

**Kamila Cudnoch**

**Zakażenie ludzkim wirusem cytomegalii  
jako przyczyna zaburzeń neurologicznych u dzieci**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**Promotor: dr hab. med. Magdalena Figlerowicz, prof. UM**

Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Kliniki: Prof. zw. dr hab. med. Wojciech Służewski

Poznań 2012

Pragnę serdecznie podziękować  
promotorowi pracy

**Pani dr hab. med. Magdalenie Figlerowicz, prof. UM**

za wsparcie i nieocenioną pomoc, bez której praca ta nie powstałaby

**Panu Prof. dr hab. Markowi Figlerowiczowi**

Dyrektorowi Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk

oraz

**Pani dr Paulinie Jackowiak**

z Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk

składam serdeczne podziękowania

za okazaną życzliwość i pomoc w przeprowadzeniu badań

**Panu Prof. zw. dr hab. med. Wojciechowi Służewskiemu**

Kierownikowi Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

oraz

**Współpracownikom**

z Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej

Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego

w Poznaniu

serdecznie dziękuję

za życzliwość i wsparcie podczas przygotowywania niniejszej pracy

# SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów stosowanych w pracy.....	7
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>9</b>
1.1 Ludzki wirus cytomegalii.....	9
1.1.1. Charakterystyka i przynależność taksonomiczna cytomegalowirusa.....	11
1.1.2. Budowa HCMV.....	12
1.1.3. Cykl replikacyjny HCMV.....	13
1.2. Epidemiologia zakażeń HCMV.....	16
1.3. Aspekty kliniczne zakażeń cytomegalowirusem.....	19
1.4. Neuropatogeneza zakażenia wirusem cytomegalii.....	20
1.4.1. Objawy neurologiczne obserwowane podczas infekcji HCMV.....	21
1.4.2. Zakażenie HCMV jako najczęstsza infekcyjna przyczyna niedosłuchu odbiorczego u dzieci.....	23
1.5. Diagnostyka zakażenia HCMV.....	24
1.6. Diagnostyka różnicowa zaburzeń neurologicznych u dzieci.....	26
1.7. Profilaktyka i leczenie zakażeń HCMV.....	27
<b>2. CELE PRACY.....</b>	<b>30</b>
<b>3. PACJENCI, MATERIAŁ I METODY.....</b>	<b>31</b>
3.1. Pacjenci.....	31
3.2. Schemat badania.....	31
3.2.1. Badanie podmiotowe.....	33
3.2.2. Badanie przedmiotowe.....	33
3.2.3. Oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw HCMV.....	34
3.2.4. Badania dodatkowe.....	34
3.2.5. Analiza obrazu klinicznego.....	37
3.2.5.1. Kryteria rozpoznawania cytomegalii wrodzonej.....	37
3.2.5.2. Kryteria rozpoznawania cytomegalii nabytej.....	37
3.3. Analiza statystyczna.....	38
<b>4. WYNIKI BADAŃ.....</b>	<b>39</b>
4.1. Epidemiologia zakażeń HCMV.....	40
4.1.1. Częstość występowania zakażenia HCMV.....	40
4.1.2. Częstość występowania zakażenia HCMV w latach 2008-2010.....	41
4.1.2.1. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2008 roku.....	42

4.1.2.2. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2009 roku.....	43
4.1.2.3. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2010 roku.....	44
4.2. Przebieg kliniczny zakażenia HCMV.....	44
4.2.1. Charakterystyka objawów klinicznych obserwowanych u dzieci z cytomegalią wrodzoną (podgrupa A).....	44
4.2.2. Charakterystyka objawów klinicznych obserwowanych u dzieci z cytomegalią nabytą (podgrupa B).....	50
4.2.3. Charakterystyka objawów klinicznych u dzieci z rozpoznany zakażeniem HCMV, u których nie określono jednoznacznie postaci zakażenia (podgrupa C).....	54
4.3. Wyniki identyfikacji DNA HCMV z kropli krwi pobranej w okresie noworodkowym do testu Guthrie.....	59
4.4. Porównanie grupy 1 i 2 – analiza statystyczna .....	61
4.4.1. Wcześnieactwo.....	61
4.4.2. Hipotrofia.....	62
4.4.3. Małogłowie .....	63
4.4.4. Wielkogłowie.....	65
4.4.5. Padaczka oraz drgawki.....	65
4.4.6. Mioklonie .....	67
4.4.7. Zespół Westa.....	67
4.4.8. Opóźnienie rozwoju psychoruchowego.....	68
4.4.9. Nieharmonijny rozwój psychoruchowy .....	69
4.4.10. Nieprawidłowy rozwój mowy.....	71
4.4.11. Nadpobudliwość psychoruchowa.....	72
4.4.12. Mózgowe porażenie dziecięce.....	73
4.4.13. Zespół Guillaina – Barrego.....	73
4.4.14. Zaburzenia ze spektrum autyzmu.....	74
4.4.15. Nieprawidłowy zapis czynności bioelektrycznej mózgu.....	74
4.4.16. Badania neuroobrazowe.....	75
4.4.17. Charakter zmian stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych.....	78
4.4.18. Nieprawidłowe napięcie mięśniowe.....	95
4.4.19. Bóle głowy.....	96
4.4.20. Zaburzenia chodu.....	96
4.4.21. Zaburzenia zachowania.....	97

4.4.22. Niedosłuch.....	99
4.5. Zależność między występowaniem padaczki, a nieprawidłowym badaniem Neuroobrazowym.....	100
4.6. Zależność między występowaniem niedosłuchu, a nieprawidłowym badaniem Neuroobrazowym.....	101
4.7. Zależność między występowaniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego, a nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym z wyszczególnieniem zwapnień śródmózgowych.....	102
4.8. Zależność między występowaniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego, a małopłóciem u dzieci z podgrupy A.....	103
4.9. Zależność między ilością zaburzeń neurologicznych, a rodzajem zakażenia HCMV.....	104
4.10. Zależność między ilością zaburzeń neurologicznych, a nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym w całej grupie badanej.....	106
4.11. Dokumentacja radiologiczna .....	107
<b>5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....</b>	<b>112</b>
<b>6. WNIOSKI.....</b>	<b>124</b>
<b>7. PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>125</b>
<b>8. SPIS RYCIN.....</b>	<b>137</b>
<b>9. SPIS TABEL.....</b>	<b>140</b>
<b>10. SPIS FOTOGRAFII.....</b>	<b>142</b>
<b>11. STRESZCZENIE.....</b>	<b>143</b>
<b>12. SUMMARY .....</b>	<b>145</b>

## WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

ACV – ang. *acyclovir* – acyklowir

AIDS – and. *acquired immune deficit syndrome* – zespół nabytego niedoboru odporności

DNA – kwas dezoksyrybonukleinowy

EBV – ang. *Epstein - Barr virus* – wirus Epsteina - Barr

EGF - ang. *epidermal growth factor* - nabłonkowy czynnik wzrostu

ELISA - ang. *enzyme-linked immunosorbent assay* – test immunoenzymatyczny

ENN - encefalopatia niedokrwienno-niedotlenieniowa

GCV – ang. *gancyclovir* - gancyklowir

gB – ang. *glycoprotein B* - glikoproteina powierzchniowa B

GBS – ang. *Guillain-Barre syndrome* – zespół Guillaina - Barrego

HCMV – ang. *human cytomegalovirus* – ludzki wirus cytomegalii

HHV5 – ang. *human herpes virus 5* – ludzki herpes wirus 5

HHV6 - ang. *human herpes virus 6* - ludzki herpes wirus 6

HHV7 – ang. *human herpes virus 7*- ludzki herpes wirus 7

HHV8 – ang. *human herpes virus 8* - ludzki herpes wirus 8

HIV - ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus nabytego niedoboru odporności

HSV1 – ang. *herpes simplex virus 1* – wirus opryszczki zwykłej typ 1

HSV2 – ang. *herpes simplex virus 2* – wirus opryszczki zwykłej typ 2

IE – ang. *immediate early genes* – geny bezpośrednie wczesne

IgA – immunoglobulina klasy A

IgM – immunoglobulina klasy M

IgG – immunoglobulina klasy G

IVH – ang. *intraventricular haemorrhage* – krwawienie dokomorowe

MPD – mózgowe porażenie dziecięce

MR – ang. *magnetic resonance* – rezonans magnetyczny

NS – nieistotne statystycznie

ORF – ang. *open reading frame* – otwarta ramka odczytu

PCR – ang. *polymerase chain reaction* – polimerazowa reakcja łańcuchowa

PVL – ang. *periventricular leukomalacia* – leukomalacja okołokomorowa

ROP – ang. *retinopathy of prematurity* – retinopatia wcześniacza

SNHL – ang. *sensorineural hearing loss* – ubytek słuchu typu odbiorczego

TK – tomografia komputerowa

TORCH – ang. *toxoplasmosis, other, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus* –  
toksoplazmoza, inne, różyczka, cytomegalowirus, wirus opryszczki

USG – ultrasonografia

VZV – ang. *varicella zoster virus* – wirus ospy wietrznej



# 1. WSTĘP

## 1.1. Ludzki wirus cytomegalii

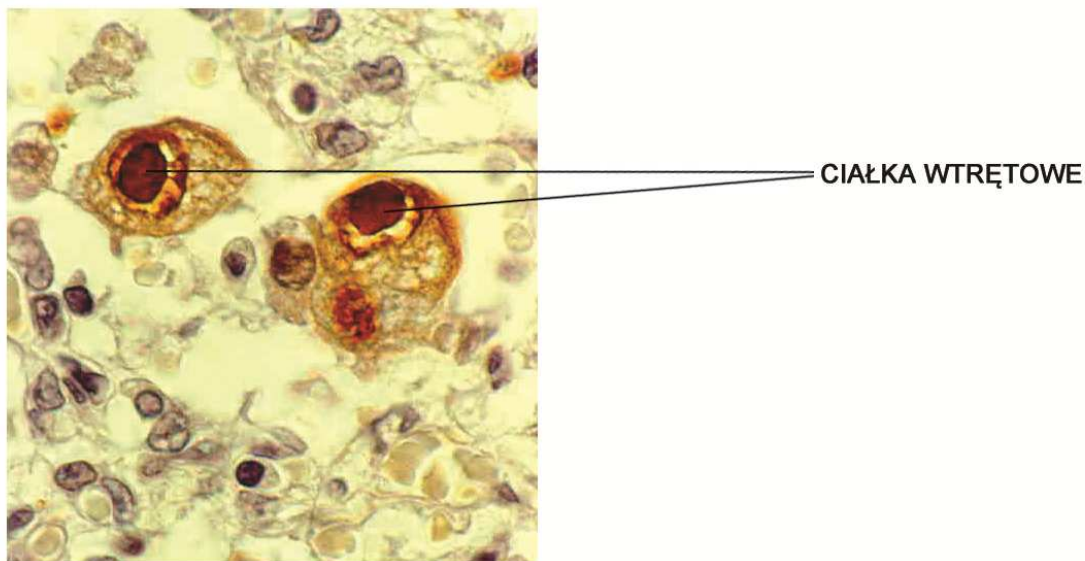
W ostatnich latach ludzki wirus cytomegalii (ang. *human cytomegalovirus* – HCMV) stał się najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń wrodzonych oraz jedną z głównych przyczyn utraty słuchu oraz zaburzeń neurologicznych u dzieci [1-3]. Szczepienia obowiązkowe praktycznie wyeliminowały wirusowe zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego, a także znacznie ograniczyły występowanie różyczki wrodzonej oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Haemophilus influenzae* [4-6]. Edukacja społeczeństwa przyczyniła się do zmniejszenia ilości spożycia alkoholu przez ciężarne kobiety oraz stosowania suplementacji kwasem foliowym w okresie prekonceptyjnym i koncepcyjnym, zmniejszając tym samym częstość występowania płodowego zespołu alkoholowego, a także wad cewy nerwowej u płodów [7,8]. Niestety na długiej liście sukcesów zabrakło skutecznych działań prewencyjnych dotyczących wrodzonej infekcji HCMV. Ze względu na brak jasno sprecyzowanych wytycznych dotyczących leczenia zakażeń rozpoznanych podczas ciąży, badania przesiewowe u kobiet ciężarnych w kierunku tej infekcji wciąż nie są rutynowo wykonywane. Wszystko to sprawia, że znalezienie skutecznych metod profilaktyki, rozpoznawania oraz leczenia wrodzonych zakażeń wywołanych przez HCMV to jedno z najpoważniejszych wyzwań przed jakimi stoi współczesna medycyna.

Ze wszystkich opisanych do tej pory herpeswirusów HCMV jest najprawdopodobniej przyczyną największej liczby zachorowań i śmiertelności. Ocenia się, że przeciwciała świadczące o przebytych zakażeniu tym wirusem posiada 50-80% ludzi na świecie, z czego zdecydowanie najwięcej jest ich w Afryce, Ameryce Południowej i Azji - blisko 100%, a mniej w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych, choć i tam rocznie zakaża się 1-2 % populacji, a wieku 70 lat zakażony jest niemal każdy [9,10].

Zarówno u dzieci, jak u dorosłych większość pierwotnych infekcji HCMV oraz ich reaktywacji ma przebieg bezobjawowy [11], jednak u osób zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* - HIV), po

leczeniu immunosupresyjnym, noworodków oraz płodów, istnieje duże ryzyko wystąpienia ciężkiej postaci choroby.

Nazwa choroby związana jest z wyglądem zakażonych komórek, które zawierają duże, wewnątrzjądrowe ciała wtrętowe, opisane po raz pierwszy przez Ribberta już w 1881 roku (Ryc.1), [12,13].



Rycina 1. Wewnątrzjądrowe ciała wtrętowe w komórkach zakażonych HCMV (rysunek pochodzi ze strony: [www.uni-erlangen.de](http://www.uni-erlangen.de) – modyfikacja własna)

Podobne zmiany w komórkach pochodzących z płuc, nerek oraz wątroby 8-miesięcznego płodu opisali badacze Jesionek i Kiolemenoglou. Von Glahn, Pappenheimer i Goodpasture postulowali wirusową etiologię charakterystycznych wtrętów [14,15]. Przeprowadzone przez Farbera i Walbacha badania sekcyjne gruczołów ślinowych 183 dzieci dowiodły o powszechności występowania infekcji HCMV [15].

Co ciekawe, przed końcem 1932 roku, opisanych zostało 25 przypadków postaci letalnej infekcji wrodzonej charakteryzującej się zwapnieniami w ośrodkowym układzie nerwowym, hepatosplenomegalią oraz wybroczynami, ale dopiero w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku niezależni badacze Smith, Rowe i Weller potwierdzili,

że przyczyną obserwowanych objawów klinicznych i charakterystycznego obrazu mikroskopowego jest wirus, ostatecznie nazwany przez Wellera cytomegalowirusem [16].

### 1.1.1. Charakterystyka i przynależność taksonomiczna HCMV

HCMV należy do rodziny *Herpesviridae*, do której zalicza się takie patogeny jak: wirus opryszczki zwykłej typ 1 i 2 (ang. *herpes simplex virus 1* – HSV1, *herpes simplex virus 2* – HSV2), wirus ospy wietrznej i półpaśca (ang. *varicella zoster virus* – VZV), wirus Epsteina – Barr (ang. *Epstein-Barr virus* – EBV), ludzki herpes wirus 6 (ang. *human herpes virus 6* - HHV 6), ludzki herpes wirus 7 (ang. *human herpes virus 7* - HHV 7) oraz ludzki herpes wirus 8 (ang. *human herpes virus 8* - HHV 8).

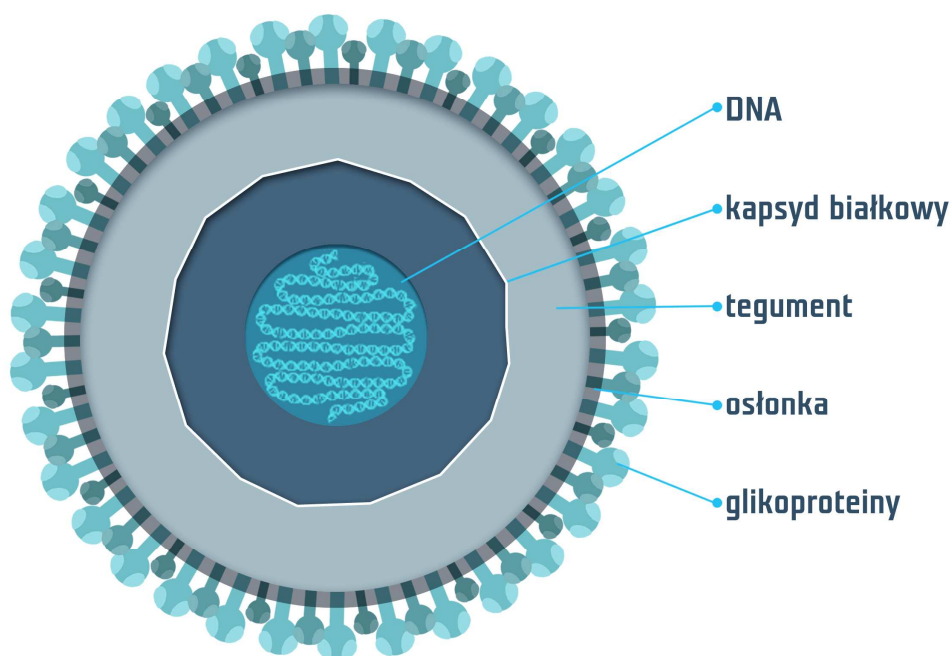
Nazwa wirusów wywodzi się od greckiego słowa *herpein*, co oznacza „skradać się” i nawiązuje ona do latentnej natury powodowanych przez nie zakażeń. HCMV jest przedstawicielem podrodziny *Betaherpesvirinae* i ze względu na swoistość dla gatunku ludzkiego jest określany, jako ludzki herpeswirus 5 (ang. *human herpes virus 5* - HHV5).

HCMV ma długi cykl replikacyjny, a zakażone komórki ulegają powiększeniu, czemu towarzyszy pojawienie się jądrowych i cytoplazmatycznych ciałek wtrętowych. Podobnie jak pozostali przedstawiciele rodziny *Herpesviridae*, HCMV charakteryzuje się zdolnością do latencji w makrofagach, w subpopulacji CD8+ limfocytów T oraz w komórkach gruczołów wydzielania wewnętrznego, jak również możliwością okresowej reaktywacji [17,18]. Niektóre doniesienia literaturowe wskazują, że w toku reaktywacji zakażenia powstają nowe szczepy wirusa [19]. Ponadto powszechne stosowanie leków przeciwwirusowych jest przyczyną powstawania heterogennej populacji wirusów potomnych oraz zmian w dotychczasowym obrazie infekcji HCMV. Różnice w budowie genomu poszczególnych szczepów mają wpływ na szybkość replikacji, tropizm do danego rodzaju komórek, jak również możliwość wystąpienia zakażenia litycznego [20,21]. Prawdopodobne jest również, że niejednorodne szczepy HCMV mogą stymulować odmienną odpowiedź immunologiczną [22]. Rozróżnienie między reaktywacją, a nadkażeniem jest możliwe dzięki badaniom związanym z analizą

sekwencyjną DNA w obrębie regionu kodującego glikoproteinę powierzchniową B (ang. *glycoprotein B* – gB) HCMV [22,23].

### 1.1.2. Budowa HCMV

HCMV budową przypomina inne wirusy z rodziny *Herpesviridae* (Ryc. 2). Ma wewnętrzny rdzeń wielkości 65nm, który stanowi dwudziestościenny kapsyd białkowy, składający się z 162 kapsomerów otaczających wirusowy DNA [24]. Kapsyd otoczony jest dodatkowo osłonką lipidową, w której osadzone są glikoproteiny o właściwościach antygenowych, indukujące odpowiedź immunologiczną. Strefę wokół kapsydu stanowi warstwa białkowa zwana tegumentem. Komórkowa odpowiedź immunologiczna skierowana jest głównie przeciwko białku pp65 [25,26]. Obecność białek tegumentu, pp65 oraz MIE ma również znaczenie przy rozpoznawaniu infekcji HCMV oraz ustaleniu fazy zakażenia. Przy wczesnej fazie infekcji stwierdzamy występowanie białka MIE, natomiast przy późnej, białka pp65 [27].



Rycina 2. Budowa HCMV

Genom HCMV należy do największych spośród wirusów zakażających człowieka i stanowi go liniowy, dwuniciowy DNA o długości 230 tysięcy par zasad, który koduje ponad 100 białek. Genom szczepu AD 169 został scharakteryzowany przez Chee i współpracowników w 1990 roku i zawiera 189 otwartych ramek odczytu (ang. *open reading frame* – ORF) kodujących białka, z których część powtarza się w postaci odwróconych sekwencji, co ułatwia przyjmowanie przez wirusowy DNA kolistego kształtu i pozwala na replikację [28,29].

### 1.1.3. Cykl replikacyjny HCMV

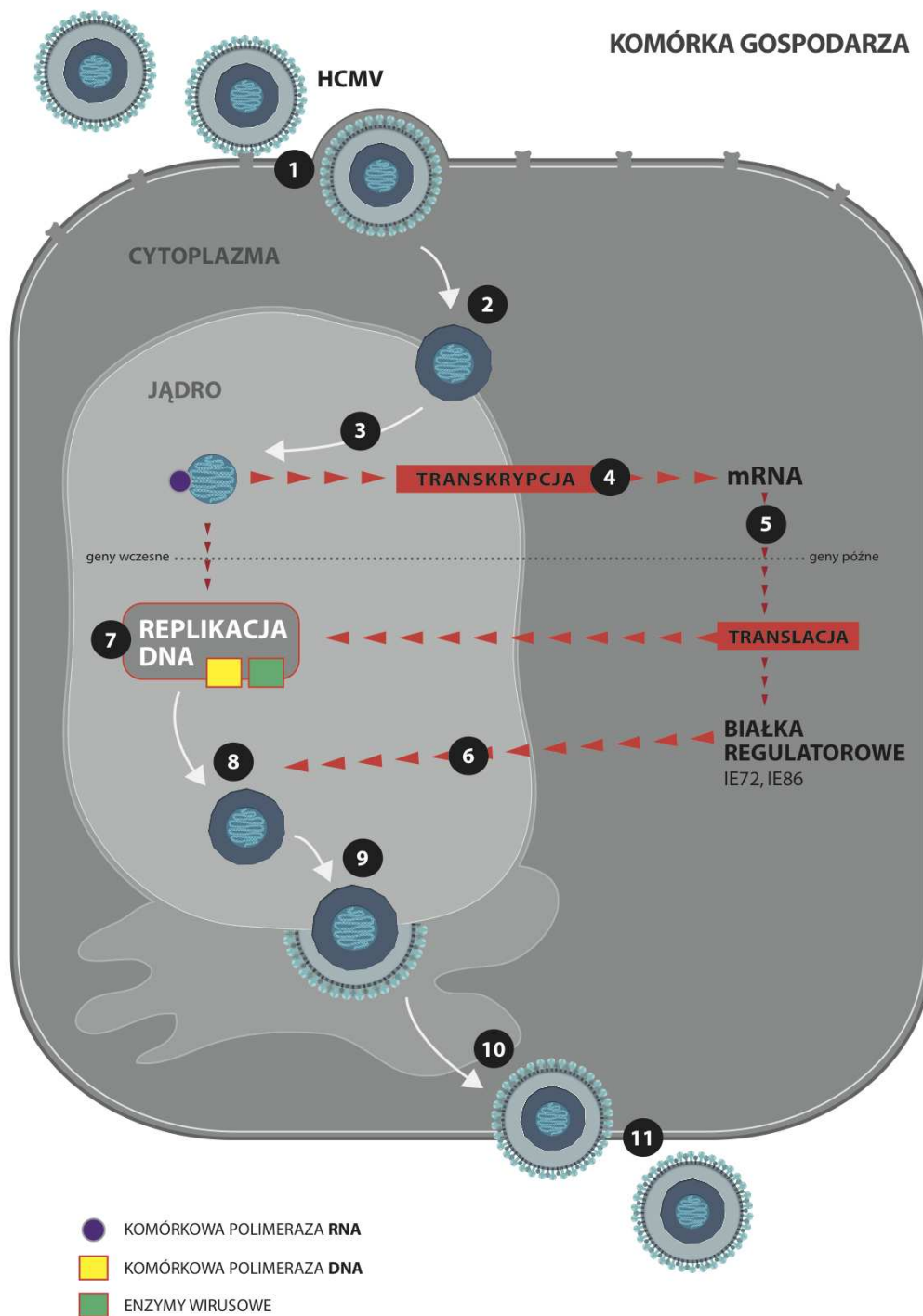
HCMV powszechnie jest opisywany, jako wirus wolno replikujący [30]. W odróżnieniu od innych herpeswirusów, u których cykl replikacyjny trwa od kilku do kilkunastu godzin, HCMV charakteryzuje się dłuższym procesem replikacji wynoszącym od około 48 do 96 godzin [30-32]. Powyższe informacje mają znaczenie dla zrozumienia patogenezy wirusa oraz leczenia pacjentów ze stwierdzonym aktywnym zakażeniem HCMV.

Cykl replikacyjny HCMV rozpoczyna się od przyłączenia wirusa do receptorów komórek gospodarza, umiejscowionych głównie w nabłonku wyściełającym układ moczowo-płciowy, przewód pokarmowy oraz układ oddechowy (Ryc.3). Dzięki glikoproteinom zakotwiczonym w otoczce, mającym zdolność do łączenia się z receptorami, wirus rozpoznaje właściwe komórki [32]. Sposób wniknięcia wirusa do komórki gospodarza wciąż nie jest w pełni wyjaśniony i najprawdopodobniej zależy od rodzaju zakażonej komórki. Ponieważ wirus może atakować wiele typów komórek, przypuszcza się, że receptory komórkowe, jakie HCMV wykorzystuje do wniknięcia do komórek gospodarza, są albo bardzo szeroko rozpowszechnione, albo są liczne. Ostatnie badania wskazują, że rolę tę mogą pełnić receptory szeregu integrzyn czy nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor* - EGF) [33].

Następnie po wniknięciu do komórki gospodarza kapsyd jest transportowany do otworu w błonie jądrowej, gdzie wirusowy DNA uwalniany jest bezpośrednio do jądra zakażonej komórki. W jądrze, przy udziale komórkowej polimerazy RNA zachodzi

proces transkrypcji, w wyniku którego powstaje wirusowy mRNA służący jako matryca do syntezy białek wirusowych. Proces ten, zwany translacją, zachodzi w cytoplazmie.

Wśród genów ulegających tej wczesnej ekspresji znajdują się tak zwane bezpośrednie wczesne I i II: *UL123* i *UL122* (ang. *immediate early genes* – IE). Powstałe na ich matrycy białka, odpowiednio IE72 oraz IE86 pełnią funkcje regulatorowe, są transportowane ponownie do jądra komórkowego, gdzie uczestniczą w ekspresji późniejszych klas genów [34]. Oprócz opisanych genów regulacyjnych wczesnej ekspresji ulegają również geny *IRSI* i *TRSI*, których białkowe produkty uczestniczą w ataku na uruchomiony proces wczesnej przeciwwirusowej obrony gospodarza [35]. Po wstępnej infekcji, w wyniku oddziaływania systemu obronnego organizmu, ustala się jej stan utajony, jednak zarówno przebieg tego procesu, utrzymywanie stanu utajenia, jak i szczegółowy proces reaktywacji infekcji nie są w pełni znane [36]. Wiadomo jest, że przejście ze stanu utajenia do reaktywacji infekcji zachodzi po ekspresji genów *IE*, które uruchamiają kaskadę ekspresji zarówno genów wczesnych jak i genów późnych [37]. Geny wczesne kodują szereg białek związanych z mechanizmem replikacji wirusa, natomiast geny późne stanowią matrycę dla wirusowych białek strukturalnych. Replikacja genomów wirusowych następuje przy udziale komórkowej polimerazy DNA oraz enzymów wirusowych. Po uformowaniu w jądrze cząstek potomnych wirusy przechodzą do cytoplazmy, gdzie odbywa się proces tworzenia osłonki oraz tegumentu. Następnie wirus dojrzewa w aparacie Golgiego i opuszcza komórkę gospodarza, powodując tym samym jej śmierć. Cykl, który poprzez namnażanie się wirusa, degradację chromatyny jądrowej oraz rozfragmentowanie jąderka komórki gospodarza prowadzi do jej zniszczenia, nazywany jest cyklem litycznym [32,38]. Charakterystyczną dla HCMV cechą jest silne wiązanie się wirionów potomnych ze strukturami błonowymi komórek gospodarza, powodujące zakażenie sąsiednich komórek [39].



Rycina 3. Cykl replikacyjny HCMV

1. Przyłączenie wirusa do receptorów komórki gospodarza
2. Transport kapsydu przez pory w błonie jądrowej do jądra komórki

3. Uwolnienie wirusowego DNA
4. Proces transkrypcji i powstanie mRNA
5. Proces translacji oraz powstanie białek regulatorowych
6. Transport białek regulatorowych do jądra komórki
7. Replikacja DNA przy udziale komórkowej polimerazy DNA oraz enzymów wirusowych
8. Formowanie cząstek potomnych wirusa
9. Proces tworzenia osłonki oraz tegumentu w cytoplazmie komórki
10. Proces dojrzewania cząstek wirusa w aparacie Golgiego
11. Opuszczenie przez wirusa komórki gospodarza

## 1.2. Epidemiologia zakażeń HCMV

HCMV jest najczęściej występującą wrodzoną infekcją wirusową na świecie [40]. Szacunkowo, częstość występowania wrodzonego zakażenia HCMV w krajach rozwiniętych ocenia się na 0,5-2% spośród wszystkich nowonarodzonych dzieci [41]. Dane te różnią się w zależności od regionu geograficznego i tak w Europie szacuje się, że jest to od 0,15 do 0,5%, w Ameryce Północnej od 0,42 do 1,4%, natomiast w Afryce i Azji od 0,5 do 1,8% [42]. W samych Stanach Zjednoczonych liczba ta przekłada się na około 28 tysięcy zakażonych noworodków rocznie, z czego aż u 5,5 tys. dzieci wystąpią trwałe następstwa zakażenia [43]. Tym samym wrodzona infekcja HCMV stała się w tym kraju najczęstszą przyczyną wad wrodzonych oraz upośledzenia u dzieci. Choć w Polsce cytomegalia podlega prawnemu obowiązkowi rejestracji częstość występowania wrodzonego zakażenia HCMV nie została dotąd ściśle ustalona. Okazuje się, że jedynie 10-15% dzieci prezentuje kliniczne objawy choroby w początkowym okresie życia, a u pozostałych nie stwierdza się żadnych odchyłeń w badaniu przedmiotowym. Ponadto u większości dzieci z objawową wrodzoną infekcją HCMV oraz u około 10-15% dzieci z bezobjawowym zakażeniem stwierdza się jedno lub więcej zaburzeń neurologicznych, takich jak opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niedosłuch typu odbiorczego (ang. *sensorineural hearing loss* – SNHL) czy nieprawidłowości narządu wzroku.



HCMV może powodować zakażenie płodu w następstwie infekcji pierwotnej u matki dziecka w czasie ciąży lub w wyniku reaktywacji przebytego już w przeszłości zakażenia utajonego [44,45]. Wtórne zakażenie wirusem u kobiety ciężarnej może wystąpić również na skutek ponownie nabytego zakażenia innym szczepem wirusa [46]. Powszechnie wiadomo, że ryzyko wystąpienia cytomegalii wrodzonej jest najwyższe u dzieci matek, które przebyły zakażenie pierwotne podczas ciąży [47,48]. Natomiast kobiety posiadające swoiste przeciwciała przeciwko HCMV w okresie prekonceptyjnym mają aż 69% mniejsze ryzyko urodzenia dziecka z infekcją wrodzoną [49]. Wskaźnik transmisji zakażenia z matki na płód jest zależny między innymi od (i) wieku matki, (ii) jej odporności, (iii) wirēmii oraz (iv) wieku ciążowego, w którym doszło do ekspozycji na HCMV. Niski wiek kobiet ciężarnych jest czynnikiem ryzyka wrodzonej infekcji HCMV, kobiety mające 20 lat lub mniej w chwili porodu mają trzykrotnie większe ryzyko urodzenia zakażonego dziecka niż starsze matki [50,51]. Udowodniono, że ryzyko zakażenia rośnie wraz z wiekiem ciążowym, natomiast poważne zaburzenia neurologiczne są najczęściej konsekwencją infekcji w pierwszym trymestrze ciąży, niemniej jednak na każdym etapie ciąży istnieje ryzyko transmisji HCMV do płodu oraz wynikających z tego uszkodzeń [52]. Ryzyko przenoszenia wirusa przez łożysko występuje u około 1/3 kobiet ciężarnych, u których wystąpiła pierwotna infekcja HCMV [44]. W przypadku infekcji pierwotnej u kobiety ciężarnej prawdopodobieństwo zakażenia płodu wynosi 30-50%, natomiast w przypadku reaktywacji częstość ta jest znacznie niższa i wynosi 0,5-2% [54,55].

Polscy autorzy podają, że pierwotna infekcja HCMV dotyczy 0,7-4,1% wszystkich ciężarnych kobiet [55]. Z badań przesiewowych przeprowadzonych w Wielkopolsce obejmujących 513 noworodków wynika, że aż u 78,6% stwierdzono obecność przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgA i/lub IgM i/lub IgG. Spośród 4192 noworodków objętych badaniem w kierunku obecności swoistych przeciwciał IgM u pięciorga stwierdzono cytomegalię wrodzoną, co stanowiło jeden przypadek na 838 żywych urodzeń [56]. Dla porównania w Wielkiej Brytanii zakażenie HCMV stwierdza się u 3-4 noworodków na tysiąc żywych urodzeń [57].

Z analizy badaczy amerykańskiej przeprowadzonej w latach 1988-2004 wynika, że seropozytywność związana jest ze starszym wiekiem, płcią żeńską, niskim statusem socjoekonomicznym oraz niskim poziomem edukacji, emigracją i dużą ilością domowników [9,43]. Problem jednak wydaje się być bardziej złożony. Dane dotyczące

wysokiego odsetka osób, u których stwierdza się obecność swoistych przeciwciał przeciw HCMV w surowicy w krajach wysokorozwiniętych, takich jak Szwecja, Taiwan [58], czy Japonia [59] sugerują brak jednoznacznego związku pomiędzy niskim statusem socjoekonomicznym a seropozytywnością ludności. Natomiast różnice dotyczące częstości występowania zakażenia HCMV w różnych regionach świata mogą wynikać z różnic kulturowych, przejawiających się niejednakowym przeciętnym okresem karmienia naturalnego, sposobami opieki nad dziećmi, czy aktywnością seksualną danego społeczeństwa [60-62].

Istnieją doniesienia wskazujące, że aż 40% dzieci nabywa zakażenie HCMV podczas pierwszej dekady życia [46]. Wyróżnia się dwa główne źródła zakażenia perinatalnego: pokarm matki oraz wydzielina z dróg rodnych [63]. Około 25-50% kobiet, które przebyły wcześniej zakażenie HCMV przekazuje wirusa dziecku z mlekiem podczas karmienia naturalnego. Jest to szczególnie niebezpieczne dla noworodków urodzonych przedwcześnie lub z niską masą urodzeniową ciała, których układ immunologiczny jest jeszcze niedojrzały. W grupie wysokiego ryzyka występowania objawowego zakażenia HCMV znajdują się noworodki urodzone przed 30 tygodniem ciąży, z masą urodzeniową poniżej 1000g [64].

Przeprowadzone badania nie wykazały jednak zaburzeń neurorozwojowych, czy utraty słuchu u dzieci zakażonych HCMV podczas karmienia naturalnego [65].

Kolejnym wspomnianym wcześniej źródłem infekcji może być wydzielina szyjkowa i pochwowa, w których u 10-13% kobiet posiadających przeciwciała przeciwko HCMV stwierdza się wirusa i wiąże się to ryzykiem zakażenia dziecka podczas porodu. U zdrowych noworodków rzadko rozwija się pełnoobjawowa choroba wtrętowa, niemniej jednak istnieją dane w piśmiennictwie na temat zaburzeń słuchu obserwowanych u 2-7 % dzieci w 2 lata po stwierdzeniu infekcji HCMV nabytej w okresie okołoporodowym [66]. HCMV jest obecny we wszystkich płynach ustrojowych [67]. Liczne badania wykazały, że najczęstszym źródłem infekcji ciężarnych kobiet jest kontakt z moczem oraz śliną małych dzieci zakażonych HCMV. Dzieci w wieku przedszkolnym w 10-70% przypadków ulegają infekcji HCMV od rówieśników drogą kropelkową lub kontaktową, stając się źródłem zakażenia dla pracowników żłobków oraz rodziców. Co ciekawe, częstość zakażeń u opiekunów, u których nie stwierdzono przeciwciał przeciwko HCMV w skali roku wynosi 10-20%, w porównaniu z 2% liczbą zakażeń na

rok w populacji ogólnej, a u niezakażonych rodziców jest aż 25-krotnie większa niż w populacji ogólnej [10].

