

Pregledni prispevek/Review article

PRIROJENA OKUŽBA S CITOMEGALOVIRUSOM

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

*Katarina Rednak-Paradiž¹, Martina Mlaker², Darja Paro-Panjan³,
Rasta Radešček-Rakar⁴*

¹ Otroški oddelek, Splošna bolnišnica, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

² Zdravstveni dom Gornja Radgona, Partizanska c. 40, 9250 Gornja Radgona

³ Služba za neonatologijo, Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

⁴ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 2005-02-14, sprejeto 2006-10-02; ZDRAV VESTN 2006; 75: 727-32

Ključne besede *citomegalovirus (CMV); prirojena okužba; preiskave; zdravljenje; preprečevanje*

Izvleček

Izhodišča *CMV je najpogostejši povzročitelj prirojene virusne okužbe pri otrocih. Le 10 % okuženih otrok ima ob rojstvu klinične znake okužbe. Pri okuženih otrocih brez simptomov okužbe po rojstvu pa se lahko kasneje razvije senzorinevralna izguba sluha, pojavijo se motnje v razvoju ter umska manjrazvitost. V članku smo opisali osnovne značilnosti CMV virusa, klinično sliko, novosti diagnosticiranja ter možnosti zdravljenja okužbe in predstavili pet otrok s simptomatsko klinično sliko okužbe, ki so bili v desetletnem obdobju odkriti na Neonatalnem oddelku Pediatrične klinike v Ljubljani.*

Zaključki *Odkrivanje predvsem asimptomatskih oblik prirojene okužbe s CMV je težko. Novejših podatkov o incidenci prirojene okužbe s CMV v Sloveniji nimamo. Z novimi raziskavami strokovnjaki odkrivajo uspešnost protivirusnega zdravljenja z ganciklovirjem, toda natančne indikacije za zdravljenje še niso podane. Cepivo, ki bi bil najboljši način nadzora tega javnozdravstvenega problema, zaenkrat še ni razvito. Dobra higiena rok, izogibanje kontakta usta na usta ter kontakta z izločki iz zgornjih dihal predvsem pri predšolskih otrocih ostajajo pri mladih ženskah v rodni dobi pomembne metode preprečevanja okužbe s CMV.*

Key words *cytomegalovirus (CMV); congenital infection; diagnosis; treatment; prevention*

Abstract

Background *CMV is the most common agent that causes congenital virus infection. Only 10 % of infected children have symptomatic infection immediately after birth. Signs of central nervous system damage, neurosensory deafness and delayed psychomotor development may manifest as a result of asymptomatic congenital infection later in childhood. In the article we present basic properties of CMV; we describe clinical picture of the congenital infection and possibilities of diagnose and its treatment. We present five children with symptomatic congenital CMV infection that were hospitalized for the period 1992-2002 at the Neonatal department in the University Children's Hospital in Ljubljana.*

Conclusions *Identification of infected neonates, especially those with asymptomatic congenital CMV infection, is difficult. Latest incidence of infection in Slovenia is unknown. With new investigations the efficiency of antiviral therapy was discovered but exact indications for therapy are not yet known. CMV vaccine, once available, may ultimately be the best control strategy for this important public health problem. Proper educating women in childbearing age about the risks of CMV and how to avoid disease transmission during pregnancy (hand washing, avoiding mouth-to-mouth contact with preschool children, usage of gloves especially when handling diapers or respiratory secretions) are the only control strategies available.*

Uvod

Citomegalovirus (CMV) je najpogostejši povzročitelj kongenitalne in perinatalne virusne okužbe pri otrocih. Incidenca okužbe je 0,2–2,4 %, največ v državah z nizkim življenjskim standardom (1). Prirojena okužba se pojavi pri 1 % živorojenih otrok v razvitih državah ter v še večjem v nerazvitih državah (2). Nedavne raziskave so pokazale, da je incidenca prirojene CMV okužbe v Izraelu 0,7 % (3), v Mehiki 0,89 % (4), v Avstriji 0,21 % (5), na Tajvanu 1,8 % (6), v Iowi 0,84 % (7), v Italiji 0,57 % (8) ter v Gambiji 14 % (9). V Sloveniji je bila opisana incidenca prirojene CMV okužbe med letoma 1960 in 1970 13 % (10).

