

Pregledni članek / Review article

## PRIROJENA OKUŽBA Z VIRUSOM CITOMEGALIJE

### CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

N. Milenković Kikelj<sup>1</sup>, G. Nosan<sup>2</sup>

(1) *Otroški oddelek, Splošna bolnišnica »Dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Šempeter pri Novi Gorici, Slovenija*

(2) *Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

#### IZVLEČEK

Virus citomegalije (CMV) je najpogostejši povzročitelj prirojene virusne okužbe, saj je na svetovni ravni s CMV ob rojstvu okuženih 0,7 % živorojenih otrok. Pri 5–10 % primerov okužb je ob rojstvu klinično izražena določena stopnja CMV bolezni. Prvi znaki se lahko pokažejo tudi kasneje v zgodnjem otroštvu. Prirojena okužba s CMV je vodilni negenetski vzrok izgube sluha ter pomemben razlog različnih stopenj oviranosti v motoričnem in duševnem razvoju kasneje v življenju. Ker sta v obdobju novorojenčka možni tako prirojena kot pridobljena okužba s CMV, ki sta lahko klinično nemi ali izraženi, se soočamo z diagnostičnimi in terapevtskimi izzivi. Zato bi potrebovali enotna priporočila obravnave. V določenih primerih je namreč smiselno protivirusno zdravljenje, s katerim lahko ob pravočasni uvedbi zmanjšamo dolgoročne posledice okužbe. Zaradi dolgoročnih posledic klinično izraženih oblik okužbe s CMV se odpirajo vprašanja o možnih javnozdravstvenih ukrepih v prihodnosti.

**Ključne besede:** virus citomegalije, prirojena okužba, diagnosticiranje, zdravljenje, preprečevanje in nadzor.

#### ABSTRACT

Human cytomegalovirus (CMV) is the commonest cause of congenital viral infection, with a worldwide incidence of 0.7% of all live-born children. In 5-10% of infected infants, a certain degree of CMV disease is clinically expressed at birth. Sometimes the first signs of infection develop later in early childhood. Congenital CMV infection is the leading non-genetic cause of sensorineural hearing loss and long-term

neurodevelopmental impairments. Since both congenital and acquired CMV infection are possible in the neonatal period, whether clinically silent or manifested, the diagnostics and management are challenging, requiring expert recommendations. In some cases, early recognition can lead to appropriate antiviral treatment, which can alleviate long-term sequelae. Since congenital CMV infection is of clinical and public health importance, questions regarding prevention strategies have also arisen.

**Key words:** cytomegalovirus, congenital infection, diagnosis, treatment, prevention and control.

## UVOD

Virus citomegalije (CMV), humani herpesvirus 5 (HHV-5), je največji izmed humanih herpesvirusov. Primarna okužba je sistemska, virus pa se pomnožuje v žlezah slinavkah, ledvicah in dihalih. V okuženih celicah povzroča značilne citopatske učinke in nastanek večjedrnih velikank, po katerih je tudi dobil ime. Kot ostali herpesvirusi ima biološke značilnosti latence in ponovne aktivacije. Včasih lahko okužene osebe virus izločajo tudi več let. Do ponovne okužbe pride s ponovno aktivacijo latentne okužbe ali s ponovno okužbo z novim eksogenim sevom. Ob primarni okužbi se razvijeta protitelesni in celični imunski odziv; celični imunski odziv je ključnega pomena za zamejitev okužbe (1–4).

CMV je vsenavzoč virus. Prekuženost v populaciji s starostjo narašča, seroprevalenca žensk v rodni dobi pa se giblje med 45 % in 100 % (5). Za prenos so potrebni ponavljajoči se ali dolgotrajni tesni stiki z okuženo osebo. CMV je prisoten v krvi, materinem mleku, slini, blatu, urinu, semenski tekočini in izločkih materničnega vratu. Možen je tudi prenos preko posteljice na plod, med porodom (z izločki materničnega vratu) in v zgodnjem obdobju po porodu (z materinim mlekom) ter s krvjo in presajenimi organi (1–3).