Z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wynika, że około 50% kobiet o wyższym statusie socjoekonomicznym nie przeżyła infekcji HCMV. Kobiety te znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia pierwotnego w ciąży, szczególnie jeśli narażone są na kontakt z małymi dziećmi. Ze względu na stwierdzone największe stężenie wirusa w nasieniu oraz jego obecność w wydzielinie z dróg rodnych, przenoszenie HCMV odbywa się również drogą płciową [68]. Aktywność seksualna kobiet w wieku rozrodczym jest istotnym sposobem przenoszenia się zakażenia, natomiast wydaje się, że wczesne rozpoczęcie współżycia, duża ilość partnerów seksualnych oraz przebyte choroby weneryczne nie zwiększają ryzyka infekcji wrodzonej HCMV poprzez wczesne utworzenie przeciwciał przeciw HCMV [69,70]. Zakażenia szpitalne HCMV są rzadkie. Wirus może być przekazany podczas przetoczeń pełnej krwi oraz podczas transplantacji narządów [71]. Nie stwierdzono natomiast przenoszenia HCMV od chorych na pracowników służby zdrowia, choć istnieją również dane o zwiększonej liczbie zakażeń HCMV na oddziałach hematologicznych oraz zabiegowych, gdzie roczna serokonwersja sięga 12% [10,66]. Nie jest znany dokładny okres inkubacji dla poszczególnych dróg przenoszenia wirusa, uważa się jednak, że wynosi on od 3 tygodni do 4 miesięcy [66]. Ponadto nie obserwuje się sezonowości zakażenia HCMV.

### **1.3. Aspekty kliniczne zakażeń HCMV**

Powszechnie wiadomo, że większość pierwotnych zakażeń HCMV u ciężarnych kobiet ma przebieg bezobjawowy, jednak badania przeprowadzone przez Nigro i współpracowników dowiodły, że aż 31% kobiet, u których stwierdzono pierwotną infekcję HCMV zgłaszało dolegliwości takie jak gorączka, ból gardła, bóle mięśniowe oraz osłabienie [72].

Zaledwie u około 10-15% noworodków stwierdza się pełnoobjawowe zakażenie wrodzone, ale śmiertelność w tej grupie pacjentów wynosi aż 10-20% [67]. Do najczęściej obserwowanych objawów cytomegalii wrodzonej zaliczamy wcześniactwo, opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego w stosunku do wieku ciążowego,

małogłowie, powiększenie wątroby oraz śledziony, zapalenie płuc, żółtaczkę, zmiany skórne pod postacią wybroczyn lub rumienia, utratę wzroku i/lub słuchu, napady drgawek oraz opóźnienie rozwoju psychomotorycznego [31]. Z odchyłeń w badaniach laboratoryjnych stwierdza się wzrost stężenia bilirubiny bezpośredniej, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, małopłytkowość, niedokrwistość oraz zwiększone stężenie białka i obecność pleocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym [67]. Wydaje się, że za część wymienionych wyżej objawów oraz odchyłeń w badaniach laboratoryjnych nie odpowiada bezpośrednio infekcja HCMV, a jej uszkodzający wpływ na naczynia łożyska i związane z tym zaburzenia procesu utlenowania i odżywienia płodu [73].

Przebieg cytomegalii nabytej w większości przypadków jest bezobjawowy lub przebiega pod postacią łagodnej infekcji [32]. U dzieci starszych oraz osób dorosłych, prowadzić może do rozwoju zespołu mononukleozowego, charakteryzującego się podwyższoną temperaturą ciała, bólami mięśniowo-stawowymi, bólami gardła, powiększeniem węzłów chłonnych, hepatosplenomegalią, osłabieniem, zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych oraz leukocytozą [63].

#### **1.4. Neuropatogeneza zakażeń wirusem cytomegalii**

Wrodzone zakażenie HCMV jest główną infekcyjną przyczyną opóźnienia rozwoju umysłowego oraz niedosłuchu odbiorczego na świecie. W ostatnich latach zwiększyła się wiedza na temat epidemiologii, patogenezy oraz odległych skutków związanych z infekcją HCMV, szczególnie dotyczących, z reguły nieodwracalnych pomimo stosowanego leczenia przeciwwirusowego, zaburzeń neurorozwojowych. Patogeneza mechanizmu uszkodzającego rozwijający się ośrodkowy układ nerwowy wciąż pozostaje nieznana, niemniej jednak istnieją hipotezy mówiące o (i) działaniu teratogennym HCMV, (ii) udziale mechanizmów apoptozy i antyapoptozy, (iii) roli nerwowych komórek macierzystych, (iv) działaniu procesu zapalnego, (v) chorobotwórczym efekcie działania HCMV na układ wewnętrzny [74]. HCMV posiada dobrze rozwinięte mechanizmy opóźniania wewnętrznych sygnałów związanych z procesem apoptozy. Przypuszczalnie związane jest to z uzyskaniem możliwości ukończenia długiego cyklu replikacji. Co ciekawe, wirusowe białka *IE1* oraz *IE2*, biorące udział w replikacji, posiadają zdolność hamowania apoptozy [75].

Powszechnie wiadomo, że HCMV jest wirusem neurotropowym. Najprawdopodobniej wszystkie rodzaje komórek ośrodkowego układu nerwowego są wrażliwe na działanie HCMV, ale szczególną podatność wykazują komórki endotelialne wyściełające naczynia krwionośne mózgu, astrocyty, komórki neuronalne, oligodendrocyty, komórki glejowe oraz neuronalne komórki progenitorowe [74]. Ponadto HCMV zakaża głównie komórki umiejscowione w regionie komór mózgu oraz okolicy okołokomorowej [74], zwiększając w ten sposób prawdopodobieństwo replikacji w macierzystej komórce neuronalnej i zahamowania jej proliferacji [76]. Ta szczególna wrażliwość oraz przewaga ilościowa komórek macierzystych w mózgu płodu wyjaśnia tak dużą rolę zaburzeń neurologicznych w symptomatyce wrodzonego zakażenia HCMV.

#### **1.4.1. Objawy neurologiczne obserwowane w przebiegu infekcji HCMV**

Zaburzenia neurologiczne, takie jak opóźnienie psychoruchowe, niedosłuch czy zaburzenia widzenia rozwija większość dzieci z wrodzoną infekcją objawową oraz 10-15% z zakażeniem bezobjawowym [74]. Z badań przeprowadzonych przez Boppa i współpracowników wynika, że u 68% niemowląt z objawową infekcją wrodzoną HCMV występuje co najmniej jedno zaburzenie neurologiczne [77]. Do najczęściej obserwowanych u tych dzieci zaburzeń neurologicznych należą: drgawki, obniżone lub wzmożone napięcie mięśniowe, zapalenie naczyń i siatkówki oraz inne nieprawidłowości narządu wzroku, niedosłuch typu odbiorczego jedno- lub obustronny, zaburzenia intelektualne, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia rozwoju mowy, zaburzenia zachowania oraz mózgowe porażenie dziecięce (MPD) [77,78]. Udział zakażeń wrodzonych, w tym infekcji HCMV w odniesieniu do całej populacji pacjentów z MPD ocenia się na 5-10% [79]. Niemniej jednak około 7% wszystkich przypadków MPD można wiązać przyczynowo z wrodzonym zakażeniem HCMV co sprawia, że jest to najczęstsze zakażenie prowadzące do zaburzeń rozwoju ruchu i postawy [80,81]. Do klasycznych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzanych w przebiegu zakażenia HCMV w obrazie tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance* – MR) głowy należą zwapnienia

okołokomorowe, poszerzenie komór mózgu, wodogłowie, nieprawidłowości istoty białej mózgu, zaniki korowo-podkorowe, wodniaki podtwardówkowe, torbiele wyściółkowe, wady rozwojowe kory mózgowej występujące głównie pod postacią polimikrogyrii oraz hipoplazja ciała modzelowatego [74,82]. Do obserwowanych malformacji wrodzonych należy również brak zakrętów mózgowych, jamistość mózgu oraz schizencefalia. Obrazy T1- i T2-zależne MR mózgu płodów zakażonych HCMV uwidaczniają nieprawidłowości istoty białej, takie jak ogniskową martwicę, glejozę czy krwawienie. Występowanie powyższych zmian, szczególnie w głębokich ciemieniowych warstwach istoty białej, stanowi czynnik predykcyjny dla rozpoznania wrodzonego zakażenia HCMV [79]. Również w badaniu ultrasonograficznym wykonywanym między 22 a 37 tygodniem ciąży stwierdza się zmiany strukturalne mózgu u zakażonych płodów. Co ciekawe, torbiele okołokomorowe tworzą się podczas drugiego trymestru ciąży, uszkodzenia mózdzku są prawdopodobnie konsekwencją infekcji HCMV przed 18 tygodniem a nieprawidłowe kształtowanie się bruzd mózgu ma związek z wystąpieniem zakażenia między 18 a 24 tygodniem ciąży [83]. Zmiany uwidocznione w neuroobrazowaniu wykonywanym u płodów zakażonych HCMV są powiązane z odchyleniami stwierdzanymi w okresie pourodzeniowym. Do najczęstszych nieprawidłowości w ośrodkowym układzie nerwowym należą zwapnienia okołokomorowe, stanowią około 50% rozpoznawanych zmian [74]. Obrazowanie w okresie prenatalnym jest przydatne do określenia czasu wystąpienia zakażenia HCMV oraz w prognozowaniu wynikających z tego powikłań neurologicznych [84]. Co istotne, poważne odległe następstwa neurologiczne, takie jak opóźniony rozwój psychomotoryczny dziecka korelują z występowaniem nieprawidłowości w obrazie tomografii komputerowej (TK) głowy, głównie zwapnień okołokomorowych oraz obecnością stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym powyżej 120mg/dl [74]. U dzieci z zakażeniem bezobjawowym HCMV nie stwierdza się rozległych zwapnień okołokomorowych, czy poszerzenia układu komorowego [85]. Najlepszym wskaźnikiem prognostycznym uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu infekcji wrodzonej jest poziom wirerii oznaczany w płynie owodniowym, powyżej 1000 kopii wirusa związane jest z pewnym zakażeniem płodu, a powyżej 5000 kopii wirusa koreluje z zakażeniem objawowym [86].

Istnieją również doniesienia na temat związku wrodzonej infekcji HCMV z występowaniem padaczki [87,88], jako późnego następstwa zakażenia [63]. W

badaniach przeprowadzonych przez Suzuki i współpracowników stwierdzono ją aż u 37% pacjentów, a średni wiek wystąpienia pierwszych objawów wynosił 20 miesięcy [89]. Badacze wywnioskowali również, że nieprawidłowości stwierdzane w badaniach neuroobrazowych charakterystyczne dla wrodzonego zakażenia HCMV w większym stopniu ułatwiają identyfikację pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia padaczki niż odchylenia w badaniu przedmiotowym obecne przy urodzeniu [90]. HCMV jest również czynnikiem etiologicznym zespołu Guillaina-Barrego (ang. *Guillain-Barre syndrome* – GBS) [90]. Ponadto analizowany jest związek pomiędzy infekcją CMV a występowaniem zaburzeń ze spektrum autyzmu, korelacja ta wydaje się jednak mało prawdopodobna [91].

#### **1.4.2. Zakażenie HCMV jako najczęstsza infekcyjna przyczyna niedosłuchu odbiorczego u dzieci**

Obecnie uznaje się, że wrodzone zakażenie HCMV jest główną przyczyną niegenetycznego ubytku słuchu typu odbiorczego. W badaniu przeprowadzonym przez Korvera i współpracowników, aż u 23% dzieci z niedosłuchem głębokim stwierdzono wrodzoną infekcję HCMV [92]. SNHL może się ujawnić przy urodzeniu lub wystąpić w ciągu pierwszych lat życia dziecka. Częstość utraty słuchu u dzieci zakażonych HCMV wynosi od 0,2 do 1,3 na tysiąc żywych urodzeń [93]. Ryzyko wystąpienia SNHL jest wyższe u dzieci z objawową infekcją wrodzoną HCMV i wynosi 30-65%. Najprawdopodobniej przyczyną zmiennego i postępującego ubytku słuchu jest przewlekły proces zapalny uszkadzający tkanki płodu, szczególnie jego błędnik. Postuluje się, że HCMV wnika do śródchłonki znajdującej się w błędniku błoniastym poprzez prążek naczyniowy i jest to zgodne z hipotezą, że obecność DNA wirusa można stwierdzić w przychłonce, płynie wypełniającym przestrzeń między błędnikiem kostnym i błoniastym [94,95]. Proces zapalny może utrzymać się również we wczesnym dzieciństwie, dlatego badania audiologiczne należy wykonywać nawet do ukończenia przez dziecko 10 roku życia. Nie bez znaczenia pozostaje również fakt, że aż u 6-23% noworodków bez początkowych objawów choroby występuje utrata słuchu w późniejszym okresie życia [46,78]. SNHL powodowane przez wrodzoną infekcję HCMV w co najmniej połowie przypadków ma późny początek i w 50% przypadków

przebiega obustronnie [96]. Podczas pierwszego miesiąca życia możemy wykryć zaledwie 30-50% zaburzeń słuchu. Fakt, że aż 15% dzieci z bezobjawową cytomegalią jest w grupie ryzyka wystąpienia niedosłuchu odbiorczego oznacza, że również przebieg bezobjawowy jest pod względem epidemiologicznym częstym zaburzeniem słuchu [85,97]. Udowodniono, że znamienna wiremia w pierwszych miesiącach życia dziecka z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego jest istotnym czynnikiem ryzyka utraty słuchu [74]. Niemowlęta, u których stwierdzono mniej niż 10000 kopii wirusa w 1 ml krwi oraz mniej niż 5000 kopii wirusa w 1ml moczu mają mniejsze ryzyko wystąpienia niedosłuchu [98]. Ponadto fakt wystąpienia SNHL u dzieci, u których wiruria utrzymywała się dłużej niż 4 lata sugeruje związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia ubytku słuchu, a aktywną replikacją wirusa HCMV [99]. Co ciekawe, badania przeprowadzone przez Rossa i współpracowników, w grupie 300 dzieci z potwierdzoną infekcją wrodzoną HCMV udowodniły, że uszkodzenia narządu słuchu są porównywalne zarówno u dzieci kobiet, u których stwierdzono obecność swoistych przeciwciał przeciw HCMV przed okresem ciąży oraz u których rozpoznano pierwotną infekcję w czasie ciąży.

Skutecznym i zaakceptowanym sposobem leczenia SNHL spowodowanego przez wrodzone zakażenie HCMV są aparaty słuchowe, implanty ślimakowe oraz terapia foniatryczna.

## **1.5. Diagnostyka zakażenia wirusem cytomegalii**

W związku z bezobjawowym przebiegiem większości zakażeń HCMV często jedyną szansą na rozpoznanie oraz na szacunkową ocenę częstości występowania cytomegalii jest wykonanie badań laboratoryjnych. W przypadku podejrzenia infekcji wrodzonej izolacja wirusa powinna nastąpić w ciągu pierwszych 3 tygodni życia dziecka. Złotym standardem rozpoznawania cytomegalii wrodzonej jest hodowla tkankowa wirusa z moczu lub śliny noworodka, choć na niekorzyść powyższej metody wpływa 3 tygodniowy okres oczekiwania na wynik [67]. Do szybkiej diagnostyki obecności HCMV stosowane jest połączenie hodowli tkankowych oraz wykrywanie wczesnych antygenów wirusa poprzez użycie przeciwciał monoklonalnych [100]. Powszechnie stosowane badania serologiczne są pośrednimi metodami umożliwiającymi wykrycie zakażenia i u noworodków nie są jednoznaczne [100].



Obecność u dziecka przeciwciał przeciwko HCMV klasy IgM jest zwykle dowodem czynnego zakażenia, natomiast brak przeciwciał tej klasy zakażenia nie wyklucza. Przeciwciała przeciwko HCMV klasy IgG natomiast mogą być przeciwciałami otrzymanymi od matki [101]. Jedynie negatywne wyniki w klasie IgG globulin zarówno w surowicy matki jak i dziecka pozwala wykluczyć zakażenie. Wytyczne w zakresie diagnostyki zakażeń u kobiet ciężarnych zostały opracowane przez Lazzarotto i jego współpracowników [102]. Jako metoda standardowa w diagnostyce cytomegalii wrodzonej proponowane jest wykonywanie (i) analizy obecności przeciwciał przeciw HCMV u kobiet ciężarnych, w tym wskaźnika awidności, (ii) diagnostyki ultrasonograficznej płodu, (iii) oceny obecności materiału genetycznego HCMV w płynie owodniowym pobranym na drodze amniopunkcji. Mając na uwadze inwazyjność badań prenatalnych szczegółowa diagnostyka powinna być zarezerwowana dla kobiet z pierwotną infekcją HCMV oraz dla sytuacji, gdy u płodu stwierdzone są nieprawidłowości [102]. Warto jednak podkreślić, że ryzyko jatrogennego, wertykalnego zakażenia HCMV podczas wykonywania amniocentezy jest według autorów minimalne [103].

Bardzo wczesne przeprowadzenie badań diagnostycznych u noworodka pozwala na zróżnicowanie zakażenia wrodzonego od nabytego. W tym celu stosuje się metody hodowli wirusa z moczu i/lub śliny noworodka oraz wykrywa się DNA wirusa metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (ang. *polymerase chain reaction* - PCR) w tych samych materiałach biologicznych [104].

Metody biologii molekularnej, oparte na analizie kwasów nukleinowych metodą PCR pozwalają zidentyfikować materiał genetyczny wirusa w płynach ustrojowych, takich jak: krew, mocz, płyn owodniowy oraz płyn mózgowo-rdzeniowy [102]. Uzyskane wyniki tych analiz ułatwiają określenie ryzyka wystąpienia odległych powikłań wynikających z infekcji oraz ustalenie wskazań do terapii gancyklowirem [98]. Ultrasonograficzna diagnostyka płodu pozwala stwierdzić wiele nieprawidłowości, w tym hipotrofię płodu, małowodzie, wielowodzie, małogłowie, wodogłowie, zwapnienia okołokomorowe, powiększenie wątroby i śledziony, wysięk opłucnowy czy powiększenie łożyska [105]. Należy jednak pamiętać, że samo badanie ultrasonograficzne pozwala na wykrycie zaledwie 5% przypadków dzieci z cytomegalią wrodzoną.

## 1.6. Diagnostyka różnicowa zaburzeń neurologicznych u dzieci

Biorąc pod uwagę bogatą symptomatykę kliniczną zakażenia HCMV istotne jest przeprowadzenie wnikliwej diagnostyki różnicowej. Znacząca ilość zaburzeń neurologicznych obserwowana jest u przedwcześnie urodzonych noworodków. Zaliczamy do nich między innymi i) krwawienia dokomorowe (ang. *intraventricular haemorrhage* - IVH), ii) leukomalację okołokomorową (ang. *periventricular leukomalacia* - PVL), iii) retinopatię wcześniaczą (ang. *retinopathy of prematurity* – ROP). IVH występuje u 25% wcześniaków z bardzo niską masą ciała, z reguły w ciągu pierwszych 72 godzin życia i przy masywnych krwawieniach wewnątrzkomorowych obarczone jest 30% ryzykiem wystąpienia MPD oraz wodogłowia [57]. Do czynników etiologicznych związanych z MPD poza wcześniactwem należą: upośledzenie wzrastania wewnątrzmacicznego, zamartwica, urazy okołoporodowe, ciąża mnoga, zakażenia wewnątrzmaciczne z tzw. grupy TORCH (ang. *toxoplasmosis, other, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus*), czynniki genetyczne, choroby metaboliczne, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz posocznica występujące w okresie noworodkowym, hiperbilirubinemia, hipoglikemia i hiperglikemia, ekspozycja na leki, alkohol oraz toksyny środowiskowe, choroby tarczycy u matki [79]. PVL, poza przyczyną infekcyjną, może wystąpić wskutek niedotlenienia i w 80-90% związana jest z powstaniem obustronnych porażań spastycznych [57].

Encefalopatia niedokrwiennie-niedotlenieniowa (ENN) jest terminem używanym w stosunku do noworodków urodzonych o czasie, u których do uszkodzenia mózgu doszło w obrazie ciężkiego niedotlenienia. ENN może objawiać się nadpobudliwością, zaburzeniami napięcia mięśniowego oraz drgawkami [106]. Zakażenia wewnątrzmaciczne oraz powstałe w okresie okołoporodowym stanowią przyczynę około 10-15% drgawek okresu noworodkowego [107]. Dlatego na szczegółową diagnostykę powinny złożyć się badania w kierunku różyczki wrodzonej, toksoplazmozy, listeriozy, zakażenia HCMV, HSV-1 i HSV-2, *Coxsackie B* oraz zakażenia *Escherichia coli* [108]. Do pozostałych przyczyn uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego powodujących drgawki noworodkowe zaliczamy wrodzone wady rozwojowe mózgu, żółtaczkę jąder podstawy mózgu, przejściowe zaburzenia metaboliczne, takie jak: hipoglikemia, hipokalcemia, hiperkalcemia, hiponatremia,

hipernatremia, hipomagnezemia, hipermagnezemia oraz choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie [107]. Ponadto u noworodków często obserwuje się występowanie kilku potencjalnie uszkodzających czynników, jednak u blisko 25% dzieci nie udaje się jednoznacznie ustalić przyczyny drgawek.

## **1.7. Profilaktyka i leczenie zakażeń HCMV**

Zapobieganie rozprzestrzeniania się HCMV wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym jest jednym z najważniejszych czynników obniżających odsetek infekcji wrodzonych. Liczne badania wykazały, że najczęstszym źródłem infekcji u ciężarnych kobiet jest kontakt z moczem oraz śliną małych dzieci [109,110]. Ryzyko przeniesienia wirusa z dziecka na matkę może zostać zmniejszone poprzez właściwą higienę: częste i dokładne mycie rąk mydłem, czyszczenie zabawek oraz powierzchni skontaktowanych z moczem oraz śliną dziecka, oddzielne ręczniki oraz naczynia kuchenne [111]. Do działań prewencyjnych ograniczających szerzenie się zakażenia HCMV drogą kontaktów seksualnych należy stosowanie prezerwatyw oraz unikanie zmiany partnerów seksualnych przez kobiety w wieku rozrodczym [67]. Ponadto w profilaktyce zakażenia HCMV istotne jest ograniczenie wskazań do przetaczania pełnej krwi i preparatów krwiopochodnych, a wcześniakom przetaczanie krwi seronegatywnej i filtrowanej [67]. W związku z faktem, iż karmienie naturalne jest główną przyczyną postnatalnej infekcji HCMV należy rozważyć wskazania do karmienia mlekiem seropozytywnej matki noworodków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży z masą urodzeniową poniżej 1500g. W zależności od stopnia zaawansowania choroby pacjenci ze stwierdzonym zakażeniem HCMV powinni być objęci wielospecjalistyczną opieką: położników, pediatrów, specjalistów chorób zakaźnych, neurologów, okulistów, audiologów, onkologów oraz rehabilitantów.

Obecnie brak jest standardów leczenia zakażenia HCMV rozpoznanego w czasie ciąży, natomiast istnieją doniesienia o znacznym zmniejszeniu występowania wrodzonego zakażenia HCMV u dzieci, po zastosowaniu u matek hiperimmunizowanych anty-HCMV immunoglobulin [72,112]. Co ciekawe, powyższe postępowanie zapobiega uszkodzeniu łożyska, tym samym zmniejszając ryzyko

wystąpienia zaburzeń neurologicznych oraz innych poważnych następstw wrodzonego zakażenia HCMV [67]. Trwają również badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności terapii gancyklowirem (ang. *gancyclovir* – GCV) podczas ciąży [113,114]. Spośród leków działających przeciwwirusowo zastosowanie w leczeniu zakażenia HCMV mają GCV i jego prolek walgancyklowir, cydofowir oraz foskarnet. GCV jest syntetycznym analogiem guanozyny, hamującym replikację wirusa HCMV w mechanizmie podobnym do acyklowiru (ang. *acyclovir* – ACV). Enzymy komórkowe fosforylują GCV do trójfosforanu, który hamuje syntezę wirusowego DNA. Gancyklowir i cydofowir są aktywowane wyłącznie przez endogenne kinazy nukleozydowe i są bardziej toksyczne niż nukleozydowe leki wirusostatyczne, do których aktywacji potrzeba wirusowych kinaz tymidynowych. W przypadku cydofowiru czynną postać stanowi difosforan. GCV i cydofowir są wskazane przy ciężkich zakażeniach HCMV, szczególnie u pacjentów poddanych immunosupresji. GCV eliminuje wirusa z krwi oraz zmniejsza liczbę cząstek wirusa wydalanych z płynami ustrojowymi, jednak po zakończeniu leczenia możliwe jest dalsze namnażanie wirusa. Niemniej jednak pomimo powrotu wirerii oraz wirurii do poziomu sprzed okresu leczenia nie obserwuje się progresji objawów zakażenia stwierdzanych na początku infekcji HCMV. Stosowanie GCV nie zapobiega powstawaniu zakażenia latentnego [67]. Prolekiem GCV, nadającym się do podawania doustnego, jest walgancyklowir, stosowany głównie w zapaleniu siatkówki wywołanym przez HCMV u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immune deficiency syndrome* – AIDS), a także u biorców przeszczepów nerek i serca [32]. Mechanizm działania foskarnetu różni się od innych analogów nukleozydu. Hamuje on syntezę DNA poprzez blokowanie miejsc wiązania pirofosforanu oraz jest inhibitorem odwrotnej transkryptazy. Foskarnet wykorzystywany jest przy oporności na ACV i GCV, szczególnie w leczeniu zakażeń HCMV zagrażających życiu. Ze względu na możliwość wystąpienia licznych działań niepożądanych oraz ograniczone doświadczenie kliniczne zaleca się zachowanie dużej ostrożności podczas stosowania wyżej wymienionych leków. Obecnie nie istnieją standardy leczenia zakażenia HCMV u dzieci, natomiast dane pochodzące z randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego przez Kimberlina i współpracowników wskazują, że stosowanie GCV u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi zmniejsza częstość

niedosłuchu związanego z wrodzonym zakażeniem HCMV [115]. Wciąż trwają prace nad szczepionką przeciw HCMV [116].

Pomimo faktu, że cytomegalia jest najczęstszą wirusową infekcją wrodzoną, wciąż nie ma rekomendacji dotyczących powszechnych badań przesiewowych noworodków i kobiet ciężarnych w kierunku zakażenia HCMV. W obliczu poprawy sytuacji ekonomicznej w Polsce możemy spodziewać się wzrostu częstości występowania wrodzonego zakażenia HCMV z uwagi na późniejsze przechorowanie pierwotnej infekcji przez kobiety w wieku reprodukcyjnym. Obserwacje czynione w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu pozwalają już obecnie zauważyć nasilenie częstości występowania zaburzeń neurologicznych w związku z wrodzonym zakażeniem HCMV, dlatego podjęto prace nad określeniem częstości występowania infekcji HCMV jako przyczyny zaburzeń neurologicznych u dzieci, zarówno jej wrodzonej, jak i nabytej postaci. Otrzymane wyniki pozwolą ocenić potrzebę wprowadzenia badań przesiewowych w kierunku HCMV u kobiet ciężarnych oraz noworodków. Ponadto przeprowadzenie retrospektywnej diagnostyki zakażenia HCMV opartej na analizie suchej kropli krwi pobranej w pierwszych dniach życia dziecka pozwoli na ocenę przydatności ekstrakcji DNA HCMV we wczesnej diagnostyce infekcji oraz określeniu postaci klinicznej cytomegalii. Rezultaty przeprowadzonych badań przyczynią się do stworzenia nowych metod profilaktyki, diagnostyki oraz standardów leczenia dzieci z zakażeniem HCMV.

## **2. CELE PRACY**

W związku z brakiem danych epidemiologicznych charakteryzujących występowanie zakażeń HCMV oraz powikłań z tego wynikających w Polsce podstawowym celem pracy było określenie częstości występowania zakażenia HCMV jako przyczyny zaburzeń neurologicznych u dzieci oraz charakterystyka tych objawów. Realizacja tych zadań wymagała osiągnięcia następujących celów szczegółowych:

1. Ocena częstości występowania zakażenia HCMV, jako przyczyny zaburzeń neurologicznych u dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2008-2010.
2. Charakterystyka objawów neurologicznych u dzieci z rozpoznaną wrodzoną lub nabytą infekcją HCMV.
3. Próba ustalenia przydatności ekstrakcji DNA HCMV z kropli krwi pobranej w okresie noworodkowym do testu Guthrie'ego w określeniu postaci klinicznej cytomegalii u dzieci.

### **3. PACJENCI, MATERIAŁ I METODY**

#### **3.1. Pacjenci**

Badaniem objęto 251 dzieci w wieku od 3 tygodni do 9,5 lat, hospitalizowanych w latach 2008-2010 w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu zaburzeń neurologicznych.

W celu analizy klinicznej i epidemiologicznej wyodrębniono 2 główne grupy pacjentów:

##### **I. GRUPA 1.**

Grupę 1 stanowiło 138 dzieci, u których stwierdzono zakażenie HCMV. Grupę 1 podzielono na 3 podgrupy:

Podgrupa A - 46 dzieci z cytomegalią wrodzoną.

Podgrupa B - 30 dzieci z cytomegalią nabytą.

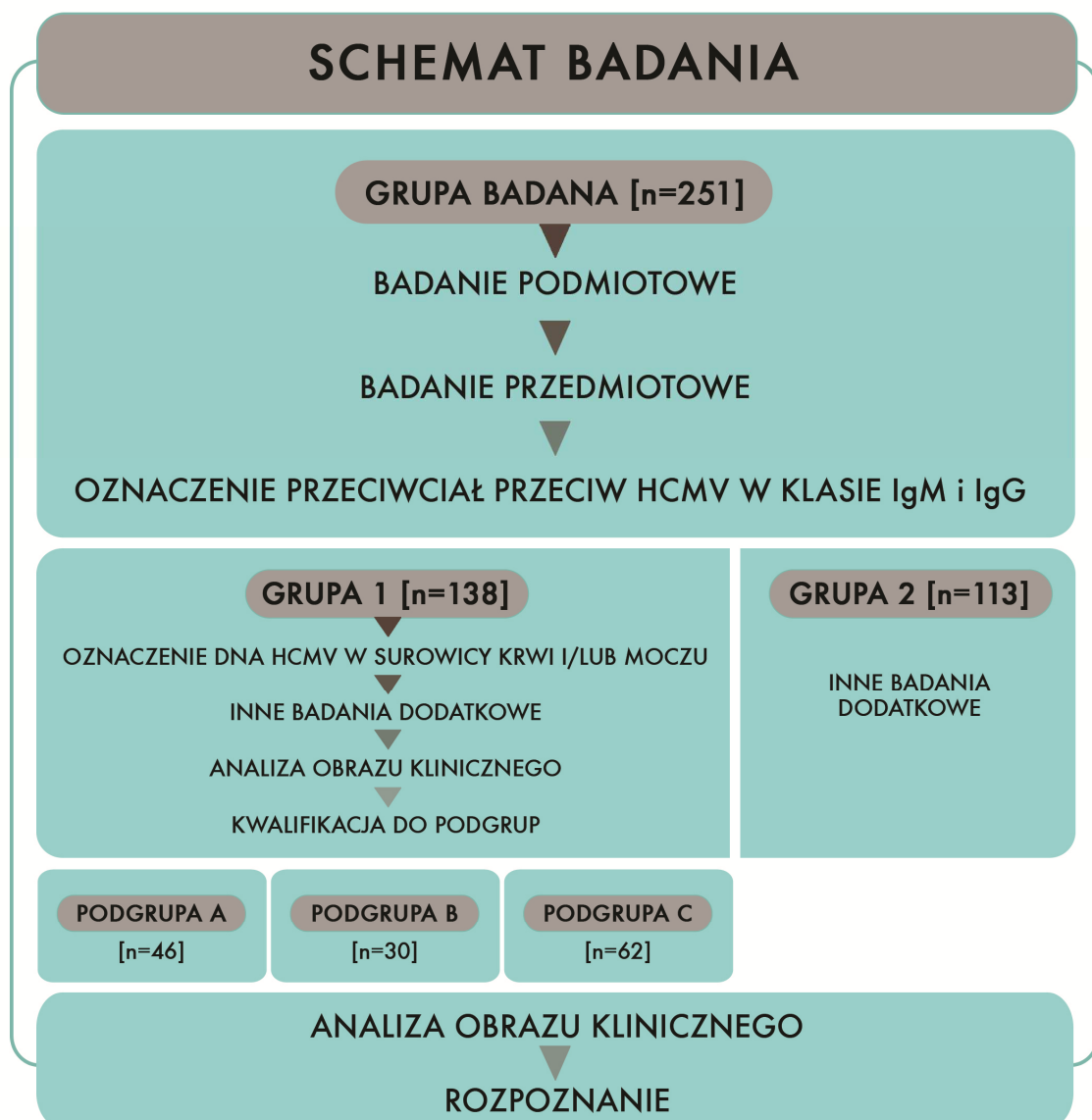
Podgrupa C - pacjenci z przebytą infekcją HCMV. Podgrupę tę stanowiło 62 dzieci, u których w wyniku przeprowadzonej diagnostyki nie ustalono jednoznacznie postaci klinicznej zakażenia, ale badania serologiczne wskazują na przebyte zakażenie.

##### **II. GRUPA 2.**

Grupę 2 stanowiło 113 dzieci, u których w wyniku przeprowadzonej diagnostyki nie stwierdzono zakażenia HCMV.

#### **3.2. Schemat badania**

U wszystkich 251 dzieci przyjętych do Kliniki z powodu zaburzeń neurologicznych przeprowadzono szczegółowe badanie podmiotowe i przedmiotowe. Celem właściwej kwalifikacji do grup 1 i 2 wykonano następnie badania serologiczne celem wykrycia przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM i IgG. Dzieci, u których stwierdzono obecność przeciwciał włączono do grupy 1, pozostałe do grupy 2. Po przeprowadzeniu badań dodatkowych oraz szczegółowej analizie obrazu klinicznego pacjentów zakwalifikowano do poszczególnych podgrup. Graficznie schemat badania przedstawiono na rycinie 4.



Rycina 4. Schemat badania



### **3.2.1. Badanie podmiotowe**

U wszystkich dzieci w grupie badanej zebrano szczegółowy wywiad dotyczący:

- przebiegu ciąży oraz okresu okołoporodowego, ze szczególnym uwzględnieniem wieku ciążowego w momencie porodu, masy urodzeniowej dziecka oraz oceny w skali Apgar
- rozwoju psychoruchowego dziecka
- stanu zdrowia dziecka przed zachorowaniem, występowanie: drgawek, zaburzeń świadomości, zaburzeń równowagi, zaburzeń chodu, zaburzeń zachowania, nieprawidłowego napięcia mięśniowego, bólów głowy
- charakteru dolegliwości będących przyczyną zgłoszenia się do szpitala

### **3.2.2. Badanie przedmiotowe**

W badaniu przedmiotowym oceniano nieprawidłowości uwzględniając wiek dziecka, szczególną uwagę zwrócono na:

- odchylenia w badaniu neurologicznym - oceniano:
  - ✓ zaburzenia świadomości
  - ✓ zaburzenia równowagi
  - ✓ zaburzenia chodu
  - ✓ nieprawidłowe napięcie mięśniowe
  - ✓ symetrię ułożenia i ruchów spontanicznych
  - ✓ symetrię ruchów mimicznych twarzy, ruchy gałek ocznych, reakcji źrenic na światło
  - ✓ reakcje na bodźce słuchowe i wzrokowe
  - ✓ obwód głowy
- odchylenia w ocenie psychologicznej dziecka, w tym na:
  - ✓ opóźnienie rozwoju psychoruchowego
  - ✓ rozwój nieharmonijny
  - ✓ opóźnienia oraz zaburzenia rozwoju mowy

- ✓ nadpobudliwość psychoruchową
- ✓ zaburzenia zachowania
- ✓ zaburzenia ze spektrum autyzmu

Ocenę rozwoju niemowląt i małych dzieci przeprowadzono przy użyciu Skali Rozwoju Psychomotorycznego Brunet-Lezine, a u dzieci starszych za pomocą Skali Inteligencji Termana-Merrill.