Primarna okužba s CMV pri odraslih je največkrat asimptomatska, vendar pri skupinah z visokim tveganjem (imunsko oslabei bolniki) predstavlja življenje ogrožujočo bolezen.

CMV spada, poleg še sedmih drugih, v skupino človeških herpesvirusov. Označen je kot herpesvirus 5 (HHV5). Zaradi nagnjenosti k okužbi enojedrnih celic in limfocitov ter zaradi filogenetične povezave z drugimi herpesvirusi spada med Betaherpesvirinae. CMV se na celični kulturi pomnožuje zelo počasi. Nastanek poznih genov je močno odvisen od pomnoževanja virusne DNK in ga je možno ustaviti z zaviralci virusne DNK polimeraze (ganciklovir). Lipidni dvosloj zunanje ovojnice vsebuje glikoproteine, ki so tarče gostiteljevih nevtralizirajočih protiteles in so osnova za razvoj cepiva. Beljakovinski sloj med ovojnico in notranjo kapsido vsebuje beljakovine, ki so glavne tarče gostiteljevega celičnega imunskega odziva. Najpomembnejši med njimi je UL83 (fosfoprotein 65 – pp65). Imunski odziv gostitelja na CMV okužbo je zapleten in se sestoji tako iz humoralnega kot tudi celičnega odziva. Glikoproteina B (gB) in H (gH) (na zunanji ovojnici virusa) sta glavni determinanti zaščitne humoralne imunosti. Protitelesa proti tem proteinom so zmožna nevtralizirati virus. Kljub temu da je humoralni odziv na CMV okužbo pomemben pri preprečevanju hude bolezni, pa ne zadošča pri preprečevanju transplacentarne okužbe, do katere lahko pride pri noseči ženski. Citotoksični T-celični odziv proti CMV okužbi je verjetno najpomembnejši gostiteljev imunski odziv na okužbo.

V histoloških vzorcih je klasični znak okužbe s CMV citomegalična inkluzijska celica. Prisotnost teh celic nas opozori na aktivno okužbo, vendar pa te celice pri aktivni okužbi niso vedno prisotne. Glavni tarčni organ okužbe pri razvijajočem se plodu je osrednji živčni sistem (OŽS). Nekateri raziskovalci trdijo, da je slabši razvoj možganov pri plodu, okuženem s CMV, posledica virusnega vnetja žilnih sten ter posledično slabše prekrvitve možganov, spet drugi zagovarjajo teratogeni učinek CMV na razvijajoči se plod (11).

Epidemiologija

Večina odraslih se v življenju okuži s CMV, starost ob okužbi pa se razlikuje glede na zemljepisno lego, socialnoekonomski status, kulturne vplive. V nerazvitih

državah se večina otrok okuži že zgodaj v življenju, v zgodnjem odraslem obdobju pa doseže seroprevalenca 100 % (11). V razvitih državah doseže seroprevalenca med mladimi odraslimi 50 % (11). Podatek je pomemben za epidemiologijo prirojene CMV okužbe, kajti CMV-seronegativne ženske imajo veliko tveganje, da rodijo otroka s simptomatsko obliko prirojene okužbe zaradi primarne okužbe matere s CMV med nosečnostjo.

Približno 1 % (0,5–2,5 %) vseh novorojenčkov je okuženih s CMV ob rojstvu (transplacentarni prenos okužbe) (11). CMV se lahko prenese na otroka tudi ob porodu z aspiracijo cervikovaginalnih izločkov v porodnem kanalu ter z dojenjem, saj navajajo, da se okuži več kot 50 % otrok, dojenih z mlekom, ki vsebuje CMV (11). Kasneje so otroci izpostavljeni okužbi s CMV v vrtcih, kjer je po nekaterih raziskavah prevalenca med otroki, starimi manj kot dve leti, približno 80 % (11). Rainer z sodelavci je v svoji raziskavi med slovenskimi otroki, starimi do dveh let, pred leti ugotavljala, da je 37 % otrok v vrtcih izločalo CMV virus, nobeden vključen novorojenec pa ni bil okužen (12). Virus se prenaša s slino, urinom, predvsem ob slabši higieni rok. Otroci iz vrtcev prenesejo okužbo na starše. Ta horizontalen prenos igra pomembno vlogo v epidemiologiji okužbe s CMV med mladimi starši, predvsem pri ženskah v rodni dobi. Prenos okužbe je možen tudi s spolnimi odnosi, transfuzijo krvi in pri presaditvi organov.

