

*Maria Pokorska-Śpiwak^{1,2}, Anna Niezgoda³, Małgorzata Gołkowska³, Justyna Czech-Kowalska³,
Dariusz Gruszczyński³, Anna Dobrzańska³, Jan Styczyński⁴, Magdalena Marczyńska^{1,2}*

**RECOMMENDATIONS ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF CMV INFECTIONS. POLISH SOCIETY OF EPIDEMIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES**

**REKOMENDACJE POSTĘPOWANIA W ZAKAŻENIACH WIRUSEM
CYTOMEGALII (CMV). ZALECENIA POLSKIEGO
TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW I LEKARZY CHOROÓB ZAKAŻNYCH**

¹Department of Children's Infectious Diseases,
Medical University of Warsaw, Poland

²Hospital of Infectious Diseases, Warsaw, Poland

³Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care,
The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

⁴Department of Pediatric Hematology and Oncology,
Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland

¹Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

³Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka,
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

⁴Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii,
Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) infections are common and their incidence increases with age. In immunocompetent people they are usually asymptomatic or manifest as a mild, self-limiting mononucleosis syndrome. CMV infection in patients with immune deficiency as well as congenital infections may cause a considerable problem. A group of experts designated by the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases has prepared recommendations on the diagnosis and treatment of CMV infections, with particular emphasis on the management of patients with immunodeficiencies and congenital infections.

STRESZCZENIE

Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) występują powszechnie i ich częstość rośnie z wiekiem. U osób z prawidłową odpornością przebiegają zwykle bezobjawowo lub jako łagodny, samoograniczający się zespół mononukleozowy. Problem stanowią zakażenia u osób z niedoborem odporności oraz zakażenia wrodzone. Zespół ekspertów powołany przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych przygotował zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia zakażeń CMV, ze szczególnym uwzględnieniem postępowania u osób z niedoborami odporności oraz w przypadku zakażeń wrodzonych

ACQUIRED CMV INFECTION
IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS

Epidemiology. CMV infection is widespread in different age groups. It is estimated that 40-60% of adults are infected, and among people with low socioeconomic status even above 80%. A human being is a

NABYTE ZAKAŻENIE CMV
U OSÓB IMMUNOKOMPETENTNYCH

Epidemiologia. Zakażenie CMV występuje powszechnie w różnych grupach wiekowych. Szacuje się, że zakażonych jest 40-60% dorosłych, a wśród osób o niskim statusie socjoekonomicznym nawet po-

reservoir of the virus, and the transfer of the infection occurs through direct contact with an infected person or his secretions (breast milk, saliva, urine), by sexual contact, transfusion of infected blood or infected organ transplant. The virus can be isolated for months or years after the primary infection. Among people living in poor hygienic conditions, infection occurs more frequently and at a younger age.

Clinical manifestations and diagnostics. Acquired cytomegaly is usually asymptomatic or - less frequently - manifests as a mononucleosis syndrome, clinically identical to the infection with Epstein Barr virus (EBV). Typical symptoms include fever, weakness, headache, pharyngitis and tonsillitis, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly. Pharyngitis and splenomegaly occur less frequently than in the EBV infection. In children with primary CMV infection, fever is less common than in adults (43% vs. 94%), and hepatosplenomegaly is observed more often. Symptoms usually last over 2 - 4 weeks. As in the case of EBV infection, lymphocytosis with the presence of atypical lymphocytes (10-35%) is typical, as well as elevated aminotransferase levels. Recent CMV infection is confirmed by the detection of anti-CMV IgM antibodies, and positive anti-CMV IgG suggest an infection acquired in the past. Tests of specific antigens and the PCR method are not routinely used in the diagnosis of acquired CMV infection in immunocompetent patients.

Treatment. Complications of CMV infection in immunocompetent patients are rare, it usually results in spontaneous recovery. Symptomatic treatment is used, and antiviral treatment is not recommended.

CONGENITAL CMV INFECTION

Epidemiology. CMV infection is the most common congenital viral infection; it is estimated that 0.5-2% of newborns are infected. It is the leading cause of non-genetic hearing loss and an important factor of the central nervous system (CNS) damage, leading to the developmental disorders and mental retardation (1-3). Only about 10% of newborns with intrauterine infection present symptoms of the disease, and 85-90% cases are asymptomatic. However, late consequences of the intrauterine CMV infection may occur regardless of the form of the disease.

wyżej 80%. Rezerwuarem wirusa jest człowiek, a do przeniesienia zakażenia dochodzi poprzez kontakt bezpośredni z osobą zakażoną lub jej wydzielinami (mlekiem kobiecym, śliną, moczem), drogą kontaktów seksualnych, po przetoczeniu zakażonej krwi lub przeszczepieniu zakażonych narządów. Wirus może być wydzielany przez miesiące lub lata po zakażeniu pierwotnym. Wśród osób przebywających w gorszych warunkach higienicznych do zakażenia dochodzi częściej i w młodszym wieku.

Obraz kliniczny i diagnostyka. Cytomegalia nabyta przebiega zwykle bezobjawowo lub - rzadziej - jako zespół mononukleozowy, klinicznie identyczny jak w zakażeniu wirusem Epsteina Barr (EBV). Do typowych objawów zalicza się gorączkę, osłabienie, bóle głowy, zapalenie gardła i migdałków, zapalenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziony, przy czym zapalenie gardła i splenomegalia występują rzadziej niż w przypadku zakażenia EBV. U dzieci z pierwotnym zakażeniem CMV rzadziej niż u osób dorosłych występuje gorączka (43% vs. 94%), natomiast częściej obserwuje się hepato- i splenomegalie. Objawy utrzymują się zwykle powyżej 2 - 4 tygodni. Podobnie jak w przypadku zakażenia EBV, typowe jest występowanie limfocytozy z obecnością 10-35% limfocytów atypowych oraz - częściej niż w zakażeniu EBV - podwyższenie aktywności aminotransferaz. Potwierdzeniem świeżego zakażenia CMV jest wykrycie przeciwciał anti-CMV w klasie IgM, natomiast przeciwciała anti-CMV w klasie IgG świadczą o zakażeniu nabytym w przeszłości. Badania swoistych antygenów oraz badania metodą PCR nie są rutynowo stosowane w diagnostyce nabytego zakażenia u pacjentów z prawidłową odpornością.

Leczenie. U osób immunokompetentnych powikłania zakażenia CMV obserwuje się rzadko, zwykle dochodzi do samoistnego wyleczenia. Zaleca się postępowanie łagodzące objawy kliniczne, leczenie przyczynowe nie jest zalecane.

WRODZONE ZAKAŻENIE CMV

Epidemiologia. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) jest najczęstszym wirusowym zakażeniem wrodzonym; szacuje się, że dotyczy 0,5-2% noworodków. Jest główną przyczyną niedosłuchu o podłożu niegenetycznym oraz ważnym czynnikiem uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, prowadzącym do zaburzeń rozwoju psychoruchowego i upośledzenia umysłowego u dzieci (1-3). Jedynie u około 10% zakażonych wewnątrzmacicznie noworodków występują objawy choroby, u 85-90% zakażenie ma charakter bezobjawowy. Jednak odległe następstwa wewnątrz-

Infection of the fetus results from hematogenous spread (transplacentally) during both primary and secondary infections in pregnant women (reactivation of infection or reinfection with another virus strain). The risk of transmission of the virus through the placenta increases with the duration of pregnancy and the clinical consequences for the fetus are most severe when the infection occurs in the first half of pregnancy. Factors that increase the risk of transmission of CMV infection include: the lack of specific IgG antibodies in pregnancy, age under 20 years of age, pregnancy within 2 years after the sexual initiation, and frequent contact with young children during pregnancy.

The primary infection in a pregnant woman is associated with the highest risk for the vertical transmission of the virus (30-40%) and a symptomatic infection of the fetus (25%) (4-6). In pregnant women with chronic CMV infection (documented positive IgG before pregnancy) the risk of transmission is low (1-3%) and rarely leads to the fetal disease (10%) (7).

