) PMID: 14747024
- Revello Mg, Fabbri E, Furione M, Zavattoni M, Lillerii C, Tassis B, et al. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. 2011;50(4):303-7. DOI: [10.1016/j.jcv.2010.12.012](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.12.012) PMID: 21277825
- Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini Mp. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(9):1285-93. DOI: [10.1111/j.1469-0691.2011.03564.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03564.x) PMID: 21631642
- Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis.* 1997;175(4):944-6. DOI: [10.1086/513996](https://doi.org/10.1086/513996) PMID: 9086155
- Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, Appelman Z. High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med.* 2009;37(1):15-8. DOI: [10.1515/JPM.2009.012](https://doi.org/10.1515/JPM.2009.012) PMID: 18673093
- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018;42(3):149-54. DOI: [10.1053/j.semperi.2018.02.002](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.002) PMID: 29503048
- Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011;52(3):244-6. DOI: [10.1016/j.jcv.2011.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.005) PMID: 21820954
- Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, Galama JM, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2003;162(4):248-53. DOI: [10.1007/s00431-002-1115-5](https://doi.org/10.1007/s00431-002-1115-5) PMID: 12647198
- Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, et al. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: "The BraCHS Study". *J Infect Dis.* 2018;218(8):1200-4. DOI: [10.1093/infdis/jiy321](https://doi.org/10.1093/infdis/jiy321) PMID: 29868783
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med.* 1992;326(10):663-7. DOI: [10.1056/NEJM199203053261003](https://doi.org/10.1056/NEJM199203053261003) PMID: 1310525
- Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Ozaki K, Nagamata S, Morizane M, et al. Universal Screening With Use of Immunoglobulin G Avidity for Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Infect Dis.* 2017;65(10):1652-8. DOI: [10.1093/cid/cix621](https://doi.org/10.1093/cid/cix621) PMID: 29020153
- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol.* 2006;35(2):226-31. DOI: [10.1016/j.jcv.2005.09.016](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.09.016) PMID: 16386462
- Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000 Res.* 2018;7:255. DOI: [10.12688/f1000research.12517.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.12517.1) PMID: 29560263
- 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. DOI: [10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3) PMID: 28291720

32. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med.* 1985;313(20):1270-4. DOI: [10.1056/NEJM198511143132006](https://doi.org/10.1056/NEJM198511143132006) PMID: [2997607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2997607/)
33. Pass RF. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev.* 2002;23(5):163-70. DOI: [10.1542/pir.23-5-163](https://doi.org/10.1542/pir.23-5-163) PMID: [11986492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11986492/)
34. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol.* 2006;35(2):216-20. DOI: [10.1016/j.jcv.2005.09.015](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.09.015) PMID: [16368262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16368262/)
35. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics.* 1999;104(1 Pt 1):55-60. DOI: [10.1542/peds.104.1.55](https://doi.org/10.1542/peds.104.1.55) PMID: [10390260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10390260/)
36. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, et al. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2019;144(2):e20183095. DOI: [10.1542/peds.2018-3095](https://doi.org/10.1542/peds.2018-3095) PMID: [31266824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31266824/)
37. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus - who, when, what-with and why to treat? *J Infect.* 2017;74:S89-94. DOI: [10.1016/S0163-4453\(17\)30197-4](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30197-4) PMID: [28646968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646968/)
38. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):380.e1-7. DOI: [10.1016/j.ajog.2007.09.052](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.09.052) PMID: [18191802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191802/)
39. Tanimura K, Yamada H. Maternal and neonatal screening methods for congenital cytomegalovirus infection. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(3):514-21. DOI: [10.1111/jog.13889](https://doi.org/10.1111/jog.13889) PMID: [30590863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30590863/)
40. Picone O, Teissier N, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Adle-Biasette H, Martinovic J, et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):518-24. DOI: [10.1002/pd.4340](https://doi.org/10.1002/pd.4340) PMID: [24532345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24532345/)
41. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):117-26. DOI: [10.1159/000321346](https://doi.org/10.1159/000321346) PMID: [21088375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088375/)
42. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):680-715. DOI: [10.1128/CMR.15.4.680-715.2002](https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.680-715.2002) PMID: [12364375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12364375/)