Klinična slika prirojene okužbe s CMV

CMV je v dobi novorojenčka pomemben vzrok obolevnosti. Prirojena okužba s CMV je vodilni vzrok sensorinevralne gluhosti, učnih motenj in umske manjrazvitosti pri otrocih (13). Le 10 % otrok s prirojeno CMV okužbo ima simptome bolezni že ob rojstvu. Znaaki prirojene CMV okužbe ob rojstvu so največkrat: petehije, povečana jetra in vranica, zlatenica, mikrocefalija, nenormalna nevrološka simptomatika, trombotična penija, zastoj rasti ploda, cerebralne kalcifikacije, nedonošenost, redkejša pa so dimeljska kila ter horioretinitis (14). Najbolj značilni znaki simptomatske prirojene okužbe s CMV (CIB – citomegalične inkluzijske bolezni) se kažejo s prizadetostjo OŽS kot mikrocefalija, ventrikulomegalija, cerebralna atrofija, s prizadetostjo sluha (sensorinevralna izguba sluha) in oči (horioretinitis). Periventrikularne intracerebralne kalcifikacije, vidne na računalniškotomografski preiskavi glave (CT glave), lahko napovedo slabši kognitivni razvoj in razvoj sluha kasneje v življenju ter slabši nevrološki razvoj otroka.

Pojav prirojene okužbe s CMV in obseg bolezni pri novorojenčku je odvisen od maminega imunskega statusa. Če se mati prvič okuži v nosečnosti, je možnost prenosa na zarodek 40 % in večina teh otrok ima ob rojstvu simptomatsko obliko bolezni (15). Ob reaktivaciji virusa CMV ali okužbi z drugim tipom CMV pri materi v nosečnosti je nevarnost za prenos okužbe na plod veliko manjša (0,5–1,5 %), večina teh otrok je ob rojstvu brez simptomov (11, 15).

V nasprotju s prirojeno CMV okužbo se pojavijo znaki pridobljene oblike okužbe kasneje po rojstvu. Primarna okužba je po navadi asimptomatska, ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja pa se lahko bolezen pojavi takoj in v hujši obliki. Nekateri novorojenčki lahko imajo znake in simptome bolezni v obliki limfadenopatije, hepatitisa ali pnevmonitisa.

Diferencialna diagnoza

V diferencialni diagnozi moramo upoštevati starost pacienta in epidemiološke podatke. Pri novorojenčku s prirojeno obliko bolezni moramo vedno pomisliti na ostale mikroorganizme, ki lahko povzročajo sindrom STORCH (S - sifilis, T - toksoplazmoza, R - rubela, C - citomegalovirus, H - herpes simpleks virus).

Preiskave

Pomembna diagnostična preiskava pri okužbi s CMV je celična kultura virusa, lahko iz katere koli telesne tekočine - kri, urin, cervikovaginalni izločki, možganska tekočina, bronhoalveolarni izpirek, tkiva, pridobljena z biopsijo. Celično kulturo opazujemo in gledamo razvoj značilnega CMV citopatogenega učinka, ki je zaradi počasnega razmnoževanja virusa viden šele po približno šestih tednih. Ta preiskava je torej dolgotrajna, je pa močno specifična.

