



Prirojena okužba s citomegalovirusom: usmerjeno presejanje novorojenčkov in protokol obravnave

Congenital cytomegalovirus infection: targeted newborn screening and follow-up protocol

Nika Eržen,¹ Bojan Korpar,² Minca Mramor,³ Saba Battelino,^{4,5} Špela Markelj,⁶ Tanja Golli,^{7,8} Staša Stropnik,^{7,8} Štefan Grosek,^{8,9} Miroslav Petrovec,¹⁰ Darja Paro Panjan,^{1,8} Gregor Nosan^{1,8}

Izvleček

Prirojena okužba s citomegalovirusom (pCMV) je v razvitih državah najpogostejša prirojena okužba ter najpogostejši vzrok za sensorinevralno okvaro sluha in razvojnonevrološke motnje. Le manjši delež otrok s pCMV ima ob rojstvu izražene znake bolezni, medtem ko je pri večjem deležu otrok s pCMV ob rojstvu okužba klinično nema. Vendar ti otroci lahko kljub temu dolgoročno razvijejo razvojnonevrološko motnjo. Zlasti so ogroženi za nastanek okvare sluha. Glede na evropske epidemiološke podatke in ocenjeno incidenco pCMV v Sloveniji, ki znaša 0,14 %, se pri nas rodi nezanimljivo število otrok s pCMV. Danes odkrijemo le manjši delež novorojenčkov s pCMV, večinoma le tiste, ki imajo ob rojstvu tudi izražene znake bolezni. Dokler za to bolezen ni univerzalnega presejanja nosečnic in novorojenčkov na pCMV, je smiselno dosledno izvajati usmerjeno presejanje novorojenčkov ter z ustrežno obravnavo izboljšati dolgoročni razvojnonevrološki izid pri otrocih. V prispevku predstavljamo izhodišča za usmerjeno presejanje novorojenčkov na pCMV ter protokol obravnave otrok s pCMV.

¹ Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

³ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁵ Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

⁶ Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁷ Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁸ Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

⁹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

¹⁰ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Gregor Nosan, e: gregor.nosan@kclj.si

Ključne besede: človeški citomegalovirus; prirojena okužba s citomegalovirusom; novorojenček; presejanje novorojenčkov; obravnava

Key words: human cytomegalovirus; congenital cytomegalovirus infection; newborn; neonatal screening; management

Prispelo / Received: 26. 7. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 18. 3. 2024

Citirajte kot/Cite as: Eržen N, Korpar B, Mramor M, Battelino S, Markelj Š, Golli T, et al. Prirojena okužba s citomegalovirusom: usmerjeno presejanje novorojenčkov in protokol obravnave. Zdrav Vestn. 2024;93(5–6):187–97. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3481>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Congenital cytomegalovirus infection (cCMV) is the most common congenital infection in developed countries and the most common infectious cause of sensorineural hearing loss and neurodevelopmental disorders. Only a small proportion of children with cCMV have a symptomatic disease at birth, while a larger proportion of them are clinically asymptomatic. Nevertheless, all children with cCMV may develop long-term neurodevelopmental disorders, especially sensorineural hearing loss. According to the European epidemiological data and the Slovenian incidence of cCMV, which is 0.14%, a not insignificant low number of children with cCMV are born in Slovenia. Currently, we detect only a small proportion of newborns with pCMV, mainly those with symptomatic disease at birth. Until universal screening of pregnant women and newborns is available for cCMV, we should consistently perform a targeted screening to prevent hearing loss and improve the long-term neurodevelopmental outcome in children with cCMV. In this review, we present the recommendations for targeted newborn screening and a follow-up protocol for children with cCMV.

1 Uvod

Človeški citomegalovirus (CMV) oz. človeški herpes virus 5 je DNA virus iz družine Herpesvirusov. Prisoten je v krvi, urinu in drugih telesnih tekočinah. Z osebo na osebo se prenaša s telesnimi izločki, lahko pa tudi s transfuzijo okužene krvi ali s presaditvijo različnih s CMV okuženih organov (1). Primarna okužba s CMV pri osebi z normalnim imunskim odzivom praviloma poteka brez bolezenskih znakov. Sekundarna okužba je posledica reaktiviranja spečega virusa ali pa ponovne okužbe z novim sevom CMV. Do primarne ali sekundarne okužbe lahko pride kadar koli v življenju, tudi v nosečnosti. Primarna okužba nosečnice s CMV se zgodi v 1–4 %, sekundarna okužba pa pri 10 % nosečnic po že preboleli CMV okužbi (2). Po primarni in sekundarni okužbi nosečnice je možna tudi okužba zarodka in ploda. V tem primeru govorimo o prirojeni oz. kongenitalni okužbi s CMV (pCMV). Do okužbe zarodka ali ploda po primarni okužbi nosečnice pride v 40 %, pri čemer je verjetnost okužbe zarodka ali ploda večja, če se le-ta zgodi v prvih 16 tednih nosečnosti. Po sekundarni okužbi v nosečnosti pride do okužbe zarodka ali ploda v 0,2–1,8 % (3,4). V razvitih državah je pCMV najpogostejša prirojena okužba ter najpogostejši infektivni vzrok za senzorineuralno okvaro sluha in razvojnonevrološke motnje (5).

V slovenskem prostoru je bila pCMV, t. i. vrojena citomegalična inkluzijska bolezen, prvič diagnosticirana leta 1961 z najdbo inkluzijskih celic v urinu bolnega novorojenčka. Klinično sliko bolezni je kasneje proučevala in opisala Konjajeva leta 1973 (6). Vodopivec in soavtorji so nedavno opisali klinično sliko, preiskavne metode in možnosti zdravljenja okužbe s CMV v nosečnosti (7). Ta prispevek pa predstavlja izhodišča za uvedbo usmerjenega presejanja novorojenčkov na pCMV ter za nadgradnjo protokola obravnave otrok, ki so bili pred rojstvom okuženi s tem virusom (8).

2 Epidemiologija

Incidenca pCMV se v svetu ocenjuje na 0,2–2,0 %, v Evropi 0,5 % (9–12). Rednak-Paradiževa in sodelavci so v letih 2007–2008 v 2 slovenskih porodnišnicah ugotovili incidenco pCMV 0,14 %. Kolikor bi to incidenco posplošili na vso državo, bi sodila Slovenija v skupino držav z najnižjo incidenco v Evropi in svetu (13).