Diagnosis in pregnant women. Currently, the routine diagnostics of pregnant women for CMV infection is not conducted in Poland. However, the number of CMV serological tests ordered by obstetricians increases. It should be emphasized, that the presence of specific IgG prior to pregnancy or in early pregnancy does not preclude infection of the fetus. In addition, fetal infection does not always lead to the symptomatic disease or late consequences. There is no effective universal procedure which could prevent vertical transmission of infection in the case of a mother with active CMV infection. Similarly, no therapeutic options for the fetus with signs of infection are available (8). A newborn of a mother with suspected CMV infection during pregnancy should be referred to a specialist center for the verification of the diagnosis, for the qualification for the treatment and specialist care.

Clinical manifestations. Due to its affinity for the CNS, CMV infection of the fetus is associated with a high risk of complications in the CNS. Another mechanism of the fetal damage results from inflammatory lesions caused by the virus in the placenta, leading to disturbances in its function. It should be emphasized that there are no pathognomonic symptoms of CMV infection, and its symptoms are common for all infections included in the TORCH group. Only 10% of intrauterine infected newborns present symptoms at birth. Physical examination may reveal: intrauterine growth restriction, microcephaly, hepatosplenomegaly, petechiae, "blueberry muffin" rash, neurological symptoms (hypertonia, hypotonia, seizures).

Laboratory abnormalities include anemia, neutropenia, thrombocytopenia, increase in aminotransferase levels, hyperbilirubinemia, intrahepatic cholestasis, a high

matycznego zakażenia CMV mogą wystąpić niezależnie od postaci choroby.

Do zakażenia płodu dochodzi drogą krwipochodną (przełożyskową) zarówno podczas pierwotnej jak i wtórnej infekcji u ciężarnej (reaktywacja zakażenia lub reinfekcja innym szczepem wirusa). Ryzyko transmisji wirusa przez łożysko rośnie wraz z czasem trwania ciąży, a konsekwencje kliniczne dla płodu są najpoważniejsze przy zakażeniu w pierwszej połowie ciąży. Czynnikiem zwiększającym ryzyko transmisji zakażenia CMV jest brak swoistych przeciwciał IgG w ciąży, wiek poniżej 20. roku życia, ciąża w ciągu 2 lat od inicjacji seksualnej oraz częsty kontakt z małymi dziećmi w czasie ciąży.

Pierwotne zakażenie ciężarnej jest związane z najwyższym ryzykiem wertykalnej transmisji wirusa (30-40%) i objawowego zakażenia płodu (25%) (4-6). U ciężarnych z przewlekłym zakażeniem CMV (udokumentowane dodatnie odczyny w klasie IgG przed ciążą) ryzyko transmisji wirusa jest niskie (1-3%) i rzadko prowadzi do uszkodzenia płodu (10%) (7).

Diagnostyka kobiet ciężarnych. Obecnie w Polsce nie prowadzi się rutynowej diagnostyki ciężarnych w kierunku zakażenia CMV, jednak coraz częściej swoiste testy serologiczne są zlecane przez położników. Należy podkreślić, że obecność swoistych przeciwciał w klasie IgG przed ciążą lub na początku ciąży nie wyklucza zakażenia u płodu, a zakażenie płodu nie zawsze prowadzi do choroby objawowej i późnych następstw. W przypadku rozpoznania u matki aktywnego zakażenia CMV nie ma powszechnie uznanego postępowania zapobiegającego wertykalnej transmisji zakażenia czy też postępowania leczniczego w stosunku do płodu z objawami zakażenia (8). Bez wątplenia noworodek matki z podejrzeniem zakażenia CMV w ciąży powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego celem weryfikacji rozpoznania, ewentualnego leczenia i objęcia opieką specjalistyczną.

Obraz kliniczny. Z uwagi na neurotropowe właściwości CMV, zakażenie płodu wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dodatkowym mechanizmem uszkodzenia płodu są zmiany zapalne wywołane przez wirusa w łożysku, prowadzące do zaburzeń jego funkcji. Należy podkreślić, że brak jest objawów patognomicznych zakażenia CMV, a spektrum stwierdzanych nieprawidłowości jest wspólne dla zakażeń z grupy TORCH. Tylko u 10% zakażonych wewnątrzmacicznie noworodków występują objawy przy urodzeniu. W badaniu fizykalnym stwierdza się: hipotrofię wewnątrzmaciczną, małogłowie, hepatosplenomegalię, wybroczyny, wysypkę typu „blueberry muffin”; w badaniu neurologicznym: zaburzenia dystrybucji napięcia mięśniowego (wzmoczone napięcie mięśniowe, hipotonia), drgawki.

Odczyny w badaniach laboratoryjnych obejmują: niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość,

concentration of protein in the cerebrospinal fluid. In CNS imaging studies the most common findings are: postinflammatory changes (calcifications, thalamo-striatal vasculopathy, ventricular enlargement, subependymal cysts), changes in the white matter, brain malformations (lissencephalia, pachygyria, polymicrogyria, hypoplasia of the brain and / or cerebellum) (9-12). In the ophthalmological examination of the fundus, inflammatory lesions of the retina are observed, and in the auditory brainstem response (ABR) test the neurosensory hearing loss is revealed.

The clinical picture depends on the period of pregnancy in which the fetus becomes infected. An early infection (first / second trimester of pregnancy) it results in severe organ damage, especially the CNS, and in extreme cases it can lead to the miscarriage or intrauterine fetal death (13). Generalized form of congenital cytomegalovirus infection has a high mortality rate (up to 20-30%). Infection of the fetus in the second / third trimester of pregnancy often leads to a localized form of the disease (interstitial pneumonia, hepatitis, chorioretinitis, myocarditis, aseptic meningitis, osteomyelitis, seizures, impaired muscle tension, neurosensory hearing loss). Newborns infected in the third trimester of pregnancy are usually asymptomatic at birth (congenital asymptomatic CMV infection). However, a risk of late complications exists (13). In 5-17% of them late complications in a form of a progressive hearing loss or visual impairment develop (14,15). Other late disorders in children with asymptomatic CMV infection include developmental retardation, learning difficulties, motor disorders, epilepsy (16,17). Thus, children with asymptomatic infection require long-term audiological care and thorough monitoring of the development.

Neurosensory hearing loss is observed in 35-60% of children with symptomatic CMV infection and can occur directly after birth or in the older age. All infants with confirmed congenital CMV infection should remain under the audiological care until the early school period.

Diagnosis. The diagnostics of congenital CMV infection should be performed in:

- infants born to mothers with confirmed primary infection during pregnancy (seroconversion of specific antibodies), reactivation of chronic infection, or superinfection with a different serotype of the virus (the appearance of positive CMV IgM),
- infants with clinical symptoms typical for congenital CMV infection,
- newborns with abnormal hearing screening test.

The diagnosis of the congenital CMV infection is based on the presence of the virus in the urine or the saliva during the first 21 days of life. The sensitivity of the urine and saliva PCR in the detection of congenital

wzrost aktywności aminotransferaz, hiperbilirubinemię, cholestazę wewnątrzwątrobową, wysokie stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym. W badaniach obrazowych OUN stwierdza się: zmiany pozapalne (zwapnienia, waskulopatię wzgórzowo-prążkowiową, poszerzenie układu komorowego, torbielki podwyściółkowe), zmiany w istocie białej, wady rozwojowe mózgu (lissencephalia, pachygyria, polymicrogyria, hipoplazję mózgu i/lub mózdzku) (9-12). W badaniu dna oka stwierdza się zmiany zapalne siatkówki, a w badaniu audiologicznym (ABR) niedosłuch neurosensoryczny.

Obraz kliniczny zależy od okresu ciąży, w którym doszło do zakażenia płodu. Zakażenie wczesne (I-II trymestr ciąży) powoduje ciężkie uszkodzenia narządowe, zwłaszcza OUN, w skrajnych przypadkach może prowadzić do poronienia czy wewnątrzmacicznego obumarcia płodu (13). Postać uogólniona cytomegalii wrodzonej obarczona jest wysoką śmiertelnością sięgającą 20-30%. Zakażenie płodu w II/III trymestrze ciąży częściej daje obraz choroby z lokalizacją narządową (śródmiażdżowe zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie siatkówki i naczyńiówki, zapalenie mięśnia sercowego, aseptyczne zapalenie opon, zajęcie szpiku kostnego, drgawki, zaburzenia dystrybucji napięcia mięśniowego, niedosłuch neurosensoryczny). U noworodków zakażonych w III trymestrze ciąży zwykle nie występują objawy po urodzeniu (wrodzone bezobjawowe zakażenie CMV), ale istnieje u nich ryzyko powikłań odległych (13). U 5-17% z nich dochodzi do odległych powikłań, głównie do postępującego uszkodzenia słuchu lub upośledzenia widzenia (14,15). Inne odległe zaburzenia u dzieci z bezobjawową postacią zakażenia CMV to opóźnienie rozwoju psychoruchowego, trudności w nauce, zaburzenia motoryczne, padaczka (16,17). Z tego powodu dzieci z zakażeniem bezobjawowym wymagają długoterminowej opieki audiologicznej i wnikliwego nadzoru rozwoju.