Za hitro diagnostiko uporabljamo monoklonska protitelesa za dokaz CMV pp65 antigena v limfocitih in v tkivih ter PCR za dokaz CMV DNK (16). To metodo so uporabili tudi za dokaz prirojene okužbe s CMV iz vzorca posušene krvi, odvzete v neonatalnem obdobju na Guthrijevih lističih (DBS test - detection of viral DNA in dried blood spots using Guthrie card) pri otrocih, ki so bili v obdobju novorojenčka asimptomatski in so se težave - naglušnost, motnje v razvoju - pokazale kasneje v življenju (17, 18). Postnatalno je to edina preiskava, s katero lahko dokažemo prirojeno okužbo s CMV pri nekaterih motnjah neznanе etiologije (senzorinevralna izguba sluha, polimikrogirija, cerebralna paraliza) (19).

Restriksijsko endonukleazno analizo virusne DNK uporabljamo za ugotavljanje podtipov CMV. S to analizo so dokazali, da odpornost proti enemu podtipu CMV ne prepreči okužbe z drugim podtipom (16).

Pri razlagi rezultatov preiskav moramo biti posebej pazljivi pri otrocih. Za diagnozo prirojene okužbe s CMV potrebujemo pozitivno celično kulturo za virus pri otroku, starem manj kot tri tedne, medtem ko pozitivna kultura pri otroku, starejšem od treh tednov, že lahko pomeni perinatalno pridobljeno CMV okužbo.

Za dokazovanje protiteles proti CMV v serumu je na razpolago več metod. Pri reakciji vezave komplemента (RVK) uporabljamo skupni antigen. Obstaja več podtipov CMV, zato metoda ni zelo specifična, posebno kadar želimo dokazati prirojeno ali obporodno okužbo. Indirektno imunoflorescenco in metodo ELISA uporabljamo za določanje IgG in IgM v serumu v akutnem in rekonvalescenčnem obdobju. Sero-

konverzija IgG ali prisotnost IgM kažejo na svežo okužbo. Serološki testi niso niti zelo specifični niti zelo občutljivi. Raven protiteles proti CMV v časovnih obdobjih niha, specifična protitelesa IgM so lahko prisotna več kot eno leto po akutni okužbi. Lahko se v času akutne bolezni sploh ne pojavijo ali pa se pojavijo tako pri primarni kot pri reaktivacijah ali reinfekcijah okužbe (16). Če med serološkimi preiskavami dokažemo prisotnost CMV IgG protiteles, moramo pri novorojencu upoštevati možnost, da so protitelesa materina. V primeru, da teh protiteles ne dokažemo, pa je prirojena okužba verjetno izključena.

Pri otroku s sumom na prirojeno CMV okužbo v diagnostičnem postopku opravimo tudi slikovne preiskave osrednjega živčevja, predvsem ultrazvok (UZ) in računalniško tomografijo (CT) ter ev. magnetno resonančno slikanje (MR) glave. Raziskave kažejo, da so spremembe v možganih pri otrocih s CMV prirojeno okužbo dokaj značilne (11, 20). Potrebna je tudi opredelitev morebitne okvare trebušnih organov (jetra, vranica) in včasih lumbalna punkcija.

Prognoza

Verjetnost normalnega razvoja otrok s CIB je majhna, saj ima več kot 90 % otrok kasneje v življenju motnje v nevrološkem razvoju in v razvoju sluha. Pri otrocih z asimptomatsko obliko bolezni je izid boljši. V 5-10 % se razvije senzorinevralna okvara sluha, v 3-5 % pa horioretinitis, mikrocefalija, razvojne nepravilnosti (1).