Glede na demografske podatke iz leta 2019, ko se je v Sloveniji rodilo približno 19.000 otrok, bi glede na ocenjeno incidenco letno pričakovali 26 otrok s pCMV, od tega bi se pri 3 otrocih okužba klinično izrazila že ob rojstvu (simptomatska oblika pCMV), pri ostalih 23 otrocih bi bila okužba ob rojstvu klinično nema (asimptomatska oblika pCMV). Ob podatkih, da razvojnonevrološke posledice razvije polovica otrok s simptomi že ob rojstvu, lahko glede na oceno slovenskih razmer danes pričakujemo tovrstne posledice pri 1–2 otrocih letno (9–12). Incidenca razvojnonevroloških motenj pri otrocih s pCMV, ki so ob rojstvu brez simptomov, znaša 13 % (10), kar za slovenske razmere pomeni, da bi imeli razvojnonevrološke posledice zaradi pCMV dodatno 3 otroci letno; predvidevamo torej, da se razvojnonevrološka motnja zaradi pCMV pojavi skupaj pri 5 otrocih letno (14).

3 Klinična slika prirojene okužbe s citomegalovirusom

Na pCMV lahko posumimo že v obdobju pred rojstvom ob serokonverziji pri nosečnici ali ob značilni klinični sliki nosečnice (mononukleozni podobni simptomi in znaki, nepojasnen hepatitis) in ultrazvočnih znakih sprememb osrednjega živčevja, črevesja in rasti ploda, ki nakazujejo, da gre za prenos okužbe s CMV z matere na plod (mikrocefalija, kalcifikacije osrednjega živčevja, hiperehogeno črevo, zastoj plodove rasti) (7,15). Okužbo ploda lahko potrdimo z dokazom virusa

v plodovnici (odvzem z amniocentezo) vsaj 6 tednov po ocenjenem času primarne okužbe nosečnice in po 20. tednu nosečnosti, ko plod že izloča urin (7). Za preprečevanje prenosa okužbe ploda in zdravljenje nosečnice so na voljo virostatiki in hiperimuni globulini, vendar ta zdravila zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti še niso sprejeta za rutinsko uporabo (5).

Ob rojstvu ima 10–15 % novorojenčkov s pCMV izražene klinične znake bolezni, medtem ko je pri večjem deležu oz. pri 85–90 % novorojenčkov s pCMV ob rojstvu okužba klinično nema. Pred rojstvom se kasneje tipična klinična okužba s CMV pokaže z znotrajmaternim zastojem plodove rasti; po rojstvu pa ima novorojenček mikrocefalus in abnormne nevrološke znake, točkaste krvavitve po koži in sluznicah, jetrno okvaro s povečano vranico ali brez in direktno hiperbilirubinemijo. Z različnimi slikovnimi preiskavami (ultrazvočna preiskava, magnetnoresonančno slikanje) v osrednjem živčevju lahko odkrijemo različne nepravilnosti. Dodatni klinični znaki, ki nakazujejo na pCMV, so še zahiranost, trombocitopenija, nevtropenija in pnevmonitis (15). Ob rojstvu 45–58 % otrok s pCMV s simptomi razvije dolgoročne razvojnonevrološke motnje. V primeru ob rojstvu klinično neme okužbe pa se razvojnonevrološka motnja pojavi pri 13,5 % otrok (10). Med razvojnonevrološke motnje, ki nastanejo kot posledica pCMV, prištevamo sensorinevralno okvaro sluha, motnjo ravnotežnega sistema, cerebralno paralizo, epilepsijo in očesno prizadetost, vse več pa je tudi poročil o vzročni povezavi okužbe z avtizmom (15). V nadaljevanju opisujemo klinično sliko in dolgoročne posledice pCMV.

3.1 Zahiranost in nedonošenost

Incidenca pCMV pri zahiranih novorojenčkih je 1,4–1,8 %, kar ni višje kot pri novorojenčkih z normalno porodno težo za gestacijo (16–18). V teh raziskavah sicer niso upoštevali razlike med asimetrično in simetrično zahiranimi. Bilo pa je razvidno, da so bile glave zahiranih novorojenčkov s pCMV mikrocefalne. Soglasje evropskih strokovnjakov glede pCMV je bilo, da je testiranje za pCMV smiselno pri simetrično zahiranih novorojenčkih (19). Dokazov, ki bi govorili v prid višji incidenci pCMV pri nedonošenčkih, je malo. Testiranje zelo nedonošenih novorojenčkov pod 28 tednov gestacije na pCMV je smiselno, saj s tem lahko razlikujemo prenatalno in postnatalno okužbo, pri kateri se vodenje in obravnava otrok razlikujeta (19,20). Prirojena okužba s CMV in nedonošenost sta dejavnika, ki vsak posebej vplivata na višjo umrljivost in slabši razvojnonevrološki izid pri novorojenčkih, malo pa je znanega o njuni

interakciji. CMV povzroči okužbo posteljice, čeprav ni znano, če s CMV povezano vnetje posteljice sproži prezgodnji porod (21). Raziskava Turnerja in sodelavcev je pokazala, da je pojavnost pCMV pri nedonošenih novorojenčkih nižja kot pri donošenih (22). Vzrok za nižjo pojavnost okužbe so pripisali možnosti, da je s prezgodnjim rojstvom verjetnost za prenos okužbe z matere na plod manjša zaradi krajšega trajanja nosečnosti. V raziskavi so prav tako ugotovili, da so imeli nedonošenčki z zelo nizko porodno težo in pCMV v primerjavi s kontrolno skupino CMV negativnih nedonošenčkov pomembno višji delež sensorinevralne okvare sluha (83 % v primerjavi z 2 % v kontrolni skupini), višji delež patoloških sprememb ob nevroloških slikovnih preiskavah (72 % v primerjavi s 25 % v kontrolni skupini) in slabši motorični razvoj (43 % v primerjavi z 9 % v kontrolni skupini), medtem ko pomembne razlike v umrljivosti med skupinama pa niso ugotovili.

3.2 Okvara sluha

Prirojena okužba s CMV je za genetskimi vzroki drugi najpogostejši vzrok gluhosti v pediatričnem obdobju. Povzroči 21 % gluhosti v novorojenčkovem obdobju in 25 % gluhosti pri otrocih, starih 4 leta (23). V obravnavo otrok s prirojeno ali pridobljeno okvaro sluha zato sodita tako zgodnje genetske preiskave (24) kot diagnosticiranje pCMV. Poleg sensorinevralne okvare sluha je pri pCMV prizadeta tudi osrednja slušna pot, čeprav patogeneza še ni povsem pojasnjena (25). V primerjavi z ostalimi vzroki sensorinevralne okvare sluha se okvara sluha pri pCMV razlikuje v tem, da je lahko ozdravljiva, pri čemer imata velik pomen presejanje in zgodnja prepoznavna okužbe (26). Pri otrocih s pCMV, ki ob rojstvu nimajo izraženih kliničnih znakov bolezni, je boljši dolgoročni izid glede kasnejših razvojnonevroloških motenj in okvare sluha. Kljub temu jih 10–15 % razvije okvaro sluha (v splošni populaciji se okvara sluha pojavi pri 0,1–0,4 % otrok), medtem ko se pri otrocih, ki imajo po rojstvu s pCMV s simptomi, okvara sluha razvije kar pri 40–60 % otrok (15,26). Okvara sluha je lahko prisotna že ob rojstvu, v približno polovici primerov pa se razvije kasneje. Zato je potrebno otroke s pCMV spremljati vsaj do 6. leta starosti (15). V povprečju se pri otrocih s pCMV s simptomi pozna okvara sluha pojavi v starosti 33 mesecev, pri tistih z obliko brez simptomov pa v starosti 44 mesecev (27,28). Okvara sluha je lahko blaga do huda, enostranska ali obojestranska. Pri polovici otrok z okvaro sluha zaradi pCMV okvara napreduje; v enaki meri napreduje pri otrocih z obema oblikama pCMV, pri čemer pa je sluh bolj okvarjen v skupini z obliko