Večina okužb s CMV poteka brez kliničnih znakov in simptomov oziroma v blažji prehodni obliki. V obdobju novorojenčka sta možni prirojena in pridobljena oblika okužbe. V prispevku predstavljamo pregled strokovnih priporočil za obravnavo prirojene okužbe s CMV (1–3).

## PRIROJENA OKUŽBA S CMV

Prirojena okužba s CMV je najpogostejša prirojena okužba v razvitem svetu. Ocenjena pojavnost na svetovni ravni znaša 0,7 % (6). Ob rojstvu ima klinično izraženo okužbo 10–15 % otrok, pri čemer bo približno polovica utrpela razvojne motnje. Prirojena okužba je tudi vodilni negenetski vzrok (25 % primerov) zaznavno-prevodne okvare sluha (ZPOS) (6–8).

Primarna okužba, ponovna aktivacija in ponovna okužba med nosečnostjo lahko povzročijo prenos okužbe na razvijajoči se plod. Primarna okužba je najpogosteje posledica tesnega stika z majhnimi otroki, možnost prenosa na plod pa je večja (32 %) kot pri ponovni aktivaciji ali ponovni okužbi (1,4 %). Pogosteje povzroči klinične znake ob rojstvu in dolgotrajne posledice, tveganje za okvaro sluha pa je v obeh primerih podobno. Stopnja prenosa na plod se z nosečnostno starostjo povečuje (v prvem trimesečju 34 %, v drugem trimesečju 44 %, v tretjem trimesečju 73 %). Pogosteje se prenaša pri mlajših nosečnicah in prvorodnicah. Posledice okužbe so hujše, če pride do prirojene okužbe v zgodnji nosečnosti (6, 9–11).

### Zadnji podatki za Slovenijo

Rednak-Paradiževa in sodelavci so v letih 2007–2008 raziskovali prirojeno okužbo s CMV ter ugotovili, da znaša pojavnost 0,14 %, kar Slovenijo uvršča v skupino držav z najnižjo pojavnostjo prirojjenih okužb s CMV (12). Prvemu delu raziska-

ve je v letih 2009–2013 sledilo spremljanje porasta pojavnosti pridobljene okužbe v predšolskem obdobju. Rezultati seroloških preiskav kažejo trend rasti prekuženosti z 39 % (v starosti 13–18 mesecev) na 56 % (v starosti 49–60 mesecev). Prekuženost slovenskih nosečnic so v letih 2005–2006 ocenili na 70–80 % (2, 9, 12).

## KLINIČNE MANIFESTACIJE PRIROJENE OKUŽBE S CMV

V današnjem času intenzivnih perinatalnih presejanj je na okužbo s CMV testiramo vedno več plodov in novorojenčkov. Zato danes videvamo drugačne dojenčke s prirojeno okužbo s CMV kot v preteklosti (13).

### Znotrajmaternična okužba s CMV

Okužba je lahko nema ali pa se kaže kot CMV bolezen. Ultrazvočno lahko ugotovljamo periventrikularne kalcifikacije, zastoj plodove rasti, hiperhogeno črevo, cerebralno ventrikulomegalijo, mikrocefalijo, hidrops, hepatosplenomegalijo, polimikrogirijo, cerebelarno hipoplazijo, psevdociste, večjo veliko cisterno, periventrikularno ehogenost, oligohidramnij/polihidramnij, ascites in/ali plevralni izliv, kalcifikacije jeter in zadebelitev posteljice. Ob analizi plodove krvi lahko najdemo trombocitopenijo, anemijo in povečane vrednosti jetrnih transaminaz (13–15).