Cytomegalowirusowe uszkodzenie słuchu występuje 35-60% dzieci z zakażeniem objawowym i może ujawnić się bezpośrednio po urodzeniu lub w okresie późniejszym. Niedosłuch ma charakter odbiorczy zmysłowo-nerwowy. Wszystkie noworodki z potwierdzonym wrodzonym zakażeniem CMV powinny pozostawać pod opieką audiologiczną do okresu wczesnoszkolnego.

Diagnostyka. Diagnostyka w kierunku wrodzonego zakażenia CMV powinna być przeprowadzona u:

- noworodków matek z udowodnionym zakażeniem pierwotnym w czasie ciąży (serokonwersja odczynów swoistych), reaktywacją zakażenia przewlekłego lub nadkażeniem innym serotypem wirusa (pojawienie się dodatnich odczynów w klasie IgM),
- noworodków z objawami klinicznymi sugerującymi wrodzone zakażenie CMV,
- noworodków z nieprawidłowym badaniem przesiewowym słuchu.

CMV infection is very high, even in preterm newborns (18,19). Due to the high concentration of the virus in the urine, high test sensitivity and easy availability of the sample, the urine test is considered as the 'gold standard'. The negative result enables the exclusion of congenital CMV infection. The presence of viral DNA in the urine after 21 days of life does not allow the unambiguous determination of the time of infection (congenital, perinatal, acquired).

PCR testing in the blood samples is characterized by a significantly lower sensitivity and is not recommended as a screening test (20,21). However, in patients with symptomatic CMV infection it is a valuable complementary examination. Determination of the viral load in the blood (qPCR) enables the evaluation of the effectiveness of the antiviral treatment (a significant decrease in the viral load or elimination of the virus from the blood), while in newborns with asymptomatic CMV infection it may have prognostic significance. The risk for future development of neurological symptoms and hearing loss increases by 50% if the number of copies of the virus in the blood exceeds respectively 12,000 and 17,000 copies/ml (14). Positive PCR test in the cerebrospinal fluid indicates the CMV neuroinfection and correlates with a poor prognosis. However, negative results of the PCR test in the cerebrospinal fluid may be frequently observed even in patients with severe CNS damage.

Widely used serological tests are indirect methods of diagnosis of congenital CMV infection and have a full diagnostic value only in two cases:

- negative titer of specific IgG and IgM in serum of both the mother and the child exclude the infection,
- positive antibody titers of specific IgM in the neonate until 21 days of life, confirm the congenital infection.

Other variants of the serological response require verification using molecular methods. While interpreting the results of serological tests in the newborn, it should be remembered that the absence of specific IgM antibodies with the presence of IgG antibodies does not exclude the congenital CMV infection (22). Repeating serological testing in children without performing molecular tests for early diagnosis (PCR in the urine) is an inadequate procedure, because it delays and sometimes precludes any definitive diagnosis, implementing treatment, and exposes the child to unnecessary medical procedures.

If the diagnosis of congenital CMV infection is confirmed, it is necessary to extend the diagnostics to assess the severity of disease and to determine indications for the antiviral therapy. Apart from the laboratory tests (morphology and blood smear, aminotransferase levels, bilirubin with fractions,

Podstawą rozpoznania wrodzonego zakażenia CMV jest stwierdzenie obecności wirusa w moczu lub w ślinie w pierwszych 21 dniach życia noworodka. Czulość badania moczu i śliny metodą PCR w wykrywaniu wrodzonego zakażenia CMV jest bardzo wysoka, również u noworodków urodzonych przedwcześnie (18,19). Z uwagi na wysokie stężenie wirusa w moczu, wysoką czulość testu i łatwą dostępność próbki, badanie to uznawane jest za 'złoty standard'. Ujemny wynik pozwala wykluczyć wrodzone zakażenie CMV. Stwierdzenie obecności DNA wirusa w moczu po 21. dobie życia nie pozwala na jednoznaczne ustalenie momentu zakażenia (wrodzone, okołoporodowe, nabyte).

Badanie metodą PCR z krwi cechuje się zdecydowanie mniejszą czulością i nie jest polecane jako test skriningowy (20,21). Jednak u pacjentów z objawowym zakażeniem CMV jest cennym badaniem uzupełniającym. Ocena liczby kopii wirusa we krwi (qPCR) pozwala na ocenę skuteczności leczenia przeciwwirusowego (znaczące zmniejszenie wirerii lub eliminacja wirusa z krwi), zaś u noworodków z bezobjawowym zakażeniem CMV może mieć znaczenie prognostyczne. Ryzyko wystąpienia w przyszłości objawów neurologicznych oraz uszkodzenia słuchu wzrasta o 50% jeżeli liczba kopii wirusa we krwi przekracza odpowiednio 12 000 i 17 000 kopii wirusa/ml (14). Dodatni wynik badania PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego przemawia za neuroinfekcją CMV i koreluje ze złym rokowaniem. Jednak w praktyce często obserwuje się ujemne wyniki badania PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego nawet u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem OUN.

Powszechnie stosowane badania serologiczne są pośrednimi metodami diagnostyki wrodzonego zakażenia CMV i mają pełną wartość diagnostyczną jedynie w dwóch przypadkach:

- ujemne miano swoistych przeciwciał w klasie IgG oraz IgM zarówno w surowicy matki jak i dziecka pozwala wykluczyć zakażenie,
- dodatnie miano przeciwciał swoistych w IgM u noworodka do 21. doby życia, jest dowodem na wrodzone zakażenie.

Pozostałe warianty odpowiedzi serologicznej wymagają weryfikacji metodami molekularnymi. Interpretując wyniki badań serologicznych u noworodka należy pamiętać, że brak przeciwciał w klasie IgM, przy obecności IgG nie wyklucza wrodzonego zakażenia CMV (22). Powtarzanie badań serologicznych u dziecka bez wykonania badań molekularnych na początku diagnostyki (PCR w moczu) jest błędnym postępowaniem, gdyż opóźnia, a czasami uniemożliwia postawienie ostatecznego rozpoznania i wdrożenie leczenia oraz naraża dziecko na niepotrzebne procedury medyczne.

W przypadku rozpoznania wrodzonego zakażenia CMV konieczne jest rozszerzenie diagnostyki w celu oceny zaawansowania choroby i ustalenia wskazań do

examination of the cerebrospinal fluid), the imaging studies of the CNS (transfontanellar ultrasound, magnetic resonance of the brain), as well as ophthalmological fundus examination, and ABR should be performed.

Treatment. At present, there is no effective treatment leading to the elimination of the virus from the newborn organism. Available drugs may only inhibit the proliferation of the virus in the blood, and after discontinuation of the treatment, the increase in the viral load is observed.

The results of randomized controlled trials have shown that a 6-week therapy with ganciclovir, compared to placebo, reduces the hearing loss and improves the psychomotor development in infants with symptomatic congenital cytomegaly with CNS involvement (23, 24). The treatment leads to the disappearance of viremia, viruria, and signs of organ damage (regression of skin lesions, hepatosplenomegaly, neutropenia, thrombocytopenia, lesions on the eye fundus, and hearing loss) (25).

Extended antiviral therapy with valganciclovir to 6 months compared to the 6-week therapy has better long-term effects: lower percentage of hearing loss and better results in the neurodevelopmental evaluation (26).

The beneficial effects of several (up to 12) months treatment were also shown in observational studies (27,28). Treatment should be initiated as soon as possible after birth and last for a minimum of 6 weeks. Due to the long-term benefits of therapy, an extension of treatment to 3-6 months should be considered.