bolezni s simptomi (27-29). Stopnja okvare sluha naj bi bila blažja pri otrocih, ki so se rodili materam s sekundarno okužbo s CMV v nosečnosti (28). Po drugi strani pa je kar 25–30 % težkih in obojestranskih oblik okvar sluha prisotnih pri otrocih, ki so se rodili materam po sekundarni okužbi v nosečnosti (30,31). Rezultati slušne rehabilitacije s klasičnimi slušnimi aparati ter polževimi vsadki so pri otrocih s pCMV slabši, najverjetneje zaradi upada višjih kognitivnih procesov (26).

3.3 Razvojnevrološke motnje

Novorojenčki s pCMV s simptomi so ob rojstvu pogosto mikrocefalni, imajo motnje mišičnega tonusa in konvulzije (32). Z nevroradiološkimi slikovnimi preiskavami možganov lahko pri njih vidimo različne nepravilnosti: kalcinacije (pogosto ob prekatih), razširjene možganske prekate, obprekatne ciste, subependimalne psevdociste, germinolitične ciste, nepravilnosti bele možganovine, kortikalno atrofijo, motnjo giracije, cerebelarno hipoplazijo in talamostriatno vaskulopatijo (33).

V splošnem imajo otroci s klinično sliko pCMV, izraženo ob rojstvu, slabši razvojnevrološki izid kot otroci brez simptomov (15). Dollardova s sodelavci je po pregledu 15 raziskav, ki so navajale rezultate presejalnih programov na pCMV, pokazala 0,7-odstotno incidenco pCMV, prisotnost simptomatske oblike pCMV pri 12,7 % otrok in nevrološko okvaro pri 40–58 % teh otrok. Medtem pa je bila nevrološka okvara pri otrocih z obliko pCMV brez simptomov ob rojstvu prisotna pri 13,5 % (12). V raziskavi Novellijeve in sodelavcev so preučevali kratkoročni nevrološki izid otrok s pCMV, ki so bili ob rojstvu brez simptomov. Otroke so ocenili v starosti 6 mesecev in ugotovili, da pCMV ne vpliva na nevrološki razvoj v tem starostnem obdobju, čeprav so bili pri posameznikih prisotni blago abnormni nevrološki simptomi (34). Lopezova in sodelavci so v raziskavi preučevali besedne in nebesedne intelektualne sposobnosti, besedni zaklad in uspeh na matematičnem in bralnem področju ter ugotovili, da poteka razvoj otrok, ki so bili ob rojstvu brez simptomov, podobno kot pri zdravih otrocih (35). Povezava avtizma s pCMV je znana že od leta 1980 (36), vendar vpliv CMV okužbe pri avtizmu še ni dokončno raziskan. V metaanalizi so Maeyama in sodelavci ugotovili višjo prevalenco pCMV pri otrocih z motnjo avtističnega spektra, a je bilo število vključenih otrok premajhno za preverjanje vzročne povezave, kar je bila resna omejitev glede zaključkov. Predlagali so nadaljnje raziskave, da bi pojasnili te ugotovitve (37).

3.4 Motnja ravnotežnega sistema

Ravnotežni sistem igra pomembno vlogo pri kontroli glave, drži telesa in hoji, zato zgodnja in/ali popolna okvara ravnotežnega sistema lahko pomembno vpliva na otrokov razvoj (15). Zagólski je ocenil, da je incidenca motenj ravnotežnega sistema pri pCMV podcenjena in celo višja kot pojav gluhosti zaradi pCMV (38). V francoski retrospektivni raziskavi, ki je vključevala 52 otrok s pCMV in senziorinevralno okvaro sluha, je imelo 92 % otrok okvaro sluha in ravnotežnega sistema. Od teh je bila okvara ravnotežnega sistema pri 33 % popolna in obojestranska, pri 43 % delna in obojestranska in pri 22 % delna in enostranska. Okvarjena je bila tako funkcija kanalov kot tudi otolitov (39). Prav zaradi vpliva popolne obojestranske ravnotežne okvare na posturalni motorični razvoj je presejanje in spremljanje za pojav ravnotežne motnje še posebej smiselno. Popolna obojestranska okvara ravnotežnega sistema namreč povzroči nizko dinamično vidno ostrino, izgubo zaznavanja gravitacije in prostorske orientacije in ob odsotnosti ukrepov lahko vodi v razvoj učnih težav in motenj na področju fine motorike (15,38,39). Možno je, da težave z ravnotežjem povzročajo tudi okvare osrednjih ravnotežnih poti (40).

3.5 Prizadetost oči

Prizadetost oči se pojavi pri visokem deležu otrok s pCMV s simptomi, redko pa se pojavi pri otrocih s pCMV brez simptomov. Najpogosteje se kaže kot horioretinitis/brazgotina horioretine, atrofija optičnega živca, škiljenje in cerebralna okvara vida (15,41). V raziskavi Caprettijeve in sodelavcev, ki je vključevala 48 otrok s pCMV, so pri 39 % otrok s simptomi v neonatalnem obdobju ugotovili prizadetost oči; večinoma je šlo za brazgotine mrežnice, 22 % teh otrok pa je kasneje razvilo motnjo vida (42). Prizadetost oči je bila močno povezana s prizadetostjo osrednjega živčevja in senziorinevralno okvaro sluha. Nihče od otrok brez simptomov ni imel prizadetosti oči ali motnje vida. Pojavnost le-te ni bila odvisna od tipa matere okužbe (primarne ali sekundarne).

3.6 Prizadetost jeter in krvotvornega sistema

CMV prizadene jetrni parenhim in povzroči vnetje žolčnih vodov, kar vodi v konjugirano in nekonjugirano hiperbilirubinemijo ter povišano serumsko koncentracijo jetrnih encimov. Novorojenček ima zlatenico in povečana jetra, kar lahko vztraja do konca prvega leta

starosti (43). CMV prizadene nezrelo obliko trombocitov oz. megakariocite kostnega mozga (32). V periferni krvi je zato prisotna trombocitopenija (število trombocitov je znižano na $20\text{--}60 \times 10^9/\text{L}$), v podkožju pa lahko opazimo pikčaste krvavitve ali krvavitve borovničevega mafina. Trombocitopenija se običajno pojavi nekaj ur po rojstvu in lahko vztraja nekaj tednov. Zaradi poškodbe retikuloendotelnega sistema vranice je prisotna tudi hemolitična anemija s porastom konjugiranega bilirubina (32).