43. Petrovec M. Virusne okužbe pri nosečnici, plodu in novorojenčku. *Med Razgl.* 2014(53):173-84.
44. de Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Macielek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics.* 2004;35(2):113-9. DOI: [10.1055/s-2004-815833](https://doi.org/10.1055/s-2004-815833) PMID: [15127310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15127310/)
45. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):B5-11. DOI: [10.1016/j.ajog.2016.02.042](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.042) PMID: [26902990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902990/)
46. Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Weisz B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):709-17. DOI: [10.1002/uog.7657](https://doi.org/10.1002/uog.7657) PMID: [20503234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20503234/)
47. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol.* 2000;95(6 Pt 1):881-8. DOI: [10.1097/00006250-200006000-00019](https://doi.org/10.1097/00006250-200006000-00019) PMID: [10831985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10831985/)
48. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008;41(3):192-7. DOI: [10.1016/j.jcv.2007.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.10.015) PMID: [18054840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054840/)
49. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2006;21(4):399-409. DOI: [10.1016/j.reprotox.2005.02.002](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.02.002) PMID: [16580941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16580941/)
50. Paixão P, Brito MJ, Virella D, Neto MT. Recurrent maternal CMV infection associated with symptomatic congenital infection: results from a questionnaire study in Portugal. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000455. DOI: [10.1136/bmjpo-2019-000455](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000455) PMID: [31263791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263791/)
51. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schallasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn.* 2001;21(5):362-77. DOI: [10.1002/pd.59](https://doi.org/10.1002/pd.59) PMID: [11360277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11360277/)
52. Bilavsky E, Pardo J, Attias J, Levy I, Magny JF, Ville Y, et al. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(1):33-8. DOI: [10.1093/cid/ciw237](https://doi.org/10.1093/cid/ciw237) PMID: [27114380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114380/)
53. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. No. 240-Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(2):e134-41. DOI: [10.1016/j.jogc.2017.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.11.018) PMID: [29447718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447718/)
54. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr.* 2004;145(4):485-91. DOI: [10.1016/j.jpeds.2004.05.041](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.05.041) PMID: [15480372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15480372/)
55. Yamada H, Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Deguchi M, Morizane M, et al. Clinical factor associated with congenital cytomegalovirus infection in pregnant women with non-primary infection. *J Infect Chemother.* 2018;24(9):702-6. DOI: [10.1016/j.jiac.2018.04.010](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.04.010) PMID: [29735300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735300/)
56. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol.* 2007;31(1):10-8. DOI: [10.1053/j.semperi.2007.01.002](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.01.002) PMID: [17317422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17317422/)
57. Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Izquierdo Méndez N, Soriano-Ramos M, et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):617-25. DOI: [10.1080/14767058.2017.1387890](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387890) PMID: [28978246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978246/)
58. Seror J, Bordes P, Luton D. Routine screening for CMV during pregnancy: practices assessment in Île-de-France. *Gynécologie Obstétr Fertilité.* 2013;41(10):578-82. DOI: [10.1016/j.gyobfe.2013.07.009](https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.07.009) PMID: [24099656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24099656/)
59. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(4):45-52. DOI: [10.3238/arztebl.2017.0045](https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0045) PMID: [28211317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28211317/)
60. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al.; CCPE Study Group. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine.* 2015;2(9):1205-10. DOI: [10.1016/j.ebiom.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.003) PMID: [26501119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501119/)
61. Rawlinson WD, Hamilton ST, van Zuylen WJ. Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(6):615-24. DOI: [10.1097/QCO.0000000000000317](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000317) PMID: [27607910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27607910/)
62. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussières L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valgancyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):462.e1-e.10. DOI: [10.1016/j.ajog.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.003) PMID: [27083761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083761/)
63. Kimberlin DW, Aban I, Acosta EP. Valganciclovir for Congenital Cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2463. DOI: [10.1056/NEJMc1504937](https://doi.org/10.1056/NEJMc1504937) PMID: [26083215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26083215/)
64. Tanimura K, Tairaku S, Ebina Y, Morioka I, Nagamata S, Deguchi K, et al. Prediction of Congenital Cytomegalovirus Infection in High-Risk Pregnant Women. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):159-65. DOI: [10.1093/cid/ciw707](https://doi.org/10.1093/cid/ciw707) PMID: [27986675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986675/)

65. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, et al. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn.* 2011;31(4):360-6. DOI: [10.1002/pd.2694](https://doi.org/10.1002/pd.2694) PMID: [21413035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21413035/)
66. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:97-107. DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005) PMID: [27923540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27923540/)
67. Hamprecht K, Goelz R. Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants: Transmission, Clinical Presentation, and Prevention. *Clin Perinatol.* 2017;44(1):121-30. DOI: [10.1016/j.clp.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.012) PMID: [28159200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159200/)