Zdravljenje

Pri prirojeni okužbi s CMV veliko okvar pri otroku nastane že pred rojstvom (in utero) in mnoge so nepopravljive, vendar protivirusno zdravljenje ostaja možnost pri bolnih novorojencih. Od protivirusnih zdravil se uporablja ganciklovir (21), foscarnet in cidofovir pa sta še v fazi preizkušanja na živalih (22, 23). Čeprav so izkušnje z njimi še majhne, pa nekatere kontrolirane klinične študije dajejo upanje na uspešnost tega zdravljenja. Kimberlin s sodelavci je pri novorojencih s simptomatsko obliko prirojene okužbe s CMV, ki so bili 6 tednov zdravljeni z ganciklovirjem, ugotavljal statistično pomembno manj poslabšanj sluha v starosti 6 mesecev in 1 leto (24). Dve tretjini teh novorojencev pa je med zdravljenjem imelo pomembno nevtropenijo kot stranski učinek zdravljenja (24). Tudi nedavna študija na Japonskem je pokazala, da so pri šestih novorojencih s prirojeno CMV okužbo po zdravljenju z ganciklovirjem znaki horioretinitisa, trombocitopenije in anemije izginili, prav tako se je zmanjšal titer CMV v telesu (25). Raziskave kažejo, da je za nadaljevanje zdravljenja po intravenskem dajanju ganciklovirja uspešno peroralno zdravljenje z valganciklovirjem, ki ima manj stranskih učinkov (26). Hiperimuna protitelesa proti CMV se uporabljajo za preprečevanje simptomatske oblike s CMV povzročene bolezni pri prejemnikih pred presaditvijo organov ali kostnega mozga. Možnost razvoja simptomatske bolezni se zmanjša, ne da pa se je preprečiti.

Veliko se raziskuje možnosti aktivne imunizacije, pri čemer bi bile ženske v rodni dobi glavna tarčna populacija. Čeprav z imunizacijo ne bo možno preprečiti vseh prirojenih okužb, bi cepljenje izrazito vplivalo na incidenco CMV prirojene okužbe. Živa atenuirana vakcina (Towne vaccine) je pokazala obetajoče rezultate za preprečevanje CMV bolezni pri ledvičnih transplantiranih bolnikih, vendar je bilo cepivo slabo imunogeno. Raziskave na tem področju ves čas tečejo, vendar do danes cepivo še ni razvito (27). Do tedaj, ko bo dokončno razvito uspešno cepivo, pa ostaja najpomembnejši ukrep preprečevanje prirojene okužbe.

Predstavitev primerov

Na Neonatalnem oddelku Pediatrične klinike v Ljubljani je bilo v desetletnem obdobju (od leta 1992 do 2002) odkritih in dokazanih pet primerov prirojene CMV okužbe, diferencialnodiagnostično so bile izključene ostale okužbe iz skupine STORCH. Pri vseh primerih je šlo za simptomatsko obliko bolezni; večina novorojencev je bila zaradi potrebe po nadaljnji diagnostiki premeščena iz različnih slovenskih porodnišnic, en bolnik pa je bil napolten od osebnega pediatra. Povprečna starost otrok ob sprejemu na oddelk je bila 6,2 dneva (0 dni do 15 dni); vsi razen enega so bili donošeni in vsi razen enega so imeli znake intrauterinega zastoja rasti.

V klinični sliki je prevladovala mikrocefalija in ob tem nenormalna nevrološka simptomatika. Trije otroci so ob nizkih laboratorijskih vrednostih trombocitov imeli po telesu vidne petehije. Pri enem otroku je bila v ospredju slika neonatalnega hepatitisa, pri enem pa je bila odkrita prizadetost pljuč.

Sum na okužbo s CMV je bil pri vseh otrocih podan na podlagi klinične slike, v smislu potrditve pa so bile opravljene različne preiskave: osamitev CMV iz urina na celični kulturi je bila pozitivna v štirih primerih, pri enem pa je bila negativna, vendar je bila diagnostična potrditev pri tem primeru podana z veliko verjetnostjo na podlagi drugih preiskav. Specifična IgM protitelesa so bila ugotovljena le v enem primeru, pp65 antigen pa je bil pozitiven pri dveh otrocih. Podatki o mikrobiološkem stanju glede okužbe s CMV pri materah obolelih otrok so skopi in niso bistveno pripomogli pri postavitvi diagnoze.

Slikovne preiskave osrednjega živčevja so bile patološke pri vseh otrocih: najpogostejša najdba so bile kalcinacije v možganovini ter ventrikulomegalija, trije otroci so imeli tudi hipoplastični korpus kalozum. Izvidi opravljenih nevrofizioloških preiskav so bili patološki, prav tako preiskave sluha. Pri enem novorojenčku je bila ugotovljena prizadetost oči in je potreboval operativno zdravljenje.