Only newborns with confirmed symptomatic congenital CMV infection are qualified for the antiviral treatment. There is no indication for treatment in neonates without symptoms of CMV infection or with oligosymptomatic disease (*e.g.*, with isolated hepatitis, cholestasis, thrombocytopenia, or isolated hypotrophy).

Indications for the antiviral therapy comprise:

- generalized symptomatic congenital cytomegaly,
- congenital cytomegaly with the CNS involvement (microcephaly, calcifications, ventricular enlargement, vasculopathy, subependymal cysts, seizures),
- congenital cytomegaly with inflammatory lesions in the eye fundus,
- congenital cytomegaly with isolated hearing loss.

Intravenous ganciclovir (5 mg/kg/dose every 12 hours) or oral valganciclovir (16 mg/kg/dose every 12 hours) are used in the treatment of congenital cytomegalovirus infection. Both drugs are of comparable efficiency and can be used in the treatment of neuroinfection, as they penetrate into the cerebrospinal fluid (29,30). The use of ganciclovir requires hospitalization for several weeks

leczenia przeciwwirusowego. Poza badaniami laboratoryjnymi (morfologia krwi z rozmazem, aktywność transaminaz, bilirubina z rozdziałem na frakcje, badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego) należy wykonać badania obrazowe OUN (USG przezciemiączkowe, ew. rezonans magnetyczny mózgu), badanie dna oka oraz pełne badanie audiologiczne (ABR).

Leczenie. W chwili obecnej nie ma skutecznego leku pozwalającego na wyeliminowanie wirusa z organizmu noworodka. Stosowane leki jedynie hamują namnażanie wirusa we krwi, a po odstawieniu leczenia obserwuje się stopniowe pojawianie się lub narastanie wiremii.

Wyniki badań z randomizacją wykazały, iż 6-tygodniowe leczenie gancyklowirem, w stosunku do placebo, zmniejsza odsetek uszkodzenia słuchu oraz poprawia rozwój psychoruchowy u noworodków z objawową cytomegalią wrodzoną, z zajęciem OUN (23, 24). W czasie leczenia obserwuje się ustąpienie wiremii, wirurii oraz objawów uszkodzenia narządowego (ustępowanie zmian skórnych, hepatosplenomegalii, neutropenii, trombocytopenii, zmian na dnie oczu, zmniejszenie niedosłuchu) (25).

Wydłużona terapia przeciwwirusowa walgancyklowirem do 6 miesięcy w porównaniu z kuracją 6-tygodniową przynosi lepsze odległe efekty: mniejszy odsetek niedosłuchu oraz lepsze wyniki w ocenie neurorozwojowej (26).

Korzystne efekty kilkumiesięcznej (nawet do 12 miesięcy) terapii stwierdzano również w badaniach obserwacyjnych (27,28). Leczenie powinno być rozpoczęte jak najwcześniej po urodzeniu i trwać minimum 6 tygodni. Biorąc pod uwagę długofalowe korzyści należy rozważyć przedłużenie terapii do 3-6 miesięcy.

Do leczenia przeciwwirusowego kwalifikowane są noworodki z potwierdzonym wrodzonym objawowym zakażeniem CMV. Nie ma wskazań do prowadzenia leczenia u noworodków bez objawów zakażenia CMV, ani u noworodków z zakażeniem skąpoobjawowym (np. z izolowanym zapaleniem wątroby, cholestazą, izolowaną małopłytkowością czy izolowaną hipotrofią).

Wskazania do leczenia przeciwwirusowego u noworodków:

- pełnoobjawowa cytomegalia wrodzona (postać uogólniona),
- cytomegalia wrodzona z zajęciem OUN (małogłowie, zwapnienia, poszerzenie układu komorowego, waskulopatia, torbielki podwysięciłkowe, drgawki),
- cytomegalia wrodzona ze zmianami zapalnymi na dnie oczu,
- cytomegalia wrodzona z izolowanym niedosłuchem.

W leczeniu cytomegalii wrodzonej stosuje się doustnie gancyklowir (5 mg/kg/dawkę co 12 godzin) lub doustnie walgancyklowir (16 mg/kg/dawkę co 12 go-

with maintenance of intravenous cannula. In contrast, treatment with valganciclovir may be carried out in an outpatient setting. During the treatment, the concentration of drug in the blood, as well as the peripheral blood cell count with blood smear, tests of liver and kidney function should be monitored. The final drug dosage (dose and dosing interval) is determined on the basis of the results of drug concentration in the blood. In premature newborns it is often necessary to extend the interval between doses of the drug to 18 hours.

If the side effects of the treatment (neutropenia) appear, treatment should be discontinued, but no longer than for 4 weeks. The interruption of the treatment is indicated when the number of neutrophils falls below 500 cells/ml. Usually after a few days, the neutrophil count increases to over 800-1000 cells/ml, and the treatment may be continued with controlling the blood morphology every week for 2-3 weeks. In case of severe or prolonged symptoms of intolerance, the concentration of drug in the blood should be determined again.

CMV INFECTION IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

The presented recommendations concern mainly patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and have been prepared in accordance with the current international standards (31,32).

Epidemiology. CMV infection is a one of the major complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and may cause a multiorgan disease both early and late after the transplantation. CMV seropositivity is a risk factor for peritransplantation mortality in patients undergoing HSCT. Significance of CMV infection in other groups of patients is less recognized, due to its smaller impact. After allo-HSCT, incidence of CMV reactivation is about 30%, and the rate of CMV disease is approximately 3% (33). Among patients with hematological malignancies, a higher incidence of CMV antigenemia in lymphoproliferative disorders (13.6%) than in myeloproliferative neoplasms (3.9%) is observed (34). In recent years, CMV becomes an increasingly important pathogen in some groups of non-transplant-patients, in particular in seropositive patients treated with strong immunosuppressive therapy, such as fludarabine or alemtuzumab (anti-CD52 antibodies) (31).

Oba preparaty mają porównywalną skuteczność i mogą być stosowane w leczeniu neuroinfekcji, gdyż przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego (29,30). Stosowanie gancyklowiru wiąże się z koniecznością hospitalizacji z wielotygodniowym utrzymaniem dostępu naczyniowego. Natomiast leczenie walgancyklowirem można prowadzić w warunkach ambulatoryjnych. W trakcie leczenia należy monitorować stężenie leku we krwi oraz morfologię krwi obwodowej z rozmazem krwinek białych, próby czynnościowe wątroby i nerek. Ostateczne dawkowanie (dawka leku i odstęp między dawkami) ustalane jest na podstawie wyników stężenia leku we krwi. U noworodków urodzonych przedwcześnie częściej zachodzi konieczność wydłużenia odstępów między dawkami leku do 18 godzin.

W przypadku wystąpienia objawów ubocznych leczenia (neutropenii) należy przerwać leczenie, jednak nie dłużej niż na 4 tygodnie. Wskazaniem do przerwy w terapii jest neutropenia < 500 komórek/ml. Zwykle po kilku dniach liczba granulocytów wzrasta do > 800-1000 komórek/ml i można kontynuować terapię, kontrolując morfologię krwi co tydzień, przez 2-3 tygodnie. W przypadku nasilonych lub przedłużających się objawów nietolerancji należy ponownie oznaczyć stężenie leku we krwi.

ZAKAŻENIE CMV U PACJENTÓW W IMMUNOSUPRESJI

Zalecenia tu przedstawione dotyczą głównie pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) i zostały przygotowane według obowiązujących standardów międzynarodowych (31,32).

Epidemiologia. Zakażenie CMV jest jednym z najpoważniejszych powikłań po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) i może powodować wielonarządową chorobę zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie po przeszczepie. Seropozytywność CMV jest czynnikiem ryzyka zgonu okołoprzeszczepowego u pacjentów poddawanych HSCT. Znaczenie zakażenia CMV u innych grup pacjentów jest mniej poznane, gdyż ma znacznie mniejsze konsekwencje. Po allo-HSCT częstość reaktywacji CMV wynosi około 30%, natomiast częstość choroby CMV około 3% (33). Wśród pacjentów z nowotworami hematologicznymi stwierdza się większą częstość antygenemii CMV w chorobach limfoproliferacyjnych (13,6%) niż w nowotworach mieloproliferacyjnych (3,9%) (34). W ostatnich latach CMV staje się coraz ważniejszym patogenem w niektórych grupach pacjentów nie-przeszczepowych, zwłaszcza u pacjentów seropozytywnych otrzymujących silną terapię immunosupresyjną, jak fludarabinę lub alemtuzumab (przeciwciała anty-CD52) (31).