### **3.2.3. Oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw HCMV**

U wszystkich pacjentów z grupy badanej oznaczono poziom swoistych przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM oraz IgG metodą ELISA. Badanie wykonano w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Kierownik: mgr Maria Glema)

### **3.2.4. Badania dodatkowe**

U wszystkich pacjentów wykonano podstawowe badania laboratoryjne, których nie poddano analizie w prezentowanej pracy. Oznaczenie przeciwciał metodą ELISA wykonano u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania. Pozostałe badania dodatkowe wykonano w zależności od kwalifikacji do grupy 1 i 2 oraz od wskazań medycznych. Należą do nich:

- ocena obecności DNA HCMV w surowicy krwi i/lub moczu
- badanie elektroencefalograficzne
- badanie neuroobrazowe
  - ✓ badanie ultrasonograficzne przezciemiennie
  - ✓ tomografia komputerowa głowy
  - ✓ rezonans magnetyczny głowy
- badanie okulistyczne
- badanie narządu słuchu

#### **3.2.4.1. Ocena obecności DNA HCMV w surowicy krwi i/lub moczu**

Oznaczenie DNA HCMV w surowicy krwi i/lub moczu pacjentów przeprowadzono metodą PCR z zastosowaniem testów jakościowych. Badanie wykonano w Zakładzie Diagnostyki Medycznej w Poznaniu (Kierownik: Prof. dr hab. Danuta Januszkiewicz-Lewandowska).

#### **3.2.4.2. Ocena obecności DNA HCMV we krwi pobranej w okresie noworodkowym**

U 49 dzieci hospitalizowanych w latach 2002-2005 w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przeprowadzono ekstrakcję DNA HCMV z kropli krwi pobranej w okresie noworodkowym do testu Guthrie. Badania wykonano w Pracowni Diagnostyki Chorób Wirusowych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Kierownik: dr hab. n. med. Magdalena Figlerowicz, prof. UM), przy współpracy z Zespołem Wirusologii Molekularnej Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk (Kierownik: Prof. dr hab. Marek Figlerowicz). Bibuły otrzymano z Pracowni Badań Przesiewowych Specjalistycznego Zakładu Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem (Kierownik: Mgr Bogumiła Erenz-Surowy). DNA HCMV izolowano z bibuł za pomocą zestawu QIAamp DNA Investigator firmy Qiagen zgodnie z instrukcją producenta. Obecność DNA HCMV oznaczano dwoma metodami przy użyciu komercyjnych zestawów:

1. Blirt
2. FastStart High Fidelity PCR

Obecność DNA HCMV oznaczano korzystając z zestawu firmy Blirt zgodnie z instrukcją producenta, a z zestawu FastStart High Fidelity PCR firmy Roche przy użyciu zaprojektowanych starterów specyficznych wobec DNA HCMV. Produkty wszystkich reakcji PCR analizowano metodą elektroforezy w żelach agarozowych. Następnie wyniki porównano ze sobą oraz z rozpoznaniem ustalonym w oparciu o dane kliniczne oraz pozostałe wyniki wirusologiczne.

### **3.2.4.3. Badanie elektroencefalograficzne**

U dzieci, u których istniały wskazania kliniczne wykonano badanie czynności bioelektrycznej mózgu w Pracowni Elektroencefalografii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przy użyciu aparatu EEG 16 S Medicor (Kierownik: Dr n. med. Krzysztof Jarmusz)

### **3.2.4.4. Badanie neuroobrazowe**

U dzieci, u których istniały wskazania kliniczne wykonano badanie ultrasonograficzne przeciemieniowe i/lub badanie głowy metodą: tomografii komputerowej i/lub rezonansu magnetycznego. Obrazy radiologiczne oceniane były przez lekarzy radiologów. W niniejszej pracy analizowano obecność wodogłowa, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, zwapnień śródmózgowych, zmian demielinizacyjnych, poszerzenia oraz asymetrii układu komorowego, zaokrąglenia rogów czołowych komór bocznych, wodniaków podtwardówkowych, agenezji i hipoplazji ciała modzelowatego, zaników korowych i korowo-podkorowych, poszerzenia przestrzeni podpajęczynówkowych, poszerzenia szczeliny pośrodkowej mózgu, torbieli przegrody przeźroczystej, torbieli pajęczynówki, torbieli pajęczynówki komunikujących się z komorą IV mózgu, zrostów wyściółkowych, torbieli podwyściółkowych, leukomalacji okołokomorowej, poszerzenia szczelin Sylwiusza, szerokozakrętości mózgu, małowzakrętości mózgu, nieprawidłowości mózdzku, porencefalii oraz holoprosencefalii. Badania neuroobrazowe wykonano w Zakładzie Radiologii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego (Kierownik: Prof. dr hab. med. Bogdan Pawlak), w Pracowni Rentgenodiagnostyki Zakładu Opieki Zdrowotnej w Poznaniu, w Zakładzie Neuroradiologii Ośrodka Diagnostyki Obrazowej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Kierownik: Prof. dr hab. med. Włodzimierz Paprzycki) oraz w Wielkopolskim Centrum Medycznym w Poznaniu (Kierownik: Dr hab. med. Piotr Sosnowski)

### **3.2.4.5. Badanie okulistyczne**

U dzieci, u których istniały wskazania kliniczne przeprowadzono konsultację okulistyczną i/lub badanie potencjałów wzrokowych wywołanych z pnia mózgu w

Pracowni Elektrodiagnostyki Medycznej Katedry Profilaktyki Zdrowotnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Jacek Wysocki, Kierownik Pracowni: dr hab. med. Małgorzata Zgorzalewicz-Stachowiak).

#### **3.2.4.6. Badanie narządu słuchu**

U dzieci, u których istniały wskazania kliniczne wykonano badanie potencjałów słuchowych wywołanych z pnia mózgu w Pracowni Elektrodiagnostyki Medycznej Katedry Profilaktyki Zdrowotnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Jacek Wysocki, kierownik pracowni: dr hab. med. Małgorzata Zgorzalewicz-Stachowiak).

#### **3.2.5. Analiza obrazu klinicznego**

Po uzyskaniu wyników badań dodatkowych, u wszystkich pacjentów z grupy badanej, na podstawie całej dostępnej dokumentacji medycznej przeprowadzono analizę obrazu klinicznego choroby, celem ustalenia właściwego rozpoznania.

##### **3.2.5.1. Kryteria rozpoznania cytomegalii wrodzonej**

Rozpoznanie ustalono na podstawie współistnienia następujących parametrów klinicznych, serologicznych i wirusologicznych:

- kryteria kliniczne: wywiad i obraz kliniczny choroby wskazujące na prenatalne lub perinatalne zakażenie HCMV
- kryteria serologiczne: obecność przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM i/lub IgG w surowicy krwi dziecka, stwierdzone metodą ELISA
- kryteria wirusologiczne: obecność DNA HCMV w surowicy krwi i/lub moczu dziecka, potwierdzone metodą PCR

##### **3.2.5.2. Kryteria rozpoznania cytomegalii nabytej**

Rozpoznanie ustalono na podstawie współistnienia następujących parametrów klinicznych, serologicznych i wirusologicznych:

- kryteria kliniczne: wywiad i obraz kliniczny choroby wskazujące na postnatalne zakażenie HCMV

- kryteria serologiczne: obecność przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM i/lub IgG w surowicy krwi dziecka, stwierdzone metodą ELISA
- kryteria wirusologiczne: obecność DNA HCMV w surowicy krwi i/lub moczu dziecka, potwierdzone metodą PCR

### **3.3. Analiza statystyczna**

Uzyskane dane analizowano przy pomocy programu Statistica 8.0 firmy StatSoft. Cechy jakościowe scharakteryzowane zostały przez podanie liczby i odsetka jednostek reprezentujących poszczególne kategorie cech. Przy analizowaniu danych ilościowych zastosowane zostały testy dla skali porządkowej.

Do weryfikacji różnic pomiędzy częstościami występowania poszczególnych cech w grupach z dodatnim i ujemnym wynikiem badania użyty został test niezależności chi-kwadrat. Ponadto w obliczeniach statystycznych wykorzystano test Fishera-Freemana-Haltona, test Manna-Whitneya oraz test Kruskala-Wallisa.

Wszystkie testy statystyczne analizowano na poziomie istotności  $\alpha=0,05$ . Obliczenia statystyczne wykonano w Katedrze Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, dnia 8.10.2009 roku, uchwała nr 865/09.

#### 4. WYNIKI BADAŃ

Analizą objęto 251 pacjentów: 125 dziewczynek (49,8%) i 126 chłopców (50,2%). Wiek dzieci w chwili włączenia do badania wahał się od 3 tygodni do 9,5 lat. Badaną grupę dzieci podzielono na grupę 1 obejmującą 138 pacjentów (55%), u których stwierdzono zakażenie HCMV oraz grupę 2 obejmującą 113 pacjentów (45%), u których zakażenia HCMV nie stwierdzono. W tabeli 1 przedstawiono częstość występowania zakażenia HCMV w zależności od płci w grupie 1 i 2. Nie stwierdzono istotnych różnic rozkładu płci pomiędzy grupą 1, a grupą 2. W zależności od postaci klinicznej zakażenia grupę 1 podzielono na podgrupę A, B oraz C. Podgrupę A stanowiło 46 dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym. Podgrupa A obejmowała 27 dziewczynek (59%) i 19 chłopców (41%). Wiek dzieci w podgrupie A wahał się od 3 tygodni do 2 lat (średnio 4,4 miesiąca). Podgrupa B obejmowała 30 dzieci z zakażeniem HCMV nabytym: 18 dziewczynek (60%) i 12 chłopców (40%). Wiek dzieci w podgrupie B wahał się od 2,5 miesiąca do 6,5 lat (średnio 29 miesięcy). Podgrupę C stanowiło 62 dzieci, u których nie ustalono jednoznacznie postaci klinicznej zakażenia HCMV, ale badania serologiczne wskazywały na przebyte zakażenie. Podgrupa C obejmowała 36 chłopców (58%) i 26 dziewczynek (42%). Wiek dzieci w podgrupie C wahał się od 3 tygodni do 8,5 lat (średnio 20 miesięcy).

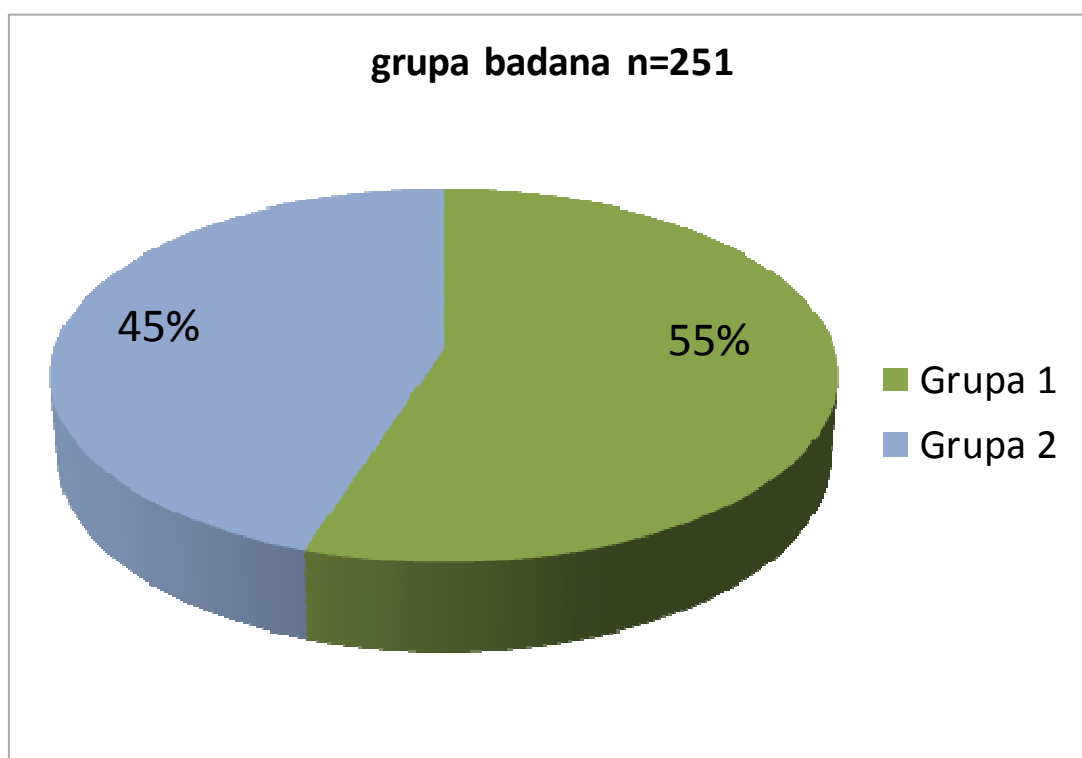
Tabela 1. Częstość występowania zakażenia HCMV w zależności od płci w grupie badanej (n=251)

Wynik \ Płeć	GRUPA 1 n=138	GRUPA 2 n=113	OGÓŁEM n=251
<b>M</b>	67 (53%)	59 (47%)	126 (100%)
<b>Ż</b>	71 (57%)	54 (43%)	125 (100%)

## 4.1. Epidemiologia występowania zakażenia HCMV

### 4.1.1. Częstość występowania zakażenia HCMV

W grupie badanej (n=251) dodatnie przeciwciała przeciwko HCMV w klasie IgM i/lub IgG świadczące o zakażeniu stwierdzono u 138 dzieci (55%) - grupa 1. U 113 dzieci (45%) nie potwierdzono zakażenia HCMV – grupa 2. Wyniki przedstawiono na rycinie 5.



Rycina 5. Częstość występowania zakażenia HCMV w grupie badanej (n=251)

Ustalono częstość występowania zakażenia HCMV uwzględniając podział grupy 1 na 3 podgrupy: podgrupę A - zakażenie wrodzone, podgrupę B - zakażenie nabyte oraz podgrupę C - stan po zakażeniu HCMV, gdzie nie ustalono jednoznacznie postaci klinicznej zakażenia. Podgrupy stanowiły odpowiednio 18%, 12% i 25% grupy badanej.



#### 4.1.2. Częstość występowania zakażenia HCMV w latach 2008-2010

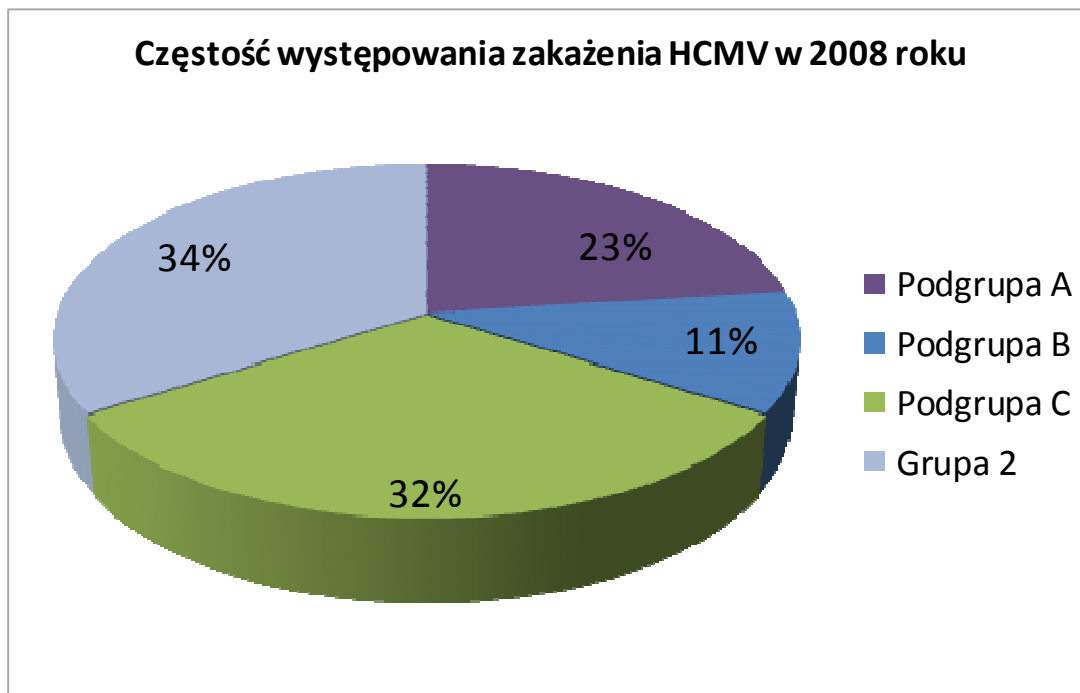
Częstość występowania zakażenia HCMV w poszczególnych latach przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Częstość występowania zakażenia HCMV w latach 2008-2010 w grupie badanej (n=251)

Rok hospitalizacji Grupa badana	2008	2009	2010
<b>GRUPA 1</b>	37 (66%)	42 (54%)	59 (50%)
<b>GRUPA 2</b>	19 (34%)	36 (46%)	58 (50%)
Ogółem	56 (100%)	78 (100%)	117 (100%)

#### 4.1.2.1. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2008 roku

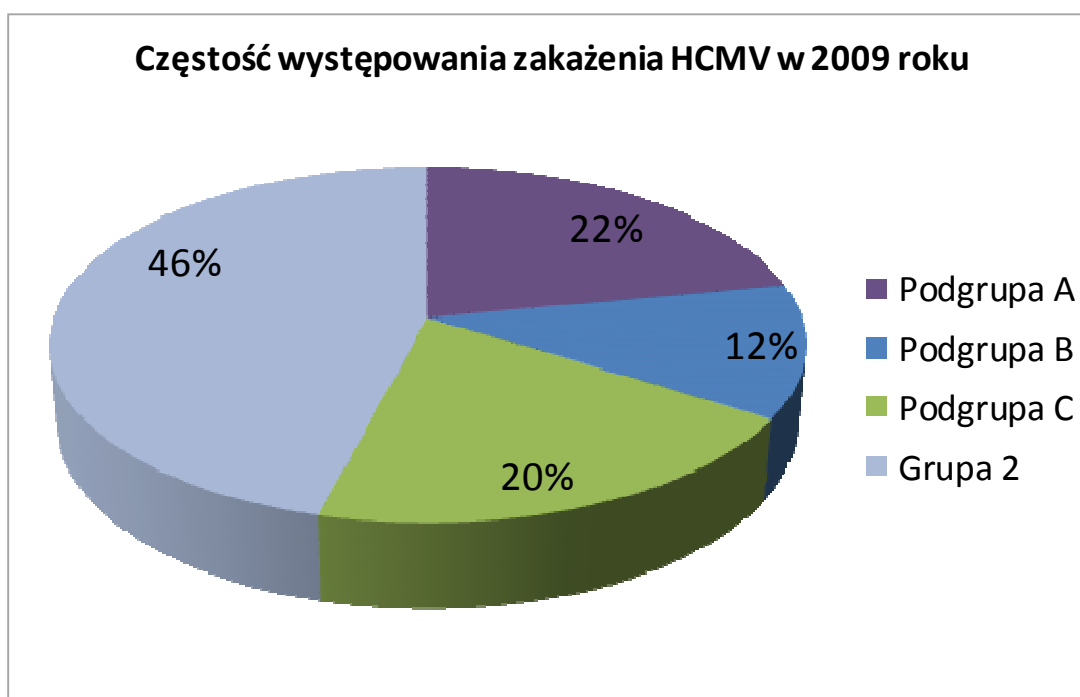
Ustalono częstość występowania zakażenia HCMV uwzględniając podział na podgrupę A, podgrupę B, podgrupę C oraz na grupę 2, czyli dzieci, u których nie stwierdzono zakażenia HCMV. Podgrupy stanowiły odpowiednio 23%, 11%, 32% i 34% grupy badanej w 2008 roku. Częstość występowania zakażenia w poszczególnych podgrupach przedstawiono na rycinie 6.



Rycina 6. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2008 roku w grupie badanej (n=56) z uwzględnieniem podziału na podgrupę A, B, C oraz grupę 2

#### 4.1.2.2. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2009 roku

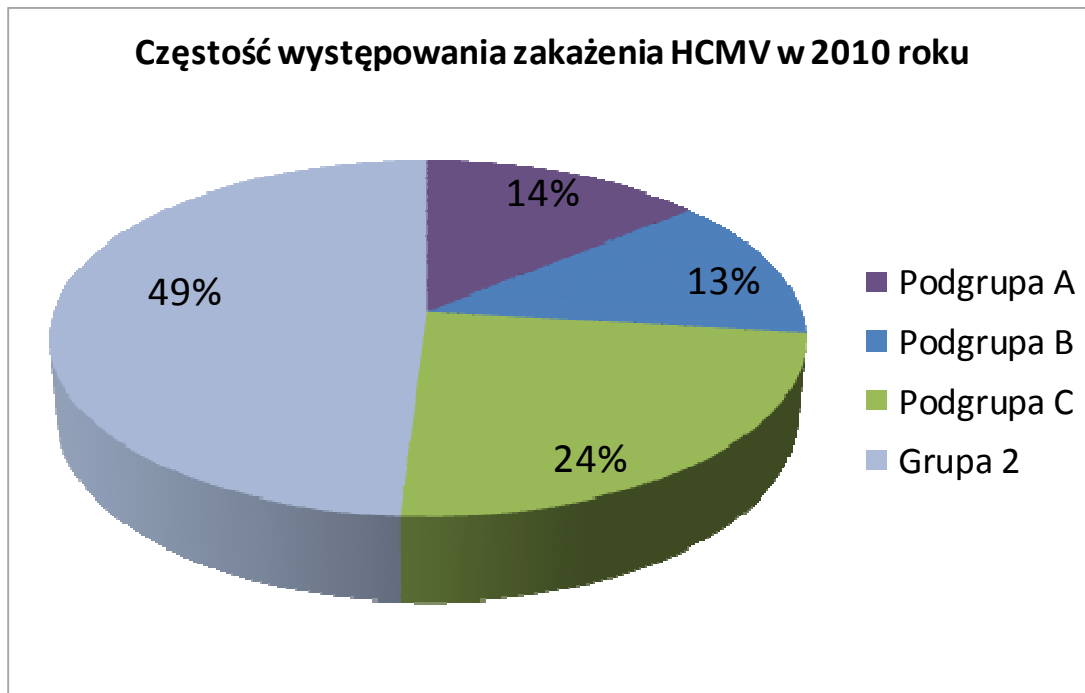
Częstość występowania zakażenia HCMV w 2009 roku w poszczególnych podgrupach przedstawiono na rycinie 7.



Rycina 7. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2009 roku w grupie badanej (n=78) z uwzględnieniem podziału na podgrupę A, B, C oraz grupę 2

### 4.1.2.3. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2010 roku

Częstość występowania zakażenia HCMV w 2010 roku w poszczególnych podgrupach ilustruje rycina 8.



Rycina 8. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2010 roku w grupie badanej (n=117) z uwzględnieniem podziału na podgrupę A, B, C oraz grupę 2

## 4.2. Przebieg kliniczny zakażenia HCMV

### 4.2.1. Charakterystyka objawów klinicznych obserwowanych u dzieci z cytomegalią wrodzoną (podgrupa A)

W podgrupie A wiek dzieci wahał się od 3 tygodni do 2 lat (średnio 4,4 miesiąca). Liczbę dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych przedstawiono w tabeli 3. W podgrupie A 12 dzieci (26%) zostało urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży, pozostałe o czasie. Nie stwierdzono różnic w występowaniu zaburzeń neurologicznych

u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz u pacjentów urodzonych o czasie. Masę urodzeniową poniżej 2500g odnotowano u 20 dzieci (43%), u pozostałych dzieci stwierdzono prawidłową masę ciała. Ponadto u 41 dzieci (89%) oceniono stan ogólny poprzez analizę punktacji Apgar uzyskanej w pierwszej minucie po urodzeniu - 28 dzieci (60%) było w stanie dobrym, 9 (20%) w stanie ogólnym średnim, a 3 dzieci (7%) w stanie ogólnym złym.

Tabela 3. Wiek dzieci z podgrupy A w momencie włączenia do badania (n=46)

<b>Wiek w miesiącach</b>	<b>Liczba dzieci (n)</b>	<b>Odsetek</b>
0 – 3	24	52%
4 – 6	13	28%
6 – 12	7	15%
12 – 25	2	5%

#### **4.2.1.1. Odchylenia w badaniu neurologicznym**

##### **4.2.1.1.1. Nieprawidłowy obwód głowy**

W analizie uwzględniono wyniki pomiaru obwodu głowy w trakcie pobytu w Klinice oraz wynik pomiaru wykonanego po urodzeniu dziecka. W podgrupie A najczęściej obserwowanym objawem było małogłowie, które rozpoznano u 24 dzieci (52%). Wielkogłowie stwierdzono u 2 pacjentów (4%).

##### **4.2.1.1.2. Nieprawidłowe napięcie mięśniowe**

W podgrupie A najczęściej obserwowano wzmożone napięcie mięśniowe – u 21 dzieci (46%). Obniżone napięcie mięśniowe odnotowano u 16 dzieci (35%), asymetrię napięcia mięśniowego u 10 dzieci (22%), a mózgowie porażenie dziecięce rozpoznano u 3 dzieci (7%).

#### 4.2.1.2. Stany napadowe i inne zaburzenia neurologiczne

Na podstawie badania neurologicznego oraz powszechnie przyjętego algorytmu postępowania diagnostycznego padaczkę rozpoznano u 15 dzieci (33%), w tym u 9 pacjentów napady padaczkowe miały charakter toniczno-kloniczny (60%), u 4 dzieci obserwowano napady miokloniczne (27%), a u 2 pacjentów napady zgięciowe (13%). Jednorazowy epizod drgawek odnotowano u 4 dzieci (9%). Nieprawidłowy zapis czynności bioelektrycznej mózgu uwidocznił u 16 dzieci (35%).

#### 4.2.1.3. Odchylenia w ocenie psychologicznej

Jednym z najczęściej obserwowanych objawów w podgrupie A było opóźnienie rozwoju psychoruchowego, które rozpoznano u 19 pacjentów (41%). W podgrupie A nieprawidłowy rozwój mowy stwierdzono u 7 dzieci (15%), w tym u jednego dziecka wystąpiło opóźnienie rozwoju tylko w zakresie mowy. Rozwój nieharmonijny odnotowano u 3 dzieci (7%). Wśród objawów rzadziej obserwowanych stwierdzono: zaburzenia zachowania pod postacią autoagresji (1 dziecko), nadpobudliwość psychoruchową (1 dziecko) oraz zaburzenia ze spektrum autyzmu (1 dziecko).

#### 4.2.1.4. Odchylenia w badaniach neuroobrazowych

W podgrupie A badanie neuroobrazowe wykonano u 40 dzieci (87%), nieprawidłowości stwierdzono u 38 pacjentów (95%). W tabeli 4 przedstawiono ilość poszczególnych badań wykonanych w podgrupie A.

Tabela 4. Badania neuroobrazowe wykonane u dzieci z podgrupy A

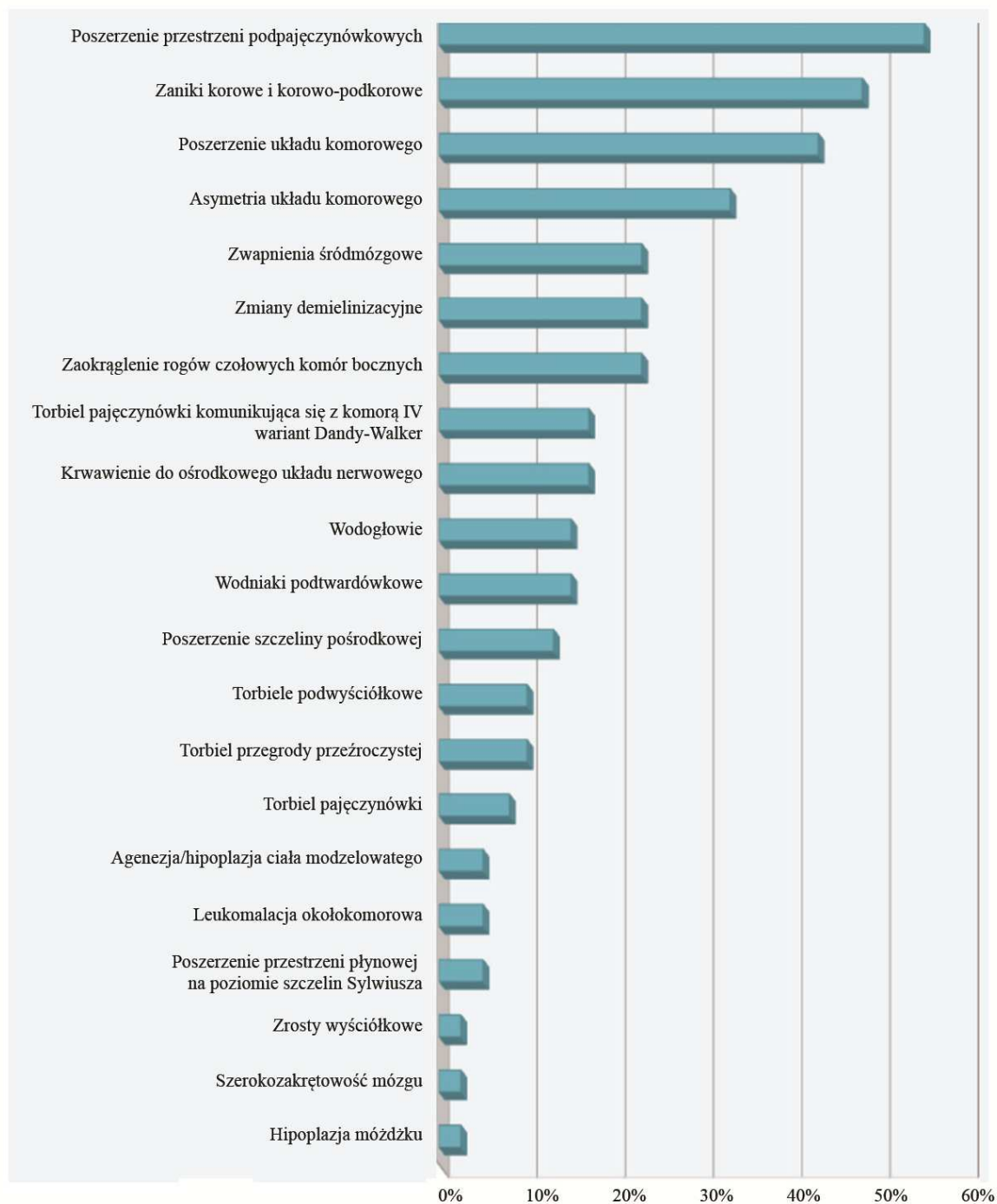
(analizę przeprowadzono u 40 pacjentów z podgrupy A)

Badanie neuro- obrazowe Podgrupa A	USG	TK	MR	USG+TK	USG+MR	TK+MR	USG+TK+MR
n (%)	28 (61%)	20 (43%)	19 (41%)	11 (24%)	11 (24%)	8 (17%)	6 (13%)

Analizując zmiany radiologiczne w badaniu ultrasonograficznym przeciemieniowym, oraz badaniu głowy metodą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego stwierdzono, że najczęściej opisywanymi nieprawidłowościami w podgrupie A było poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowych (22 dzieci), zaniki korowe i korowo-podkorowe (19 dzieci), poszerzenie układu komorowego (17 dzieci), asymetria układu komorowego (13 dzieci), zwapnienia śródmózgowe (9 dzieci), zmiany demielinizacyjne (9 dzieci), zaokrąglenie rogów czołowych komór bocznych (9 dzieci), torbiel pajęczynówki komunikująca się z komorą IV - wariant Dandy Walker (7 dzieci), krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego (7 dzieci), wodogłowie (6 dzieci), wodniaki podtwardówkowe (6 dzieci), poszerzenie szczeliny pośrodkowej (5 dzieci). Wśród rzadziej obserwowanych zmian w obrazie radiologicznym stwierdzono torbiele podwyściółkowe (4 dzieci), torbiel przegrody przezroczystej (4 dzieci), torbiel pajęczynówki (3 dzieci), agenezję lub hipoplazję ciała modelowatego (2 dzieci), leukomalację okołokomorową (2 dzieci), poszerzenie przestrzeni płynowej na poziomie szczelin Sylwiusza (2 dzieci), zrosty wyściółkowe (1 dziecko), szerokokątność mózgu (1 dziecko), hipoplazję mózdzku (1 dziecko).

Procentowe występowanie wyżej wymienionych zmian stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych przedstawia rycina 9.

Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzone w podgrupie A



Rycina 9. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzone w podgrupie A (analizę przeprowadzono u 40 dzieci z podgrupy A)



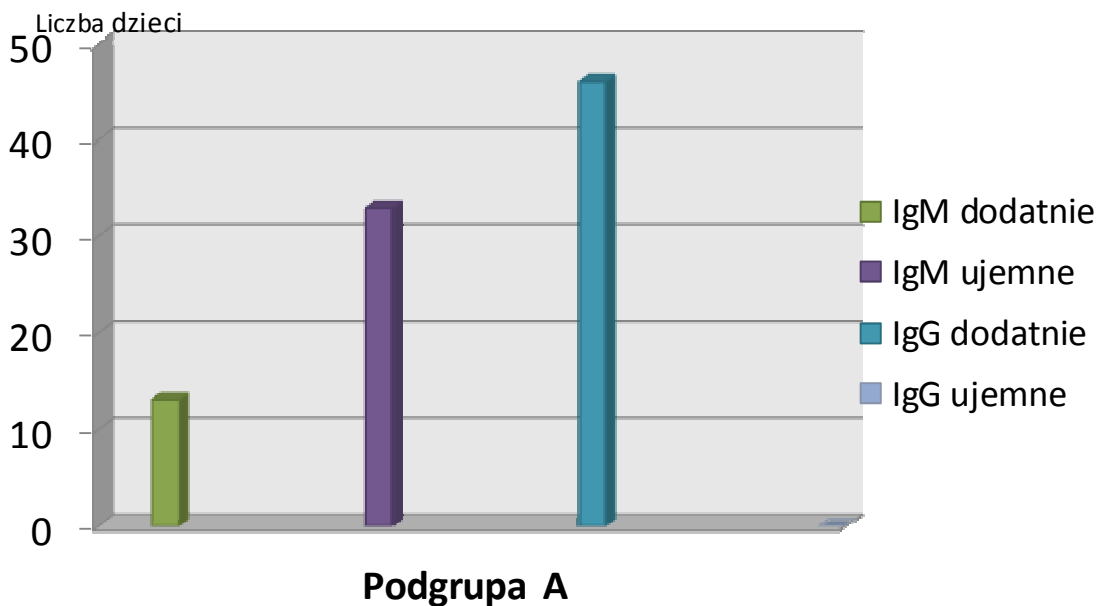
#### 4.2.1.5. Nieprawidłowości narządów zmysłów

Niedosłuch stwierdzono u 9 dzieci (20%), w tym u 4 dzieci (9%) był obustronny, głuchotę odnotowano u jednego dziecka (2%), nieprawidłowości narządu wzroku obserwowano u 13 dzieci (28%).

#### 4.2.1.6. Badania laboratoryjne

##### 4.2.1.6.1. Obecność swoistych przeciwciał przeciw HCMV

U wszystkich badanych dzieci oznaczono poziom przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM i IgG. Obecność przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM odnotowano u 13 pacjentów (28%), a w klasie IgG u wszystkich 46 chorych (100%) (Rycina 10).



Rycina 10. Przeciwciała przeciw HCMV w klasie IgM i IgG stwierdzane w podgrupie A (n=46)

#### 4.2.1.6.2. Obecność DNA HCMV w krwi oraz moczu

Oznaczenie obecności DNA HCMV w krwi wykonano u 31 pacjentów z podgrupy A. Potwierdzono obecność materiału genetycznego wirusa u 20 dzieci (65%). Oznaczenie DNA HCMV w moczu chorych przeprowadzono u 22 dzieci, wynik pozytywny stwierdzono u 21 pacjentów (95%). U 11 dzieci (61%) stwierdzono obecność DNA HCMV zarówno w krwi jak i moczu. Obecność DNA HCMV w moczu przy braku we krwi odnotowano u 6 pacjentów (33%). W tabeli 5 przedstawiono wartości procentowe parametrów serologicznych oraz wirusologicznych u dzieci z podgrupy A.

Tabela 5. Liczba dzieci z podgrupy A z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw HCMV w poszczególnych klasach (n=46) oraz obecnością materiału genetycznego wirusa w krwi (n=31) i moczu (n=22)

Wyniki badań serologicznych i wirusologicznych Podgrupa A	Obecność immuoglobulin anty-HCMV		Materiał genetyczny HCMV	
	IgM	IgG	DNA HCMV we krwi	DNA HCMV w moczu
<b>Liczba dzieci z podgrupy A n (%)</b>	13 (28%)	46 (100%)	20 (65%)	21 (95%)

#### 4.2.2. Charakterystyka objawów klinicznych obserwowanych u dzieci z cytomegalią nabytą (podgrupa B)

W podgrupie B wiek dzieci wahał się od 2,5 miesiąca do 6,5 lat (średnio 29 miesięcy). Liczbę dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych przedstawiono w tabeli 6. W podgrupie B 30 dzieci urodziło się o czasie (100%). Hipotrofię stwierdzono u 3 pacjentów (10%). U pozostałych dzieci odnotowano prawidłową masę urodzeniową. Oceniając stan ogólny u 22 dzieci (73%) poprzez analizę punktacji Apgar w pierwszej minucie po urodzeniu odnotowano, że 18 dzieci (60%) urodziło się w stanie ogólnym

dobrym, 2 dzieci (7%) w stanie ogólnym średnim i 2 dzieci (7%) w stanie ogólnym złym.