4 Usmerjeno presejanje

V Sloveniji trenutno odkrijemo le manjši delež novorojenčkov s pCMV, in sicer večinoma le tiste, ki imajo ob rojstvu izražene klinične znake bolezni. Večji delež okuženih novorojenčkov brez znakov bolezni pa ob rojstvu ostane neodkrit. Ti predstavljajo večino tistih, ki dolgoročno razvijejo razvojnonevrološko motnjo in/ali okvaro sluha. Presejanje novorojenčkov na pCMV je zato smiselno, saj z njim odkrijemo zlasti tiste otroke, ki so ob rojstvu brez kliničnih znakov pCMV, a so ogroženi za kasnejši pojav razvojnonevrološke motnje in/ali okvare sluha. Kar nekaj držav že izvaja presejanje novorojenčkov na pCMV, večinoma t. i. usmerjeno presejanje tistih, ki imajo izražene klinične znake pCMV in/ali prirojeno okvaro sluha (44). Zlasti pri slednji je treba pomisliti na pCMV in okužbo usmerjeno iskati (45). V Sloveniji izvajamo univerzalno presejanje novorojenčkov na prirojeno okvaro sluha z metodo otoakustične emisije od leta 2005 (24). Enostransko in zlasti obojestransko patološki izid testa je lahko posledica pCMV, čeprav s to metodo odkrijemo le 57 % novorojenčkov s CMV povzročeno senzoričevalno okvaro sluha (46). Kljub temu pa je ob patološkem izidu treba čimprej oz. najkasneje do 21. dneva otrokove starosti opraviti potrditveni test na pCMV, ki ga opisujemo v nadaljevanju. Zgodnja postavitve diagnoze pCMV ob senzoričevalni okvari sluha ter zato tudi zgodnejša obravnava ter možnost zdravljenja izboljšata zaznavni in izrazni razvoj govora ter dušeni razvoj v primerjavi s pozno postavitvijo diagnoze. Redno spremljanje stanja sluha pri otrocih s pCMV, ki so bili ob rojstvu brez simptomov, prav tako omogoča zgodnejšo obravnavo, možnost zdravljenja in zato boljši izid, kadar okvara sluha nastopi kasneje (47).

Poleg usmerjenega presejanja so v nekaterih državah nedavno začeli izvajati tudi univerzalno presejanje vseh novorojenčkov na pCMV. Glavne ovire pri tem so: nekoliko slabša občutljivost določanja DNA CMV iz posušene kapljice krvi, dejstvo, da nekateri okuženi

otroci ne razvijejo kliničnih znakov, ter ugotovitev, da zdravljenje z danes razpoložljivimi virostatiki ni vedno učinkovito. Zagotovo pa je univerzalno presejanje najboljši način za odkrivanje okuženih novorojenčkov in bi učinkoviteje preprečevalo dolgoročne razvojnonevrološke motnje (48). V nedavni italijanski raziskavi, ki je vključevala 3 centre, so pri 3151 novorojenčkih opravili univerzalno presejanje na pCMV (49). Novorojenčke so presejali z odkrivanjem DNA CMV v slini, potrditveni test pa so opravili z odkrivanjem DNA CMV v urinu in slini v okviru 21 dni po rojstvu. V raziskavi je bilo 21 otrok pozitivnih na pCMV (0,66 %), med njimi so bili 3 s kliničnimi znaki okužbe. Ugotovili so, da bi brez univerzalnega presejanja prezrli razvojnonevrološko motnjo pri skoraj 50 % otrok s pCMV, saj pri njih ne bi spremljali dolgoročnega izida.

Tudi z ekonomskega stališča je program presejanja upravičen. Raziskava Gantta in sodelavcev je pokazala, da je presejanje novorojenčkov na pCMV, tako univerzalno kot usmerjeno, stroškovno učinkovito (50). Univerzalno presejanje je v primerjavi z usmerjenim presejanjem sicer stroškovno dražje, vendar so stroški zdravljenja bolnikov vse življenje v primerjavi s stroški usmerjenega presejanja manjši. Univerzalno presejanje omogoča tudi več možnosti za takojšnjo obravnavo in zdravljenje.

Za presejanje na pCMV se priporoča določanje DNA CMV v urinu, slini ali posušeni krvi novorojenčka do 21. dneva starosti (51). Občutljivost za določitev virusa v urinu ali slini je 100 %, specifičnost 99,1 % (52), v posušeni krvi pa je zaradi manjšega virusnega bremena nižja, in sicer 85,7 %, specifičnost pa 100,0 % (53,54). Metoda dokazovanja prisotnosti virusa iz posušene krvi na filterskem papirju pa omogoča postavitve diagnoze pCMV za nazaj (19,51). Vendar ima omejitve, saj je CMV v krvi po rojstvu prisoten le pri 80–90 % okuženih novorojenčkov (55,56). Kot omejitev pri testiranju slin pa navajajo možnosti lažno pozitivnih rezultatov kot posledica dojenja in zaznave DNA CMV, ki v otrokova usta pride z materinim mlekom (57,58). V že omenjeni slovenski epidemiološki študiji so avtorji predlagali t. i. poolirano presejalno testiranje v vzorcih urina z določanjem virusne DNA z metodo PCR (13). Nekateri drugi avtorji za presejanje na pCMV predlagajo določanje virusne DNA v posušenem urinu ali slini na filterskem papirju (59,60). Medtem ko ostaja pri izbiri ustrezne metode za presejanje veliko vprašanj, pa je v vsakem primeru zlati standard za potrditev pCMV dokaz DNA CMV v urinu novorojenčka najkasneje do 21. dneva starosti (19,51,52,61).

V **Tabeli 1** navajamo stanja, ob katerih je potrebno pomisliti, da se novorojenček testira na pCMV. Indikacije za testiranje novorojenčkov na pCMV so se oblikovale na podlagi soglasja delovne skupine za odkrivanje, obravnavo in vodenje otrok s pCMV, ob upoštevanju doslej znanih dokazov glede pCMV in zadnjega soglasja evropskih strokovnjakov s tega področja (19). Testiranje na pCMV je smiselno, če je prisoten en ali več tipičnih kliničnih znakov pCMV, a napovedne vrednosti za verjetnost pCMV ob prisotnosti določene klinične značilnosti ne poznamo. V prispevku želimo poudariti, da moramo pri pregledu novorojenčka aktivno iskati klinične znake, ki bi kazali na pCMV.