Clinical manifestations. The most frequent clinical manifestations of CMV infection in immunosuppressed patients include: pneumonia, hepatitis, bone marrow suppression, and retinitis. In recent years, in patients after HSCT, the more common form of CMV infection is enteritis, similar to the intestinal form of the graft-versus-host disease (GVHD).

Diagnosis. Serological testing for the presence of CMV IgG or IgM defines the risk for CMV infection, but has no significance in the diagnosis of CMV infection or disease. In allo-HSCT patients, the presence of CMV in the blood is a strong predictor for the development of CMV disease (35,36). The most commonly used diagnostic techniques for the determination of CMV infection include CMV DNA PCR or CMV mRNA PCR quantitative method, and rarely, the detection of antigens (pp65, antigenemia assays). They are recommended in the diagnosis of CMV infection in HSCT and immunosuppressed patients, who are not able to produce antibodies (31).

The diagnosis of CMV disease must be based on the clinical picture together with detection of the CMV in the involved tissue by an appropriate method. Presence of the organ involvement symptoms with the detection of CMV in the blood is not sufficient for the diagnosis of CMV disease. CMV PCR in blood serum is usually not a suitable method for the detection of CMV disease in the tissue, because the sensitivity with respect to its specificity is too high.

Prevention of primary CMV infection. With proper anti-infective proceedings, CMV-seronegative patients have a low risk of CMV infection. In order to reduce the transmission of CMV, blood products derived from CMV-seronegative donors or filtered should be used in patients before both allo-HSCT and auto-HSCT (31,32). The use of intravenous immunoglobulin (IVIG) is not recommended in the prevention of primary CMV infection (31,32)

Patients before and after allo-HSCT. By qualifying the patient for allo-HSCT, his CMV serologic status should be tested. This parameter should be considered while choosing a donor. CMV-seronegative patients have a lower risk of post-transplantation complications when the donor is also CMV-seronegative. For the CMV-positive patient, CMV-seropositive donor is also a better option (35,36). Patients diagnosed with active CMV infection during the planned allo-HSCT, have a very high risk of mortality after HSCT. If possible, a transplantation should be delayed to allow for appropriate anti-CMV therapy before HSCT. In patients with CMV disease prior to HSCT, a secondary anti-CMV prophylaxis

Obraz kliniczny. Najczęstsze kliniczne postaci zakażenia CMV u pacjentów w immunosupresji to zapalenie płuc, zapalenie wątroby, supresja szpiku i zapalenie siatkówki. W ostatnich latach u pacjentów po HSCT coraz częstszą postacią jest zapalenie jelit, w swoim przebiegu podobne do jelitowej postaci choroby przeszczep-przeciwno-gospodarzowi (GVHD, *graft versus host disease*).

Diagnostyka. Badanie serologiczne na obecność CMV IgG lub IgM definiuje ryzyko rozwoju zakażenia CMV, natomiast nie ma znaczenia w diagnostyce zakażenia lub choroby CMV. U pacjentów po allo-HSCT, obecność CMV we krwi jest silnym czynnikiem prognostycznym rozwoju choroby CMV (35,36). Najważniejsze obecnie stosowane techniki diagnostyczne to oznaczanie CMV DNA PCR lub CMV mRNA PCR metodą ilościową oraz, rzadziej, wykrywanie antygenów (pp65, testy na antygenemię). Są one rekomendowane w diagnostyce zakażeń CMV u pacjentów po HSCT, w immunosupresji, nie będących w stanie wytworzyć przeciwciał (31).

Rozpoznanie choroby CMV musi być oparte na obrazie klinicznym wraz z wykryciem obecności CMV odpowiednią metodą z zajętej tkanki. Stwierdzenie zajęcia narządu oraz wykrycie obecności CMV we krwi nie jest wystarczające do rozpoznania choroby CMV. PCR CMV w surowicy nie jest zazwyczaj odpowiednią metodą do wykrycia choroby CMV w tkance, gdyż czułość tej metody w stosunku do swoistości jest zbyt wysoka.

Zapobieganie pierwotnemu zakażeniu CMV. Przy właściwym postępowaniu przeciwniektym, pacjenci CMV-seronegatywni mają niskie ryzyko zakażenia CMV. W celu zredukowania transmisji CMV, należy stosować preparaty krwi pochodzące od dawców CMV-seronegatywnych lub filtrowane, zarówno u pacjentów przed allo-HSCT, jak i auto-HSCT (31,32). Stosowanie preparatów dożylnych immunoglobulin (IVIG) ma niewielkie znaczenie w profilaktyce pierwotnego zakażenia CMV (31,32).

Pacjenci przed i po allo-HSCT. W momencie kwalifikacji pacjenta do allo-HSCT powinien być oznaczony status serologiczny CMV, co umożliwia uwzględnienie tego parametru przy dobieraniu dawcy. Pacjent CMV-seronegatywny ma mniejsze ryzyko powikłań poprzeczowych, w przypadku doboru dawcy również CMV-seronegatywnego. Dla pacjenta CMV-seropozytywnego lepszym dawcą jest osoba również CMV-seropozytywna (35,36). Pacjenci, u których stwierdza się aktywne zakażenie CMV w okresie planowanego allo-HSCT mają bardzo wysokie ryzyko zgonu po HSCT. Jeśli to możliwe, przeszczep powinien być opóźniony do czasu przeprowadzenia odpowiedniej terapii anti-CMV przed HSCT. U pacjentów z chorobą CMV przed HSCT, należy rozważyć zastosowanie wtórnej profilaktyki anti-CMV

should be considered during HSCT. Such patients should be closely monitored during the HSCT procedure, and preemptive treatment is in these patients indicated earlier, at a lower CMV viral load.

Patients with hematological malignancies and auto-HSCT. Patients receiving T-cell immunosuppressive therapy and auto-HSCT patients are also at risk of developing CMV-dependent complications. The initial CMV serological status CMV is also important in malignant patients not undergoing transplantation.

Treatment. Antiviral drugs are used against CMV disease as chemoprophylaxis, preemptive therapy or therapy of symptomatic CMV disease. Currently used antiviral drugs against CMV include: ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, and cidofovir. New drugs used for the prevention of CMV disease are brincidofovir, letermowir, and maribawir (currently unavailable in Poland) (37-39).

Monitoring of the CMV presence. Quantitative monitoring of the presence of CMV using the appropriate method enables early therapeutic intervention to prevent the development of CMV disease. It is also a good indicator of the response to antiviral therapy. Regardless of the anti-CMV prophylaxis, allo-HSCT patients should be monitored for CMV antigens, CMV DNA or CMV RNA in peripheral blood at least once a week for at least 100 days. Longer monitoring is recommended in patients with acute or chronic GVHD, who had early reactivation of CMV and transplant patients from unrelated or partially compliant donor (31,32).

Preemptive therapy. For a preemptive first line therapy ganciclovir and valganciclovir are recommended. Foscarnet is as efficient as ganciclovir, and is usually used as a second-line drug. Cidofovir can be used for the second line preemptive therapy, but monitoring of the renal function is required. A combination of ganciclovir and foscarnet may be also considered.

Allo-HSCT patients. The preemptive antiviral therapy applied after the detection of CMV infection is effective in preventing the CMV disease (31,32). The duration of this treatment should be at least two weeks, and its completion should be determined by the absence of CMV in the blood. The increase in the CMV DNA load after a week of the therapy does not indicate viral resistance and does not require changing of the treatment. If CMV is present after 2 weeks of therapy, the maintenance therapy should be applied (31,32).

podczas HSCT. Tacy pacjenci powinni być ściśle monitorowani podczas procedury HSCT, a terapia wyprzedzająca powinna być u nich zastosowana wcześniej, przy niższych wartościach wirerii CMV.