Tabela 6. Wiek dzieci z podgrupy B w momencie włączenia do badania (n=30)

Wiek w miesiącach	Liczba dzieci (n)	Odsetek
0 – 12	9	30%
13 – 24	7	23%
25 – 48	6	20%
49 – 78	8	27%

#### **4.2.2.1. Odchylenia w badaniu neurologicznym**

##### **4.2.2.1.1. Nieprawidłowy obwód głowy**

Obwód głowy poniżej 3 percentyla odnotowano tylko u jednego dziecka (3%). U pozostałych pacjentów stwierdzono prawidłowy obwód głowy (97%).

##### **4.2.2.1.2. Nieprawidłowe napięcie mięśniowe**

W podgrupie B wzmożone napięcie mięśniowe obserwowano u 3 pacjentów (10%). Obniżone napięcie mięśniowe stwierdzono u jednego dziecka (3%) oraz asymetrię napięcia mięśniowego również u jednego dziecka (3%).

#### **4.2.2.2. Stany napadowe i inne zaburzenia neurologiczne**

U dzieci z podgrupy B padaczkę rozpoznano u 7 pacjentów (23%), a jednorazowy epizod drgawek obserwowano u 3 dzieci (10%). Nieprawidłowy zapis czynności bioelektrycznej mózgu stwierdzono u 14 dzieci (46%).

Ponadto obserwowano zaburzenia chodu u 6 dzieci (20%), bóle głowy u 3 dzieci (10%), oraz zespół Guillaina-Barrego u 1 dziecka (3%).

### 4.2.2.3. Odchylenia w ocenie psychologicznej

W podgrupie B najczęściej obserwowanym objawem były zaburzenia zachowania, które wystąpiły u 7 dzieci (23%). Rozwój nieharmonijny stwierdzono u 6 pacjentów (20%), opóźniony rozwój mowy u 6 dzieci (20%), w tym u 5 chorych stwierdzono oba te zaburzenia. Nadpobudliwość psychoruchową odnotowano u 4 badanych dzieci (13%).

### 4.2.2.4. Odchylenia w badaniach neuroobrazowych

W badanej podgrupie badanie neuroobrazowe przeprowadzono u 21 dzieci (70%), nieprawidłowości stwierdzono u 8 pacjentów (38%). W tabeli 7 przedstawiono ilość poszczególnych badań wykonanych w podgrupie B.

Tabela 7. Badania neuroobrazowe wykonane u dzieci z podgrupy B (n=21)  
(analizę przeprowadzono u 21 pacjentów)

Badanie neuro - obrazowe Podgrupa B	USG	TK	MR	USG + MR	TK+MR
n (%)	9 (30%)	9 (30%)	7 (23%)	2 (7%)	2 (7%)

Analizując zmiany radiologiczne w badaniu ultrasonograficznym przezciemiennym, oraz badaniu głowy metodą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego wykazano asymetrię układu komorowego u 4 dzieci (13%). Wśród objawów rzadziej obserwowanych stwierdzono: poszerzenie układu komorowego (1 dziecko), zaokrąglenie rogów czołowych komór bocznych (1 dziecko), poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowych (1 dziecko), torbiel pajęczynówki (1 dziecko) oraz niedokrwienie mózdzku (1 dziecko).

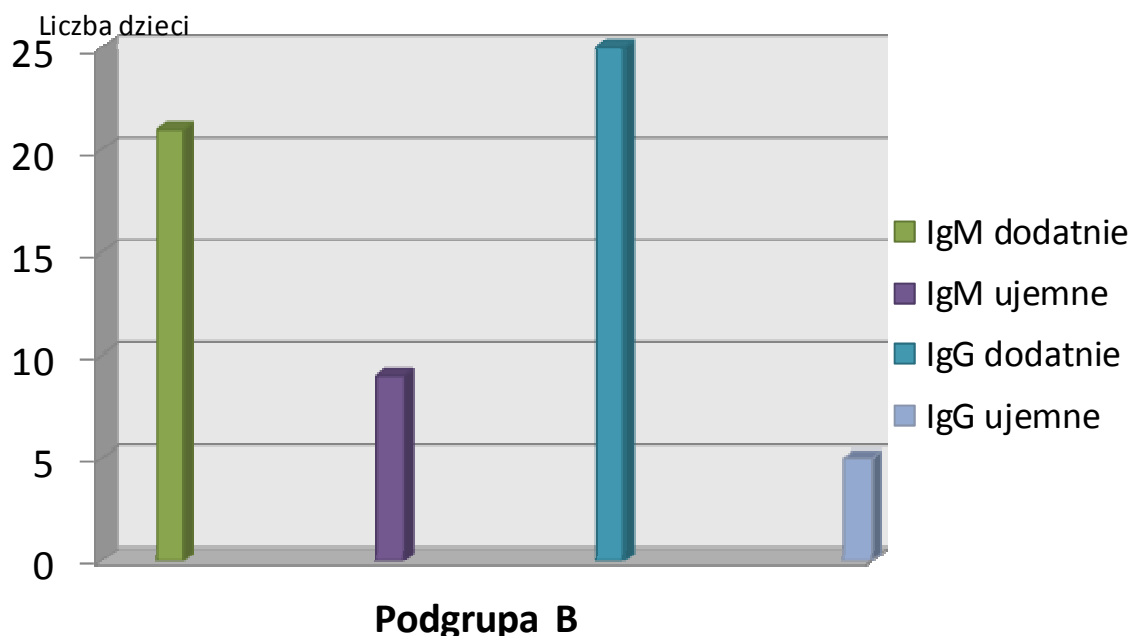
#### 4.2.2.5. Nieprawidłowości narządów zmysłów

Nieprawidłowości narządu wzroku pod postacią nadwzroczności i astygmatyzmu obu oczu stwierdzono u jednego pacjenta (3%).

#### 4.2.2.6. Badania laboratoryjne

##### 4.2.2.6.1. Obecność swoistych przeciwciał przeciw HCMV

U wszystkich badanych dzieci oznaczono poziom przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM i IgG. Obecność przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM odnotowano u 21 dzieci (70%), a w klasie IgG u 25 pacjentów (83%) (Rycina 11).



Rycina 11. Przeciwciała przeciw HCMV w klasie IgM i IgG stwierdzane w podgrupie B (n=30)

##### 4.2.2.6.2. Obecność DNA HCMV w krwi oraz moczu

Oznaczenie obecności DNA HCMV we krwi w podgrupie B przeprowadzono u 13 pacjentów. Potwierdzono obecność materiału genetycznego wirusa u 11 dzieci (85%). Oznaczenie DNA HCMV w moczu wykonano u 4 dzieci, wynik pozytywny stwierdzono u 3 pacjentów (75%). Obecność DNA HCMV w moczu przy braku we

krwi odnotowano tylko u jednego dziecka. W tabeli 8 przedstawiono wartości procentowe parametrów serologicznych oraz wirusologicznych u dzieci z podgrupy B.

Tabela 8. Liczba dzieci z podgrupy B z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw HCMV w poszczególnych klasach (n=30) oraz obecnością materiału genetycznego wirusa we krwi (n=13) oraz moczu (n=4)

Wynik badania serologicznego i wirusologicznego Podgrupa B	Obecność immunoglobulin anty-HCMV		Materiał genetyczny wirusa	
	IgM	IgG	DNA HCMV we krwi	DNA HCMV w moczu
<b>Liczba dzieci z podgrupy B n (%)</b>	21 (70%)	25 (83%)	11 (85%)	3 (75%)

#### 4.2.3. Charakterystyka objawów klinicznych u dzieci z rozpoznaniem zakażeniem HCMV, u których nie określono jednoznacznie postaci zakażenia (podgrupa C)

W podgrupie C wiek dzieci wahał się od 3 tygodni do 8,5 lat (średnio 20 miesięcy). Liczbę dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych przedstawiono w tabeli 9. W podgrupie C 9 dzieci (15%) zostało urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży, pozostałe o czasie. Masę urodzeniową poniżej 2500g odnotowano u 10 dzieci (16%), u pozostałych pacjentów stwierdzono prawidłową masę ciała. Ponadto u 55 dzieci (89%) oceniono stan ogólny poprzez analizę punktacji Apgar uzyskanej w pierwszej minucie po urodzeniu. Wykazano, że 44 dzieci (71%) urodziło się w stanie ogólnym dobrym, 8 dzieci (13%) w stanie ogólnym średnim i 3 dzieci (5%) w stanie ogólnym złym.

Tabela 9. Wiek dzieci z podgrupy C w momencie włączenia do badania (n=62)

<b>Wiek w miesiącach</b>	<b>Liczba dzieci (n)</b>	<b>Odsetek</b>
0 – 6	30	48%
7 – 12	7	11%
13 – 36	9	15%
37 – 102	16	26%

#### **4.2.3.1. Odchylenia w badaniu neurologicznym**

##### **4.2.3.1.1. Nieprawidłowy obwód głowy**

W podgrupie C małowłowie rozpoznano u 11 dzieci (18%), a wielkogłowie u 2 dzieci (3%). U pozostałych dzieci stwierdzono prawidłowy obwód głowy.

##### **4.2.3.1.2. Nieprawidłowe napięcie mięśniowe**

W podgrupie C wzmożone napięcie mięśniowe stwierdzono u 14 dzieci (23%), obniżone napięcie mięśniowe u 10 dzieci (16%), a asymetrię napięcia mięśniowego u 6 dzieci (10%). Mózgowe porażenie dziecięce rozpoznano u 4 dzieci (6%).

#### **4.2.3.2. Stany napadowe i inne zaburzenia neurologiczne**

W badaniu neurologicznym stwierdzono najczęściej zaburzenia świadomości, które wystąpiły u 13 pacjentów (21%). W podgrupie C padaczkę rozpoznano u 9 dzieci (15%), w tym u 5 pacjentów napady padaczkowe miały charakter toniczno-kloniczny (56%), u 3 dzieci obserwowano napady miokloniczne (33%), a u jednego pacjenta napady zgięciowe (11%). Jednorazowy epizod drgawek obserwowano u 8 dzieci (13%). Do rzadziej występujących objawów należały bóle głowy (3 dzieci) oraz zaburzenia chodu (3 dzieci).

Nieprawidłowy zapis czynności bioelektrycznej mózgu odnotowano u 20 dzieci (32%).

#### **4.2.3.3. Odchylenia w ocenie psychologicznej**

Najczęściej obserwowanym objawem w podgrupie C było opóźnienie rozwoju psychoruchowego stwierdzone u 15 pacjentów (24%). Nieprawidłowy rozwój mowy

odnotowano u 8 dzieci (13%), nadpobudliwość psychoruchową rozpoznano u 7 dzieci (11%), a u 6 dzieci rozwój przebiegał nieharmonijnie (10%). Zaburzenia zachowania obserwowano u 4 dzieci (6%), a zaburzenie ze spektrum autyzmu u jednego dziecka.

#### 4.2.3.4. Odchylenia w badaniach neuroobrazowych

W badanej podgrupie badanie neuroobrazowe wykonano u 49 dzieci (79%), nieprawidłowości stwierdzono u 34 pacjentów (69%). W tabeli 10 przedstawiono ilość poszczególnych badań wykonanych w podgrupie C.

Tabela 10. Badania neuroobrazowe wykonane u dzieci z podgrupy C (n=62)

Badanie neuro- obrazowe Podgrupa C	USG	TK	MR	USG +TK	USG+MR	TK +MR	USG+TK +MR
n (%)	21 (34%)	28 (45%)	14 (23%)	7 (11%)	3 (5%)	5 (8%)	1 (2%)

Analizując zmiany radiologiczne w badaniach neuroobrazowych najczęściej obserwowaną patologią było poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowych, które stwierdzono u 18 dzieci (29%). Zaniki korowe i korowo-podkorowe wykazano u 10 dzieci (16%), poszerzenie układu komorowego u 8 dzieci (13%), zaokrąglenie rogów czołowych komór bocznych u 5 pacjentów (8%), a torbiel pajęczynówki również u 5 dzieci (8%). Krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego odnotowano u 4 dzieci (6%). Do rzadziej obserwowanych zmian należały: asymetria układu komorowego (3 dzieci), agenezja/hipoplazja ciała modzelowatego (3 dzieci), szeroka jama przegrody przeźroczystej (3 dzieci), torbiel przegrody przeźroczystej (3 dzieci), wodniaki podtwardówkowe (2 dzieci), torbiele podwysiężkowe (2 dzieci), poszerzenie przestrzeni płynowej na poziomie szczelin Sylwiusza (2 dzieci), poszerzenie szczeliny pośrodkowej mózgu (2 dzieci), wodogłowie (1 dziecko), torbiel pajęczynówki komunikująca się z komorą IV (1 dziecko), niedokrwienie mózdzku (1 dziecko).



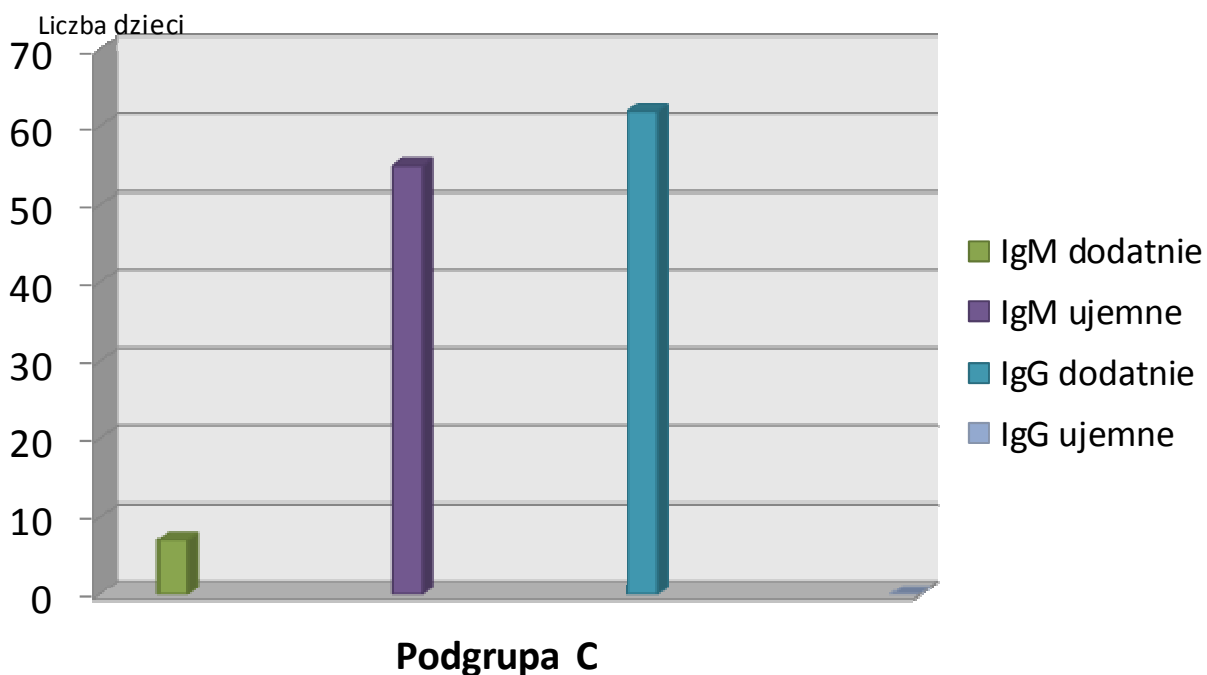
#### 4.2.3.5. Nieprawidłowości narządów zmysłów

Niedosłuch stwierdzono u 2 dzieci (3%), w tym u jednego dziecka był on obustronny. Nieprawidłowości narządu wzroku rozpoznano u 7 pacjentów (11%).

#### 4.2.3.6. Badania laboratoryjne

##### 4.2.3.6.1. Obecność swoistych przeciwciał przeciw HCMV

U wszystkich badanych dzieci oznaczono poziom przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM i IgG (100%). Obecność przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM odnotowano u 7 dzieci (11%), a w klasie IgG u 62 dzieci (100%) (Rycina 12).



Rycina 12. Przeciwciała przeciw HCMV w klasie IgM i IgG stwierdzane w podgrupie C (n=62)

##### 4.2.2.6.2. Obecność DNA HCMV w krwi oraz moczu

Oznaczenie obecności DNA HCMV we krwi w podgrupie C przeprowadzono u 18 pacjentów uzyskując wynik pozytywny u 7 dzieci (39%). Oznaczenie materiału

genetycznego HCMV w moczu wykonano u 6 dzieci potwierdzając obecność DNA wirusa u 3 pacjentów (50%). Obecność DNA HCMV w moczu przy braku we krwi odnotowano tylko u jednego dziecka. W tabeli 11 przedstawiono wartości procentowe parametrów serologicznych oraz wirusologicznych u dzieci z podgrupy C.

Tabela 11. Liczba dzieci z podgrupy C z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw HCMV w poszczególnych klasach (n=62) oraz obecnością materiału genetycznego wirusa we krwi (n=18) oraz w moczu (n=6)

Wynik badania serologicznego i wirusologicznego	Obecność immuoglobulin anti-HCMV		Materiał genetyczny wirusa	
	IgM	IgG	DNA HCMV we krwi	DNA HCMV w moczu
Podgrupa C				
<b>Liczba dzieci z podgrupy C n (%)</b>	7 (11%)	62 (100%)	7 (39%)	3 (50%)

### **4.3. Wyniki identyfikacji DNA HCMV kropli krwi pobranej w okresie noworodkowym**

Spośród 49 dzieci, u których przeprowadzono ekstrakcję DNA HCMV z kropli krwi pobranej w okresie noworodkowym do testu Guthrieo danymi na temat obecności lub braku przeciwciał przeciw HCMV dysponowano u 30 pacjentów (61%). Obecność przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM i/lub IgG stwierdzono u 18 dzieci (60%). Spośród tych pacjentów, na podstawie obrazu klinicznego, kryteriów serologicznych oraz wirusologicznych zakażenie HCMV wrodzone wstępnie rozpoznano u 7 dzieci (39%), a infekcję nabytą u 3 badanych (17%). U 8 dzieci nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia HCMV (44%). U pozostałych 12 pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw HCMV (40%). Obecność DNA HCMV w bibule po zastosowaniu zestawu FastStart High Fidelity PCR stwierdzono u 22 pacjentów (45%), po zastosowaniu zestawu Blirt u 29 dzieci (59%). Zgodność wyników przy zastosowaniu powyższych metod wynosiła 37%. Zgodność wyników ze wstępnym rozpoznaniem przy zastosowaniu zestawu FastStart High Fidelity PCR wynosiła 14%, a przy użyciu zestawu Blirt 16%. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Wyniki identyfikacji DNA HCMV z kropli krwi pobranej w okresie noworodkowym do testu Guthrie'ego

Pacjent	Wstępne rozpoznanie	FastStart	BLIRT	Zgodność FastStart/BLIRT	Zgodność FastStart/Rozpoznanie	Zgodność BLIRT/Rozpoznanie
1	HCMV nabyte	+	+	+	-	-
2	Grupa ujemna	+	+	+	-	-
3	Grupa ujemna	+	-	-	-	+
4	bd	+	+	+	bd	bd
5	Stan po przebyciu HCMV	+	-	-	?	?
6	bd	+	-	-	bd	bd
7	bd	+	+	+	bd	bd
8	Grupa ujemna	+	+	+	-	-
9	Grupa ujemna	+	+	+	-	-
10	Grupa ujemna	bd	+	bd	bd	-
11	Stan po przebyciu HCMV	-	-	-	?	?
12	Stan po przebyciu HCMV	+	-	-	?	?
13	Grupa ujemna	+	-	-	-	+
14	bd	+	-	-	bd	bd
15	bd	+	-	-	bd	bd
16	bd	+	+	+	bd	bd
17	Stan po przebyciu HCMV	+	-	-	?	?
18	HCMV wrodzone	+	-	-	+	-
19	Grupa ujemna	+	+	+	-	-
20	HCMV wrodzone	+	-	-	+	-
21	bd	-	-	+	bd	bd
22	bd	+	-	-	bd	bd
23	bd	-	-	+	bd	bd
24	bd	-	-	+	bd	bd
25	bd	-	+	-	bd	bd
26	Stan po przebyciu HCMV	-	-	+	?	?
27	bd	-	+	-	bd	bd
28	HCMV wrodzone	-	-	+	-	-
29	HCMV wrodzone	-	+	-	-	+
30	Stan po przebyciu HCMV	-	+	-	?	?
31	bd	+	+	+	bd	bd
32	HCMV wrodzone	bd	+	bd	bd	+
33	Grupa ujemna	+	+	+	-	-
34	bd	+	+	+	bd	bd
35	Grupa ujemna	bd	-	bd	bd	+
36	Stan po przebyciu HCMV	bd	+	bd	?	?
37	bd	-	+	-	bd	bd
38	bd	-	+	-	bd	bd
39	HCMV wrodzone	-	+	-	-	+
40	HCMV nabyte	-	+	-	+	-
41	bd	-	+	-	bd	bd
42	bd	-	+	-	bd	bd
43	HCMV wrodzone	-	+	-	-	+
44	Grupa ujemna	-	+	-	+	-
45	Grupa ujemna	-	+	-	+	-
46	HCMV nabyte	-	+	-	+	-
47	Stan po przebyciu HCMV	bd	-	-	?	?
48	bd	-	+	-	bd	bd
49	Grupa ujemna	-	-	+	+	+

**Legenda wyników FastStart i BLIRT:**

- wynik pozytywny - DNA CMV obecny
- wynik negatywny - DNA CMV nieobecny

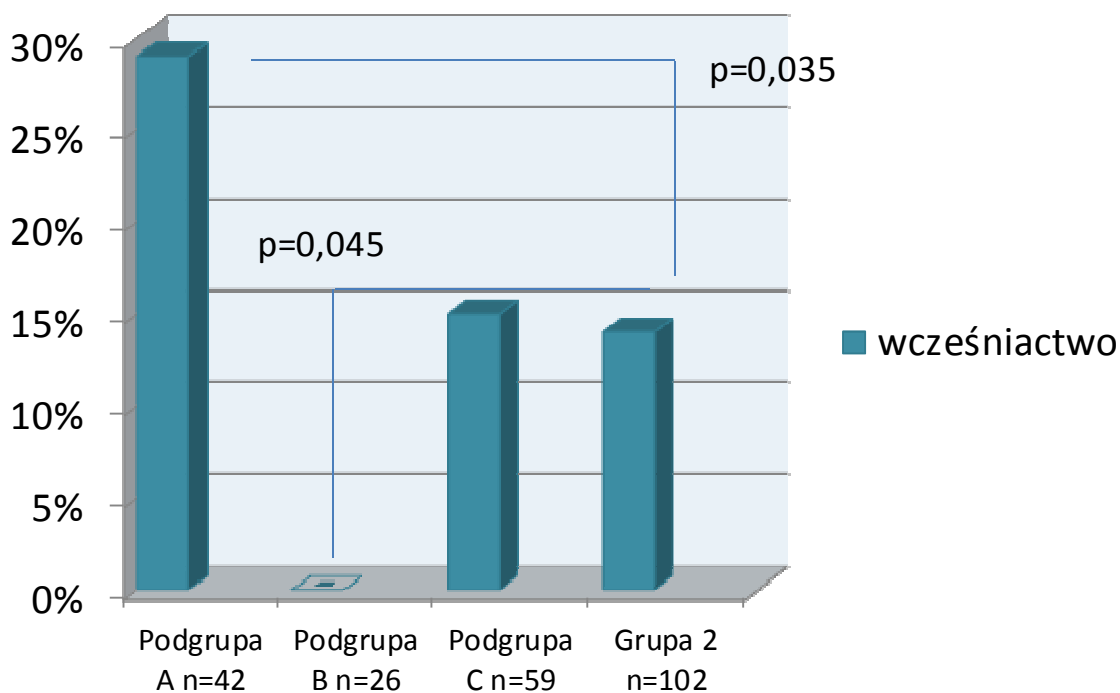
**Legenda zestawienia zgodności wyników:**

- wyniki są zgodne
- wyniki nie są zgodne
- bd – brak danych
- ? – nie można określić czy wyniki są zgodne

## 4.4. Porównanie grupy 1 i 2 – analiza statystyczna

### 4.4.1. Wcześnieństwo

Nie wykazano różnic znamiennej statystycznie przy porównaniu grupy 1 vs. 2 (17% vs. 14%). Uzyskano istotną statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania wcześniactwa w podgrupie dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV (12 pacjentów - 29%) w porównaniu z dziećmi, u których zakażenia HCMV nie stwierdzono (14 pacjentów – 14%) ( $p=0,035$ ). Wykazano, że wcześniactwo występowało statystycznie częściej wśród dzieci, u których nie stwierdzono zakażenia HCMV w porównaniu z pacjentami z rozpoznaniem zakażenia HCMV nabytym (0%) ( $p=0,045$ ). Stwierdzono zależność między rodzajem zakażenia HCMV, a częstością występowania wcześniactwa ( $p=0,009$ ). Najwięcej dzieci urodzonych przedwcześnie odnotowano w grupie z zakażeniem HCMV wrodzonym, podczas gdy u pacjentów, u których nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia wcześniactwo występowało rzadziej (15%). W podgrupie z rozpoznaniem zakażenia HCMV nabytym wszyscy pacjenci urodzili się o czasie (30 dzieci -100%). Częstość występowania wcześniactwa w badanej grupie przedstawia rycina 13.



Rycina 13. Częstość występowania wcześniactwa w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 229 dzieci)

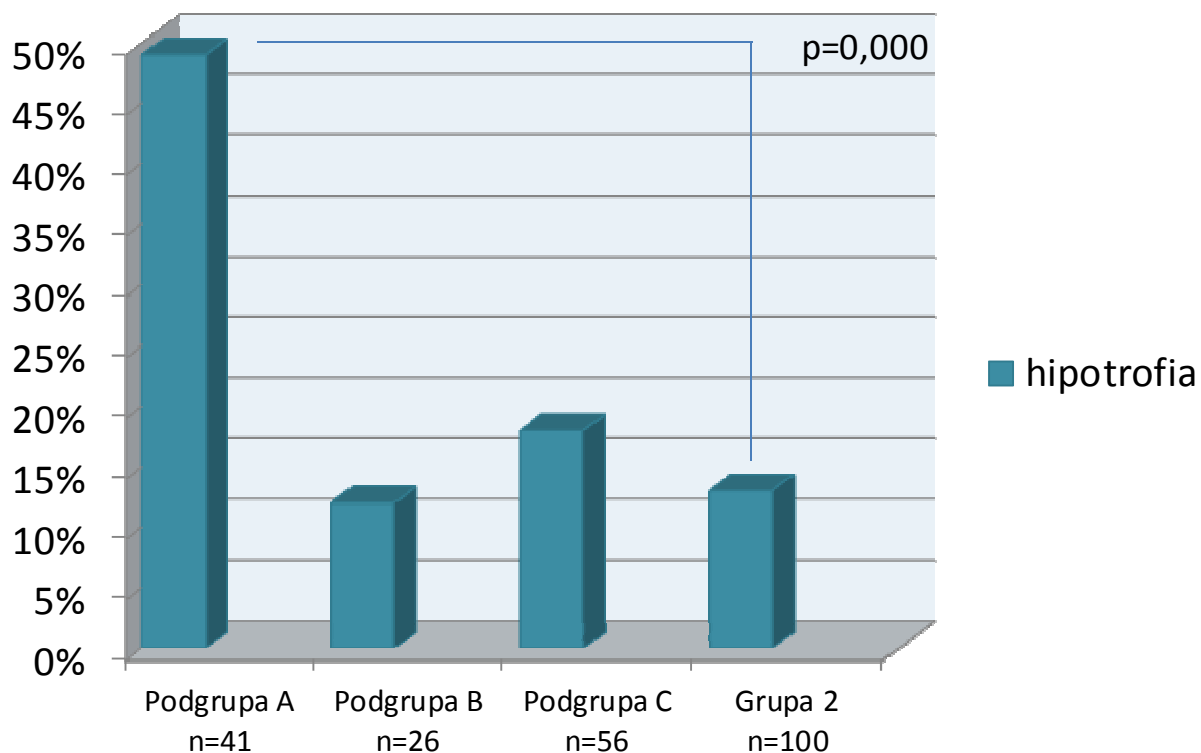
#### 4.4.2. Hipotrofia

Wykazano różnice znamienne statystycznie przy porównaniu grupy 1 vs. 2. Hipotrofia częściej występuje u dzieci z rozpoznaniem zakażeniem HCMV niż w grupie pacjentów, u których nie potwierdzono zakażenia. Dane procentowe przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Częstość występowania hipotrofii w grupie badanej  
(analizę przeprowadzono u 223 dzieci)

Grupa badana	<b>GRUPA 1</b> <b>n=123</b>	<b>GRUPA 2</b> <b>n=100</b>
<b>Hipotrofia</b>		
TAK	33 (27%)	13 (13%)
NIE	90 (73%)	87 (87%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	<b>p= 0,011</b>	

Uzyskano istotną statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania hipotrofii w podgrupie A (20 dzieci – 49%) w porównaniu z dziećmi z grupy 2 (13 pacjentów – 13%) (p=0,000). Nie wykazano różnic znamienych statystycznie przy porównaniu podgrupy B z grupą 2 (12% vs.13%). Istnieje zależność statystyczna między rodzajem infekcji, a częstością występowania hipotrofii. Urodzeniową masę ciała poniżej 2500 g najczęściej obserwowano w podgrupie dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, podczas gdy w podgrupie z rozpoznaniem zakażeniem nabytym hipotrofię stwierdzono rzadziej. W podgrupie pacjentów, u których nie ustalono jednoznacznie rodzaju zakażenia objaw ten stwierdzono u 10 dzieci (18%). Częstość występowania hipotrofii przedstawia rycina 14.



Rycina 14. Częstość występowania hipotrofii w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 223 dzieci)

#### 4.4.3. Małogłowie

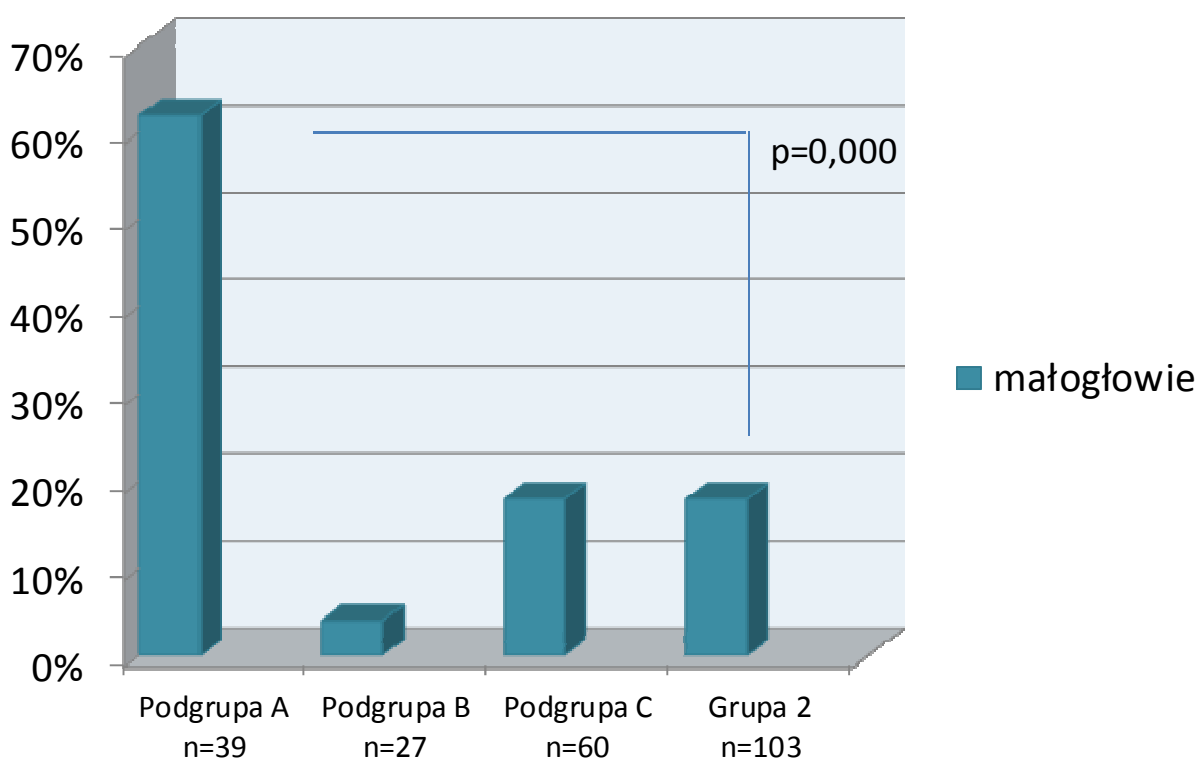
Mimo, iż odsetek dzieci ze stwierdzonym małogłowie był wyższy w grupie zakażonej HCMV nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą 1 vs. 2. Wartości procentowe przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Częstość występowania małogłowa w grupie badanej (analizę przeprowadzono u 229 dzieci)

Grupa badana	<b>GRUPA 1</b> n=126	<b>GRUPA 2</b> n=103
<b>Małogłowie</b>		
TAK	36 (29%)	19 (18%)
NIE	90 (71%)	84 (82%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

Uzyskano istotną statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania małopłowia w podgrupie dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV (24 pacjentów – 62%) w porównaniu z dziećmi, u których zakażenia HCMV nie stwierdzono (19 pacjentów – 18%) ( $p=0,000$ ). Mimo, iż odsetek dzieci ze stwierdzonym małopłowiem był wyższy w grupie 2 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą 2 a podgrupą B (18% vs. 4%).

Istnieje zależność między rodzajem zakażenia, a częstością występowania małopłowia. Obwód głowy poniżej 3 percentyla najczęściej obserwowano u dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, podczas gdy w grupie dzieci z rozpoznany zakażeniem HCMV nabytym małopłowie odnotowano rzadziej. W podgrupie C odsetek dzieci ze stwierdzonym małopłowiem był również niższy (11 dzieci - 18%). Procentowe występowanie małopłowia w poszczególnych podgrupach przedstawia rycina 15.



Rycina 15. Częstość występowania małopłowia w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 229 dzieci)



#### 4.4.4. Wielkogłowie

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu wielkogłowia w badanej grupie dzieci. Wartości procentowe przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Częstość występowania wielkogłowia w grupie badanej  
(analizę przeprowadzono u 229 dzieci)

Grupa badana	<b>GRUPA 1</b> <b>n=126</b>	<b>GRUPA 2</b> <b>n=103</b>
<b>Wielkogłowie</b>		
TAK	4 (3%)	4 (4%)
NIE	122 (97%)	99 (96%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

#### 4.4.5. Padaczka oraz drgawki

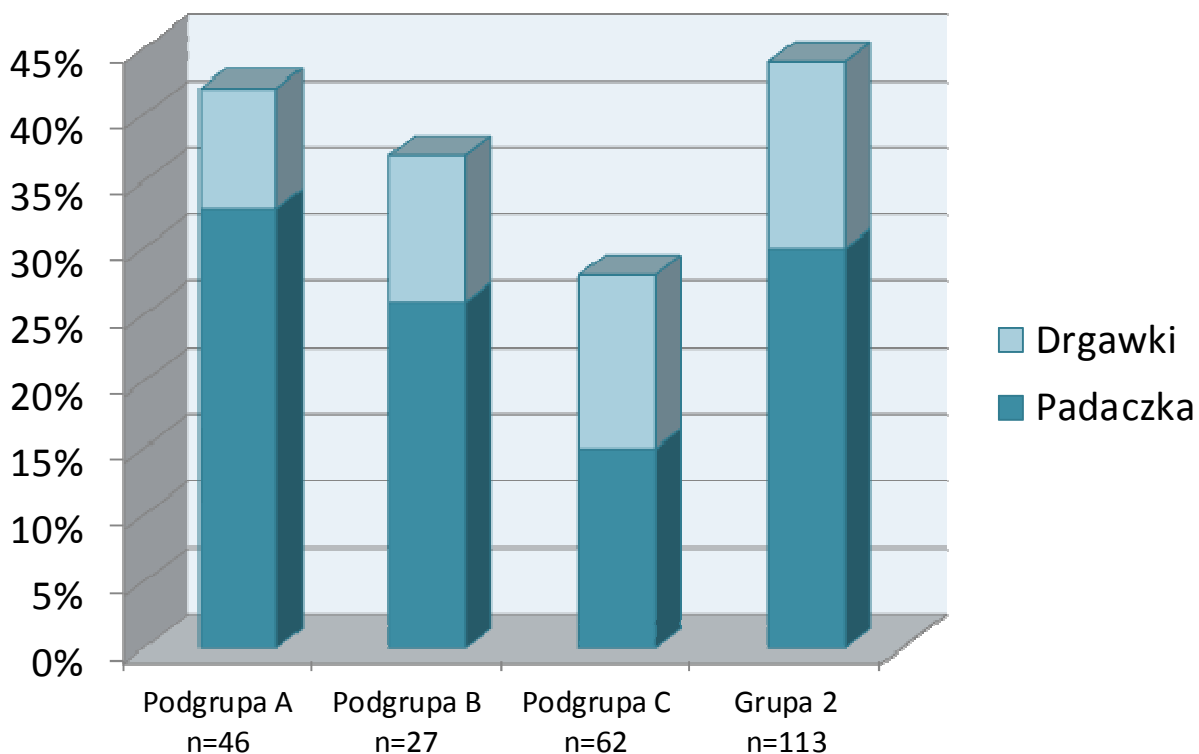
Występowanie padaczki oraz drgawek w grupie 1 i 2 przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Częstość występowania padaczki oraz drgawek w grupie badanej  
(analizę przeprowadzono u 248 dzieci)

Grupa badana	<b>GRUPA 1</b> <b>n=135</b>	<b>GRUPA 2</b> <b>n=113</b>
<b>PADACZKA</b> <b>n (%)</b>	TAK 31 (23%)	34 (30%)
	NIE 104 (77%)	79 (70%)
<b>DRGAWKI</b> <b>n (%)</b>	TAK 15 (11%)	16 (14%)
	NIE 120 (89%)	97 (86%)

Padaczkę rozpoznano u 15 dzieci z zakażeniem wrodzonym HCMV (33%), u 7 dzieci z zakażeniem nabytym (26%) oraz u 9 dzieci ze stwierdzonym zakażeniem HCMV, gdzie nie ustalono jednoznacznie postaci choroby (15%). W grupie dzieci z zaburzeniami neurologicznymi, u których nie potwierdziło się zakażenie HCMV padaczkę rozpoznano u 34 pacjentów (30%). Analiza statystyczna nie wykazała znamiennej różnicy w występowaniu padaczki w badanych grupach.