### Klinično izražena okužba ob rojstvu

Približno 10–15 % novorojenčkov ima klinično izražene nespecifične znake: petehije (54–76 %), zlatenico (38–67 %), hepatosplenomegalijo (39–60 %), majhna velikost za nosečnostno starost (39–50 %), mikrocefalijo (36–53 %), ZPOS (34 %), letargijo in/ali hipotonijo (27 %), šibak sesalni refleks (19%), epileptične napade (4–11 %), hemolitično anemijo (11 %), pljučnico (8 %) (8, 13, 16).

V izvidih laboratorijskih preiskav lahko najdemo anemijo, trombocitopenijo, levkopenijo, nevtropenijo, zvišane vrednosti jetrnih encimov AST in ALT, konjugirano hiperbilirubinemijo ter nenormalne znake v likvorju. Ob nevroloških slikovnih preiskavah (ultrazvočna preiskava, magnetnoresonančno slikanje, računalniška tomografija) lahko najdemo podobne najdbe kot *in utero*, prav tako so možne najdbe ob preiskavah sluha in vida (13).

ZPOS je napogostejša posledica prirojene okužbe. Lahko jo ugotovimo že pri rojstvu (71 % obojestranskih okvar sluha), pri 18–30 % pa se pojavi kasneje (43 % obojestranskih okvar sluha) in je pogosto napredujoča (17). Horioretinitis je najpogostejša očesna nenormalnost s slabšim dolgoročnim nevrološkim razvojem. Druge najdbe na očeh so mrežnične brazgotine, atrofija vidnega živca, izguba centralnega vida in strabizem (18). Ascites, miokarditis, kardiomiopatija, ventrikularne trabekulacije in enterokolitis so redkejšje najdbe (16).

Približno 8–10 % novorojenčkov s klinično izraženo prirojeno okužbo razvije hudo, življenje ogrožajočo bolezen. Smrtnost je večja pri nedonošenčkih in otrocih s primarnimi imunskimi motnjami celic T ali celic naravnih ubijalk. Pri teh otrocih je smrtnost kljub protivirusnemu zdravljenju in obravnavi v intenzivni enoti celo 30-odstotna, medtem ko je v celotni skupini smrtnost v prvem letu 4–8 %. Pri preživelih lahko zlatenica in hepatosplenomegalija izzvenita, nevrološke posledice pa ostanejo (19). Kar 25–30 % otrok s klinično zaznavno okužbo je nedonošenih. Nedonošenčki, mlajši od 32. tedna, imajo pogosteje pnevmonitis, znake virusne sepse, trombocitopenijo in hkratne okužbe, manj pogosto pa mikrocefalijo ali znotrajlobanjske kalcifikacije (8, 20).

### Klinično neme okužbe ob rojstvu

Kar 90 % novorojenčkov s prirojeno okužbo je ob rojstvu brez znakov okužbe. Približno 10–15 % jih

kasneje razvije ZPOS, lahko pa se pojavijo tudi očesne nepravilnosti in motnje v razvoju (17, 18).

### Pozni zapleti

Kar 70–80 % novorojenčkov s klinično izraženo prirojeno okužbo razvije pozne zaplete. Pri raziskavah na osnovi dolgotrajnega sledenja, ki so jih opravili še pred rutinskim zdravljenjem prirojene CMV bolezni, so poročali o motnjah sluha, zmanjšanih umskih sposobnostih, mikrocefaliji, strabizmu, epilepsiji, motnjah vida, horioretinitisu, cerebralni paralizi in smrti po obdobju novorojenčka (4, 16, 17, 21).