Pacjenci z nowotworami hematologicznymi oraz po auto-HSCT. U pacjentów otrzymujących terapię immunosupresyjną dla linii T-komórkowej oraz poddawanych auto-HSCT również występuje ryzyko rozwoju powikłań CMV-zależnych. Wyjściowy status serologiczny CMV ma znaczenie także u pacjentów nowotworowych nie poddawanych przeszczepianiu.

Leczenie. Leki przeciwwirusowe stosowane są przeciwko chorobie CMV jako chemioprophylaktyka, terapia wyprzedzająca lub terapia objawowej choroby CMV. Aktualnie stosowane leki przeciwwirusowe przeciwko CMV to gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet oraz cidofovir. Nowymi lekami stosowanymi w zapobieganiu chorobie CMV są brincidofovir, letermowir i maribawir (aktualnie niedostępne w Polsce) (37-39).

Monitorowanie obecności CMV. Ilościowe monitorowanie obecności CMV przy zastosowaniu odpowiedniej technologii umożliwia wczesną interwencję terapeutyczną zapobiegającą rozwojowi choroby CMV. Jest to również dobry parametr oceny odpowiedzi na terapię przeciwwirusową. Pacjenci po allo-HSCT, niezależnie od profilaktyki anti-CMV, powinni być monitorowani co najmniej raz na tydzień przez minimum 100 dni w kierunku antygenów CMV, CMV DNA lub CMV RNA w krwi obwodowej. Dłuższe monitorowanie jest zalecane u pacjentów z ostrą lub przewlekłą GVHD, u których wystąpiła wczesna reaktywacja CMV oraz u pacjentów po przeszczepie od dawcy niespokrewnionego lub częściowo zgodnego (31,32).

Terapia wyprzedzająca. W terapii wyprzedzającej pierwszej linii rekomendowane są: gancyklowir lub walgancyklowir. Foscarnet jest równie efektywny jak gancyklowir, jest zazwyczaj stosowany jako lek drugiej linii. W terapii wyprzedzającej drugiej linii może być stosowany cidofovir (konieczne jest monitorowanie funkcji nerek) lub kombinacja gancyklowiru i foscarnetu.

Pacjenci po allo-HSCT. Przewirusowa terapia wyprzedzająca zastosowana po wykryciu zakażenia CMV jest efektywna w zapobieganiu chorobie CMV (31,32). Czas trwania tej terapii wynosi minimum 2 tygodnie, a jej zakończenie powinno być określone nieobecnością CMV we krwi. Wzrost miana CMV DNA po tygodniu terapii nie jest objawem oporności i nie wymaga korekcji terapii. Jeśli CMV jest obecny po 2 tygodniach terapii, należy zastosować terapię podtrzymującą (31,32). Pacjenci po allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego mogą

Patients after allo-HSCT from unrelated donors may require repeated or prolonged preemptive therapy. CMV resistance is rare in HSCT patients.

Other patients. High risk auto-HSCT patients may potentially benefit from the monitoring of CMV and the use of preemptive therapy. Routine monitoring and preemptive therapy is not necessary in patients with other hematological disorders. Monitoring and antiviral therapy is recommended in patients receiving alemtuzumab with symptoms of CMV infection, until 2 months after the treatment. Therapy of asymptomatic patients is not recommended. Withholding alemtuzumab is not necessary, unless there are persisting symptoms of CMV disease (31,32).

Anti-CMV prophylaxis. Antiviral chemoprophylaxis is an alternative method to preemptive therapy and can be used in subgroups of allo-HSCT patients with a high risk for CMV disease (ganciclovir), and in patients treated with alemtuzumab (valganciclovir). Routine anti-CMV prophylaxis is not recommended in other patients.

Treatment of symptomatic CMV disease. CMV disease can develop at any period after HSCT and is associated with high mortality, particularly in the case of pneumonia. CMV retinitis is the most common form of the late CMV disease. Patients with impaired vision need an ophthalmological eye fundus examination.

Patients with CMV in the blood with symptoms of CMV infection (fever with or without bone marrow suppression), but without organ involvement typical for generalized cytomegaly or with suspected CMV organ disease should undergo a thorough evaluation. The risks and benefits of the therapy should be evaluated before deciding of antiviral treatment. Selection of a drug depends on the clinical situation of the individual patient, the risk of CMV disease progression and the risk of the side effects of the selected drug.

Allo-HSCT patients and patients treated with alemtuzumab should receive antiviral therapy. CMV disease in these patients is characterized by a high mortality rate. After allo-HSCT, intravenous ganciclovir or foscarnet are the drugs of choice.

Ganciclovir or foscarnet are also indicated in the treatment of the pneumonia. IVIG addition should be considered as a combination therapy, although it is not confirmed whether it improves the efficiency of the treatment. No evidence confirms the superiority of hyperimmunized anti-CMV immunoglobulin over the standard IVIG. In other types of CMV disease, and other groups of patients, intravenous ganciclovir or foscarnet without the IVIG are recommended. Cidofovir or a combination of intravenous ganciclovir

wymagać powtórnych lub przedłużonych terapii wyprzedzających. Oporność CMV występuje rzadko u pacjentów HSCT.

Inni pacjenci. Pacjenci po auto-HSCT wysokiego ryzyka mogą mieć potencjalną korzyść z monitorowania CMV i zastosowania terapii wyprzedzającej. Rutynowe badanie i terapia wyprzedzająca nie są konieczne u pacjentów z innymi chorobami hematologicznymi. Monitorowanie i terapia przeciwwirusowa u pacjentów z obecnością CMV i objawami zakażenia CMV jest rekomendowane u pacjentów otrzymujących alemtuzumab, do 2 miesięcy po zakończeniu leczenia. Terapia pacjentów bezobjawowych nie jest konieczna. Odstawienie alemtuzumabu nie jest konieczne, o ile nie utrzymują się objawy choroby CMV (31,32).

Profilaktyka przeciwwirusowa. Chemioprofilaktyka przeciwwirusowa jest postępowaniem alternatywnym do terapii wyprzedzającej i może być stosowana w podgrupach pacjentów po allo-HSCT o wysokim ryzyku choroby CMV (gancyklowirem) oraz u pacjentów leczonych alemtuzumabem (walgancyklowirem). Rutynowa profilaktyka przeciw-CMV nie jest rekomendowana u innych pacjentów.

Leczenie objawowej choroby CMV. Choroba CMV może rozwinąć się w każdym okresie po HSCT i jest związana z wysoką śmiertelnością, zwłaszcza w przypadku zapalenia płuc. Zapalenie siatkówki CMV jest bardziej powszechne jako późna postać choroby CMV. Pacjenci z zaburzeniami wzroku wymagają oceny dna oczu.

Pacjenci z CMV obecnym we krwi, z objawami zakażenia CMV (gorączka z/bez supresji szpiku kostnego), ale bez objawów choroby narządowej typowej dla cytomegalii uogólnionej lub z podejrzeniem choroby narządowej CMV powinni być poddani dokładnej ocenie. Należy ocenić ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o terapii przeciwwirusowej. Wybór leku zależy od sytuacji klinicznej indywidualnego pacjenta, ryzyka progresji choroby CMV oraz ryzyka działań niepożądanych wybranego leku.

Pacjenci po allo-HSCT i pacjenci leczeni alemtuzumabem powinni być poddani terapii przeciwwirusowej. Choroba CMV u tych chorych charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. Po allo-HSCT, lekiem z wyboru jest dożylny gancyklowir lub foscarnet.

W zapaleniu płuc zalecany jest gancyklowir lub foscarnet. Należy rozważyć podanie IVIG jako terapię skojarzoną, chociaż nie jest potwierdzone, czy to poprawia wyleczalność. Żadne dane nie wskazują wyższości hyperimmunizowanej immunoglobuliny anti-CMV nad standardową IVIG. W innych typach choroby CMV i w innych grupach pacjentów rekomendowany jest dożylny gancyklowir lub

and foscarnet can be used as a second line therapy of CMV disease. The duration of the treatment has not been established, but usually 21-28 days of induction therapy is indicated, followed by 4 weeks of maintenance therapy (31,32).

In contrast to allo-HSCT patients, CMV disease is rare in patients with auto-HSCT.