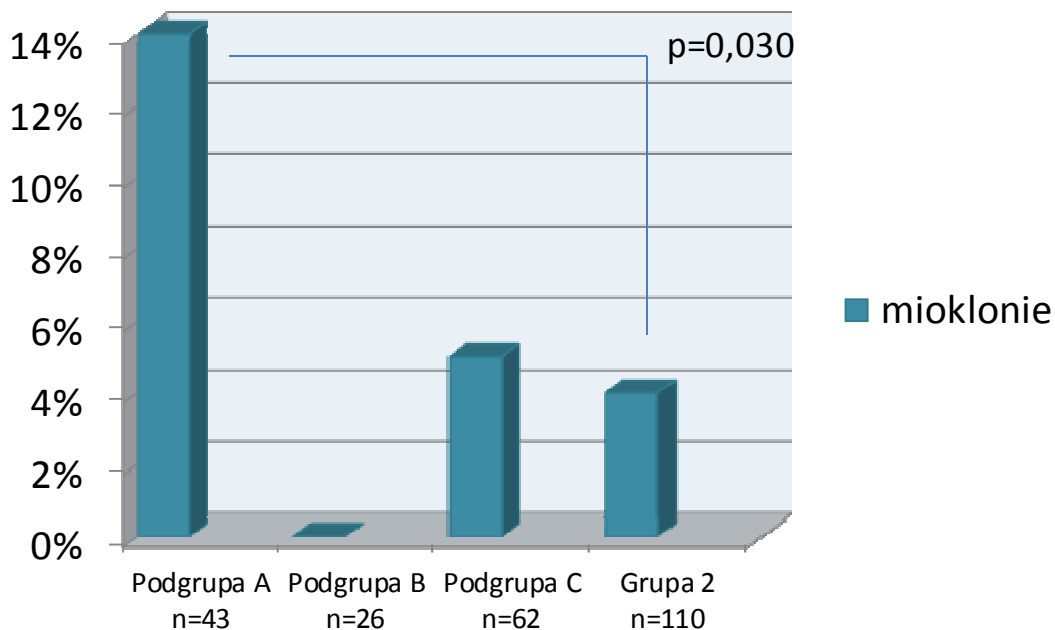
Drgawki obserwowano u 4 dzieci (9%) z zakażeniem HCMV wrodzonym, u 3 dzieci (11%) z zakażeniem nabytym oraz u 8 dzieci (13%), u których rozpoznano zakażenie HCMV, ale nie ustalono jednoznacznie postaci choroby. Mimo, iż odsetek dzieci, u których odnotowano epizody drgawek był najwyższy w grupie, w której nie zdiagnozowano zakażenia, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą 1 a grupą 2. Występowanie padaczki oraz drgawek w poszczególnych podgrupach ilustruje rycina 16.



Rycina 16. Częstość występowania padaczki oraz drgawek w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 248 dzieci)

#### 4.4.6. Mioklonie

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w porównaniu grupy 1 vs. 2 (7% vs. 4%). Stwierdzono zależność między rodzajem zakażeniami HCMV, a częstością występowania mioklonii w grupie badanej. Mioklonie obserwowano częściej u pacjentów z zakażeniem HCMV wrodzonym (6 dzieci – 14%), niż w grupie, w której nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia HCMV (3 dzieci – 5%). Odsetek dzieci, u których stwierdzono mioklonie przedstawia rycina 17.



Rycina 17. Częstość występowania mioklonii u dzieci z podgrupy A, B, C oraz w grupie 2 (analizę przeprowadzono u 241 dzieci)

#### 4.4.7. Zespół Westa

Zespół Westa stwierdzono istotnie statystycznie częściej u dzieci, u których nie potwierdzono zakażenia HCMV (8%). Występowanie zespołu Westa w grupie badanej przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Częstość występowania zespołu Westa w grupie badanej (n=251)

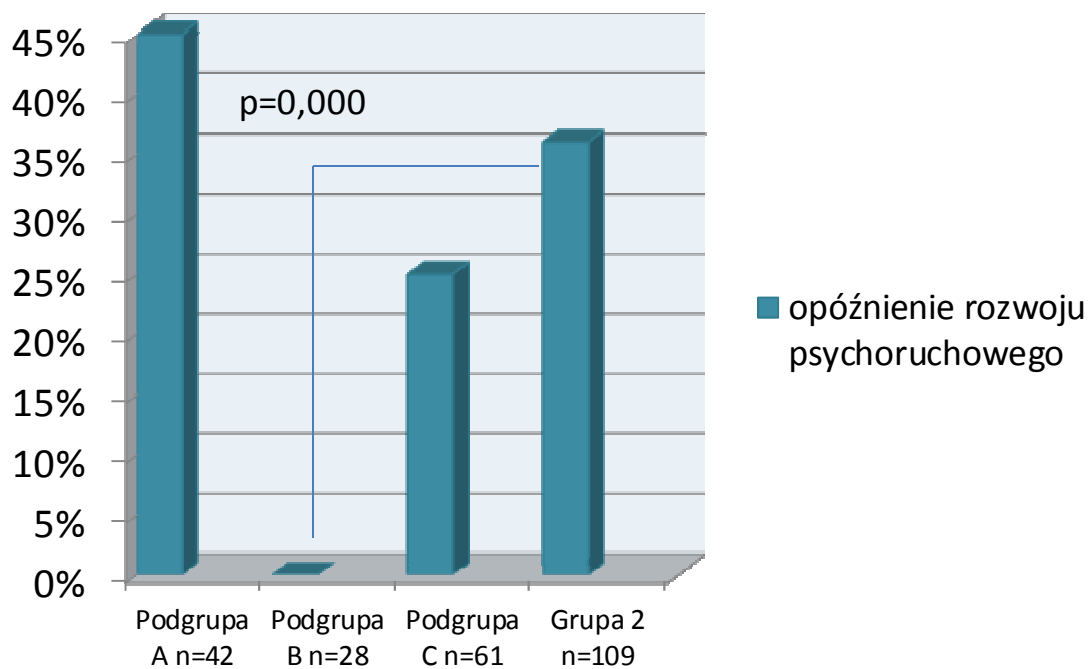
Grupa badana Zespół Westa	<b>GRUPA 1</b> n=138	<b>GRUPA 2</b> n=113
TAK	3 (2%)	9 (8%)
NIE	135 (98%)	104 (92%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	<b>p= 0,032</b>	

Zespół Westa stwierdzono u 2 dzieci z rozpoznaniem zakażeniem HCMV wrodzonym (4%) oraz u 1 dziecka (2%), u którego nie ustalono jednoznacznie rodzaju zakażenia. W grupie pacjentów z zakażeniem nabytym zespół Westa nie występował.

#### **4.4.8. Opóźnienie rozwoju psychoruchowego**

Nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w występowaniu opóźnienia rozwoju psychoruchowego w grupie 1 oraz 2 (26% vs. 36%). Mimo, iż odsetek dzieci z rozpoznaniem opóźnieniem rozwoju psychoruchowego był wyższy w grupie z wrodzonym zakażeniem HCMV (19 pacjentów - 45%), nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy podgrupą A a grupą 2 (39 pacjentów – 36%). Uzyskano znamiennej statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego w podgrupie dzieci, u których zakażenia HCMV nie stwierdzono w porównaniu z dziećmi z nabytym zakażeniem HCMV (p=0,000).

Istnieje zależność między rodzajem zakażenia, a częstością występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego, które stwierdzone w różnym stopniu, od upośledzenia w stopniu lekkim do znacznego, było najczęściej obserwowane u pacjentów z zakażeniem HCMV wrodzonym, podczas gdy w grupie dzieci z zakażeniem nabytym tego objawu nie odnotowano (0%). Procentowe występowanie opóźnienia rozwoju psychoruchowego w poszczególnych podgrupach przedstawia rycina 18.



Rycina 18. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 240 dzieci)

#### 4.4.9. Nieharmonijny rozwój psychoruchowy

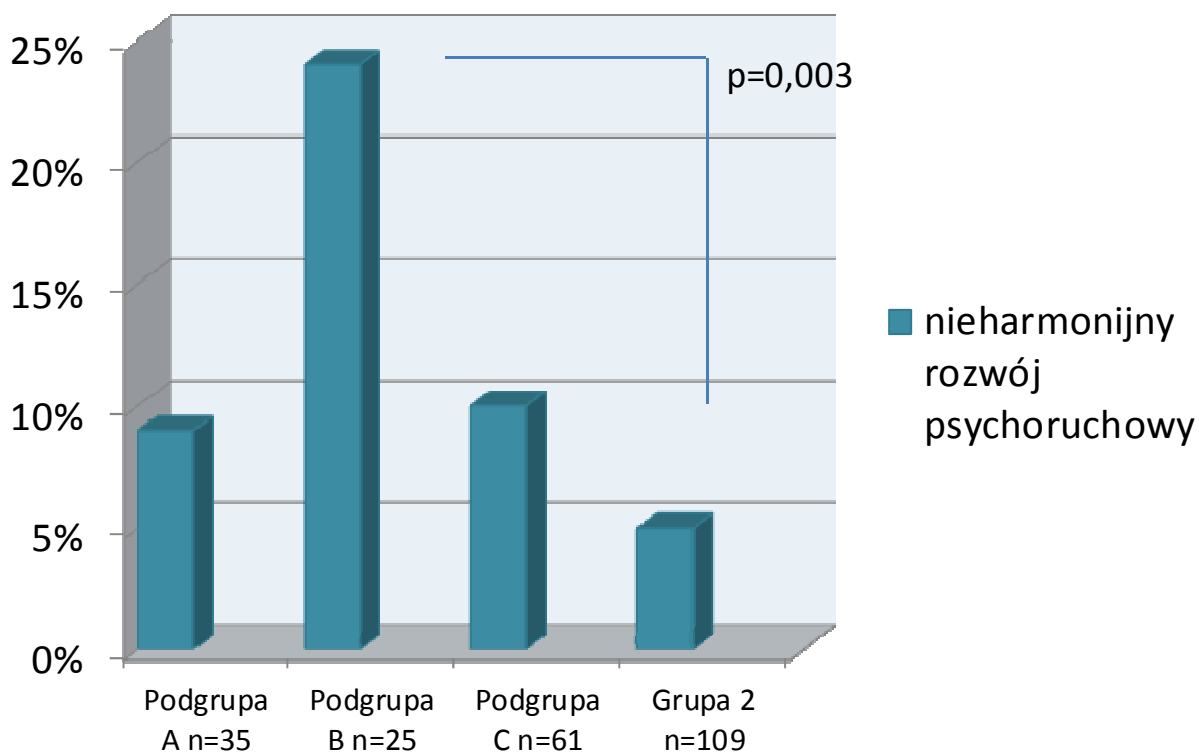
Mimo, iż odsetek dzieci ze stwierdzonym nieharmonijnym rozwojem psychoruchowym był wyższy w grupie zakażonej HCMV nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą 1 vs. 2. Wartości procentowe przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Częstość występowania nieharmonijnego rozwoju psychoruchowego w grupie badanej (analizę przeprowadzono u 230 dzieci)

Grupa badana	GRUPA 1 n=121	GRUPA 2 n=109
Nieharmonijny rozwój psychoruchowy		
TAK	15 (12%)	6 (5%)
NIE	106 (88%)	103 (95%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

Nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie w zakresie występowania nieharmonijnego rozwoju psychoruchowego pomiędzy podgrupą A a grupą 2 (9% vs. 5%). Uzyskano istotną statystycznie różnicę w występowaniu nieharmonijnego rozwoju psychoruchowego w podgrupie dzieci z nabytym zakażeniem HCMV (6 pacjentów – 24%) w porównaniu z dziećmi, u których zakażenia HCMV nie stwierdzono (6 pacjentów – 5%) ( $p=0,000$ ).

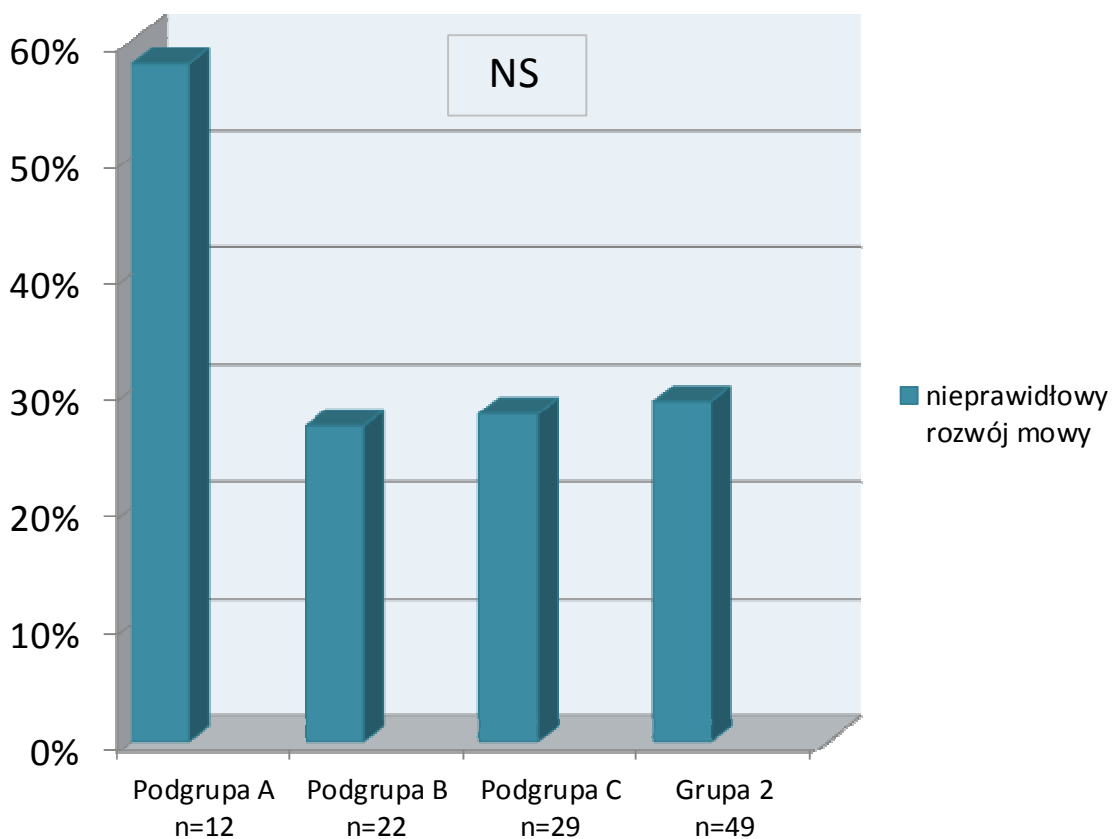
Istnieje zależność między rodzajem zakażenia HCMV, a częstością występowania nieharmonijnego rozwoju psychoruchowego, który najczęściej obserwowano u dzieci z zakażeniem HCMV nabytym, podczas gdy w podgrupie C (6 pacjentów – 10%) oraz w podgrupie A (3 pacjentów – 9%) rzadziej ( $p=0,377$ ). Występowanie nieharmonijnego rozwoju psychoruchowego przedstawia rycina 19.



Rycina 19. Częstość występowania nieharmonijnego rozwoju psychoruchowego w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 230 dzieci)

#### 4.4.10. Nieprawidłowy rozwój mowy

Mimo, iż odsetek dzieci z nieprawidłowym rozwojem mowy był najwyższy w grupie ze stwierdzonym zakażeniem HCMV wrodzonym, nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w występowaniu opóźnionego lub zaburzonego rozwoju mowy pomiędzy grupą z potwierdzonym zakażeniem HCMV (33%), a dziećmi z zaburzeniami neurologicznymi o innej etiologii (29%). Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie między podgrupą A a grupą 2 (58% vs. 29%) oraz między podgrupą B a grupą 2 (27% vs. 29%). Występowanie nieprawidłowego rozwoju mowy w poszczególnych podgrupach przedstawia rycina 20.



Rycina 20. Częstość występowania nieprawidłowego rozwoju mowy w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 112 dzieci)

#### 4.4.11. Nadpobudliwość psychoruchowa

Wykazano różnice znamienne statystycznie przy porównaniu grupy 1 vs. 2 ( $p=0,040$ ). Nadpobudliwość psychoruchowa częściej występuje u dzieci z rozpoznaniem zakażeniem HCMV niż w grupie, w której nie potwierdzono zakażenia. Dane procentowe przedstawiono w tabeli 19.

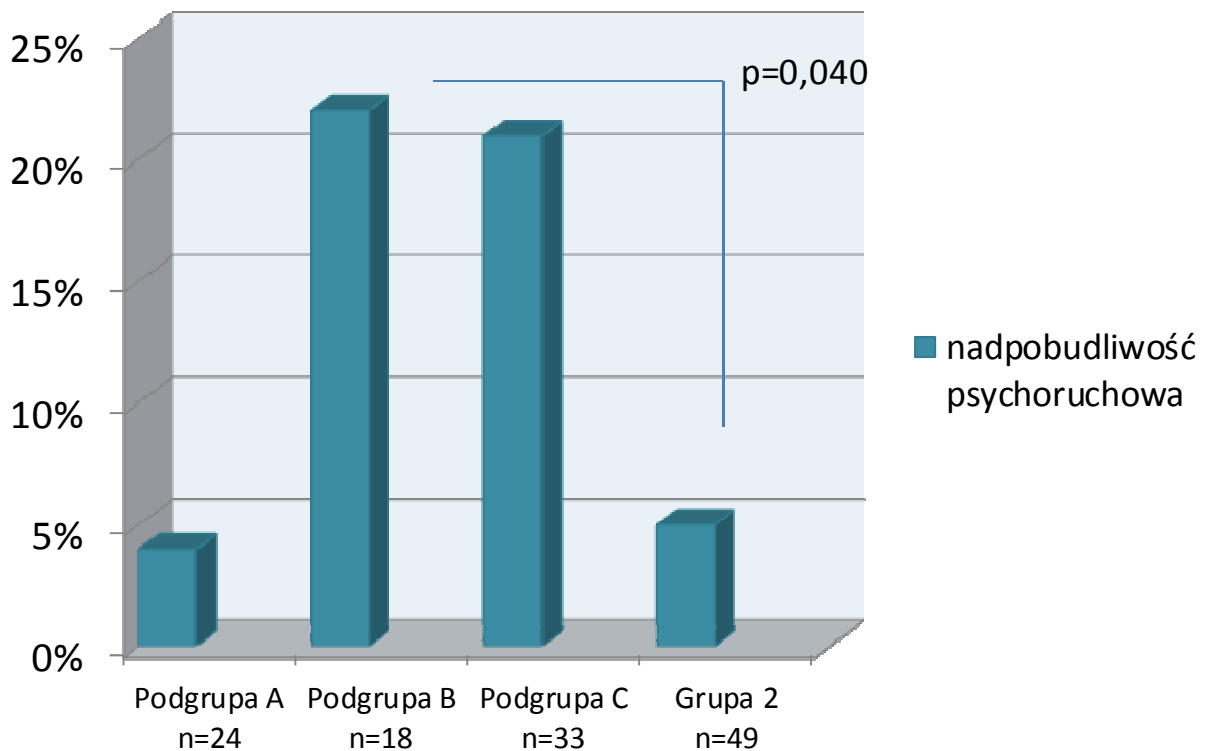
Tabela 19. Częstość występowania nadpobudliwości psychoruchowej w grupie badanej (analizę przeprowadzono u 124 dzieci)

Grupa badana Nadpobudliwość psychoruchowa	GRUPA 1 n=75	GRUPA 2 n=49
TAK	12 (16%)	2 (4%)
NIE	63 (84%)	47 (96%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	<b>p= 0,040</b>	

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w występowaniu nadpobudliwości psychoruchowej między podgrupą A a grupą 2 (4% vs. 4%). Uzyskano istotną statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania nadpobudliwości psychoruchowej w podgrupie dzieci z nabytym zakażeniem HCMV (22%) w porównaniu z dziećmi, u których zakażenia HCMV nie stwierdzono (4%) ( $p=0,040$ ).

Wykazano, że istnieje zależność między rodzajem zakażenia, a częstością występowania nadpobudliwości psychoruchowej ( $p=0,027$ ). Najczęściej objaw ten obserwowany był u dzieci z zakażeniem HCMV nabytym, podczas gdy w grupie pacjentów, u których nie udało się jednoznacznie ustalić postaci zakażenia występował nieco rzadziej (21%), a u dzieci z rozpoznaniem zakażeniem wrodzonym HCMV odsetek ten był jeszcze niższy (4%). Częstość występowanie nadpobudliwości psychoruchowej w poszczególnych podgrupach przedstawia rycina 21.





Rycina 21. Częstość występowania nadpobudliwości psychoruchowej w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 124 dzieci)

#### 4.4.12. Mózgowe porażenie dziecięce

Nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w występowaniu MPD w grupie 1 oraz 2 (5% vs. 5%). Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie w występowaniu MPD w podgrupie A oraz grupie 2 (7% vs. 5%). Nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy między podgrupą B a grupą 2 (23% vs. 6%). MPD rozpoznano u 3 dzieci (7%) z zakażeniem HCMV wrodzonym oraz u 4 dzieci (6%), u których nie ustalono jednoznacznie postaci choroby. W podgrupie dzieci z rozpoznaniem nabytym zakażeniem HCMV nie stwierdzono MPD.

#### 4.4.13. Zespół Guillaina - Barrego

GBS rozpoznano u jednego dziecka z zakażeniem HCMV nabytym (3%) oraz u jednego dziecka, u którego nie stwierdzono zakażenia HCMV (1%). Nie wykazano istotnych różnic statystycznych w występowaniu GBS w grupie badanej.

#### 4.4.14. Zaburzenia ze spektrum autyzmu

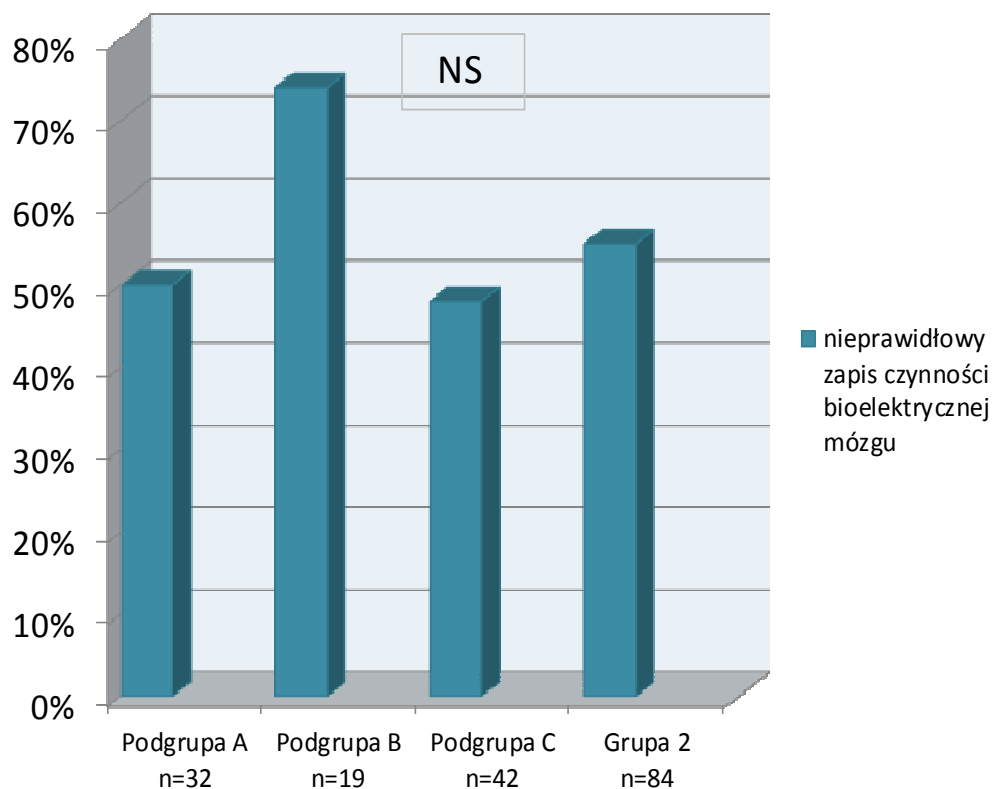
Zaburzenia ze spektrum autyzmu były istotnie statystycznie częstsze u dzieci, u których nie potwierdzono zakażenia HCMV ( $p=0,024$ ). Występowanie autyzmu w grupie badanej przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu w grupie badanej (n=251)

Grupa badana	<b>GRUPA 1</b> <b>n=138</b>	<b>GRUPA 2</b> <b>n=113</b>
<b>Autyzm</b>		
TAK	2 (1%)	8 (7%)
NIE	136 (99%)	105 (93%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	<b>p= 0,024</b>	

#### 4.4.15. Nieprawidłowy zapis czynności bioelektrycznej mózgu

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w występowaniu nieprawidłowego zapisu czynności bioelektrycznej mózgu między grupą 1 a 2 (54% vs. 55%). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w występowaniu nieprawidłowego zapisu czynności bioelektrycznej mózgu między podgrupą A a grupą 2 (50% vs. 55%) oraz między podgrupą B a grupą 2 (74% vs. 55%). Odsetek nieprawidłowych zapisów w poszczególnych podgrupach przedstawiono na rycinie 22.



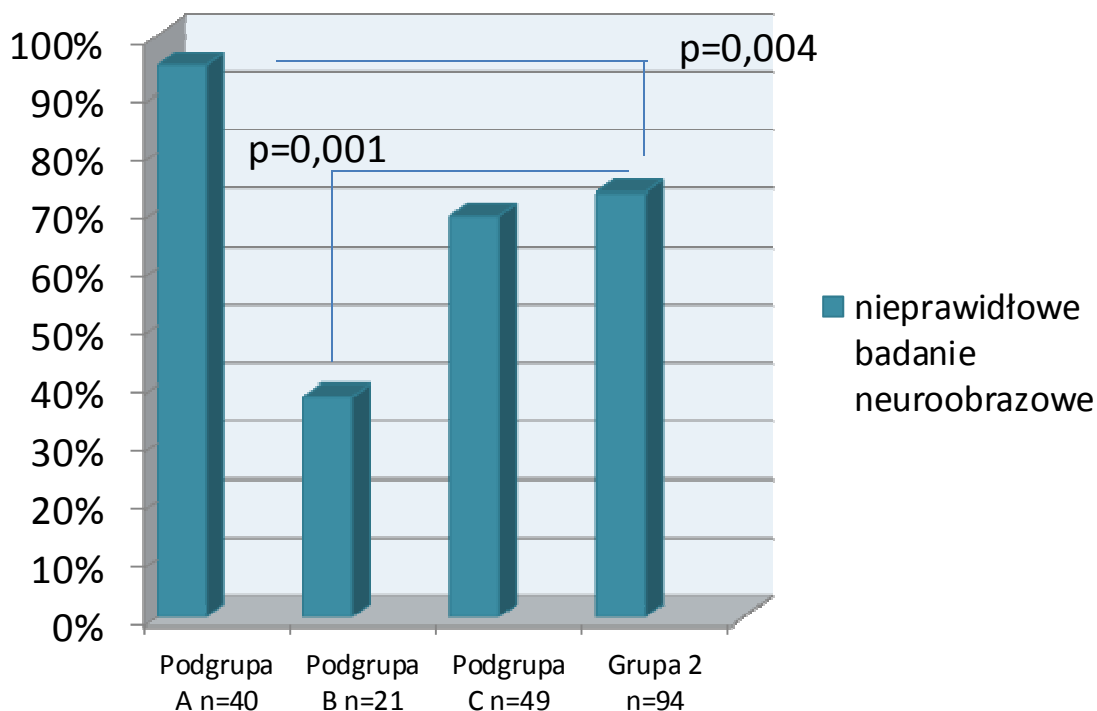
Rycina 22. Częstość występowania nieprawidłowego badania czynności bioelektrycznej mózgu w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 177 dzieci)

#### 4.4.16. Badania neuroobrazowe

Nie wykazano różnic znamienych statystycznie przy porównaniu grupy 1 vs. 2 (72% vs. 73%). Uzyskano istotną statystycznie różnicę w zakresie częstości występowania nieprawidłowości w badaniach neuroobrazowych w podgrupie pacjentów z wrodzonym zakażeniem HCMV (95%) w porównaniu z dziećmi, u których zakażenia HCMV nie stwierdzono ( $p=0,004$ ). Wykazano, że zmiany w badaniach neuroobrazowych występowały statystycznie częściej wśród dzieci, u których nie stwierdzono zakażenia HCMV w porównaniu z pacjentami z rozpoznaniem nabytym zakażeniem HCMV (38%) ( $p=0,001$ ).

Istnieje zależność między rodzajem zakażenia, a częstością występowania zmian w badaniach neuroobrazowych ( $p=0,000$ ). Odchylenia w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzone w badaniu ultrasonograficznym przeziemiennym, TK oraz MR występowały najczęściej u dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, podczas gdy w grupie dzieci, u których nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia oraz, u których

rozpoznano zakażenie nabyte, odnotowywane były rzadziej. Występowanie nieprawidłowego badania neuroobrazowego w poszczególnych podgrupach przedstawia rycina 23.



Rycina 23. Częstość występowania nieprawidłowego badania neuroobrazowego w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

Analizując obecność zmian radiologicznych w poszczególnych badaniach neuroobrazowych stwierdzono, że nie ma istotnie statystycznych różnic w występowaniu nieprawidłowego badania ultrasonograficznego przezciemieniowego między grupą 1 a 2 (64% vs. 68%) oraz między podgrupą A a grupą 2 (86% vs. 68%). Stwierdzono natomiast, że zmiany w badaniu USG przezciemieniowym występowały statystycznie częściej u dzieci, u których nie stwierdzono zakażenia HCMV w porównaniu z grupą pacjentów z nabytym zakażeniem ( $p=0,023$ ). Wykazano również, że obecność zmian w obrazie USG przezciemieniowym jest zależna od rodzaju zakażenia ( $p=0,002$ ). Najczęściej zmiany radiologiczne w obrazie USG obserwowano w podgrupie A, podczas gdy w podgrupie B oraz C stwierdzane były rzadziej (tabela 19).

Nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie w występowaniu zmian w TK głowy przy porównaniu grupy 1 vs. 2 (75% vs. 75%), podgrupy A z grupą 2 (95% vs. 75%) oraz podgrupy B z grupą 2 (56% vs. 75%). Mimo, iż odsetek dzieci, u których

opisano zmiany w TK był najwyższy w podgrupie pacjentów z wrodzonym zakażeniem HCMV w porównaniu z pozostałymi podgrupami, nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie w występowaniu nieprawidłowego obrazu MR głowy między grupą 1 a 2 (75% vs. 77%) oraz podgrupą A a grupą 2 (89% vs. 77%). Uzyskano istotną statystycznie różnicę w zakresie występowania zmian w obrazie MR między podgrupą B a grupą 2 (29% vs. 77%) ( $p=0,021$ ). Wykazano zależność między rodzajem zakażenia, a częstością występowania nieprawidłowości w obrazie MR ( $p=0,014$ ), które obserwowano najczęściej w grupie dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, a u pacjentów, u których nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia oraz w grupie z rozpoznany nabytym zakażeniem HCMV występowały rzadziej. W tabeli 21 przedstawiono liczbę dzieci, u których stwierdzono zmiany ośrodkowego układu nerwowego w obrazie radiologicznym.