Dva novorojenčka sta bila premeščena na Infekcijsko kliniko zaradi zdravljenja prirojene CMV okužbe z ganciklovirjem. En otrok je zdravljenje prejel, pri drugem pa so starši zdravljenje zavrnili.

Vsi otroci so redno vodeni v nevrološki in razvojni ambulanti. Razvojno slabše napredujejo. Ob zadnjih kontrolah v starosti od 3–7 let je bilo ugotovljeno, da imajo štirje otroci cerebralno paralizo, dva otroka se zdravita tudi zaradi epilepsije. Otroci s patološkimi izvidi prve preiskave akustičnih potencialov možganskega debela (APMD) imajo redne kontrole sluha in trije imajo dokazano okvaro sluha. Eden od njih je kandidat za polžkov vsadek.

Razpravljanje

Citomegalovirus je najpogostejši povzročitelj kongenitalne in perinatalne virusne okužbe pri otrocih, vendar ima ob rojstvu le 10 % okuženih otrok klinične znake okužbe. Tako kot navajajo v drugih študijah, je v klinični sliki tudi v naši opazovani skupini prevladovala mikrocefalija in ob tem nenormalna nevrološka simptomatika. Mikrocefalija je po mnenju večine avtorjev najbolj specifičen napovedni dejavnik slabega kognitivnega razvoja otrok s simptomatsko prirojeno okužbo s CMV (28). Pri otrocih z normalnim obsegom glave, ki imajo tudi normalen izvid CT možganov, pa je kognitivni razvoj praviloma dober (28).

Prirojena okužba s CMV je vodilni vzrok senzorinevralne gluhosti, učnih motenj in umske manjrazvitosti pri otrocih (13). Tudi naši bolniki so bili v svojem umskem in gibalnem razvoju počasnejši od zdravih sovrstnikov.

Iz podatkov v literaturi je razvidno, da ima 90 % otrok, ki imajo prirojeno okužbo s CMV, ob rojstvu asimptomatsko obliko bolezni, vendar se kasneje v življenju pri 15 % pojavi senzorinevralna izguba sluha (14).

Medtem ko je Konjajeva v svoji študiji ugotovila, da je bila pri nas incidenca prirojene CMV okužbe od leta 1961 do 1970 13 %, pa novejših podatkov o incidenci prirojene okužbe s CMV pri nas nimamo (10). Čeprav je možno, da je bila diagnoza prirojene okužbe s CMV v opazovanem obdobju postavljena tudi v kateri od slovenskih porodnišnic, lahko sklepamo, da odkrijemo le novorojenčke z zelo izraženo klinično sliko. Zato bi na možnost prirojene okužbe s CMV morali pomisliti tudi pri novorojenčkih z blago izraženimi nenormalnimi kliničnimi znaki in predvsem pri tistih z nenormalnimi nevrološkimi znaki. Seveda pa se ob navedenem lahko vprašamo, koliko novorojenčkov ima ob rojstvu neopaženo, asimptomatsko obliko okužbe s CMV. Ker so ti otroci ob rojstvu brez kliničnih znakov bolezni, jih ne odkrijemo, dokler ni povzročena že nepopravljiva škoda predvsem v obliki okvare sluha. Kako bi odkrili te otroke, je vprašanje, na katerega se trudijo odgovoriti strokovnjaki širom po svetu.

S presejalnim merjenjem sluha pri novorojenčkih ne odkrijemo vseh s CMV povezanih izgub sluha, ker se ta motnja lahko pojavi šele mesece ali leta kasneje v življenju (29). Barbi s sodelavci je v raziskavi, v katero je zajela otroke z nepojasnjeno senzorinevralno izgubo sluha, z retrogradnim določanjem CMV z metodo PCR iz vzorcev posušene krvi na Guthrijevih kartončkih potrdila prirojeno okužbo s CMV v 34 % primerov (30). Raziskave so pokazale 100-odstotno občutljivost ter 99-odstotno specifičnost testa DBS v primerjavi z določanjem CMV na celični kulturi iz urina (30). Tudi z modificirano metodo testa DBS, pri kateri so manjši stroški testiranja ter porabe biološkega materiala, lahko dokažemo prirojeno obliko okužbe s CMV (31). Določanje CMV z metodo PCR iz vzorcev posušene krvi na Guthrijevih kartončkih bi lahko postalo način, s katerim bi presejalno ugotavljali asimptomatske oblike kongenitalne okužbe s CMV ob rojstvu. Tako bi lahko odkrili okužene novorojence ter redno spremljali njihov nevrološki razvoj in sluh (21). Ti otro-