5 Preprečevanje in zdravljenje

Najpogostejši izvor okužbe za nosečnice so malčki, mlajši od 3 let starosti, še posebej tisti, ki so vključeni v vzgojnovarstvene zavode. Pomembno je, da so nosečnice seznanjene s pomenom pCMV ter metodami preprečevanja okužbe: izogibajo naj se stiku s slino, urinom in solzami potencialno okuženih otrok ter si po stiku s telesnimi izločki umivajo roke z milom in vodo. Postopki primarne preventive (preprečevanje okužbe nosečnic z virusom CMV) in sekundarne preventive (preprečevanje prenosa virusa z nosečnice na plod) so opisani v prispevku Vodopivec in sodelavci (7).

Tabela 1: Novorojenčkove klinične, radiološke in laboratorijske značilnosti, pri katerih je na mestu testiranje na prirojeno okužbo s človeškim citomegalovirusom.

Področje	Značilnosti
Somatsko stanje	Petehije, purpura, izpuščaj borovničevega mafina.
	Hepatospenomegalija.
	Zlatenica (zlasti dolgotrajna).
	Mikrocefalija.
	Razmisliti pri simetrični zahiranosti.
Nevrološko stanje	Klinične nevrološke nepravilnosti zaradi nepojasnjene vzroka.
Laboratorijski parametri	Dolgotrajna zlatenica s povišanimi jetrnimi encimi.
	Konjugirana hiperbilirubinemija.
	Nepojasnjena trombocitopenija.
	Razmisliti pri levkopeniji, nevtropeniji, anemiji.
Nevroradiološki parametri	Znotrajlobanjske kalcifikacije (zlasti obprekatne).
	Znotrajlobanjska ventrikulomegalija.
	Razmisliti pri obprekatnih cistah, subependimalnih psevdocistah, germinolitičnih cistah, nepravilnostih bele možganovine, kortikalni atrofiji, motnjah migracije, cerebelarni hipoplaziji, talamosriatni vaskulopatiji.
Stanje sluha	Patološki izid presejalnega testa sluha novorojenčka.
	Senzorinevralna okvara sluha.
Očesno stanje	Horioretinitis oz. brazgotina horioretine.
	Atrofija optičnega živca.
	Razmisliti pri prirojeni sivi mreni.
Serologija pri materi	Serokonverzija specifičnih protiteles proti CMV pri materi.
	Razmisliti pri materi po preboleli CMV okužbi (pozitivni IgG ob pričetku nosečnosti), zlasti če so simptomi ali virološko stanje skladni z reaktivacijo oz. reinfekcijo CMV.

Legenda: CMV – citomegalovirus.

Postopki preprečevanja so ob dejstvu, da do danes še nimamo učinkovitega cepiva, edini način za zmanjševanje pojavnosti pCMV (62).

Zdravljenje novorojenčkov s pCMV je namenjeno preprečevanju dolgoročnih zapletov okužbe. Glede na zadnje evropske smernice je zdravljenje potrebno za tiste novorojenčke, ki so stari vsaj 32 gestacijskih tednov, ki imajo ob rojstvu prizadeto osrednje živčevje, hudo prizadetost enega ali več organov, življenje ogrožajočo bolezen, primarno imunsko pomanjkljivost (ne glede na stopnjo bolezni) ali okvaro sluha (19). Za zdravljenje uporabljamo virostatika valganciklovir in ganciklovir. Zdravilo izbire je valganciklovir, ki ima v primerjavi z ganciklovirjem primerljivo učinkovitost, vendar manj neželenih učinkov (63). Zdravilo bolniki prejema peroralno v odmerku 16 mg/kg telesne mase vsakih 12 ur (64). Zdravljenje pričnemo ob potrditvi okužbe, predvidoma še v prvem mesecu življenja. Traja 6 mesecev, v primeru okvare sluha pa se morda lahko podaljša na 12 mesecev (65). Pri tovrstnem protivirusnem zdravljenju se lahko pojavijo neželeni učinki. Zato je treba redno laboratorijsko spremljati hemogram, diferencialno krvno sliko, serumske jetrne encime, sečnino, kreatinin in elektrolite (66). Nevtropenija je najpogostejši zaplet zdravljenja z valganciklovirjem in se pojavi pri približno polovici zdravljenih novorojenčkov in dojenčkov; ob vrednosti nevtrofilcev < 500/mm³ je treba zdravljenje začasno prekiniti, pri vrednosti nevtrofilcev < 750/mm³ pa odmerek prilagodimo (67). Od možnih stranskih učinkov se pri zdravljenju lahko pojavijo še anemija, trombocitopenija, hepatopatija, nezadostna ledvična funkcija, driska in slabost (66). Ker je pri novorojenčkih in dojenčkih tveganje za nastanek citopenij večje, je v prvih 4–6 tednih zdravljenja potrebno tedensko spremljanje, nato pa mesečno do konca zdravljenja. Dolgotrajno zdravljenje

z valganciklovirjem in ganciklovirjem lahko vodi v razvoj odpornosti na ti protivirusni zdravili. Zato je med zdravljenjem smiselno občasno preverjanje virusnega bremena (68). V primeru pomembnega porasta virusnega bremena omogoča odkrivanje specifičnih mutacij za nastanek odpornosti na omenjeni zdravili hitro in celovito metodo za potrditev odpornosti na zdravila (69).

6 Obravnava in vodenje otrok

Izid ob rojstvu izražene pCMV je odvisen zlasti od stopnje izraženosti kliničnih znakov in simptomov bolezni in protivirusnega zdravljenja. Slabši je pri težje izraženi bolezni in nezdravljenih bolnikih (70). Bolezen je dolgotrajna, kar velja tako za ob rojstvu polno izraženo kot nemo, neprepoznano ali neizraženo obliko bolezni. Vsi otroci s pCMV potrebujejo redno celostno obravnavo, ki se usmerja na spremljanje dolgoročnih posledic bolezni, zlasti okvare sluha, motnje ravnotežja in govora, gibalne oviranosti in motnje v duševnem razvoju. Obravnava mora biti dolgotrajna, vsaj do 6. leta otrokove starosti, nuditi pa mora tudi vso podporo pri razvoju. Vodenje otrok s pCMV poteka na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, ki je del evropske mreže cCMVnet. Organizirali smo delovno skupino za odkrivanje, obravnavo in vodenje otrok s pCMV, v katero so poleg neonatologa vključeni nevrolog, infektolog, mikrobiolog, avdiolog, oftalmolog in psiholog. Vključeni smo v evropski register otrok s pCMV, ki zbira podatke o bolezni v Evropski uniji ter skrbi za nenehno prilagajanje doktrine obravnave in zdravljenja na podlagi zbranih kliničnih podatkov in rezultatov mednarodnih raziskav.

Ob potrjeni pCMV novorojenčke in otroke obravnavamo in spremljamo po protokolu v **Tabeli 2**.