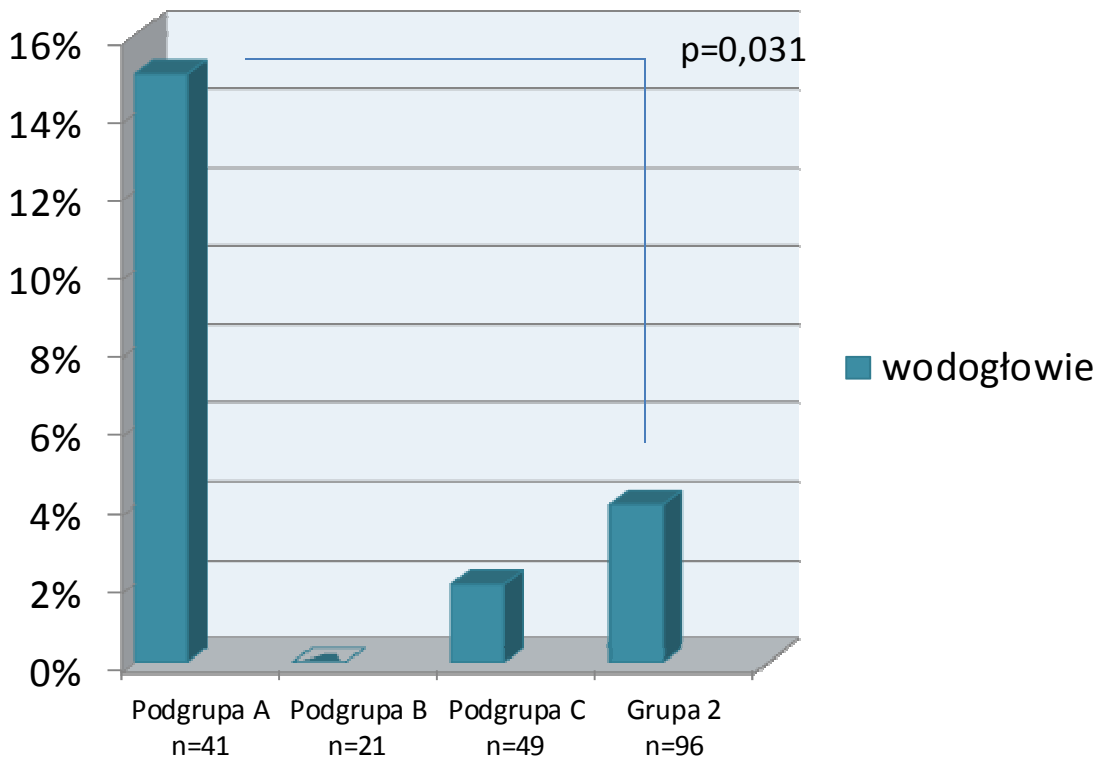
Tabela 21. Liczba i odsetek dzieci, u których stwierdzono nieprawidłowe badanie neuroobrazowe

Rodzaj badania		USG	TK	MR
Badana grupa				
<b>GRUPA 1</b>	Podgrupa A n (%)	24 86%	19 95%	17 89%
	Podgrupa B n (%)	2 22%	5 56%	2 29%
	Podgrupa C n (%)	11 52%	19 68%	11 79%
<b>GRUPA 2</b> n (%)		19 68%	38 75%	27 77%
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona		<b>p=0,002</b>	<b>NS</b>	<b>p=0,014</b>

#### 4.4.17. Charakter zmian stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych

##### 4.4.17.1. Wodogłowie

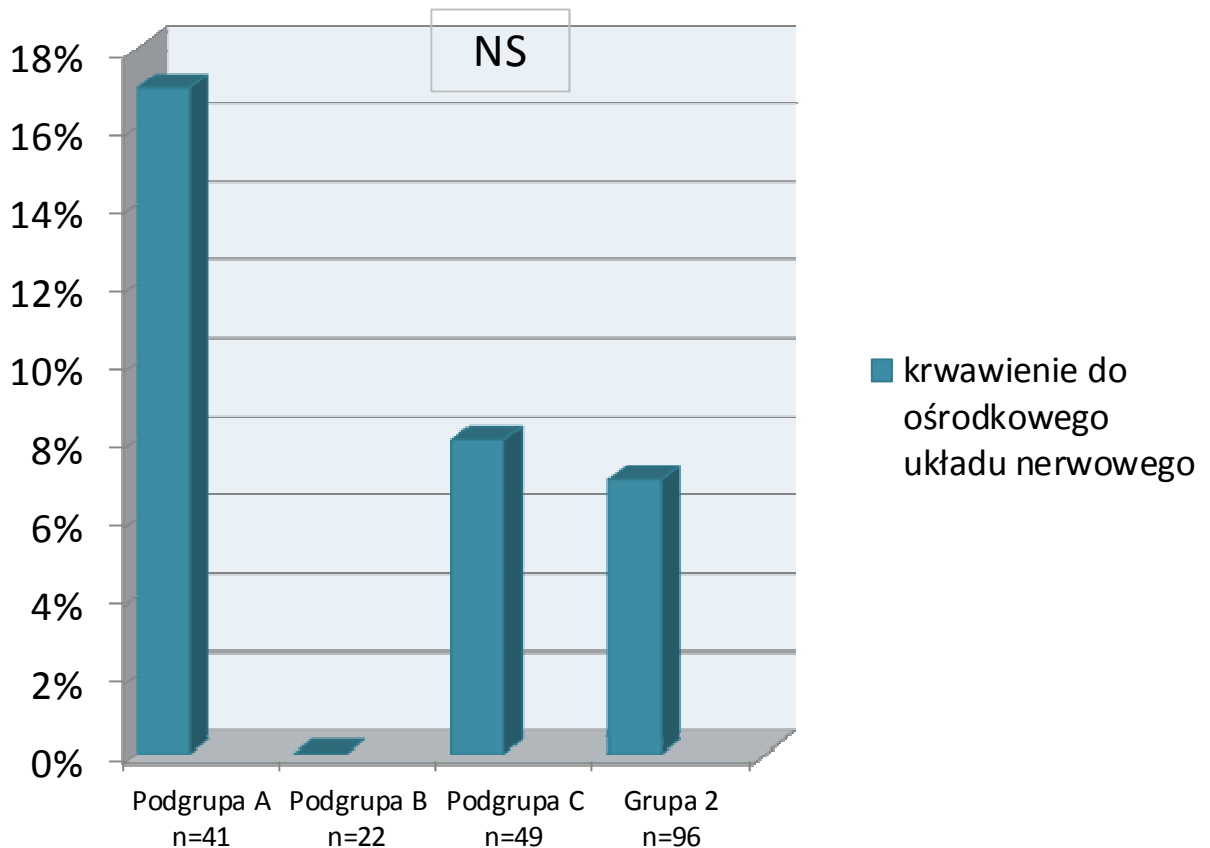
Nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w występowaniu wodogłowie w grupie 1 oraz 2 (6% vs. 4%). Stwierdzono zależność istotną statystycznie między grupą dzieci z zakażeniem wrodzonym HCMV (6 pacjentów - 15%) a grupą, u której nie stwierdzono infekcji HCMV ( $p=0,031$ ). Nie stwierdzono zależności w występowaniu wodogłowie między podgrupą B a grupą 2 (0% vs. 4%). Wykazano zależność między rodzajem zakażenia HCMV, a częstością występowania wodogłowie ( $p=0,044$ ), które obserwowano najczęściej u dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, w porównaniu z grupą dzieci z rozpoznaniem zakażenia nabytym, czy grupą pacjentów, u których nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia HCMV (2%). Procentowe występowanie wodogłowie w badanych podgrupach przedstawia rycina 24.



Rycina 24. Częstość występowania wodogłowie w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 207 dzieci)

#### 4.4.17.2. Krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego

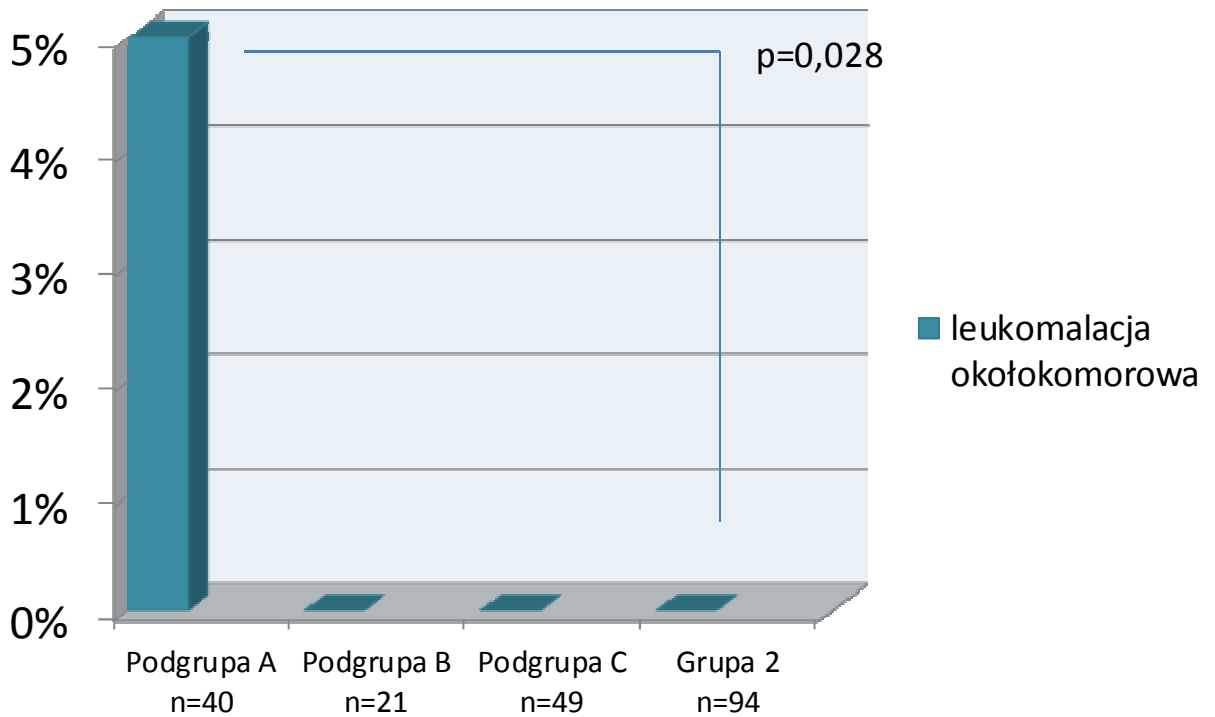
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 1 i 2 (10% vs. 7%), podgrupą A i grupą 2 (17% vs. 7%) oraz podgrupą B i grupą 2 (0% vs. 7%) w częstości występowania krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, mimo, iż liczba dzieci z krwawieniem dokomorowym była największa w grupie z zakażeniem HCMV wrodzonym (7 pacjentów). Odsetek dzieci z krwawieniem do ośrodkowego układu nerwowego w poszczególnych grupach przedstawia rycina 25.



Rycina 25. Częstość występowania krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 208 dzieci)

#### 4.4.17.3. Leukomalacja okołokomorowa

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu grupy 1 vs. 2 (2% vs. 0%). Stwierdzono zależność zmienną statystycznie między rodzajem zakażenia, a częstością występowania leukomalacji okołokomorowej w grupie badanej ( $p=0,047$ ). Leukomalację okołokomorową obserwowano częściej u pacjentów z wrodzonym zakażeniem HCMV (5%), niż u dzieci, u których zakażenia HCMV nie rozpoznano ( $p=0,028$ ). U dzieci z podgrupy B oraz podgrupy C powyższych nieprawidłowości nie stwierdzono (rycina 26).

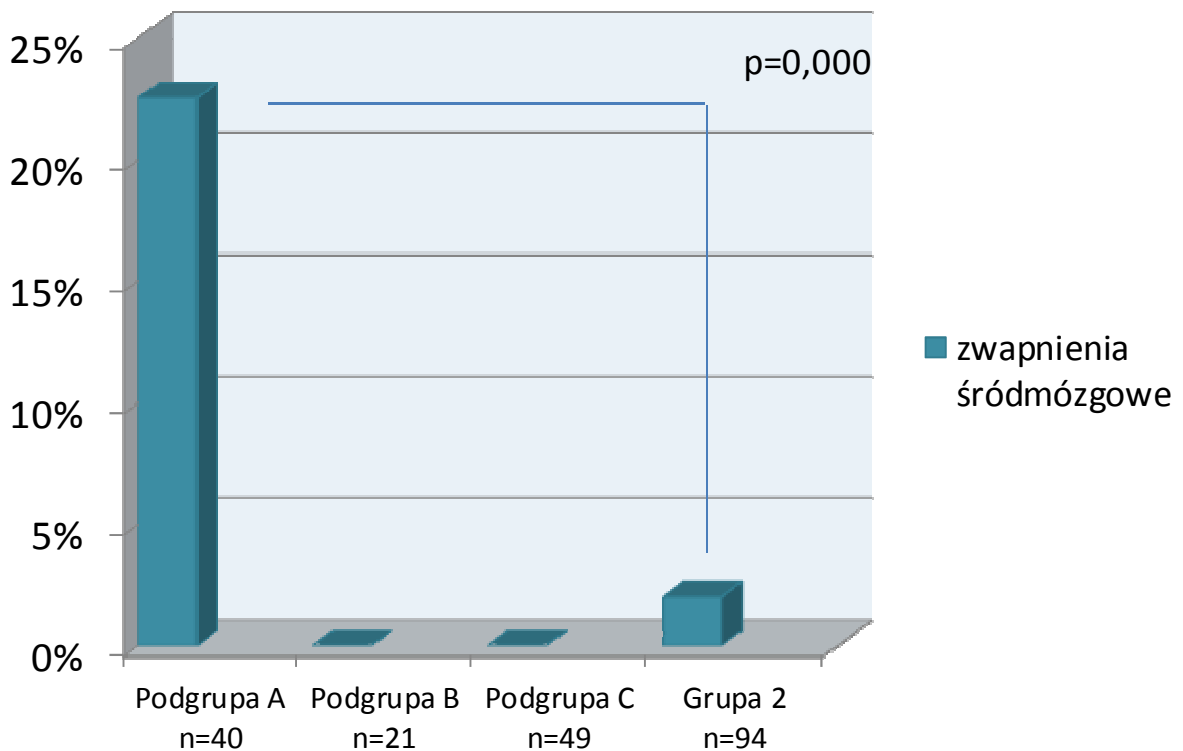


Rycina 26. Częstość występowania leukomalacji okołokomorowej w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)



#### 4.4.17.4. Zwapnienia śródmózgowe

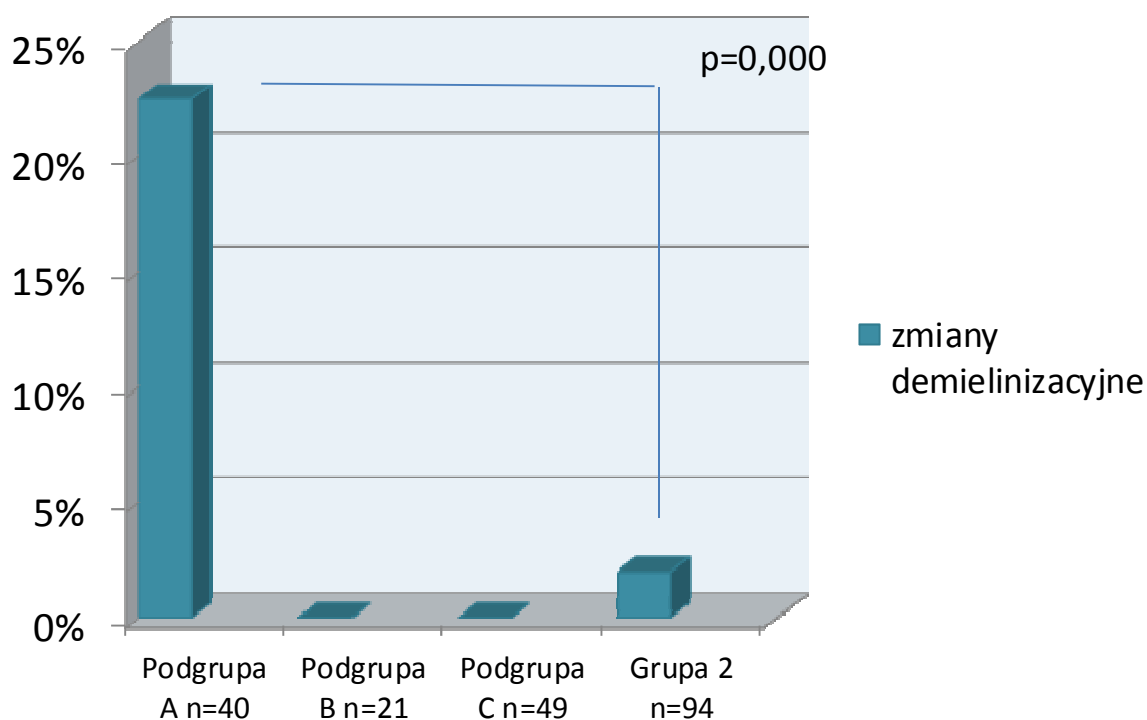
Zwapnienia śródmózgowe występują częściej u dzieci z rozpoznaniem zakażeniem HCMV niż w grupie, w której nie potwierdzono zakażenia (8% vs. 2%). Uzyskano istotną statystycznie zależność w zakresie występowania zwapnień śródmózgowych u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV (9 pacjentów – 23%), w porównaniu z dziećmi z grupy 2 ( $p=0,000$ ). Stwierdzono, że istnieje zależność między rodzajem infekcji, a częstością występowania zwapnień śródmózgowych ( $p<0,001$ ). Najczęściej zmiany te obserwowano w grupie pacjentów z zakażeniem HCMV wrodzonym, podczas gdy w grupie dzieci z zakażeniem nabytym oraz u pacjentów, u których nie ustalono postaci choroby zmiany te nie występowały. Częstość występowania zwapnień śródmózgowych w badanej grupie przedstawia rycina 27.



Rycina 27. Częstość występowania zwapnień śródmózgowych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### 4.4.17.5. Zmiany demielinizacyjne

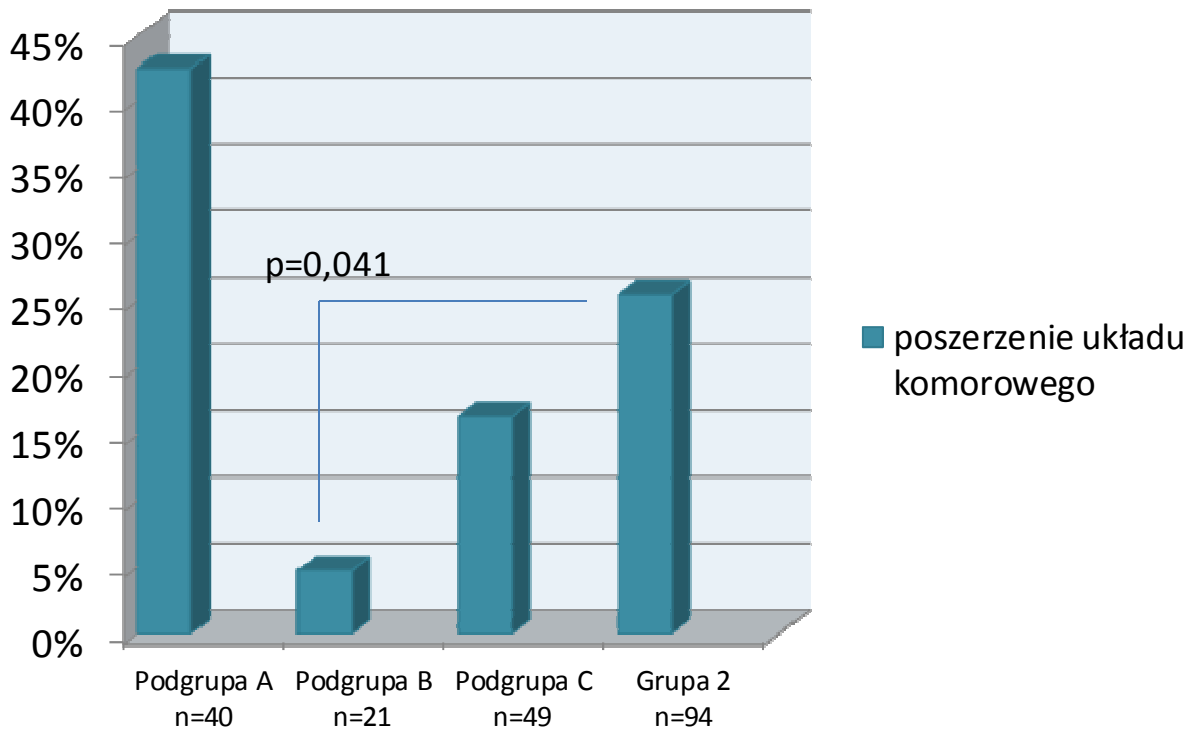
Zmiany demielinizacyjne występują częściej u dzieci z rozpoznaniem zakażeniem HCMV niż w grupie, w której nie potwierdzono zakażenia (8% vs. 2%). Uzyskano znamiennej statystycznie zależność w zakresie występowania zmian demielinizacyjnych u dzieci z podgrupy A ( 9 pacjentów – 23%) w porównaniu z dziećmi z grupy 2 ( $p=0,000$ ). Istnieje zależność między rodzajem infekcji, a częstością występowania zmian demielinizacyjnych ( $p<0,001$ ). Zmiany te obserwowano tylko u pacjentów z wrodzonym zakażeniem HCMV. Procentowe występowanie zmian demielinizacyjnych w badanych podgrupach przedstawia rycina 28.



Rycina 28. Częstość występowania zmian demielinizacyjnych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### 4.4.17.6. Poszerzenie układu komorowego

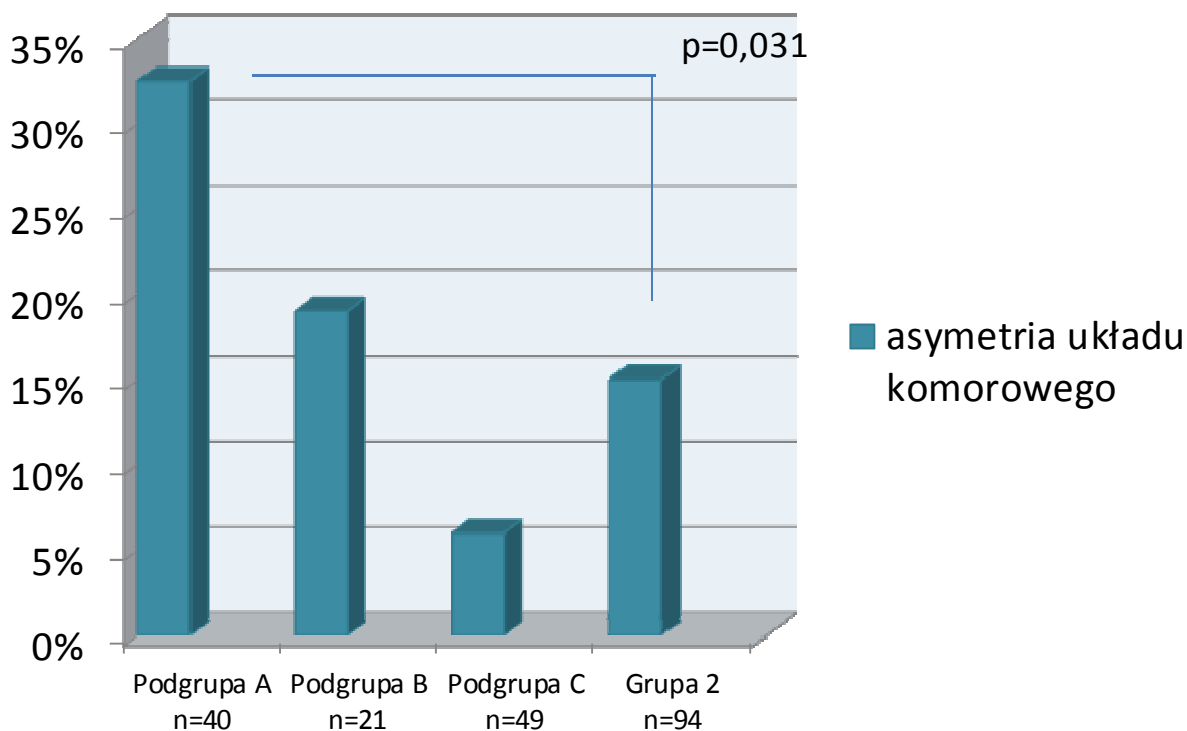
Nie wykazano różnic znamiennej statystycznie przy porównaniu grupy 1 vs. 2 (24% vs. 26%). Mimo, że poszerzenie układu komorowego stwierdzono znacznie częściej w podgrupie A, nie wykazano zależności statystycznej między podgrupą A oraz grupą 2 (43% vs. 26%). Wykazano, że powyższe odchylenie występuje statystycznie częściej u dzieci z zaburzeniami neurologicznymi, u których nie stwierdzono zakażenia HCMV, niż pacjentów z nabytym zakażeniem (5%), ( $p=0,041$ ). Ustalono zależność między rodzajem zakażenia HCMV, a częstością występowania poszerzenia układu komorowego ( $p=0,004$ ), które najczęściej obserwowano w podgrupie A, w porównaniu z podgrupą B, czy podgrupą C (16%), (rycina 29).



Rycina 29. Częstość występowania poszerzenia układu komorowego w podgrupie A, B, C oraz grupie badanej (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### 4.4.17.7. Asymetria układu komorowego

Mimo, iż odsetek dzieci ze stwierdzoną asymetrią układu komorowego był wyższy w grupie zakażonej HCMV nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą 1 vs. 2 (18% vs. 16%). Uzyskano natomiast znamiennej statystycznie różnicę w występowaniu asymetrii komór mózgu między podgrupą A oraz grupą 2 (33% vs. 16%), ( $p=0,031$ ). Nie wykazano zależności między podgrupą B a grupą 2 (19% vs. 16%). Istnieje zależność między rodzajem zakażenia HCMV, a częstością występowania asymetrii układu komorowego ( $p=0,011$ ), którą częściej stwierdzono w grupie dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, niż w grupie, w której nie ustalono jednoznacznie rodzaju zakażenia (6%), czy w grupie z rozpoznany zakażeniem nabytym. Częstość występowania asymetrii układu komorowego przedstawiono na rycinie 30.

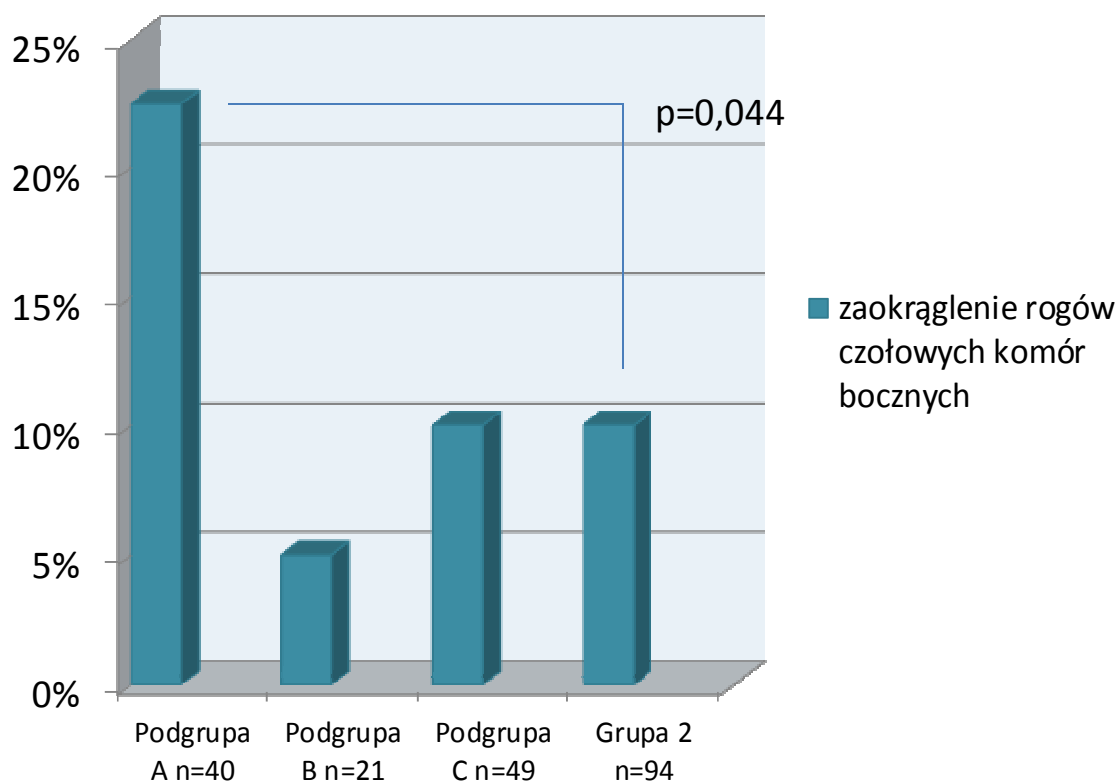


Rycina 30. Częstość występowania asymetrii układu komorowego w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### 4.4.17.8. Zaokrąglenie rogów czołowych komór bocznych

Mimo, iż odsetek dzieci ze stwierdzonym zaokrągleniem rogów czołowych komór bocznych był wyższy w grupie zakażonej HCMV nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą 1 vs. 2 (14% vs. 10%). Zaokrąglenie rogów czołowych komór bocznych występowało znamienne statystycznie częściej u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV (23%) w porównaniu z pacjentami, u których zakażenia HCMV nie stwierdzono ( $p=0,044$ ).

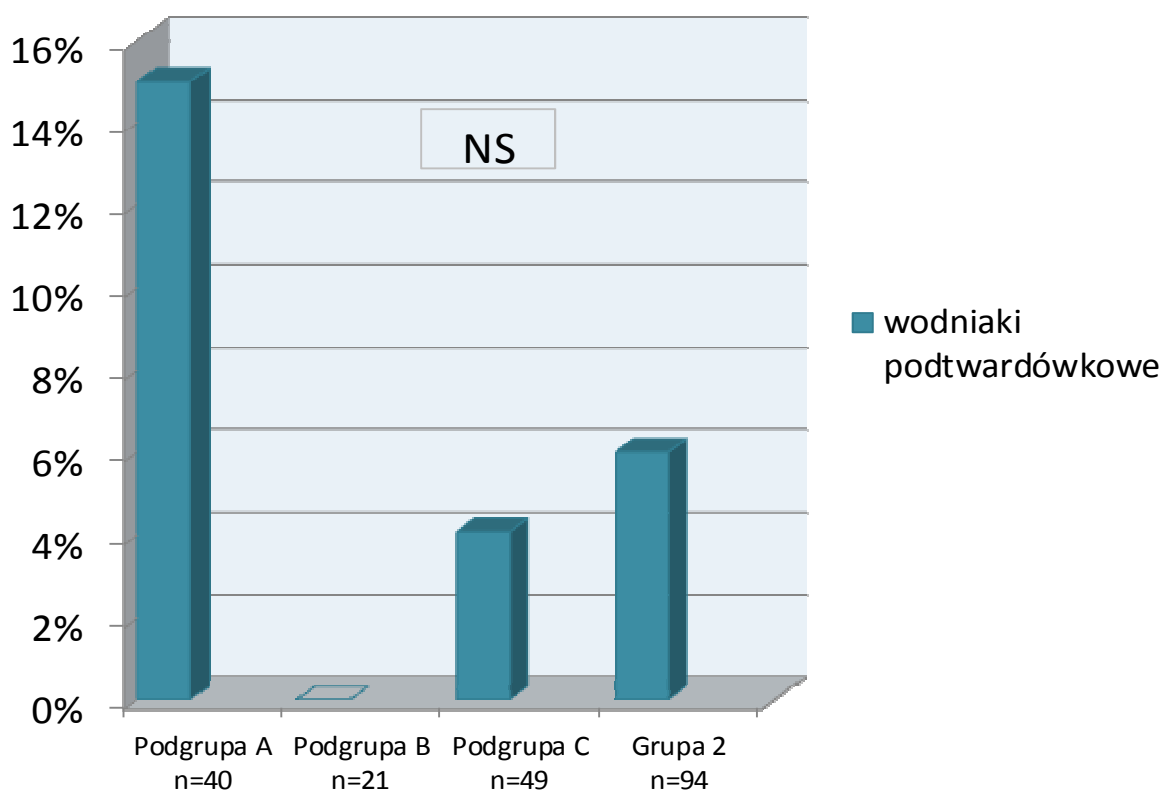
Nie wykazano różnicy między podgrupą B a grupą 2 (5% vs. 10%). Nie ustalono istotnych statystycznie zależności pomiędzy rodzajem infekcji, a częstością występowania zaokrąglenia rogów czołowych komór bocznych mimo, że częściej opisywano te zmiany w badaniach neuroobrazowych dzieci z podgrupy A, niż w podgrupie B czy podgrupie C (10%), (rycina 31).



Rycina 31. Częstość występowania zaokrąglonych rogów komór bocznych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### 4.4.17.9. Wodniaki podtwardówkowe

Nie wykazano różnic znamiennej statystycznie przy porównaniu grupy 1 vs. 2 (7% vs. 6%). Mimo, iż wodniaki podtwardówkowe opisywano częściej w grupie dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym (15%), niż w grupie z zakażeniem nabytym (0%), czy w grupie pacjentów, u których nie ustalono jednoznacznie postaci klinicznej zakażenia (4%), nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między rodzajem zakażenia HCMV, a częstością występowania wodniaków podtwardówkowych w grupie badanej. Nie uzyskano również zależności między podgrupą A i grupą 2 (15% vs. 6%) oraz między podgrupą B a grupą 2 (0% vs. 6%). Odsetek dzieci, u których stwierdzono wodniaki podtwardówkowe przedstawia rycina 32.



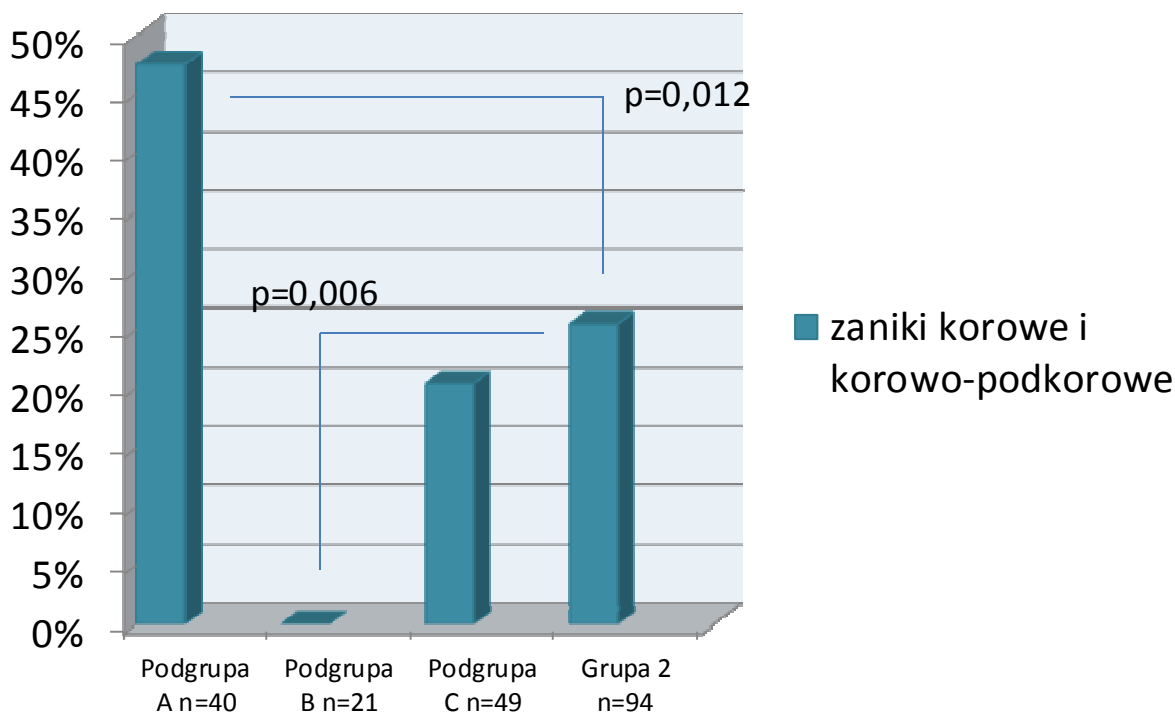
Rycina 32. Częstość występowania wodniaków podtwardówkowych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### **4.4.17.10. Agenezja i hipoplazja ciała modzelowatego**

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu agenezji oraz hipoplazji ciała modzelowatego przy porównaniu grupy 1 oraz 2 (5% vs. 5%), podgrupy A i grupy 2 (5% vs. 5%) oraz podgrupy B i grupy 2 (0% vs. 5%). Agenezję oraz hipoplazję ciała modzelowatego rozpoznano u 2 dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, u 3 dzieci (6%), u których nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia HCMV oraz u 5 pacjentów, u których nie stwierdzono zakażenia HCMV. W grupie dzieci z zakażeniem nabytym nie obserwowano agenezji ciała modzelowatego.

#### **4.4.17.11. Zaniki korowe i korowo-podkorowe**

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupą 1 i 2 (26% vs. 26%). Ustalono natomiast, że zaniki korowe i korowo-podkorowe występują znacznie częściej u dzieci z podgrupy A (48%) w porównaniu z grupą 2 ( $p=0,012$ ) oraz częściej w grupie 2 w porównaniu z podgrupą B (0%), ( $0,006$ ). Wykazano zależność istotną statystycznie między rodzajem zakażenia, a częstością występowania zaników korowych oraz korowo-podkorowych w badanej grupie ( $p=0,002$ ). Najczęściej zmiany te stwierdzono u dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, w porównaniu z grupą dzieci, u których nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia (20%) oraz grupą pacjentów z rozpoznanym zakażeniem HCMV nabytym (rycina 33).

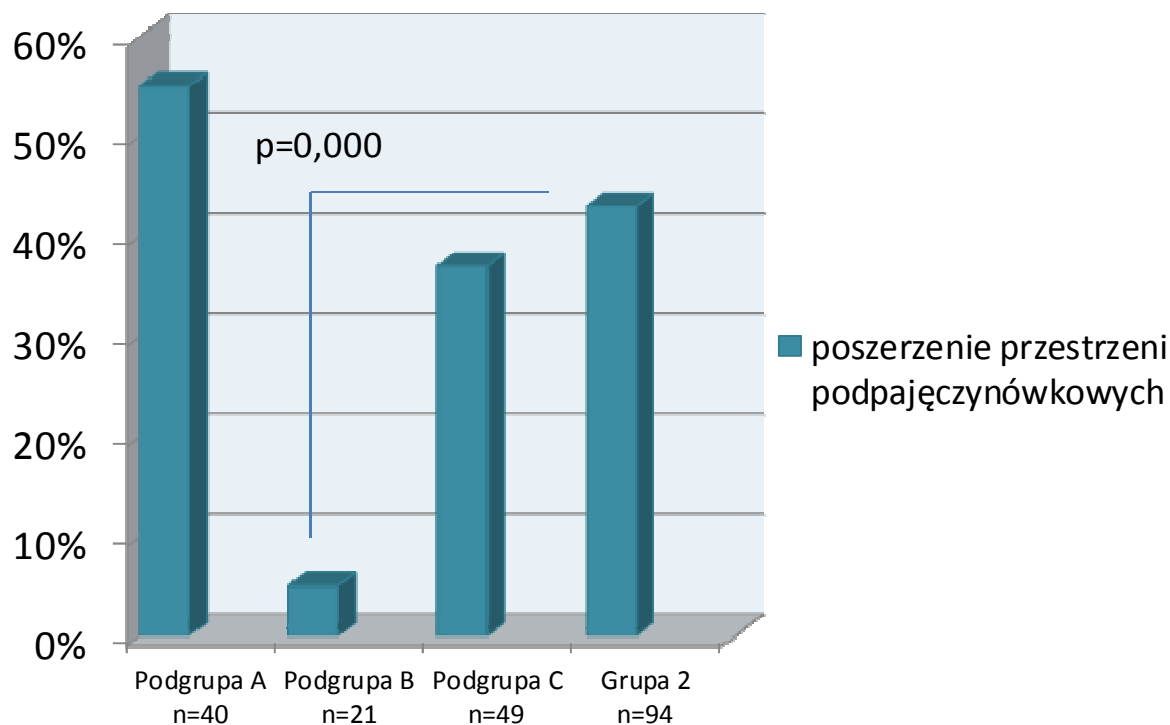


Rycina 33. Częstość występowania zaników korowych oraz korowo-podkorowych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### 4.4.17.12. Poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowych

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie przy porównaniu grupy 1 vs. 2 (37% vs. 43%) oraz podgrupy A i grupy 2 (55% vs. 43%). Ustalono, że poszerzone przestrzenie podpajęczynówkowe występują częściej u dzieci, u których nie rozpoznano zakażenia HCMV w porównaniu z grupą pacjentów z nabytym zakażeniem HCMV (5%), ( $p=0,000$ ) Stwierdzono zależność między rodzajem zakażenia, a częstością występowania nieprawidłowych przestrzeni podpajęczynówkowych w grupie badanej ( $p=0,001$ ). Powyższe zmiany częściej obserwowano u dzieci z rozpoznaniem zakażeniem HCMV wrodzonym, niż w grupie dzieci, u których nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia (37%), czy w grupie dzieci z zakażeniem nabytym. Częstość występowania poszerzenia przestrzeni podpajęczynówkowych w badanej grupie przedstawia rycina 34.