### DEFINICIJA KLINIČNO IZRAŽENE OKUŽBE S CMV

Klinično izražena prirojena okužba je **huda, zmer-na ali blažja oblika CMV bolezni**. Blažja oblika vključuje največ dve klinično nepomembni oz. prehodni motnji (npr. petehije; blago hepatomegalijo ali splenomegalijo; biokemijske/hematološke nepravilnosti; SGA brez mikrocefalije). Huda oblika obsega motnje v osrednjem živčevju (OŽ), npr. nepravilnosti ob nevrološkem in oftalmološkem pregledu, mikrocefalijo, značilne najdbe ob nevrološkem slikovnem diagnosticiranju, težjo eno-/večorgansko prizadetost ali življenje ogrožajočo bolezen. Obstaja dilema, ali izolirana ZPOS sodi v skupino motenj OŽ, torej hudo obliko bolezni. Zmerna oblika bolezni je heterogena in vključuje vztrajajoče patološke hematološke/biokemijske vrednosti (več kot dva tedna) ali več kot dva blažja znaka bolezni (13).

### DIAGNOSTICIRANJE

Za dokaz prirojene okužbe s CMV zadostuje enkratna preiskava PCR v urinu v 21 dneh po rojstvu, idealno v 14 dneh. Dokaz CMV s PCR v urinu je

visoko zanesljiva preiskava s 100-odstotno občutljivostjo in 99-odstotno specifičnostjo, zato lahko z enim samim negativnim rezultatom v urinu novorojenčka izključimo okužbo in ponovitve niso potrebne. Po 21 dneh je lahko preiskava pozitivna zaradi pridobljene CMV okužbe (ob porodu, ob dojenju) (13).

Alternativna preiskava je PCR v slini, ki jo potrdimo s pozitivnim rezultatom v urinu. Možni so lažno pozitivni rezultati. Retrospektivno lahko izvedemo PCR posušene kapljice krvi na filter papirju, ki smo jo odvzeli za presejalno testiranje. Preiskava ima 84-odstotno občutljivost, zato z negativnim rezultatom ne moremo izključiti možnosti prirojene okužbe s CMV (13).

### DIFERENCIALNO DIAGNOSTICIRANJE

- Druge okužbe novorojenčka: TORCH (tokso-plazmoza, rdečke, CMV, HSV), VZV, virus Zika, virus limfocitnega horiomeningitisa, sifilis, neonatalna sepsa.
- Nevrološke bolezni: kompleks tuberozne skleroze, Sturge-Weberjev sindrom, Aicardijev sindrom, galaktozemija, motnje cikla sečnine, lizosomske bolezni, peroksidalne bolezni, izpostavljenost zdravilom/drogam/toksinom (alkohol, kokain, retinoidi).
- Hepatitisi in hiperbilirubinemija: HAV, HBV, HCV, EBV, HSV, enterovirus, adenovirus, ishemijska, tromboza, hemolitična bolezen, pomanjkanje alfa 1-antitripsina (22).

### PRIPOROČENE PREISKAVE PO POTR-DITVI PRIROJENE OKUŽBE S CMV

Pri vseh potrjenih prirojelih okužbah so nujne naslednje preiskave: hemogram, diferencialna krvna slika, jetrni encimi, (konjugiran) bilirubin, ocena

ledvične funkcije (pred začetkom zdravljenja), ultrazvočna preiskava (UZ) glave, preiskave sluha (tudi izzvani potenciali možganskega debla, saj otoakustični potenciali za zaznavo centralne izgube sluha ne zadoščajo) in oftalmološki pregled. Ob prisotnosti nevroloških znakov ali nepravilnosti na ultrazvočnem posnetku opravimo še magnetnoresonančno slikanje (MRI) (13).

PCR kvantifikacija CMV v krvi za dokaz odsotnosti okužbe ni primerna, saj so paradokсно odsotnost CMV v krvi dokazali celo pri dojenčkih z izjemno hudo obliko bolezni. Virusno breme v krvi je v pomoč pri spremljanju učinkovitosti zdravljenja. Dokazov o smiselnosti rutinskih preiskav likvorja za zdaj ni (13).

## ZDRAVLJENJE

Ob klinično izraženi prirojeni okužbi so lahko indicirani različni podporni ukrepi: vzdrževalno tekočinsko in elektrolitsko zdravljenje, transfuzija trombocitov in drugih krvnih produktov, nadzor nad epileptičnimi napadi, dodatek kisika in mehanska podpora predihavanju, prehranska podpora in protimikrobno zdravljenje sekundarnih okužb (22).