Tabela 2: Obravnava otrok s prirojeno okužbo s človeškim citomegalovirusom. Prirejeno po Lah LL, et al., 2018 (8).

Starost	Obravnava
Ob potrditvi diagnoze	Klinični pregled.
	Nevrološki pregled.
	Hematološke preiskave krvi (hemogram in diferencialna bela krvna slika).
	Biokemične preiskave krvi (ionogram, dušični retenti, hepatogram).
	Oftalmološki pregled.
	Ocena sluha (APMD in/ali ASSR).
	Slikovne preiskave (UZ glave in/ali MRI glave).

Starost	Obravnavna
V starosti 1 meseca	Klinični pregled.
	Nevrološki pregled.
	Hematološke preiskave krvi (hemogram in diferencialna bela krvna slika).
	Biokemične preiskave krvi (ionogram, dušični retenti, hepatogram).
	Napotitev v razvojno ambulanto.
V starosti 3 mesecev	Klinični pregled.
	Nevrološki pregled.
	Hematološke preiskave krvi (hemogram in diferencialna bela krvna slika).
	Biokemične preiskave krvi (ionogram, dušični retenti, hepatogram).
	UZ glave (glede na predhodni izvid slikovnih preiskav).
	Ocena sluha (APMD in/ali ASSR).
V starosti 6 mesecev	Klinični pregled.
	Nevrološki pregled.
	Hematološke preiskave krvi (hemogram in diferencialna bela krvna slika).
	Biokemične preiskave krvi (ionogram, dušični retenti, hepatogram).
	UZ glave (glede na predhodni izvid slikovnih preiskav).
	Ocena sluha (APMD in/ali ASSR).
V starosti 12 mesecev	Klinični pregled.
	Nevrološki pregled.
	Ocena sluha (APMD in/ali ASSR) in ravnotežja.
	Oftalmološki pregled (pri otrocih s simptomi)*.
	Psihološki pregled (Bayley-III, ABAS-3).
V starosti 18 mesecev	Klinični pregled.
	Nevrološki pregled.
V starosti 24 mesecev	Klinični pregled.
	Nevrološki pregled.
	Ocena sluha (APMD in/ali ASSR) in ravnotežja.
	Logopedski pregled.
	Psihološki pregled (Bayley-III, ABAS-3 in CBCL).
	MRI glave.
Vsako leto od vstopa v šolo	Klinični pregled.
	Nevrološki pregled.
	Ocena sluha in ravnotežja.
Tik pred vstopom v šolo	Psihološki pregled (WPPSI-III, ABAS-3 in CBCL).

Legenda: ABAS-3 – (*angl.* Adaptive Behavior Assessment System, Third edition); APMD – akustični potenciali možganskega debla; ASSR – slušni izzvani potenciali z moduliranim tonom (*angl.* Auditory Steady State Responses); CBCL – (*angl.* Child Behavior Checklist); WPPSI-III – (*angl.* Wechsler Prescool and Primary Scale of Intelligence, Third edition); * – nadaljnje oftalmološko spremljanje, če so prizadete oči.

Opravimo antropometrične meritve ter klinični in nevrološki pregled; še posebej smo pozorni na klinične, laboratorijske in radiološke znake, ki so tipični za pCMV. V laboratorijskih izvidih smo pozorni na pojav trombocitopenije, anemije, nevtropenije ($< 1000/\text{mm}^3$), izstopajo lahko tudi povišane vrednosti serumskih jetrnih transaminaz in konjugiranega bilirubina. Z UZ glave iščemo spremembe, značilne za pCMV, predvidimo tudi MRI glave (15). Za oceno sluha izvedemo preiskavo z izvajljenimi akustičnimi potenciali možganskega debla. Ob patološkem izvidu testa sluha avdiolog opredeli vrsto okvare sluha in predvidi nadaljnjo obravnavo. Pregled očesnega ozadja je treba opraviti zaradi izključitve horioretinitisa/brazgotin horioretine in atrofije vidnega živca. Pri otrocih s simptomi, predvsem pri tistih s prizadetostjo osrednjega živčevja in senzinevralno okvaro sluha, pa pregled opravimo še v starosti enega leta oz. kasneje, če se znaki prizadetosti osrednjega

živčevja pokažejo šele po prvem letu starosti.

7 Zaključek

Glede na evropske epidemiološke podatke in ocenjeno incidenco pCMV v Sloveniji lahko sklepamo, da se pri nas letno rodi 20–30 novorojenčkov s pCMV. Večina okužb s CMV je neprepoznana. Vključenost v evropsko mrežo strokovnjakov bo prispevala k izboljšanju smernic za prepoznavanje in zdravljenje te bolezni. Dokler v našem prostoru ni univerzalnega presejanja novorojenčkov na pCMV, je smiselno dosledno izvajati zlasti usmerjeno presejanje ter na ta način z ustreznim ukrepanjem preprečevati napredujočo okvaro sluha in izboljšati dolgoročni razvojnonevrološki izid.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl 1):S23-31. DOI: [10.1093/infdis/jiz454](https://doi.org/10.1093/infdis/jiz454) PMID: [32134486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134486/)
- Lagasse N, Dhooze I, Govaert P. Congenital CMV-infection and hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(4):431-6. PMID: [11205444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11205444/)
- Adler SP. Acquired cytomegalovirus infection. In: Mcmillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, eds. *Oski's Pediatrics: Principles and Practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 1131-43.
- Emery VC, Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. *F1000 Res.* 2017;6:138. DOI: [10.12688/f1000research.10276.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.10276.1) PMID: [28299191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28299191/)
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28291720/)
- Konjajev Z. Izvirni izsledki o intrauterini okužbi novorojencev s citomegalovirusom [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1973.
- Vodopivec S, Petrovec M, Steblovnik L. Okužba s citomegalovirusom v nosečnosti. *Zdrav Vestn.* 2022;91(3-4):161-72. DOI: [10.6016/ZdravVestn.3220](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3220)
- Lah LL. Acquired cytomegalovirus infection. In: Beović B, Lejko-Zupanc T, Tomažič J., eds. *Sodobna infektologija: problem protimikrobne odpornosti, virusni hepatitis, okužbe povezane z zdravstvom, okužbe v pediatriji in bolezni, ki jih prenašajo klopi.* Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2018. pp. 168-74.
- 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. DOI: [10.1186/1471-2334-7-71](https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-71) PMID: [17605813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17605813/)
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23297260/)
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23334811/)
- 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. DOI: [10.1002/rmv.544](https://doi.org/10.1002/rmv.544) PMID: [17542052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17542052/)
- Paradiž KR, Seme K, Puklavec 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028094/)
- Nosan G, Trdan M. Prirojena okužba s človeškim citomegalovirusom: breme bolezni ter možnosti zdravljenja in presejanja. In: Battelino T, ed. *Dve leti izkušenj s COVID-19 v pediatriji. Izbrana poglavja iz pediatrije.* 33. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2022. pp. 199-212.
- Nicloux M, Peterman L, Parodi M, Magny JF. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Arch Pediatr.* 2020;27(3):160-5. DOI: [10.1016/j.arcped.2020.01.006](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.01.006) PMID: [32127242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127242/)
- van der Weiden S, de Jong EP, Te Pas AB, Middeldorp JM, Vossen AC, Rijken M, et al. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates? *Early Hum Dev.* 2011;87(2):103-7. DOI: [10.1016/j.earlhumdev.2010.11.005](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.11.005) PMID: [21145674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21145674/)
- Vaudry W, Rosychuk RJ, Lee BE, Cheung PY, Pang X, Preiksaitis JK. Congenital cytomegalovirus infection in high-risk Canadian infants: report of a pilot screening study. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010;21(1):e12-9. DOI: [10.1155/2010/942874](https://doi.org/10.1155/2010/942874) PMID: [21358874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358874/)
- Lorenzoni F, Lunardi S, Liumbruno A, Ferri G, Madrigali V, Fiorentini E, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(15):1589-93. DOI: [10.3109/14767058.2013.871253](https://doi.org/10.3109/14767058.2013.871253) PMID: [24328547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24328547/)
- Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al.; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205-13. DOI: [10.1097/INF.0000000000001763](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001763) PMID: [29140947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140947/)
- Košiček R, Kristan B, Erčulj V, Kornhauser Cerar L, Petrovec M, Pokorn M, et al. Postnatal CMV infection and antiviral treatment in extremely premature infants: a 12-year retrospective analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(2):159-65. DOI: [10.1097/INF.0000000000003737](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003737) PMID: [36638404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36638404/)