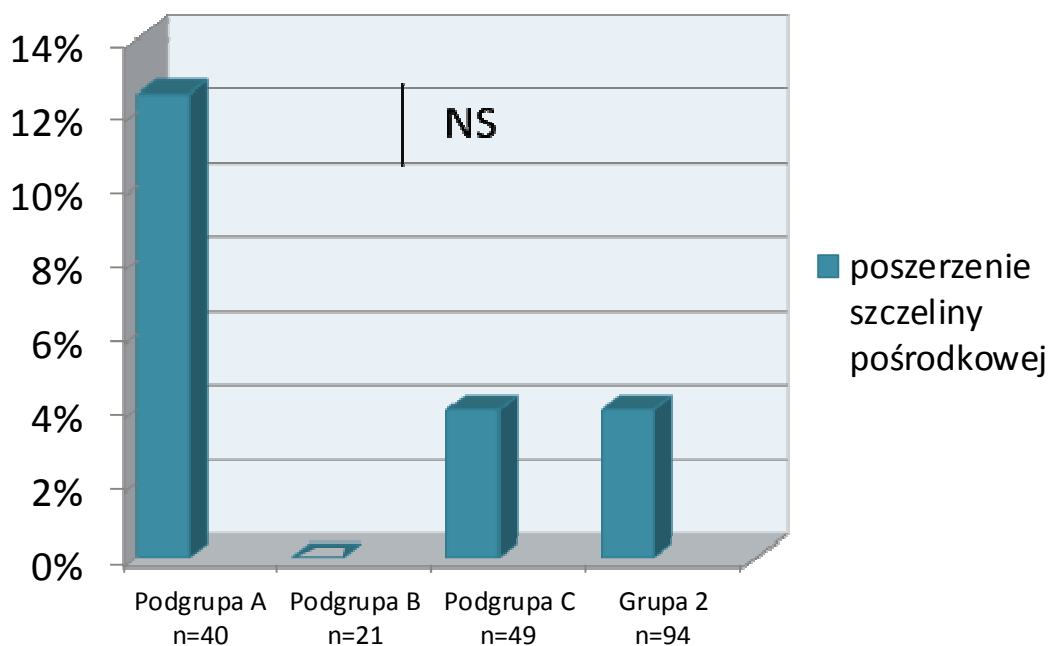




Rycina 34. Częstość występowania poszerzonych przestrzeni podpajęczynówkowych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### 4.4.17.13. Poszerzenie szczeliny pośrodkowej

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą 1 i 2 (6% vs. 4%), podgrupą A i grupą 2 (13% vs. 4%) oraz podgrupą B i grupą 2 (0% vs. 4%). Mimo, że poszerzenie szczeliny pośrodkowej rozpoznano częściej u dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, niż w grupie, w której nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia HCMV (4%), czy w grupie pacjentów z zakażeniem nabytym, nie wykazano zależności między rodzajem zakażenia, a częstością występowania poszerzenia szczeliny pośrodkowej w grupie badanej (rycina 35).



Rycina 35. Częstość występowania poszerzenia szczeliny pośrodkowej w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### 4.4.17.14. Torbiel przegrody przeźroczystej

Mimo, iż odsetek dzieci z rozpoznaną torbielą przegrody przeźroczystej był wyższy w grupie zakażonej HCMV, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą 1 vs. 2. Wartości procentowe przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Częstość występowania torbieli przegrody przeźroczystej w grupie badanej (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

Grupa badana	<b>GRUPA 1</b> n=110	<b>GRUPA 2</b> n=94
<b>Torbiel przegrody przeźroczystej</b>		
TAK	7 (6%)	1 (1%)
NIE	103 (94%)	93 (99%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

Wykazano, że torbiel przegrody przeźroczystej występuje częściej w grupie dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV, niż w grupie pacjentów, u których zakażenia HCMV nie rozpoznano ( $p=0,027$ ). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między rodzajem zakażenia, a częstością występowania torbieli przegrody przeźroczystej w grupie badanej. Torbiel przegrody przeźroczystej rozpoznano u 4 dzieci (10%) z zakażeniem HCMV wrodzonym oraz u 3 pacjentów (6%), u których nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia HCMV. W grupie dzieci z zakażeniem nabytym zmiany te nie występowały.

#### **4.4.17.16. Torbiel pajęczynówki**

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w porównaniu grupy 1 vs. 2 (8% vs.11%). Nie wykazano zależności między rodzajem zakażenia, a częstością występowania torbieli pajęczynówki. Powyższe zmiany częściej obserwowano w grupie dzieci, u których nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia HCMV (10%), niż w grupie pacjentów z zakażeniem HCMV wrodzonym (8%), czy grupie z nabytym zakażeniem HCMV (5%).

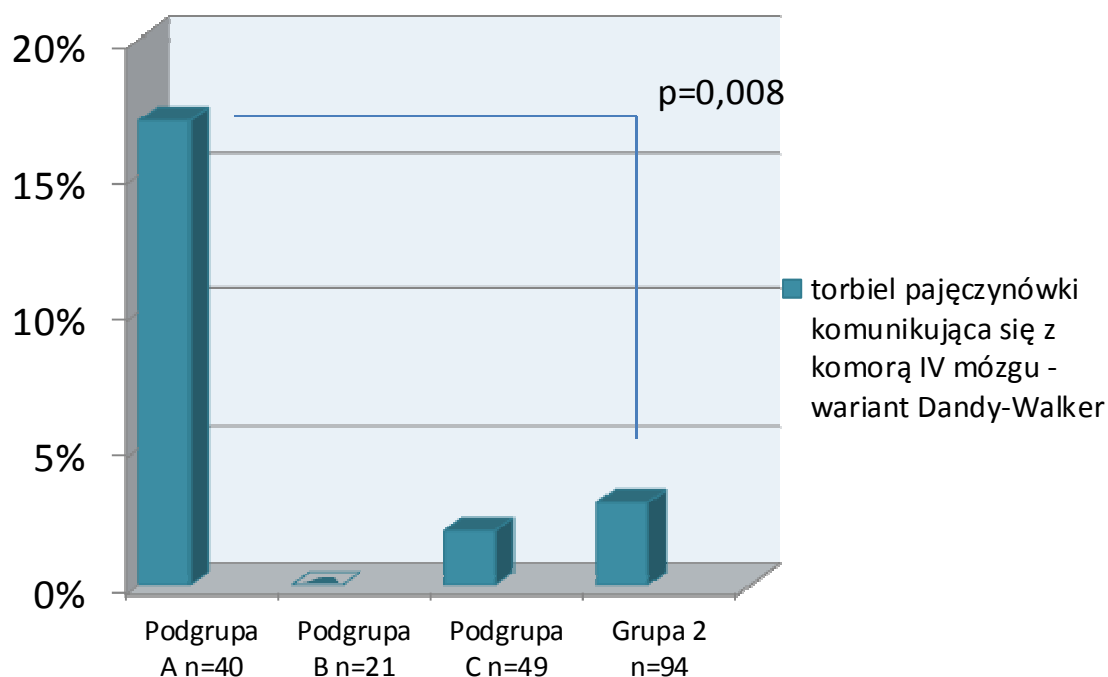
#### 4.4.17.17. Torbiel pajęczynówki komunikująca się z komorą IV mózgu –wariant Dandy-Walker

Mimo, iż odsetek dzieci z rozpoznaną torbielą pajęczynówki komunikującą się z komorą IV mózgu (wariant Dandy-Walker) był wyższy w grupie zakażonej HCMV, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą 1 vs. 2. Wartości procentowe przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Częstość występowania torbieli pajęczynówki komunikującej się z komorą IV mózgu - wariant Dandy-Walker w grupie badanej (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

Grupa badana Torbiel pajęczynówki (wariant Dandy – Walker)	GRUPA 1 n=111	GRUPA 2 n=94
TAK	8 (7%)	3 (3%)
NIE	102 (93%)	91 (97%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

Uzyskano różnicę istotną statystycznie między podgrupą A a grupą 2 (17% vs. 3%). Wykazano, że istnieje zależność między rodzajem zakażenia, a częstością występowania torbieli pajęczynówki komunikującej się z komorą IV, która była istotnie statystycznie częstsza u dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, niż w grupie pacjentów, u których nie ustalono jednoznacznie zakażenia HCMV (2%), czy w grupie dzieci z zakażeniem HCMV nabytym (0%). Częstość występowania torbieli pajęczynówki komunikującej się z komorą IV w poszczególnych podgrupach przedstawia rycina 36.



Rycina 36. Częstość występowania torbieli pajączynówki komunikującej się z komorą IV mózgu – wariant Dandy-Walker w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### 4.4.17.18. Zrosty wyściółkowe

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu grupy 1 vs. 2 (1% vs. 0%). Zrosty wyściółkowe stwierdzono tylko u jednego pacjenta (2,5%) z zakażeniem HCMV wrodzonym. U dzieci z podgrupy B oraz C zrostów nie obserwowano.

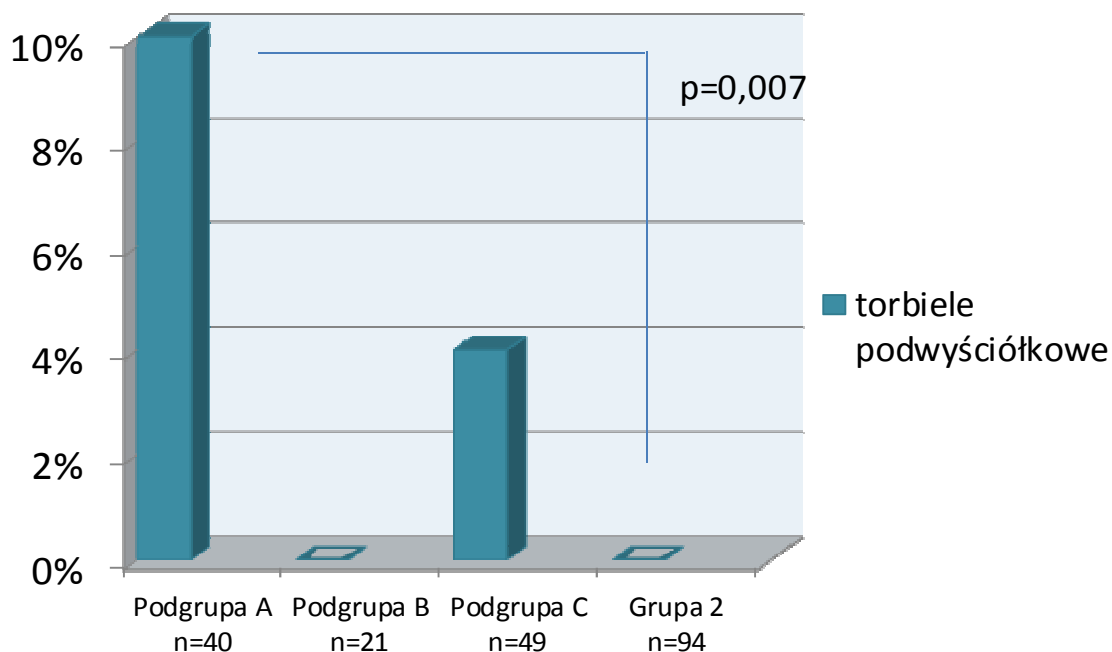
#### 4.4.17.19. Torbiele podwyściółkowe

Wykazano różnice znamienne statystycznie przy porównaniu grupy 1 vs. 2 ( $p=0,031$ ). Torbiele podwyściółkowe występują częściej u dzieci z rozpoznaniem zakażeniem HCMV, niż w grupie, w której nie potwierdzono zakażenia. Dane procentowe przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24. Częstość występowania torbieli podwyściółkowych w grupie badanej  
(analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

Grupa badana	<b>GRUPA 1</b> <b>n=110</b>	<b>GRUPA 2</b> <b>n=94</b>
<b>Torbiele podwyściółkowe</b>		
TAK	6 (5%)	0 (0%)
NIE	104 (95%)	94 (100%)
Test 2-stronny	<b>p= 0,031</b>	

Uzyskano różnicę istotną statystycznie w zakresie występowania torbieli podwyściółkowych w podgrupie A w porównaniu z grupą 2 (10% vs. 0%), ( $p=0,007$ ). Istnieje również zależność między rodzajem infekcji, a częstością występowania torbieli podwyściółkowych ( $p=0,010$ ), które najczęściej obserwowano w podgrupie dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, podczas gdy w podgrupie, w której nie ustalono jednoznacznie rodzaju zakażenia powyższe zmiany stwierdzono rzadziej (4%). U dzieci z rozpoznaniem zakażeniem nabytym torbiele podwyściółkowe nie występowały (rycina 37).



Rycina 37. Częstość występowania torbieli podwyściółkowych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

#### 4.4.18. Nieprawidłowe napięcie mięśniowe

Mimo, iż odsetek dzieci ze stwierdzonym wzmożonym napięciem mięśniowym był wyższy w grupie zakażonej HCMV, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą 1 vs. 2 (28% vs. 25%). Wzmożone napięcie mięśniowe oraz asymetrię napięcia mięśniowego obserwowano częściej u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV, odpowiednio u 46% i 22%, w porównaniu z pacjentami, u których zakażenia HCMV nie stwierdzono ( $p=0,009$ ,  $p=0,018$ ). Uzyskano różnicę zmienną statystycznie w zakresie występowania obniżonego napięcia mięśniowego w podgrupie B oraz grupie 2 (3% vs. 25%), ( $p=0,009$ ). Występowanie nieprawidłowego napięcia mięśniowego w grupie 1 i 2 oraz w poszczególnych podgrupach przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25. Liczba i odsetek dzieci, u których stwierdzono nieprawidłowe napięcie mięśniowe (n=251)

Rodzaj patologii		<b>WZMOŻONE NAPIĘCIE MIĘŚNIOWE</b>	<b>OBNIŻONE NAPIĘCIE MIĘŚNIOWE</b>	<b>ASYMETRIA NAPIĘCIA MIĘŚNIOWEGO</b>
Badana grupa				
<b>GRUPA 1</b>	Podgrupa A	21	16	10
	n(%)	46%	35%	22%
	Podgrupa B	3	1	1
	n(%)	10%	3%	3%
	Podgrupa C	14	10	6
	n(%)	23%	16%	10%
<b>GRUPA 2</b>		27	27	9
n(%)		25%	25%	8%
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona		<b>p=0,004</b>	<b>p=0,007</b>	<b>p=0,038</b>

Wykazano zależność między rodzajem zakażenia, a częstością występowania wzmożonego napięcia mięśniowego w grupie badanej ( $p=0,004$ ).

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w występowaniu obniżonego napięcia mięśniowego u pacjentów z grupy 1 oraz 2 (20% vs. 25%). Istnieje zależność

między rodzajem zakażenia, a częstością występowania obniżonego napięcia mięśniowego w grupie badanej ( $p=0,007$ ).

Mimo, że odsetek dzieci z rozpoznąą asymetrią napięcia mięśniowego był wyższy w grupie zakażonej HCMV, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą 1 vs. 2 (12% vs. 8%). Wykazano zależność znamioną statystycznie między rodzajem zakażenia, a częstością występowania asymetrii napięcia mięśniowego w grupie badanej ( $p=0,038$ ).

#### 4.4.19. Bóle głowy

Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w występowaniu bólów głowy w grupie 1 oraz 2 (15% vs. 16%). Ból głowy częściej stwierdzano u pacjentów, u których nie ustalono jednoznacznie postaci zakażenia (17%) oraz u dzieci z zakażeniem HCMV nabytym (16%), niż u dzieci z zakażeniem wrodzonym HCMV (0%).

#### 4.4.20. Zaburzenia chodu

Mimo, iż odsetek dzieci z zaburzeniami chodu był wyższy w grupie zakażonej HCMV, nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupą 1 vs. 2. Wartości procentowe przedstawiono w tabeli 26.

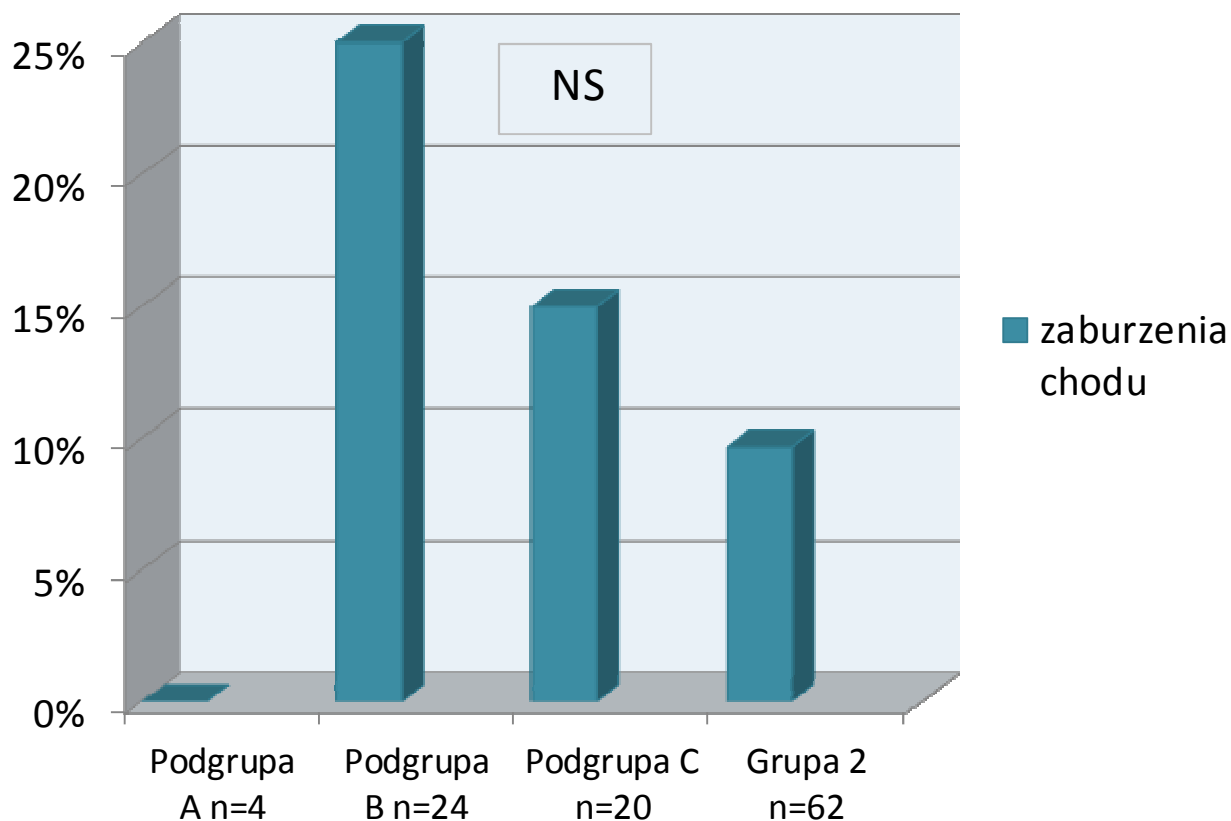
Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń chodu u dzieci w grupie badanej  
(analizę przeprowadzono u 77 dzieci)

Grupa badana	<b>GRUPA 1</b> <b>n=15</b>	<b>GRUPA 2</b> <b>n=62</b>
<b>Zaburzenia chodu</b>		
TAK	9 (19%)	6 (10%)
NIE	6 (10%)	56 (90%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie w zakresie występowania zaburzeń u chodu u dzieci z podgrupy B, w porównaniu z pacjentami z grupy 2 (25% vs. 10%). Mimo, że



zaburzenia chodu obserwowano częściej w grupie dzieci z zakażeniem HCMV nabytym, niż w grupie pacjentów z wrodzonym zakażeniem HCMV (0%), nie wykazano istotnej statystycznie zależności między rodzajem zakażenia, a częstością występowania zaburzeń chodu w grupie badanej. Odsetek dzieci z zaburzeniami chodu w poszczególnych podgrupach ilustruje rycina 38.



Rycina 38. Częstość występowania zaburzeń chodu u dzieci z podgrupy A, B, C oraz w grupie 2 (analizę przeprowadzono u 110 pacjentów)

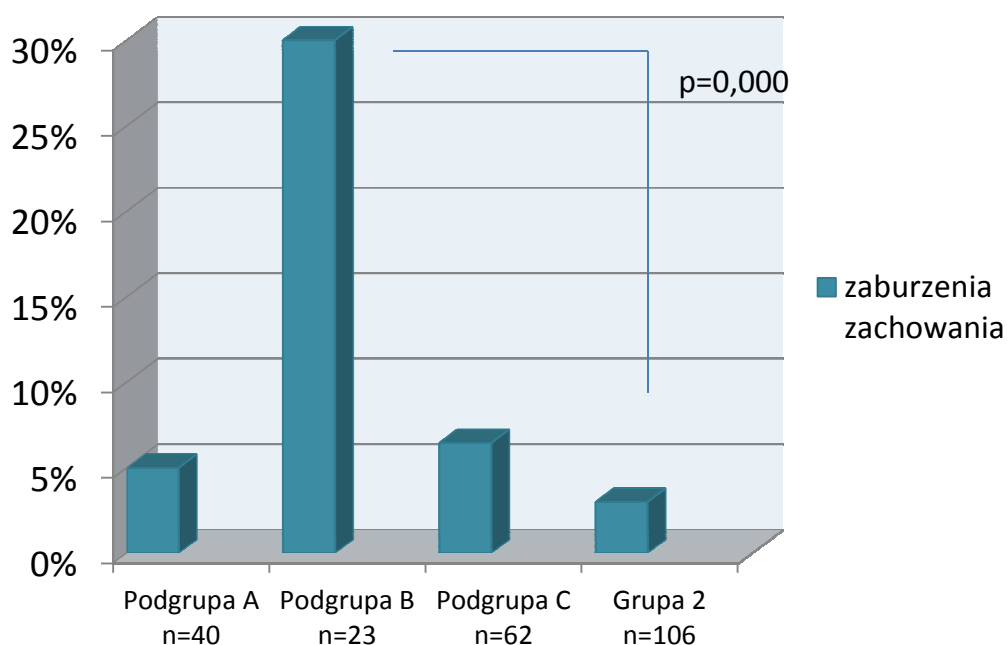
#### 4.4.21. Zaburzenia zachowania

Wykazano różnice znamienne statystycznie przy porównaniu grupy 1 vs. 2. Zaburzenia zachowania częściej występowały u dzieci z rozpoznaniem zakażeniem HCMV niż w grupie, w której nie potwierdzono zakażenia. Dane procentowe przedstawiono w tabeli 27.

Tabela 27. Częstość występowania zaburzeń zachowania w grupie badanej  
(analizę przeprowadzono u 231 dzieci)

Grupa badana	<b>GRUPA 1</b> <b>n=125</b>	<b>GRUPA 2</b> <b>n=106</b>
<b>Zaburzenia zachowania</b>		
TAK	13 (10%)	3 (3%)
NIE	112 (90%)	103 (97%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	<b>p= 0,023</b>	

Stwierdzono, że zaburzenia zachowania obserwuje się częściej u dzieci z nabytym zakażeniem HCMV (30%), w porównaniu z pacjentami, u których zakażenia HCMV nie rozpoznano (p=0,000). Istnieje również zależność statystyczna między rodzajem zakażenia HCMV, a częstością występowania zaburzeń zachowania w grupie badanej (p=0,000). Powyższe zaburzenia najczęściej obserwowano w podgrupie B, podczas gdy w podgrupie A oraz podgrupie C występowały rzadziej, odpowiednio u 5% i 6% dzieci. Częstość występowania zaburzeń zachowania w poszczególnych podgrupach przedstawia rycina 39.



Rycina 39. Częstość występowania zaburzeń zachowania u dzieci z podgrupy A, B, C oraz w grupie 2 (analizę przeprowadzono u 231 pacjentów)

#### 4.4.22. Niedosłuch

Wykazano różnice znamienne statystycznie przy porównaniu grupy 1 vs. 2. Niedosłuch częściej obserwuje się u dzieci z rozpoznany zakażeniem HCMV niż w grupie, w której nie potwierdzono zakażenia. Ponadto stwierdzono, że niedosłuch występuje istotnie statystycznie częściej u pacjentów z podgrupy A w porównaniu z dziećmi z grupy 2 (69% vs. 0%), ( $p=0,004$ ).

Dane procentowe przedstawiono w tabeli 28.

Tabela 28. Częstość występowania niedosłuchu w grupie badanej (n=26)

Grupa badana Niedosłuch	GRUPA 1 n=18	GRUPA 2 n=8
TAK	11 (61%)	0 (0%)
NIE	7 (39%)	8 (100%)
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	<b>p= 0,040</b>	

Stwierdzono zależność istotną statystycznie między rodzajem zakażenia HCMV, a częstością występowania niedosłuchu w grupie badanej. Niedosłuch rozpoznano częściej u dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, niż u pacjentów, u których nie ustalono jednoznacznie postaci choroby. W podgrupie B niedosłuchu nie obserwowano.

#### 4.5. Zależność między występowaniem padaczki, a nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym

Występowanie padaczki u dzieci w całej grupie badanej, u których stwierdzono nieprawidłowe badanie neuroobrazowe przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 29. Częstość występowania padaczki u dzieci z nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym (analizę przeprowadzono u 204 dzieci)

Padaczka	Nieprawidłowe badanie neuroobrazowe	
	TAK	NIE
TAK	39 26%	14 25%
NIE	110 74%	41 75%
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

Występowanie padaczki u pacjentów z podgrupy A, u których stwierdzono nieprawidłowe badanie neuroobrazowe przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30. Częstość występowania padaczki u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV i nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym (analizę przeprowadzono u 40 pacjentów)

Padaczka	Nieprawidłowe badanie neuroobrazowe	
	TAK	NIE
TAK	15 39%	0 0%
NIE	23 61%	2 100%
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

#### 4.6. Zależność między występowaniem niedosłuchu, a nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym

Występowanie niedosłuchu u dzieci, u których stwierdzono nieprawidłowe badanie neuroobrazowe przedstawiono w tabeli 31.

Tabela 31. Częstość występowania niedosłuchu u dzieci z nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym (analizę przeprowadzono u 24 pacjentów)

Niedosłuch	Nieprawidłowe badanie neuroobrazowe	
	TAK	NIE
TAK	8 36%	1 50%
NIE	14 64%	1 50%
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

Tabela 32. Częstość występowania niedosłuchu u dzieci z podgrupy A, u których stwierdzono nieprawidłowe badanie neuroobrazowe (analizę przeprowadzono u 12 pacjentów)

Niedosłuch	Nieprawidłowe badanie neuroobrazowe	
	TAK	NIE
TAK	7 64%	1 100%
NIE	4 36%	0 0%
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

#### 4.7. Zależność między występowaniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego, a nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym z wyszczególnieniem zwapnień śródmózgowych

Występowanie opóźnienia rozwoju psychoruchowego u dzieci z nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym, z uwzględnieniem zwapnień śródmózgowych przedstawiono w tabeli 33.

Tabela 33. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego u dzieci z nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym, w tym ze zwapnieniami śródmózgowymi (analizę przeprowadzono u 200 pacjentów)

Opóźnienie rozwoju psychoruchowego	Nieprawidłowe badanie neuroobrazowe		Zwapnienia Śródmózgowe	
	TAK	NIE	TAK	NIE
<b>TAK</b>	59 41%	9 16%	6 60%	62 33%
<b>NIE</b>	86 59%	46 84%	4 40%	128 67%
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	<b>p=0,001</b>		NS	

#### 4.8. Zależność między występowaniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego, a małogłowie u dzieci z podgrupy A

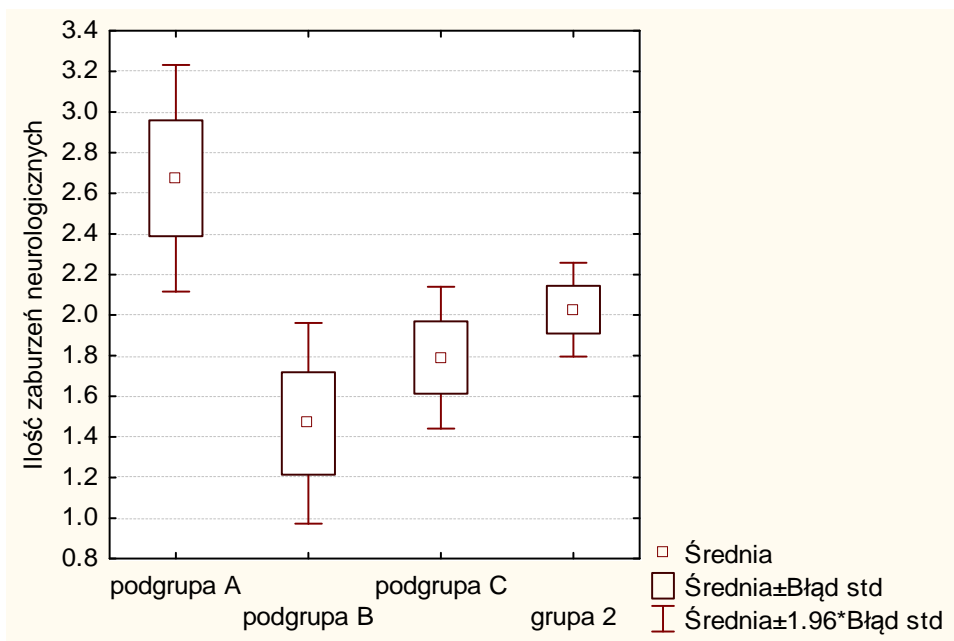
Występowanie małogłowie i opóźnienia rozwoju psychoruchowego u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV przedstawiono w tabeli 34.

Tabela 34. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego u dzieci z małogłowie (analizę przeprowadzono u 35 pacjentów)

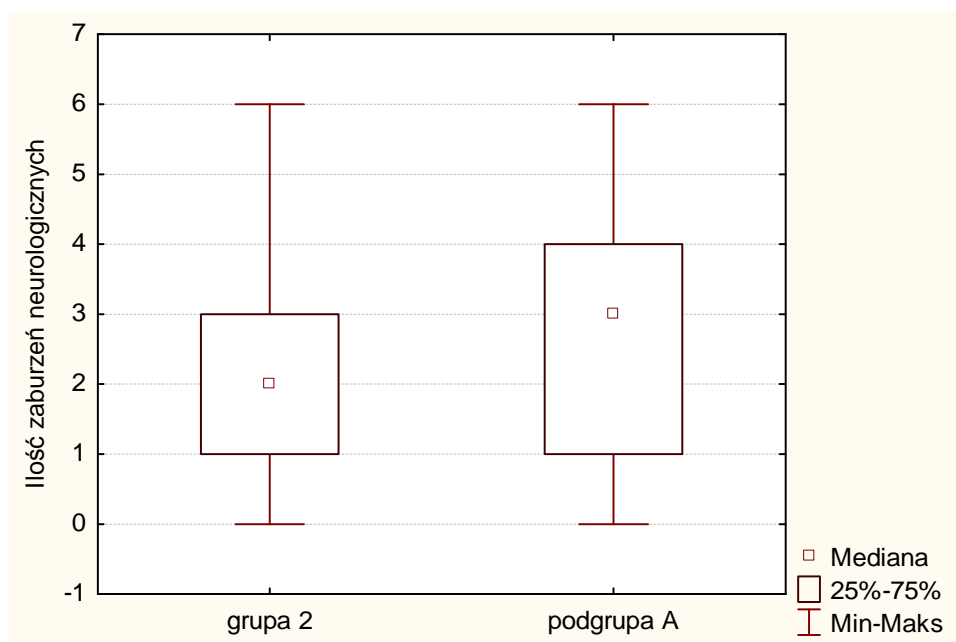
Małogłowie	Opóźnienie rozwoju psychoruchowego	
	TAK	NIE
TAK	12 60%	8 40%
NIE	5 33%	10 67%
Test Chi <sup>2</sup> Pearsona	NS	

#### 4.9. Zależność między ilością zaburzeń neurologicznych, a rodzajem zakażenia HCMV

Zależność między ilością zaburzeń neurologicznych, a rodzajem zakażenia HCMV w grupie badanej przedstawia rycina 40, 41 oraz 42.

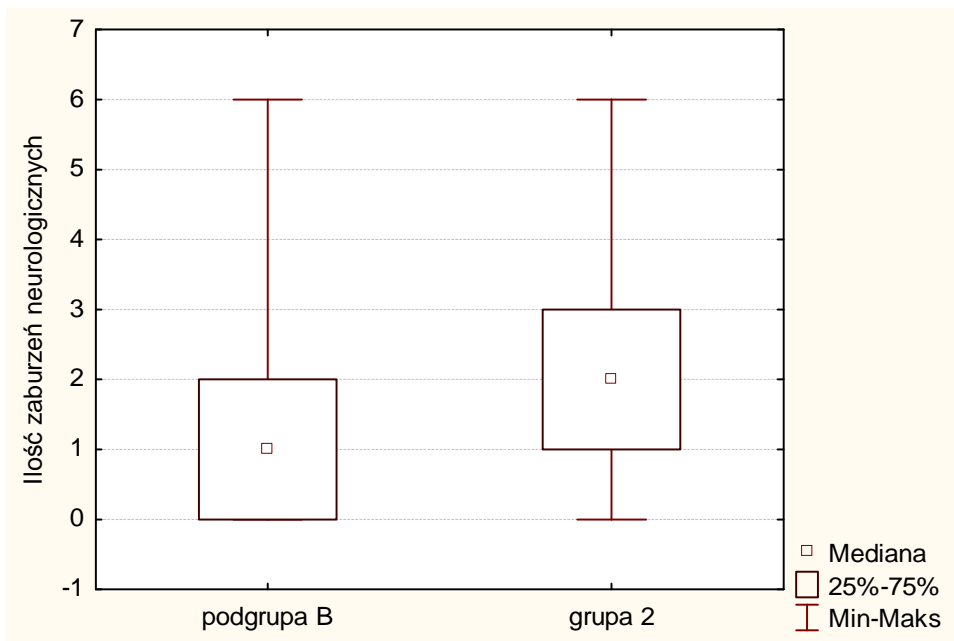


Rycina 40. Ilość zaburzeń neurologicznych u dzieci z podgrupy A, B, C oraz grupy 2 (n=251)



Rycina 41. Ilość zaburzeń neurologicznych u dzieci z podgrupy A oraz grupy 2 (n=159)

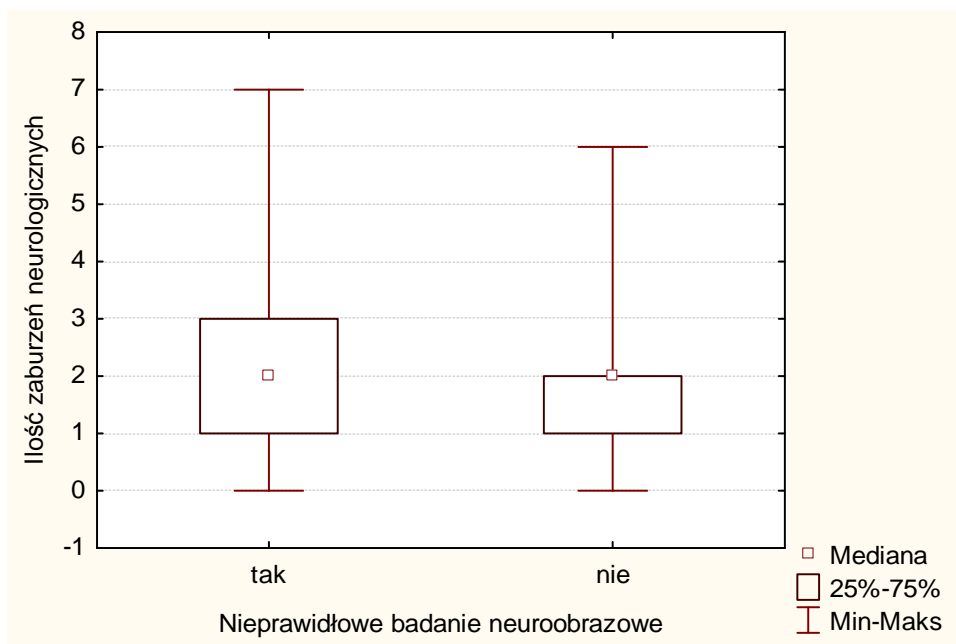




Rycina 42. Ilość zaburzeń neurologicznych u dzieci z podgrupy B oraz grupy 2 (n=143)

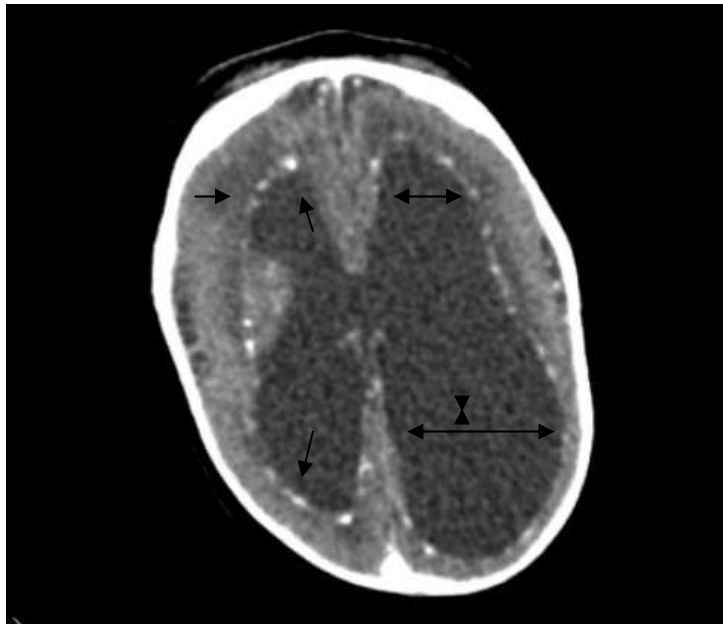
#### 4.10. Zależność między ilością zaburzeń neurologicznych, a nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym w całej grupie badanej

Zależność między ilością zaburzeń neurologicznych, a nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym przedstawia rycina 43 ( $p=0,007$ ).