Antiviral resistance. Resistance to antiviral drugs is a relatively rare phenomenon in HSCT patients and usually develops after a few weeks of antiviral therapy. Increase in CMV antigenemia, or aggravation of the severity of CMV disease symptoms may indicate the development of viral or clinical resistance (31). Clinical resistance is related to the patient-dependent factors, and viral resistance depends on mutations in the viral genome. In most cases, in which the CMV is present despite adequate treatment, clinical resistance is responsible for the treatment failure. The increase in the viral load in the first week of treatment should not be considered as an indicator for virological resistance. Viral resistance may be determined by phenotypic or genetic testing. DNA sequencing can be used to detect the most frequent mutations responsible for the resistance to ganciclovir. Testing of other mutations is more difficult. The development of multiple mutations is rare, but possible. CMV resistance testing should be performed to enable the selection of appropriate second line therapy. If the turn-around time for resistance testing is prolonged, then a change of the treatment for a patient with increasing viral load is justified.

Adoptive immunoprophylaxis. Patients with the absence of specific immune response to CMV are likely to develop CMV disease. Immunological monitoring after HSCT may provide important information for the patient management, although no standard tests exist. Immunological interventions by infusion of CMV-specific lymphocytes, dendritic cell vaccines, or CMV peptides are relatively safe for the patient (40), but their efficiency requires further investigation. They are experimental and are currently unavailable in Poland.

HIV-INFECTED PATIENTS

In HIV-infected patients, symptomatic CMV infection usually accompanies the profound immunodeficiency (decrease in CD4+ cell counts below 50 cells/ μ l). An appropriate antiretroviral therapy is the best method to prevent CMV disease in HIV-infected patients. The most common clinical manifestation of CMV infection in children with AIDS is generalized cytomegaly, in adults – retinitis. In the

foscarnet bez dodatku IVIG. Cidofovir lub kombinacja dożylnego gancyklowiru i foscarnetu może być zastosowana jako terapia drugiej linii w chorobie CMV. Nie ma ustalonego czasu trwania leczenia, ale zazwyczaj stosuje się przez 21-28 dni terapii indukcyjnej, a następnie przez 4 tygodnie jako terapię podtrzymującą (31,32).

W odróżnieniu od pacjentów po allo-HSCT, choroba CMV występuje rzadko u pacjentów po auto-HSCT.

Oporność przeciwwirusowa. Oporność na leki przeciwwirusowe jest stosunkowo rzadkim zjawiskiem u pacjentów po HSCT i zazwyczaj rozwija się nie wcześniej niż po kilku tygodniach terapii przeciwwirusowej. Wzrost miana antygenemii CMV lub wiremii, bądź nasilenie objawów choroby CMV może oznaczać rozwój oporności klinicznej lub wirusowej (31). Oporność kliniczna zależy od czynników zależnych od pacjenta, natomiast oporność wirusowa zależy od mutacji w genomie wirusa. W większości przypadków, w których CMV jest obecny pomimo odpowiedniego leczenia, przyczyną jest oporność kliniczna. Wzrost wiremii w pierwszym tygodniu leczenia nie powinien być traktowany jako wskaźnik oporności wirusowej. Oporność wirusowa może być określona fenotypowo lub testami genetycznymi. Sekwencjonowanie DNA może służyć do wykrywania najczęstszych mutacji szczepów opornych na gancyklowir. Testowanie innych mutacji jest trudniejsze. Rozwój mnogich mutacji jest rzadki, ale możliwy. Badanie oporności wirusa CMV powinno być wykonane w celu umożliwienia wyboru właściwej terapii II linii. Jeśli czas na przeprowadzenie badania oporności jest zbyt długi, zmiana w terapii u pacjenta z rosnącą wiremią jest uzasadniona.

Immunoprofilaktyka adoptywna. Pacjenci z brakiem specyficznej odpowiedzi immunologicznej wobec CMV są narażeni na rozwój choroby CMV. Monitorowanie immunologiczne po HSCT może dostarczyć ważnych informacji dotyczących dalszego postępowania, chociaż nie istnieją standardowe testy. Interwencje immunologiczne o charakterze infuzji CMV specyficznych limfocytów, szczepionki komórek dendrytycznych lub peptydów CMV są stosunkowo bezpieczne dla pacjenta (40), jednak ich efektywność wymaga dalszych badań. Mają one charakter eksperymentalny i nie są dostępne w Polsce.

PACJENCI ZAKAŻENI HIV

U osób zakażonych HIV objawowe zakażenie CMV występuje przy głębokim upośledzeniu funkcji układu odpornościowego (obniżenie liczby limfocytów CD4+ poniżej 50 kom/ μ l). Najlepszą metodą zapobiegania chorobie CMV u pacjentów zakażonych HIV jest właściwa terapia antyretrowirusowa. Najczęstszą postacią kliniczną zakażenia CMV u dzieci z AIDS jest cytomegalia uogólniona, u osób dorosłych

treatment, the intravenous ganciclovir for a minimum of six weeks with the control of viremia, and with regular ophthalmological evaluation is recommended. After recovery, the secondary prophylaxis until the reconstruction and stabilization of the immune response is indicated. Polish recommendations regarding CMV infections in HIV-infected patients are published annually by the Polish AIDS Society (41).

– zapalenie siatkówki. W leczeniu stosuje się dożylnie gancyklowir przez minimum 6 tygodni pod kontrolą wiremii, z regularną oceną okulistyczną. Po przechorowaniu obowiązuje profilaktyka wtórna do czasu rekonstrukcji i stabilizacji immunologicznej. Szczegółowe polskie wytyczne w tym zakresie są corocznie publikowane przez Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (41).

Summary of the diagnostic and therapeutic recommendations is shown in Table 1.

Podsumowanie zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych przedstawiono w Tabeli I.

Table I. Diagnosis and treatment of different forms of CMV infections - summary of recommendations

CMV infection	Diagnostics	Treatment
Acquired in immunocompetent patients	Detection of specific IgM and IgG CMV antibodies	Symptomatic; no indications for antiviral treatment
Congenital	Detection of CMV DNA with PCR method in the newborn's urine within the first 21 days of life. Indications for antiviral therapy: <ul style="list-style-type: none"> • generalized CMV disease, • CNS involvement (microcephaly, abnormalities in imaging studies of the brain), • inflammatory changes in the eye fundus, isolated hearing loss. 	Antiviral drugs: <ul style="list-style-type: none"> • Ganciclovir (5 mg/kg/dose every 12 hours, intravenously, under the control of drug concentration in the blood) for a minimum of 6 weeks, up to six months or • Valganciclovir (16 mg/kg/dose every 12 hours, orally, under the control of drug concentration in the blood)
Acquired in patients with a profound immunosuppression (after HSCT)	Detection of CMV DNA, CMV RNA by PCR method or detection of antigens (pp65, antigenemia assays)	Antiviral drugs: ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir, used as: chemioprophylaxis, preemptive therapy or treatment of symptomatic CMV disease <ul style="list-style-type: none"> • I line drugs: ganciclovir or foscarnet (in pneumonia addition of IVIG or Cytotec should be considered) • II line drugs: cidofovir or ganciclovir + foscarnet • duration of treatment: 21-28 days of induction therapy followed by 4 weeks of maintenance therapy
AIDS (CD4+ count < 50 cells/ μ l)	Regular ophthalmological evaluation of eye fundus, PCR CMV DNA in blood and urine	Ganciclovir for the treatment and secondary prophylaxis

HSCT – hematopoietic stem cell transplantation, IVIG – intravenous immunoglobulin

Tabela 1. Diagnostyka i leczenie różnych postaci zakażeń CMV – podsumowanie zaleceń

Zakażenie CMV	Diagnostyka	Leczenie
Nabyte u osób immunokompetentnych	Wykrycie swoistych przeciwciał CMV IgM, CMV IgG	Objawowe; brak wskazań do leczenia przyczynowego
Wrodzone	Wykrycie CMV DNA metodą PCR w moczu noworodka w ciągu pierwszych 21 dni życia. Wskazania do leczenia przeciwwirusowego: <ul style="list-style-type: none"> • postać pełnoobjawowa (uogólniona), • zajęcie OUN (małogłowie, zmiany w badaniach obrazowych mózgu), • zmiany zapalne na dnie oczu, izolowany niedosłuch. 	Leki: <ul style="list-style-type: none"> • Gancyklowir (5 mg/kg/dawkę dożylnie co 12 godzin pod kontrolą stężenia leku we krwi) minimum 6 tygodni, do 6 miesięcy lub • Walgancyklowir (16 mg/kg/dawkę doustnie co 12 godzin pod kontrolą stężenia leku we krwi)
Nabyte u osób w głębokiej immunosupresji (po HSCT)	Wykrycie CMV DNA, CMV RNA metodą PCR, wykrycie antygenów CMV (pp65, testy na antygenemii)	Leki: gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet, cidofovir, stosowane jako: chemioprophylaktyka, terapia wyprzedzająca lub terapia objawowej choroby CMV <ul style="list-style-type: none"> • leki I linii: gancyklowir lub foscarnet (w zapaleniu płuc rozważyć dodanie IVIG lub Cytotec) • leki II linii: cidofovir lub gancyklowir + foscarnet • czas leczenia: 21-28 dni terapii indukcyjnej, a następnie 4 tygodnie terapii podtrzymującej
AIDS z CD4+ < 50 kom/ μ l	Regularne badanie dna oka, PCR CMV DNA w krwi i w moczu	Gancyklowir w terapii i profilaktyce wtórnej.