21. Iwasenko JM, Howard J, Arbuckle S, Graf N, Hall B, Craig ME, et al. Human cytomegalovirus infection is detected frequently in stillbirths and is associated with fetal thrombotic vasculopathy. *J Infect Dis*. 2011;203(11):1526-33. DOI: [10.1093/infdis/jir121](https://doi.org/10.1093/infdis/jir121) PMID: 21592980
22. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2014;133(3):e609-15. DOI: [10.1542/peds.2013-2217](https://doi.org/10.1542/peds.2013-2217) PMID: 24488749
23. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2151-64. DOI: [10.1056/NEJMra050700](https://doi.org/10.1056/NEJMra050700) PMID: 16707752
24. Božanić Urbančič N, Battelino S, Tesovnik T, Trebušak Podkrajšek K. The importance of early genetic diagnostics of hearing loss in children. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):471. DOI: [10.3390/medicina56090471](https://doi.org/10.3390/medicina56090471) PMID: 32937936
25. Liao H, Sato H, Chiba R, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, et al. Human cytomegalovirus downregulates SLITRK6 expression through IE2. *J Neurovirol*. 2017;23(1):79-86. DOI: [10.1007/s13365-016-0475-y](https://doi.org/10.1007/s13365-016-0475-y) PMID: 27530937
26. Löfkvist U, Anmyr L, Henricson C, Karltorp E. Executive functions, pragmatic skills, and mental health in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection with cochlear implants: a pilot study. *Front Psychol*. 2020;10:2808. DOI: [10.3389/fpsyg.2019.02808](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02808) PMID: 31998167
27. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis*. 2013;57(Suppl 4):S182-4. DOI: [10.1093/cid/cit609](https://doi.org/10.1093/cid/cit609) PMID: 24257423
28. Prosser JD, Holmes TW, Seyyedi M, Choo DI. Congenital cytomegalovirus (CMV) for the pediatric otorhinolaryngologist. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;148:110809. DOI: [10.1016/j.ijporl.2021.110809](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110809) PMID: 34198225
29. Palma S, Forli F, Rossi C, Filice R, D'adamo C, Roversi MF, et al. The audiological follow-up of children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection: an experience in two Italian centers. *Children (Basel)*. 2023;10(7):1136. DOI: [10.3390/children10071136](https://doi.org/10.3390/children10071136) PMID: 37508638
30. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr*. 2006;148(3):332-6. DOI: [10.1016/j.jpeds.2005.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.09.003) PMID: 16615962
31. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac ML, Amaral FR, Carvalheiro CG, Aragon DC, et al. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):1043-6. DOI: [10.1097/INF.0b013e31822d9640](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31822d9640) PMID: 21814153
32. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(2):93-9. DOI: [10.1097/00006454-199202000-00007](https://doi.org/10.1097/00006454-199202000-00007) PMID: 1311066
33. Vande Walle C, Keymeulen A, Schiettecatte E, Acke F, Dhooge I, Smets K, et al. Brain MRI findings in newborns with congenital cytomegalovirus infection: results from a large cohort study. *Eur Radiol*. 2021;31(10):8001-10. DOI: [10.1007/s00330-021-07776-2](https://doi.org/10.1007/s00330-021-07776-2) PMID: 33787973
34. Novelli M, Natale F, Di Norcia A, Boiani A, Temofonte S, Calandriello F, et al. Early neurodevelopmental outcomes in children with asymptomatic congenital CMV infection. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):203. DOI: [10.1186/s13052-022-01387-3](https://doi.org/10.1186/s13052-022-01387-3) PMID: 36572905
35. Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, Vinson SS, Turcich MR, Iovino IR, et al.; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Intelligence and academic achievement with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20171517. DOI: [10.1542/peds.2017-1517](https://doi.org/10.1542/peds.2017-1517) PMID: 29066580
36. Stubbs EG, Ash E, Williams CP. Autism and congenital cytomegalovirus. *J Autism Dev Disord*. 1984;14(2):183-9. DOI: [10.1007/BF02409660](https://doi.org/10.1007/BF02409660) PMID: 6086566
37. Maeyama K, Tomioka K, Nagase H, Yoshioka M, Takagi Y, Kato T, et al. Congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(5):1483-91. DOI: [10.1007/s10803-017-3412-x](https://doi.org/10.1007/s10803-017-3412-x) PMID: 29185167
38. Zagólski O. Vestibular-evoked myogenic potentials and caloric stimulation in infants with congenital cytomegalovirus infection. *J Laryngol Otol*. 2008;122(6):574-9. DOI: [10.1017/S0022215107000412](https://doi.org/10.1017/S0022215107000412) PMID: 17888197
39. Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teissier N. Vestibular disorders in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2015;136(4):e887-95. DOI: [10.1542/peds.2015-0908](https://doi.org/10.1542/peds.2015-0908) PMID: 26347442
40. Shears A, Yan G, Mortimer H, Cross E, Sapuan S, Kadambari S, et al. Vestibular and balance dysfunction in children with congenital CMV: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(6):630-6. DOI: [10.1136/archdischild-2021-323380](https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323380) PMID: 35545420
41. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS*. 2000;4(2):110-6. DOI: [10.1067/mpa.2000.103870](https://doi.org/10.1067/mpa.2000.103870) PMID: 10773810
42. Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, Ciardella A, Simonazzi G, Galletti S, et al. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2017;97:59-63. DOI: [10.1016/j.jcv.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.11.001) PMID: 29149633
43. Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, Pardo J, Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection - infrequent yet significant. *J Viral Hepat*. 2015;22(9):763-8. DOI: [10.1111/jvh.12374](https://doi.org/10.1111/jvh.12374) PMID: 25496231
44. Pesch MH, Schleiss MR. Emerging concepts in congenital cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2022;150(2):e2021055896. DOI: [10.1542/peds.2021-055896](https://doi.org/10.1542/peds.2021-055896) PMID: 35909155
45. Aldè M, Binda S, Primache V, Pellegrinelli L, Pariani E, Pregliasco F, et al. Congenital Cytomegalovirus and hearing loss: the state of the art. *J Clin Med*. 2023;12(13):4465. DOI: [10.3390/jcm12134465](https://doi.org/10.3390/jcm12134465) PMID: 37445500
46. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, et al.; CHIMES Study. A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20162128. DOI: [10.1542/peds.2016-2128](https://doi.org/10.1542/peds.2016-2128) PMID: 28049114
47. Pasternak Y, Attias J, Ely N, Amir J, Bilavsky E. No risk factors for late-onset hearing loss in asymptomatic congenital cytomegalovirus infants - close monitoring is needed. *Acta Paediatr*. 2019;108(8):1543-4. DOI: [10.1111/apa.14814](https://doi.org/10.1111/apa.14814) PMID: 30977184
48. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Rev Med Virol*. 2014;24(5):291-307. DOI: [10.1002/rmv.1790](https://doi.org/10.1002/rmv.1790) PMID: 24760655
49. Chierighin A, Pavia C, Turello G, Borgatti EC, Baiesi Pillastrini F, Gabrielli L, et al. Universal newborn screening for congenital cytomegalovirus infection - from infant to maternal infection: a prospective multicenter study. *Front Pediatr*. 2022;10: 909646. DOI: [10.3389/fped.2022.909646](https://doi.org/10.3389/fped.2022.909646) PMID: 35874574
50. Gantt S, Dionne F, Kozak FK, Goshen O, Goldfarb DM, Park AH, et al. Cost-effectiveness of universal and targeted newborn screening for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1173-80. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2016.2016](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2016) PMID: 27723885
51. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, et al. Congenital cytomegalovirus infection: a narrative review of the issues in screening and management from a panel of European experts. *Front Pediatr*. 2020;8:13. DOI: [10.3389/fped.2020.00013](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00013) PMID: 32083040
52. de Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, Rusman LG, Pas SD, Molenkamp R, et al. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2012;53(2):167-70. DOI: [10.1016/j.jcv.2011.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.11.006) PMID: 22177273