V teku so raziskave za opredelitev optimalnih režimov protivirusnega zdravljenja. Zdravili prve izbire sta oralni valganciklovir (prodrug ganciklovirja) in intravenski ganciklovir. Foskarnet in cidofovir uporabljamo pri refraktorni obliki CMV bolezni, pri neodzivnosti na zdravljenje, toksičnosti ganciklovirja in hkratni okužbi z adenovirusom (13, 22, 23).

Protivirusno zdravljenje priporočamo pri virološko potrjeni prirojeni okužbi in prizadetosti vsaj enega organa ter v primerih primarnih imunskih pomanjkljivosti ne glede na klinične najdbe. Z zdravljenjem skušamo pričeti takoj ob virološki potrditvi okužbe, predvidoma v prvem mesecu življenja, čeprav tr-

dnih dokazov, da kasnejše zdravljenje ni učinkovito in obratno, še ni. Dileme so tudi glede trajanja zdravljenja. Trenutno strokovnjaki ob dokazanih spremembah v OŽ in v primeru življenja ogrožajoče bolezni ali hude eno- ali večorganske bolezni svetujejo šestmesečno zdravljenje. Pri zmernih oblikah se odločamo individualno. V vseh primerih je smiselno posvetovanje s pediatrom infektologom (13, 23).

Ob življenju ogrožajočem stanju pričnemo z ganciklovirjem intravensko (odmerek 6 mg/kg na 12 ur). V stabilnem stanju in ob prenašanju (toleranci) zdravil nadaljujemo z valganciklovirjem peroralno še šest mesecev (odmerek 16 mg/kg na 12 ur). Pri ledvični okvari in ob naraščanju telesne teže moramo odmerke zaradi preprečevanja neodzivnosti prilagoditi. Zaradi toksičnosti več kot šesttedenskega zdravljenja z ganciklovirjem ne priporočamo, možno je le pri vztrajajoči viremiji, retinitisu in jetrni bolezni ter pri primarni imunski pomanjkljivosti (13, 23–25).

Hudo do zmerno obliko bolezni, ki ne ogroža življenja, zdravimo s peroralnim valganciklovirjem šest mesecev. Ali je izolirano ZPOS smiselno zdraviti in kako dolgo, še raziskujejo. Glavni učinek šestmesečnega zdravljenja z valganciklovirjem je dolgoročna ohranitev sluha in ne toliko njegovo izboljšanje (13, 23, 25).

## NEUSPEŠNOST ZDRAVLJENJA

Ob napredujoči odpovedi organa, porastu ravni CMV DNK v krvi po dveh tednih zdravljenja ali porastu ravni CMV DNK v krvi po njenem začetnem zmanjšanju je zdravljenje neuspešno. Razlogi so lahko odgovor gostitelja (t. i. imunska disfunkcija), neodzivnost na protivirusno zdravilo ali njuna kombinacija. Včasih je refraktarna CMV bolezen prvi znak imunske pomanjkljivosti (26).

## NEŽELENI UČINKI PROTIVIRUSNEGA ZDRAVLJENJA

Razpravljanje glede zdravljenja manj prizadetih dojenčkov obravnava morebitne neželene učinke trenutno dostopnih protivirusnih zdravil. Tako valganciklovir kot ganciklovir povzročata neželene učinke, npr. nevtropenijo, hepatotoksičnost, trombocitopenijo, patološke jetrne teste, nefrotoksičnost in lokalne oz. sistemske učinke v sklopu žilnih kanalov. Vse omenjene spremembe so po koncu oz. prekinitvi zdravljenja popravljive, medtem ko dolgoročnih učinkov za zdaj še niso ovrednotili. Izsledki raziskav na živalih poročajo o možni gonadotoksičnosti in karcinogenezi, zato moramo staršem predstaviti koristne in škodljive učinke zdravljenja (13).