HSCT – przeszczepienie komórek krwiotwórczych, IVIG – dożylnie preparaty immunoglobulin

REFERENCES

- Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlung G, Stagno S, Britt WJ, et al. Neuroradiographic findings in newborn period and long-time outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997; 99: 409-14.
- Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Issac Mde L, 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: 1043-6.
- Morton CC. Newborn hearing screening - a silent revolution. *N Engl J Med* 2006; 354: 2151-2164.
- Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011; 52: 244-246.
- Evansa C, Brooks A, Anumbac D, Razaa M. Dilemmas regarding the use of CMV-specific immunoglobulin in pregnancy. *J Clin Virol* 2013; 57: 95-97.
- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "Silent" Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:86-102.
- Joseph A, Mahida N, Irving W, Soo S. Congenital cytomegalovirus infection, *Paediatrics and Child Health* 2013; 24: 255-259.
- Maidji E., Nigro G., Tabata T., McDonagh S., Nozawa N., Shiboski S., Muci S., Anceschi M. M., Aziz N., Adler S. P., Pereira L., Antibody Treatment Promotes Compensation for Human Cytomegalovirus-Induced Pathogenesis and a Hypoxia-Like Condition in Placentas with Congenital Infection, *Am J Pathol* 2010, 177:1298-1310
- Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N, Reid SM, Meehan E, Gibson CS, Dale RC, Jones CA. Neuroimaging findings in a series of children with cerebral palsy and congenital cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2014;14(3):185-90.
- Bilavsky E, Schwarz M, Pardo J, Attias J, Levy I, Haimi-Cohen Y, Amir J. Lenticulostriated vasculopathy is a high-risk marker for hearing loss in congenital cytomegalovirus infections. *Acta Paediatr*. 2015;104(9):e388-94.
- Cantey JB, Sisman J. The etiology of lenticulostriate vasculopathy and the role of congenital infections. *Early Hum Dev*. 2015;91(7):427-30.
- Oosterom N, Nijman J, Gunkel J, Wolfs TF, Groenendaal F, Verboon-Macielek MA, de Vries LS. Neuro-imaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: relation to trimester of infection. *Neonatology* 2015;107(4):289-96.
- Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015; 22.
- Forner G, Abate D, Mengoli C, Palù G, Gussetti N. High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *J Infect Dis*, 2015;212(1):67-71
- Teär Fahnehjelm K, Olsson M, Fahnehjelm C, Lewensohn-Fuchs I, Karltorp E. Chorioretinal scars and visual deprivation are common in children with cochlear implants after congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr*. 2015;104(7):693-700.
- Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teissier N. Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*, 2015;136(4):e887-95.
- Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, Iwatani S, Koda T, Deguchi M, Tanimura K, Yamashita D, Nibu KI, Funakoshi T, Ohashi M, Inoue N, Iijima K, Yamada H. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev*. 2015;S0387-7604(15)00157-6.
- Barkai G, Ari-Even Roth D, Barzilai A, Tepperberg-Oikawa M, Mendelson E, Hildesheimer M, Kuint J. Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva - report of clinical experience. *J Clin Virol*. 2014;60(4):361-6.
- Gunkel J, Wolfs TF, Nijman J, Schuurman R, Verboon-Macielek MA, de Vries LS, Murk JL. Urine is superior to saliva when screening for postnatal CMV infections in preterm infants. *J Clin Virol*. 2014;61(1):61-4
- Choudhary A, Pati SK, Patro RK, Deorari AK, Dar L. Comparison of conventional, immunological and molecular techniques for the diagnosis of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in neonates and infants. *Indian J Med Microbiol*. 2015;33 Suppl:15-9.
- Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virol J*. 2015; 14:12:60.
- Kobayashi Y, Morioka I, Koda T, Nakamachi Y, Okazaki Y, Noguchi Y, Ogi M, Chikahira M, Tanimura K, Ebina Y, Funakoshi T, Ohashi M, Iijima K, Inoue N, Kawano S, Yamada H. Low total IgM values and high cytomegalovirus loads in the blood of newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Perinat Med*. 2015;43(2):239-43
- Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009;46(Suppl 4):S22-6.
- Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143:16-25.
- Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, Pardo J, Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection - infrequent yet significant. *J Viral Hepat*. 2015 Sep;22(9):763-8.
- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S,

- Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):933-43.
27. Natale F, De Curtis M. Valganciclovir for Congenital Cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2462.
28. Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1061–67.
29. Natale F, Bizzarri B, Cardi V, Gaeta A, Villani P, Liuzzi G, De Curtis M. Ganciclovir penetrates into the cerebrospinal fluid of an infant with congenital cytomegalovirus infection. *Ital J Pediatr*. 2015 Mar 31;41:26.
30. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 2008;197:836–45. doi: 10.1086/528376.
31. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, Styczynski J, Ward K: Management of cmv, hhv-6, hhv-7 and kaposi-sarcoma herpesvirus (hhv-8) infections in patients with hematological malignancies and after sct. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:227-240.
32. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-1238.
33. Styczynski J: Infections in Polish pediatric hematology, oncology and stem cell transplantation centers in 2012-2013: Incidence report. *Med Biol Sci* 2014;28:55-61.
34. Han XY: Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. *J Clin Microbiol* 2007;45:1126-1132.
35. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Styczynski J, Ward KN, Cesaro S: Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: A study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2014;59:473-481.
36. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, Socie G, Schwerdtfeger R, Kroger N, Ganser A, Niederwieser D, Polge E, Blau IW, Mohty M: Cmv serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: A report from the acute leukemia working party of ebmt. *Blood* 2013;122:3359-3364.
37. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, Brundage TM, Robertson AT, Godkin S, Mommeja-Marin H, Boeckh M: Cmx001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2013;369:1227-1236.
38. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhauser M, Groth C, Einsele H, Silverman M, Mullane KM, Brown J, Nowak H, Kolling K, Stobernack HP, Lischka P, Zimmermann H, Rubsamen-Schaeff H, Champlin RE, Ehninger G: Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2014;370:1781-1789.
39. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, Young JA, Rodriguez T, Maertens J, Schmitt M, Einsele H, Ferrant A, Lipton JH, Villano SA, Chen H, Boeckh M: Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:284-292.
40. Kharfan-Dabaja MA, Boeckh M, Wilck MB, Langston AA, Chu AH, Wloch MK, Guterwill DF, Smith LR, Rolland AP, Kenney RT: A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:290-299.
41. Horban A, Podlasin R, Cholewińska G, Wiercińska-Drapała A, Knysz B, Inglot M, Szymczak A, Bociąga-Jasik M, Jabłonowska E. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS. Kompendium* 2015; 2015:158-160.

Author for correspondence:

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Magdalena Marczyńska
Department of Children's Infectious Diseases,
Medical University of Warsaw, Poland
01-201 Warszawa, ul. Wolska 37
Tel: +48 22 33 55 250
Fax: +48 22 33 55 379

Received: 4.05.2016 r.

Accepted for publication: 23.05.2016

Otrzymano: 4.05.2016 r.

Zaakceptowano do publikacji: 23.05.2016 r.