53. Berth M, Benoy I, Christensen N. Evaluation of a standardised real-time PCR based DNA-detection method (Realstar®) in whole blood for the diagnosis of primary human cytomegalovirus (CMV) infections in immunocompetent patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(2):245-9. DOI: [10.1007/s10096-015-2537-0](https://doi.org/10.1007/s10096-015-2537-0) PMID: 26661089
54. 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. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2020.5441](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5441) PMID: 33523119
55. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 2008;197(6):836-45. DOI: [10.1086/528376](https://doi.org/10.1086/528376) PMID: 18279073
56. 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. DOI: [10.1016/j.jcv.2016.07.018](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.07.018) PMID: 27500364
57. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1937-45. DOI: [10.1542/peds.2013-0076](https://doi.org/10.1542/peds.2013-0076) PMID: 23713111
58. 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. DOI: [10.1093/cid/cix337](https://doi.org/10.1093/cid/cix337) PMID: 28419213
59. Amin MM, Wong P, McCann M, Dollard SC. Detection of cytomegalovirus in urine dried on filter paper. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(10):958-61. DOI: [10.1093/jpids/piab033](https://doi.org/10.1093/jpids/piab033) PMID: 34363074
60. Pasternak Y, Oikawa MT, Mendelson E, Osovsky M, Klinger G, Bilavsky E. Diagnosing congenital cytomegalovirus by saliva on Guthrie paper. *J Clin Virol*. 2020;126:104337. DOI: [10.1016/j.jcv.2020.104337](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104337) PMID: 32302951
61. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(5):466-74. DOI: [10.2174/187152611797636703](https://doi.org/10.2174/187152611797636703) PMID: 21827433
62. Rodríguez-Muñoz MF, Martín-Martín C, Kovacheva K, Olivares ME, Izquierdo N, Pérez-Romero P, et al. Hygiene-based measures for the prevention of cytomegalovirus infection in pregnant women: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):172. DOI: [10.1186/s12884-024-06367-5](https://doi.org/10.1186/s12884-024-06367-5) PMID: 38424481
63. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez 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. DOI: [10.1056/NEJMoa1404599](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404599) PMID: 25738669
64. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Valcyte. Ljubljana: JAZMP; 2022 [cited 2023 Jul 25]. Available from: [http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/o/1C38DED6C4AF740AC1257C8A0004CBFF/\\$File/s-027436.pdf](http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/o/1C38DED6C4AF740AC1257C8A0004CBFF/$File/s-027436.pdf).
65. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Dacc  V, et al. Congenital cytomegalovirus infection: update on diagnosis and treatment. *Microorganisms*. 2020;8(10):1516. DOI: [10.3390/microorganisms8101516](https://doi.org/10.3390/microorganisms8101516) PMID: 33019752
66. Mareri A, Lasorella S, Iapadre G, Maresca M, Tambucci R, Nigro G. Antiviral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(10):1657-64. DOI: [10.3109/14767058.2015.1058774](https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1058774) PMID: 26135794
67. Uganuma E, Sakata H, Adachi N, Asanuma S, Furuichi M, Uejima Y, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of oral valganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother*. 2021;27(2):185-91. DOI: [10.1016/j.jiac.2020.08.019](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.08.019) PMID: 32907793
68. Garofoli F, Lombardi G, Angelini M, Campanini G, Zavattoni M, Baldanti F. Onset of valganciclovir resistance in two infants with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Infect Dis*. 2020;98:150-2. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.06.087](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.087) PMID: 32615325
69. Torii Y, Horiba K, Kawada JI, Haruta K, Yamaguchi M, Suzuki T, et al. Detection of antiviral drug resistance in patients with congenital cytomegalovirus infection using long-read sequencing: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):568. DOI: [10.1186/s12879-022-07537-6](https://doi.org/10.1186/s12879-022-07537-6) PMID: 35733089
70. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143(1):16-25. DOI: [10.1016/S0022-3476\(03\)00192-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(03)00192-6) PMID: 12915819