ci bi bili vodeni kot kandidati za protivirusno zdravljenje, saj se z novimi raziskavami odkriva uspešnost zdravljenja z ganciklovirjem, kar je pomembno za omejitev napredovanja bolezni pri okuženih otrocih (24, 25). Kandidati za zdravljenje so novorojenci s prizadetostjo OŽS, zahirani novorojenci ter novorojenci z ptehialnimi spremembami. Na dokazih utemeljenih navodil iz literature še ni, zato so potrebne še nadaljnje raziskave (32).

Kljub naporom, da bi razvili cepivo, ki bi bil najboljši način kontrole tega javnozdravstvenega problema, pa trenutno še vedno vse kaže na to, da je zaenkrat še najbolj učinkovita metoda za preprečevanje okužbe s CMV osveščanje mladih žensk v rodni dobi. Le-te morajo biti dobro poučene o nevarnosti te okužbe in o načinih, kako se je lahko obvarujejo. Nosečnice si morajo redno umivati roke, pri menjavanju plenice ali čiščenju izločkov iz nosu ali ust predvsem predšolskih otrok je potrebna uporaba rokavic, izogibati se morajo stika usta na usta s predšolskimi otroki. Na nevarnost okužbe s CMV v nosečnosti bi lahko nosečnice pri rednih pregledih opozarjali ginekologi. Pri nosečnicah, pri katerih je možnost okužbe velika (vzgojiteljice, nosečnice, ki imajo starejše otroke v vrtcih ali dnevni varstvih), bi lahko opravili serološke preiskave ter tako ugotovili, ali je ženska v svojem življenju že bila okužena s CMV. Na tak način bi lahko bile nosečnice s tveganjem še bolj pozorne in bi še natančneje upoštevale priporočila, ki veljajo za preprečevanje okužbe s CMV. Širjenje virusa lahko zmanjšamo tudi z dobrimi higienskimi ukrepi.

V ZDA imajo organizirano zbiranje podatkov o vseh prirojelih okužbah s CMV – National Congenital CMV Registry, Huston. Starši z obolelimi otroki si lahko preko te organizacije in njihovih internetnih strani izmenjujejo izkušnje. Prav tako so na njihovih internetnih straneh splošni podatki o CMV okužbi – What everyone should know about CMV (33). Morda bi o podobnih ukrepih veljalo razmisliti tudi pri nas.

Zaključki

Postavitev diagnoze prirojene okužbe s CMV je težka predvsem zato, ker večina okuženih otrok ob rojstvu nima kliničnih znakov bolezni. Po navadi jo odkrijemo šele, ko je pri bolniku že nastala nepopravljiva škoda.

Na področju prirojene okužbe s CMV je še veliko neznan: kako okužbo preprečiti (cepivo); kako dovolj zgodaj odkriti okužbo in ne nazadnje tudi, kako odkrito okužbo uspešno zdraviti s čim manj stranskimi pojavi. Na ta vprašanja se trudijo odgovoriti strokovnjaki širom po svetu.

Zanimivo bi bilo vedeti, kakšna je incidenca prirojene okužbe s CMV v Sloveniji in ali so, predvsem med mladimi ženskami v rodni dobi, možnosti preprečevanja okužbe ter posledice bolezni dovolj poznane.