## SPREMLJANJE PRED ZDRAVLJENJEM IN MED ZDRAVLJENJEM

Priporočene preiskave pred zdravljenjem in med zdravljenjem so klinični pregled za oceno CMV bolezni; UZ, CT in MRI glave za oceno prizadetosti OŽ; hemogram in diferencialna bela krvna slika, jetrni testi, sečnina, kreatinin in elektroliti vsak teden v prvih štirih tednih ter nato mesečno do konca zdravljenja; merjenje telesne teže in preverjanje ustreznosti odmerka; ocena virusnega bremena na začetku zdravljenja ter na 2–4 tedne med zdravljenjem (kvantitativna ocena CMV DNK v krvi s PCR) (13).

## DOLGOROČNI IZID

Izid je odvisen od klinične slike ob rojstvu in protivirusnega zdravljenja. Zaradi pogostih nevroloških posledic je nujno razvojno-nevrološko sledenje, saj lahko z zgodnjim ukrepanjem razvojni zaostanek bistveno omilimo. V Sloveniji redno sledenje priporočamo od rojstva, nato v 1., 3., 6., 12., 18. in 24. mesecu ter nato vsako leto do vstopa v šolo. Sled-

nje vključuje splošen klinični pregled ter avdiološki, oftalmološki in psihološki pregled (27).

## PREPREČEVANJE

Prirojena okužba s CMV je svetovni javnozdravstveni izziv, ki zahteva preventivne strategije za preprečevanje prirojenih okužb in zmanjševanje njenih posledic.

Pred nosečnostjo in med nosečnostjo moramo ključne skupine prebivalstva seznanjati z bremenom prirojene okužbe s CMV. V številnih raziskavah ugotavljajo nizko stopnjo zavedanja posledic prirojene okužbe s CMV (28). Pomembno je ozaveščanje, vključno s predstavitvijo možnih osebnih zaščitnih ukrepov med nosečnostjo (izogibanje poljubljanju malčkov in otrok blizu ali na usta; nedeljenje jedilnega pribora, kozarcev, pijače in hrane z malčki ali manjšimi otroki; umivanje rok in uporaba rokavic pri brisanju nosa, sline, menjanju plenice; izogibanje intimnih stikov s partnerjem s CMV mononukleozo itd.) (9, 28, 29).

Ob sumu na okužbo pri nosečnici ali sumljivih ultrazvočnih znakih pri plodu svetujemo serološko testiranje nosečnice. Seronegativno nosečnico moramo ponovno testirati. Ob potrjeni primarni ali ponovni okužbi jo napotimo v terciarni center za oceno stanja ploda, morebitno amniocentezo in PCR DNK CMV v amnijski tekočini in slikovne preiskave ploda. V sedmih dneh po rojstvu je indicirano testiranje urina novorojenčka. Ker učinkovitost cepiva za ženske v rodni dobi ni (trenutno ga razvijajo in ima 50-odstotno učinkovitost), pri čemer tudi ni jasnih podatkov o učinkovitosti zdravljenja v nosečnosti in zanesljivega testiranja, presejanje nosečnic trenutno še ni smiselno (29).

Glede na breme prirojene okužbe s CMV strokovnjaki priporočajo usmerjeno in/ali univerzalno presejanje novorojenčkov. Cilja presejanja sta zgodnje odkrivanje okuženih novorojenčkov s subtilnimi

znaki ter tistih s tveganjem za razvoj ZPOS in drugih razvojnih motenj. Tako bi zmanjšali težave z retrogradnim diagnosticiranjem in hkrati omogočili ukrepe za boljši razvoj otroka, ki vključujejo protivirusno zdravljenje, govorno terapijo, delovno terapijo in fizioterapijo, vstavev polževega vsadka, podporo pri učenju itd. (9, 12, 30, 31).