Literatura

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th edition. Chapter 248. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000.
- Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WY. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12: S745–53.
- Schlesinger Y, Halle D, Eidelman AI, Reich D, Dayan D, Rudensky B, et al. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for detection of congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: 71–4.
- Noyola DE, Mejia-Elizondo AR, Canseco-Lima JM, Allende-Carrera R, Hernansez-Salinas AE, Ramirez-Zacarias JL. Congenital cytomegalovirus infection in San Luis Potosi, Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 89–90.
- Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, Engele H, Rosegger H, Folsch B, et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a 5-year study. *Scand Infect Dis* 2000; 32: 137–42.
- Tsai CH, Tsai FJ, Shih YT, Wu SF, Lin SC, Tseng YH. Detection of congenital cytomegalovirus infection in Chinese newborn infants using polymerase chain reaction. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1241–3.
- Murph JR, Souza IE, Dawson JD, Benson P, Pehtram SJ, Pfab D, et al. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. Maternal risk factors and molecular analysis of cytomegalovirus strains. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 940–7.
- Natali A, Valcavi P, Medici MC, Dieci E, Montali S, Chezzi C. Cytomegalovirus infection in an Italian population: Antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission. *Microbiolog* 1997; 20: 123–33.
- Bello C, Whittle H. Cytomegalovirus infection in Gambian mothers and their babies. *J Clin Pathol* 1991; 44: 366–9.
- Konjajev Z. Izvirni izsledki o intrauterini okužbi novorojencev s citomegalovirusom [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1973.
- Schleiss MR. Cytomegalovirus infection. *Emedicine* Feb 2005. Dosegljivo na: <http://www.emedicine.com/ped/topic544.htm>
- Rainer D, Matjašič M. Okužba s citomegalovirusom (CMV) pri novorojenčkih in otrocih do drugega leta starosti. *Zdrav Vest* 1982; 52: 21–5.
- Damato EG, Winnen CW. Cytomegalovirus infection: perinatal implications. *Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002; 31: 86–92.
- Raynor BD. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Semin Perinatol* 1993; 17: 394–402.
- Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 245–56.
- Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. Okužbe s citomegalovirusom. 2. izdaja. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 376–80.
- Malm G, Grondhl EH, Lewensohn-Fuchs I. Congenital cytomegalovirus infection: a retrospective diagnosis in a child with pachygyria. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 407–8.
- Johansson PJ, Jonsson M, Alfors K, Ivarsson SA, Svanberg L, Guttenberg C. Retrospective diagnostics of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 465–8.
- Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 39–42.
- Van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AA, Loeber JG, Weel JF. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing on Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiol* 2004; 230: 529–36.
- Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 50–9.
- Schleiss MR, Anderson JL, McGregor A. Cyclic cidofovir (cHP-MPC) prevents congenital cytomegalovirus infection in Guinea pig model. *Virol J* 2006; 3: 9.
- Kern ER. Pivotal role of animal models in development of new therapies for cytomegalovirus infections. *Antiviral Res* 2006; 71: 164–71.
- Kimberlin DW, Lin CY, Sanches PJ, Demmler GJ, Shelton M, Jacobs RF, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 16–25.
- Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, Kanegane H, Suzuki C, Oshiro M, et al. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 782–5.

26. Meine-Jansen CF, Toet MC, Rademaker CM, Ververs TF, Gerards LJ, van Loon AM. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med* 2005; 33: 364-6.
 27. Arvin AM, Fast P, Myers M, Plotkin S, Rabinovich R. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: Report from National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 233-9.
 28. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Huston Congenital CMV Longitudinal Study Group. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138: 325-31.
 29. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 1999; 135: 60-4.
 30. Barbi M, Binda S, Primache V, Caroppo S, Dido P, Guidotti P, et al. Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection. *J Clin Virol* 2000; 17: 159-65.
 31. Binda S, Caroppo S, Dido P, Primache V, Veronesi L, Calvario A, et al. Modification of CMV DNA detection from dried blood spots for diagnosing congenital CMV infection. *J Clin Virol* 2004; 30: 276-9.
 32. Smets K, De Coen K, Dhooge I, Standaert L, Laroche S, Mahieu L, et al. Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 885-90.
 33. National Congenital CMV Disease Registry. BCM Jan 2005. Do-segljivo na: <http://www.bcm.tmc.edu/pedi/infect/cmV/>
-