## ZAKLJUČEK

Kljub napredku v obravnavi je prirojena okužba s CMV še vedno (javno)zdravstveni izziv. Različnim strokovnim skupinam se porajajo številna vprašanja, npr. o razumevanju okužb s CMV; možnih izboljšavah na področju diagnosticiranja in zdravljenja; prihodnjem razvoju in učinkih (ne)farmakološkega zdravljenja; smiselnosti preventivnih ukrepov itd. Kljub relativno nižji pojavnosti prirojene okužbe s CMV v Sloveniji je smiselno ohraniti in razširiti obstoječa priporočila ter uvesti nova priporočila za učinkovito zmanjševanje bremena prirojene okužbe s CMV.

## LITERATURA

1. Tomažič J, Strle F et al. Infekcijske bolezni. 1. izd. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014.
2. Poljak M, Petrovec M. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011.
3. Carroll KC, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B et al. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical microbiology, 27th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies; 2016.
4. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL et al. Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
5. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010; 20(4): 202–13.
6. 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.
7. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* 2006; 354: 2151–64.
8. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2013; 57 Suppl 4: S178–81.
9. Rednak Paradiž K, Paro Panjan D, Poljak M. Pogostnost prirojene okužbe in pojavnost pridobljene okužbe s humanim virusom citomegalije pri otrocih pri nas in po svetu. *Med Razgl* 2014; 53 Suppl 3: 145–56.
10. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17(4): 253–76.
11. 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.
12. Rednak Paradiž K, 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.
13. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K et al. Congenital cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(12): 1205–13.
14. Picone O, Teissier N, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Adle-Biassette H, Martinovic J et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2014; 34(6): 518–24.
15. Azam A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001; 97(3): 443–8.
16. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB et al. Spectrum of dise-

- ase and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2014; 164(4): 855–9.
17. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Ho-ecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134(5): 972–82.
  18. Ghekiere S, Allegaert K, Cossey V, Van Ranst M, Cassiman C, Casteels I. Ophthalmological findings in congenital cytomegalovirus infection: when to screen, when to treat? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012; 49(5): 274–82.
  19. Lopez AS, Ortega-Sanchez IR, Bialek SR. Congenital cytomegalovirus-related hospitalizations in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(11): 1119–23.
  20. 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.
  21. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson S-A, 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.
  22. Harrison GJ. Approach to Infections in the Fetus and Newborn. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL et al. Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. 877–901.
  23. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus – who, when, what-with and why to treat? *J Infect* 2017; 74: S89–94.
  24. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* 2017; 43(1): 1–8.
  25. 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.
  26. Vora SB, Englund JA. Cytomegalovirus in immunocompromised children. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(4): 323–9.
  27. Nosan G, Paro Panjan D. Razvoj otrok s pri-rojeno okužbo z virusom citomegalije. *Med Razgl* 2014; 53 Suppl 3: 159–68.
  28. Lazzarotto T, Gabrielli L, Guerra B, Cervi F, Piccirilli G, Simonazzi G et al. Diagnosis and prognosis of congenital CMV infection: a case report and review of the literature. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74 Suppl 244: 34–40.
  29. Tul N. Citomegalovirusna okužba v noseč-nosti. *Med Razgl* 2014; 53 Suppl 3: 129–135.
  30. 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.
  31. Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus: public health action towards awareness, prevention, and treatment. *J Clin Virol* 2009; 46 Suppl 4: S1–5.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Asist. Gregor Nosan, dr. med.  
 Klinični oddelek za neonatologijo  
 Pediatrična klinika  
 Univerzitetni klinični center Ljubljana  
 Bohoričeva ulica 20  
 SI-1000 Ljubljana  
 Slovenija  
 E-pošta: gregor.nosan@kclj.si

**Prispelo/Received: 11. 5. 2018**  
**Sprejeto/Accepted: 10. 8. 2018**