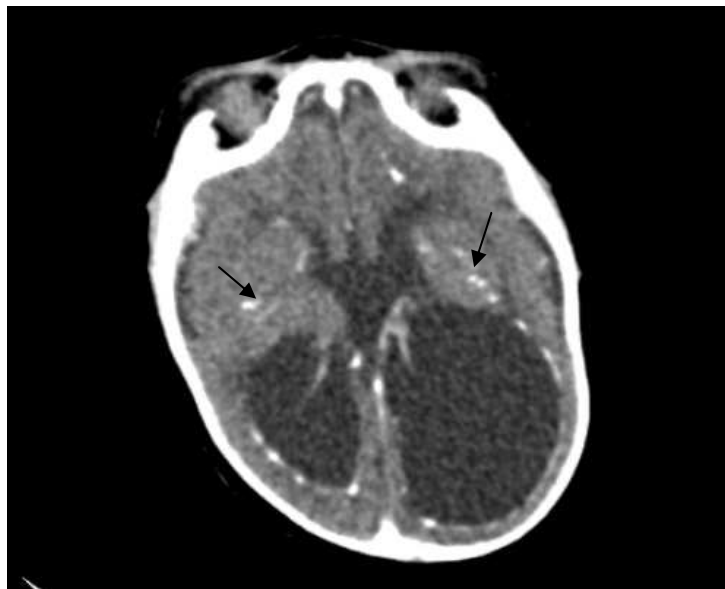


Rycina 43. Ilość zaburzeń neurologicznych u dzieci z nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym

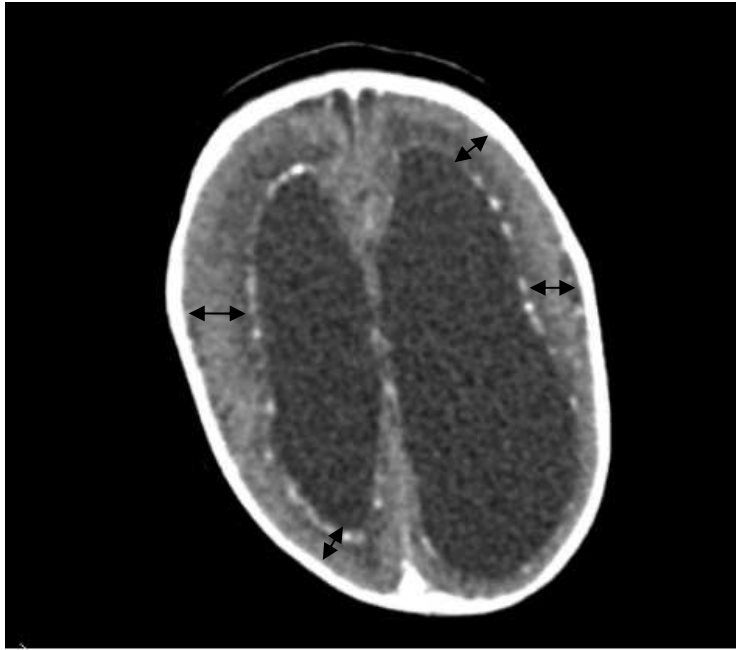
#### 4.11. Dokumentacja radiologiczna



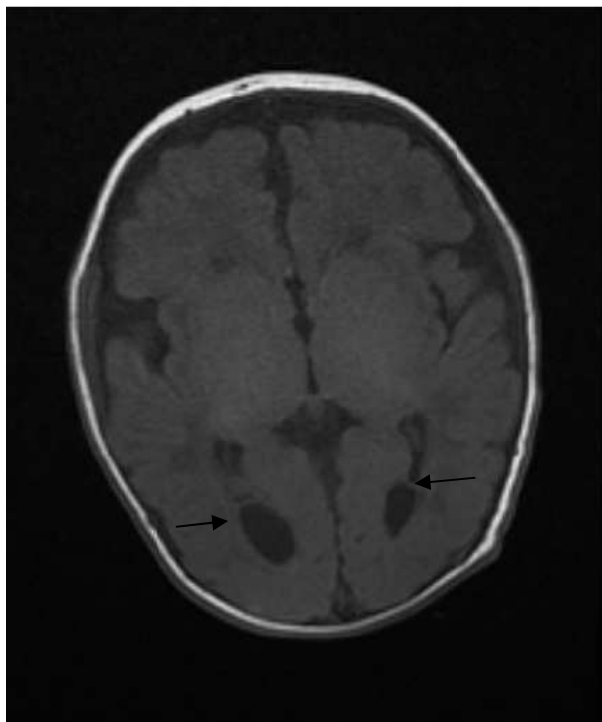
Fotografia 1. Poszerzony nadnamiotowy układ komorowy z masywnymi zwapnieniami wzdłuż komór i obszarami okołokomorowej leukomalacji w obrazie TK. Badanie wykonano w Pracowni Rentgenodiagnostyki Zakładu Opieki Zdrowotnej w Poznaniu



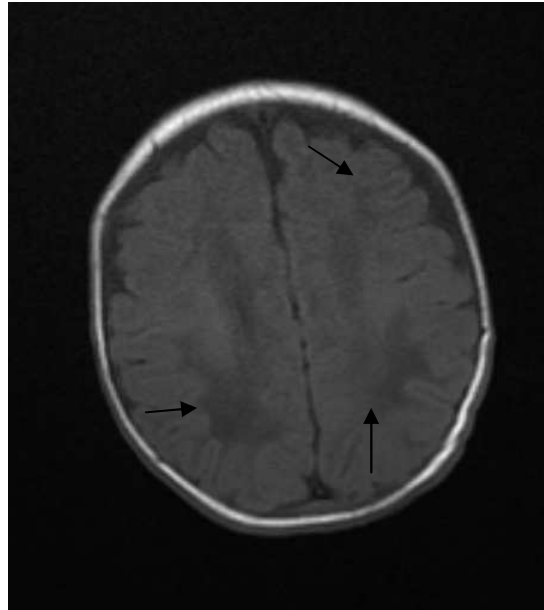
Fotografia 2. Zwapnienia w jądrach podstawnych w obrazie TK. Badanie wykonano w Pracowni Rentgenodiagnostyki Zakładu Opieki Zdrowotnej w Poznaniu



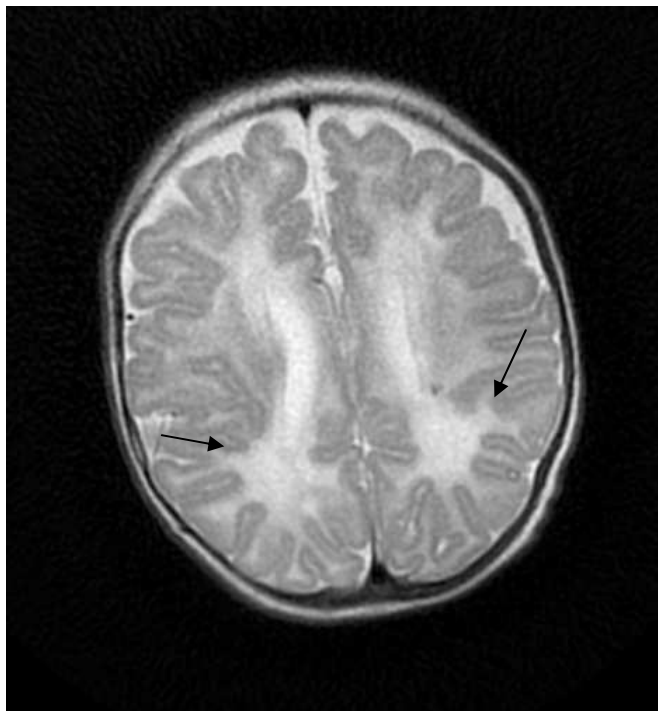
Fotografia 3. Zwązona, gładka warstwa korowa w obrazie TK. Badanie wykonano w Pracowni Rentgenodiagnostyki Zakładu Opieki Zdrowotnej w Poznaniu



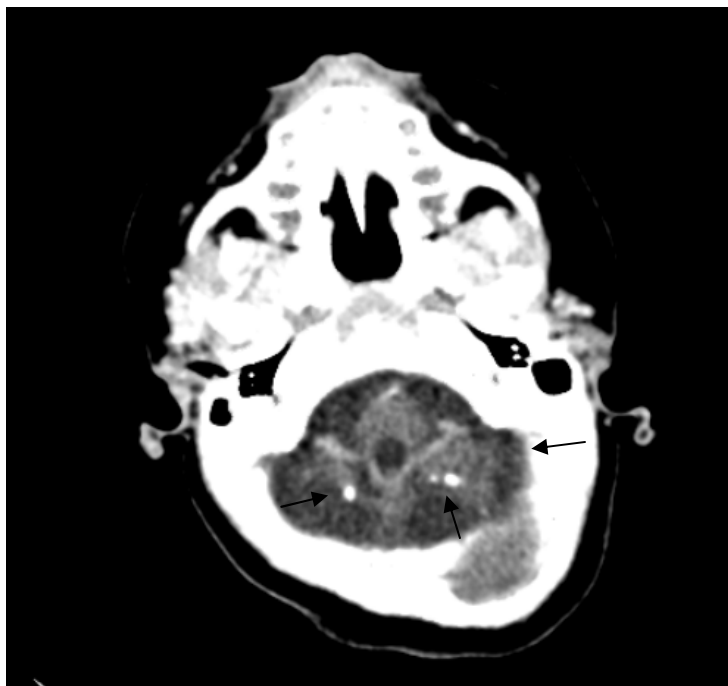
Fotografia 4. Przegrody wewnętrzne w rogach potylicznych w obrazie MR Badanie wykonano w Wielkopolskim Centrum Medycznym w Poznaniu



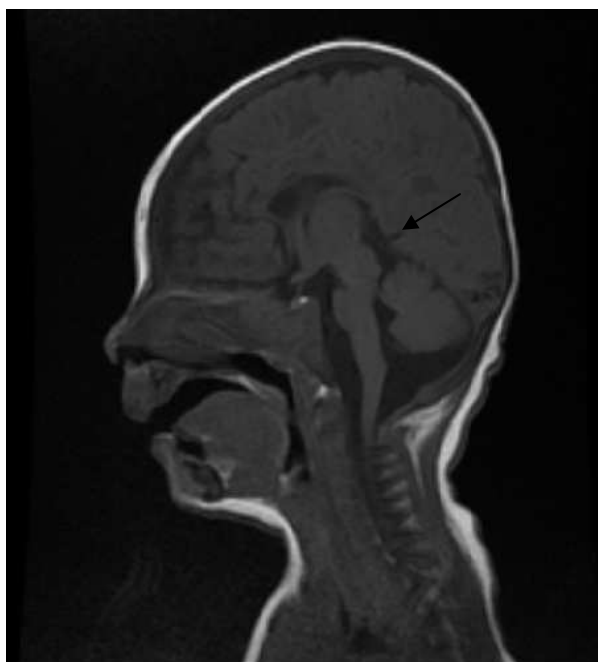
Fotografia 5. Zmiany demielinizacyjne w obrazie T1 MR. Badanie wykonane w Wielkopolskim Centrum Medycznym w Poznaniu



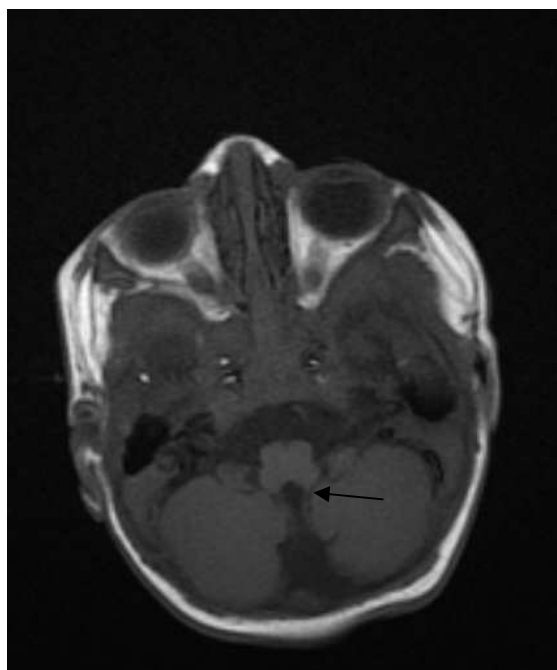
Fotografia 6. Zmiany demielinizacyjne w obrazie T2 MR. Badanie wykonane w Wielkopolskim Centrum Medycznym w Poznaniu



Fotografia 7. Mały tylny dół czaszki z hipoplastycznym mózdzkiem i zwapnieniami w jego płatach w obrazie TK. Badanie wykonano w Pracowni Rentgenodiagnostyki Zakładu Opieki Zdrowotnej w Poznaniu



Fotografia 8. Torbiel pajęczynówki komunikująca się z komorą IV mózgu w obrazie MR – przekrój strzałkowy. Badanie wykonano w Wielkopolskim Centrum Medycznym w Poznaniu



Fotografia 9. Torbiel pajęczynówki komunikująca się z komorą IV mózgu w obrazie MR - przekrój osiowy. Badanie wykonano w Wielkopolskim Centrum Medycznym w Poznaniu

## 5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Powszechnie wiadomo, że ze wszystkich znanych infekcji wewnątrzmacicznych wrodzone zakażenie HCMV jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego u płodów oraz główną infekcyjną przyczyną niedosłuchu odbiorczego i opóźnienia rozwoju umysłowego na świecie [1-3, 145]. Mimo, iż zwiększyła się wiedza na temat epidemiologii, patogenezы oraz odległych skutków związanych z infekcją HCMV, szczególnie dotyczących zaburzeń neurorozwojowych, badania przesiewowe u kobiet ciężarnych w kierunku zakażenia HCMV nie są rutynowo wykonywane, a wytyczne dotyczące leczenia zakażeń rozpoznanych podczas ciąży wciąż nie są jasno sprecyzowane. Wszystko to sprawia, że znalezienie skutecznych metod profilaktyki, rozpoznawania oraz leczenia wrodzonych zakażeń wywołanych przez HCMV to jedno z najpoważniejszych wyzwań przed jakimi stoi współczesna medycyna. Wobec tych informacji oraz w związku z brakiem danych statystycznych charakteryzujących występowanie zakażeń HCMV i powikłań z tego wynikających w Polsce, uzasadnione wydaje się podjęcie badań nad określeniem częstości występowania zakażenia HCMV jako przyczyny zaburzeń neurologicznych u dzieci oraz ich charakterystyka, zarówno w przebiegu infekcji wrodzonej jak i nabytej. Słuszne wydaje się również podjęcie próby ustalenia przydatności ekstrakcji DNA HCMV z kropli krwi pobranej w okresie noworodkowym do testu Guthrieo w rozpoznawaniu zakażenia oraz określeniu postaci klinicznej cytomegalii u dzieci.

Ze wszystkich opisanych do tej pory herpeswirusów, HCMV jest najprawdopodobniej przyczyną największej liczby zachorowań. Ocenia się, że przeciwciała świadczące o przebytych zakażeniu posiada 50-80% ludzi na świecie. Istnieją doniesienia wskazujące, że aż 40% dzieci nabywa zakażenie HCMV podczas pierwszej dekady życia [46]. Spośród 251 dzieci w wieku od 3 tygodni do 9,5 lat, przyjętych do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2008-2010 z powodu zaburzeń neurologicznych obecność przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM i/lub IgG świadcząca o zakażeniu stwierdzono u 138 dzieci, co stanowiło 55% badanych. Szerokie badania dotyczące występowania zakażenia HCMV przeprowadzili na terenie Niemiec Lubeck i inni. Objęło ono 1905 dzieci w latach 1988-1997 oraz 1560 dzieci w latach 1998-2008.



Obecność przeciwciał przeciwko HCMV w klasie IgG potwierdzono u odpowiednio 42% i 39% pacjentów w przedziale wiekowym 1 – 9 lat [117]. Należy zauważyć, że ustalona w analizowanej pracy częstość zakażeń HCMV jest nieco wyższa, co może wynikać z faktu, że badaniem objęto tylko dzieci z zaburzeniami neurologicznymi, u których zakażenie HCMV ze względu na powinowactwo do układu nerwowego, rozpoznawane jest częściej. Ponadto w niniejszym badaniu poza obecnością przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgG oceniano również przeciwciała w klasie IgM, co również zwiększyło odsetek dzieci ze stwierdzonym zakażeniem HCMV. Analiza występowania zakażenia HCMV wykazała, że w latach 2008-2010 rozpoznano w naszej Klinice średnio 15 przypadków cytomegalii wrodzonej rocznie (16 dzieci w 2008 roku, 17 dzieci w 2009 roku i 13 dzieci w 2010 roku). Wyniki te są zgodne z uzyskanymi przez innych badaczy (18 przypadków w ciągu roku średnio) [121]. W roku 2008 oraz 2009 u blisko jednej czwartej pacjentów, przebywających w Klinice z powodu zaburzeń neurologicznych, u których oznaczono poziom przeciwciał przeciw HCMV stwierdzono wrodzone zakażenie HCMV. W 2010 roku odsetek ten był niższy i wynosił 14 %. Odsetek pacjentów z cytomegalią nabytą był względnie stały i w latach 2008–2010 wynosił odpowiednio 11%, 12% oraz 13%. Nie ma wątpliwości, że wiele przypadków nabytego zakażenia HCMV nie zostało zdiagnozowanych ze względu na bezobjawowy lub łagodny przebieg.

Dzieci w okresie niemowlęcym stanowiły 65% grupy zakażonej HCMV. Wiek dzieci w grupie z infekcją wrodzoną wahał się od 3 tygodni do 25 miesięcy (średnio 4,4 miesiąca). W podgrupie A najwięcej dzieci było w wieku 0-3 miesięcy (52%), co pokrywa się z danymi prezentowanymi w literaturze (53%, 55% i 60%) [32,136,135]. Ponadto wykazano, że wśród dzieci z cytomegalią wrodzoną 95% nie przekroczyło roku. Dane te znajdują potwierdzenie w badaniach innych autorów [32] i wydają się mieć istotne znaczenie kliniczne dowodząc, iż HCMV jest czynnikiem etiologicznym zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego w najmłodszej grupie pacjentów i badania w kierunku tego zakażenia powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej zaburzeń neurologicznych u niemowląt.

W grupie dzieci z potwierdzonym zakażeniem HCMV przeważały dziewczynki i stanowiły 57%. Wśród pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem wrodzonym oraz nabytym również przeważały dziewczynki i stanowiły odpowiednio 59% i 60%. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi przez innych badaczy [32,121,129]. Odsetek porodów

przedwczesnych w grupie dzieci z cytomegalią wrodzoną wynosił 26%. Podobne wyniki uzyskali inni badacze (21%) [129], jednak dane z piśmiennictwa są zróżnicowane i określają częstość występowania wcześniactwa u pacjentów z zakażeniem HCMV wrodzonym od 10 do 70 % [32, 118, 121, 135, 145]. Opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego w stosunku do wieku ciążowego jest często obserwowanym objawem cytomegalii wrodzonej [31]. W podgrupie A masę urodzeniową poniżej 2500 g odnotowano aż u 43% dzieci. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi przez innych badaczy (43%) [129]. Istnieją również dane pokazujące, że hipotrofia dotyczy niższego odsetka dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV (17%, 29%) [105, 121]. Zarówno zróżnicowane dane dotyczące częstości występowania wcześniactwa, jak i niskiej masy urodzeniowej u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV mogą wynikać z jakości opieki nad kobietą ciężarną oraz płodem w poszczególnych ośrodkach. Ponadto w piśmiennictwie opisywane są przypadki wcześniejszego ukończenia ciąży, ze względu na bardzo duże uszkodzenie płodu, co również wpływa na ostateczny obraz kliniczny wrodzonego zakażenia HCMV.

Powszechnie wiadomo, że zaburzenia neurologiczne rozwija większość dzieci z wrodzoną, objawową infekcją HCMV oraz 10-15% z zakażeniem bezobjawowym [74]. W niniejszej pracy stwierdzono zależność między rodzajem zakażenia HCMV, a ilością zaburzeń neurologicznych. Największą ilość powikłań neurologicznych obserwowano u pacjentów z wrodzonym zakażeniem HCMV. U dzieci z podgrupy A co najmniej jedno zaburzenie neurologiczne stwierdzono u 84% pacjentów, a u 63% dwie lub więcej nieprawidłowości równocześnie. Nieco niższe wartości uzyskali inni badacze. Z badań przeprowadzonych przez Boppana i innych wynika, że u 68% niemowląt z objawową infekcją wrodzoną HCMV występuje co najmniej jedno zaburzenie neurologiczne [77], a w badaniach przeprowadzonych przez Munro u ponad połowy pacjentów z objawami infekcji HCMV ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono dwie lub więcej nieprawidłowości jednocześnie [121].

W grupie pacjentów z zakażeniem HCMV wrodzonym najczęściej obserwowanym odchyleniem było małogłowie, które rozpoznano u 52% dzieci. Podobne dane uzyskali w swoich badaniach Boppana oraz Michaels, którzy małogłowie stwierdzili odpowiednio u 53% i 55% dzieci [77, 119]. Jest to zgodne również z obserwacjami polskich autorów (50%) [145]. Dane w literaturze są zróżnicowane. Opisywane są prace, w których obwód głowy poniżej 3 percentyla stwierdzono u 23% pacjentów oraz

gdy odchylenie to wystąpiło u 81% badanych dzieci [120,122]. Istnieją również dane pokazujące, iż małopłowie bardzo rzadko występuje jako objaw izolowany, a u większości dzieci stwierdza się więcej nieprawidłowości w ośrodkowym układzie nerwowym [126]. W niniejszej pracy, podobnie jak w badaniach Malinger [126], u żadnego pacjenta nie obserwowano izolowanego małopłowa. Na uwagę zasługuje fakt, że małopłowie jest najbardziej swoistym czynnikiem predykcyjnym opóźnienia rozwoju psychoruchowego u dzieci z objawowym, wrodzonym zakażeniem HCMV [123]. W analizowanym badaniu stwierdzono zależność między występowaniem małopłowa i opóźnienia w rozwoju psychoruchowym, którą wykazano u 60% dzieci z podgrupy A. W badaniach przeprowadzonych przez Noyola i innych, na grupie 41 pacjentów z objawowym zakażeniem wrodzonym HCMV, analizowano obecność małopłowa oraz nieprawidłowości w obrazie tomografii komputerowej głowy jako czynników prognozujących wystąpienie opóźnienia rozwoju psychoruchowego u dzieci [123]. Wykazano, że urodzeniowy obwód głowy poniżej 3 percentyla oraz zmiany w tomografii komputerowej są czynnikami predykcyjnymi wystąpienia upośledzenia umysłowego oraz opóźnienia rozwoju ruchowego u dzieci z wrodzoną infekcją HCMV. W analizowanej pracy również stwierdzono zależność między obecnością zmian w badaniach neuroobrazowych, a wystąpieniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego u dzieci z podgrupy A. U 41% pacjentów, u których wykazano nieprawidłowe badanie neuroobrazowe stwierdzono opóźnienie rozwoju psychoruchowego, podczas gdy 84% dzieci, u których nie stwierdzono opóźnienia w rozwoju miało prawidłowy obraz w badaniu ultrasonograficznym przezciemieniowym, tomografii komputerowej i/lub rezonansie magnetycznym głowy.

Opóźnienie rozwoju psychoruchowego o różnym stopniu nasilenia, od upośledzenia w stopniu lekkim do znacznego, było jednym z najczęściej obserwowanych zaburzeń u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV (45%). Na podstawie danych z literatury należy się jednak liczyć z możliwością zarówno niższego (17% i 23%), jak i wyższego odsetka dzieci z zaburzeniami rozwoju psychoruchowego (57% i 84%) [105, 121, 32, 129]. W interpretacji rozbieżności pomiędzy uzyskanymi wynikami należy uwzględnić trudności diagnostyczne wynikające z faktu, że ponad połowa dzieci z podgrupy A nie ukończyła 3 miesiąca życia. Ponadto w analizowanej pracy wzięto pod uwagę występowanie nieharmonijnego rozwoju psychoruchowego, który obserwowano u blisko 10% dzieci z zakażeniem HCMV wrodzonym, co

ostatecznie wskazuje, że aż 55% dzieci z rozpoznaną cytomegalią wrodzoną miało zaburzenia rozwoju psychoruchowego.

Powszechnie uznaje się, że infekcje podczas ciąży są przyczyną 5% do 10% przypadków mózgowego porażenia dziecięcego (MPD). Wrodzone zakażenie HCMV jest najczęstszym zakażeniem wirusowym prowadzącym do MPD [128]. Interesujące wydają się również obserwacje Schendela dotyczące, będącego wynikiem zakażenia, zapalenia błon płodowych, które 2-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia MPD u dzieci przedwcześnie urodzonych i 5-krotnie u noworodków urodzonych o czasie [127]. W podgrupie A MPD rozpoznano u 7% pacjentów. W badaniach przeprowadzonych przez Bosnjaka i innych odsetek ten był znacznie wyższy (55%), a MPD stwierdzono u 5 z 9 badanych dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV [141]. Również inni autorzy podają wyższy odsetek MPD wśród dzieci z cytomegalią wrodzoną (64%) [143]. Niski odsetek rozpoznań MPD w badanej grupie wynika między innymi z faktu, że powyższe rozpoznanie sporadycznie ustalane jest w pierwszym półroczu życia, podczas gdy 80% dzieci z podgrupy A mieściło się w przedziale wiekowym 0-6 miesięcy. Ponadto u dzieci urodzonych przed 37 tygodniem ciąży MPD rozpoznawane jest w późniejszym wieku w porównaniu z dziećmi urodzonymi o czasie. Interesujący wydaje się fakt, że w niniejszym badaniu u wszystkich dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV, u których rozpoznano MPD stwierdzono małopłowie. Podobne wnioski, dotyczące współwystępowania MPD z małopłowie oraz padaczką wyciągnęli ze swojego badania Manara i inni [143].

Wykazano, że istnieje zależność między rodzajem zakażenia HCMV, a częstością występowania zmian w badaniach neuroobrazowych. Obserwacje te znajdują potwierdzenie w licznych publikacjach, szczególnie jeśli badania dotyczyły objawowego, wrodzonego zakażenia HCMV [131]. W podgrupie A nieprawidłowe badanie ultrasonograficzne przezciemieniowe stwierdzono u 86% badanych dzieci, zmiany w badaniu głowy metodą tomografii komputerowej u 95%, a odchylenia w badaniu głowy metodą rezonansu magnetycznego u 89% pacjentów. Należy zauważyć, że ustalona w analizowanej pracy częstość występowania nieprawidłowości w badaniu MR nie odbiega od danych uzyskanych w badaniu Kylata i innych, którzy odchylenia wykazali również u 89% pacjentów z objawowym zakażeniem wrodzonym HCMV, natomiast niższy odsetek nieprawidłowych badań stwierdził w przypadku badania USG oraz TK, odpowiednio 56% i 71% [129]. Zbliżony do stwierdzonego w niniejszej pracy

odsetek nieprawidłowych badań TK głowy uzyskał Bale i inni (86%) [131]. W badaniu Boppana i innych, obejmującym 56 pacjentów z objawową wrodzoną infekcją HCMV, nieprawidłowe badanie TK stwierdzono u 70% badanych. Spośród dzieci z nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym aż 90% prezentowało co najmniej jedno zaburzenie neurologiczne, a u 59% stwierdzono opóźnienie rozwoju psychoruchowego, podczas gdy u dzieci z prawidłowym obrazem TK głowy opóźnienia rozwoju nie obserwowano [125]. Dane te, łącznie z cytowanymi wcześniej badaniami pokazują jak istotne jest poszerzenie diagnostyki o badanie neuroobrazowe u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV. De Vries sugeruje połączenie badania USG z metodą MR w diagnostyce neuroobrazowej zakażeń HCMV [122].

Dysponujemy mniejszą ilością danych na temat obecności zmian radiologicznych w badaniu neuroobrazowym u dzieci z bezobjawowym przebiegiem zakażenia wrodzonego. Co ciekawe, Williamson i inni nie stwierdzili w swoim badaniu występowania, charakterystycznych dla zakażenia HCMV, zwapnień śródmózgowych oraz poszerzenia komór mózgu. Wykazali natomiast nieprawidłowości istoty białej u 14% dzieci, a u pozostałych 86% prawidłowy wynik badania neuroobrazowego [130]. W analizowanej pracy spośród 16% dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV, u których nie obserwowano zaburzeń neurologicznych u żadnego pacjenta nie stwierdzono występowania zwapnień śródmózgowych, a poszerzenie komór mózgu odnotowano tylko u jednego dziecka.

W badaniu Barkovicha i innych dotyczącym infekcji ośrodkowego układu nerwowego u 178 płodów najwięcej nieprawidłowości stwierdzono u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV [142]. W niniejszej pracy zmiany w badaniu neuroobrazowym wykazano u 95% dzieci z cytomegalią wrodzoną. W podgrupie A najczęściej stwierdzanymi odchyleniami w obrazie radiologicznym było poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowych (55%) oraz zaniki korowe i korowo-podkorowe (47%). W literaturze dotyczącej obecności zmian radiologicznych stwierdzanych u dzieci z cytomegalią wrodzoną niewiele jest informacji na ten temat. Możliwe, że wynika to z faktu, że niewielkiego stopnia zaniki korowo-podkorowe oraz poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowych są często uwidaczniane również u dzieci zdrowych, więc wyżej wymienionych nieprawidłowości nie powinno się wiązać z wrodzonym zakażeniem HCMV. Często opisywane w literaturze poszerzenie układu komorowego stwierdzono u 43% dzieci. W piśmiennictwie znajdują się opisy potwierdzające

zarówno wyższy (52%, 64%), jak i niższy (26%) odsetek występowania poszerzenia układu komorowego [105,143,129]. Asymetrię układu komorowego uwidoczniło u 33% pacjentów z podgrupy A. Zmiany charakterystyczne dla wrodzonego zakażenia HCMV, jakimi są zwapnienia śródmózgowe zobrazowano u 23% dzieci. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi przez Munro i innych (21%) [121]. Na podstawie danych z literatury obecności zwapnień śródmózgowych można się spodziewać u wyższego odsetka dzieci (33%, 43%, 50% i 66%) [131, 132, 129, 124]. Ponadto wykazano, że w celu uwidocznienia zwapnień śródmózgowych lepiej wykonywać badanie ultrasonograficzne przezciemieniowe oraz tomografię komputerową głowy niż rezonans magnetyczny. Podobne obserwacje poczynili również inni badacze [133]. Zmiany demielinizacyjne obserwowano u 23% dzieci z podgrupy A. Istnieją jednak dane pokazujące, że zaburzenia mielinizacji mogą dotyczyć znacznie większego odsetka pacjentów z wrodzonym zakażeniem HCMV [124]. Istnieje niewiele doniesień na temat występowania zaokrąglenia rogów czołowych komór bocznych, torbieli pajęczynówki komunikującej się z komorą IV mózgu - wariant Dandy-Walker, czy wodniaków podtwardówkowych. W niniejszej pracy zmiany te obserwowano odpowiednio u 23%, 17% i 15% dzieci z podgrupy A.

Krwawienie dokomorowe stanowi jedną z częstszych przyczyn uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego u noworodków z niską masą urodzeniową ciała. Przyczyną krwawień śródczaszkowych u wcześniaków są między innymi zaburzenia krążenia mózgowego, intensywne leczenie zaburzeń oddychania czy poród naturalny, jednak coraz więcej autorów potwierdza jego związek z zakażeniem wewnątrzmacicznym, szczególnie jeśli wylewy nastąpiły w okresie prenatalnym [152]. W niniejszej pracy krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono u 17% dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV, w tym leukomalację okołokomorową u 5%. Spośród tej grupy, 57% pacjentów urodziło się przedwcześnie, a tylko u jednego dziecka stwierdzono urodzeniową masę ciała powyżej 2500 g, u pozostałych pacjentów stwierdzono hipotrofię.

W analizowanym badaniu wodogłowie rozpoznano u 15% dzieci z podgrupy A. Bale i inni wykazali wodogłowie u 3 z 15 badanych dzieci z cytomegalią wrodzoną (20%) [131]. W literaturze można znaleźć również dane określające częstość występowania wodogłowia u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV na 7% i 66% [32,120].

Powszechnie wiadomo, że torbiele podwyściółkowe są następstwem wylewów podwyściółkowych występujących głównie u dzieci urodzonych przed 37 tygodniem ciąży, jednak warto podkreślić, że mogą być również konsekwencją wrodzonego zakażenia HCMV, czy różyczki [148]. Co ciekawe, powyższe zmiany mogą powstawać w przebiegu zakażenia HCMV nie tylko w okresie płodowym, ale również po urodzeniu [149]. Choć stwierdzenie obecności torbieli podwyściółkowych w badaniu ultrasonograficznym mózgu z współistniejącymi objawami klinicznymi może mieć duże znaczenie dla rozpoznania i ustalenia wskazań do leczenia wrodzonej, objawowej infekcji HCMV, torbiele podwyściółkowe opisywane są rzadko. W badanym materiale stwierdzono je u 10% dzieci z podgrupy A. Nieco niższy odsetek występowania powyższych zmian odnotowali inni polscy badacze, stwierdzając to odchylenie u 22 noworodków i niemowląt stanowiących 6,4% spośród 345 badanych dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV [146]. Dodatkowo pojedynczym lub podwójnym torbielom w dnie komory bocznej towarzyszyła obecność objawów klinicznych, takich jak: wzmożone lub obniżone napięcie mięśniowe, drgawki oraz zapalenie siatkówki i naczyńówki, ponadto u 3 pacjentów stwierdzono zwapnienia śródmózgowe. W niniejszej pracy u dzieci, u których uwidoczniono torbiele podwyściółkowe, nie obserwowano drgawek, zwapnień śródmózgowych, tylko w jednym przypadku stwierdzono nieprawidłowe napięcie mięśniowe, a u 75% obserwowano nie więcej niż jedno zaburzenie neurologiczne.

Zakażenie HCMV płodu w pierwszym trymestrze ciąży powoduje poważne zaburzenia neurologiczne, niedosłuch odbiorczy z charakterystycznymi zmianami w badaniach neuroobrazowych, jak zwapnienia śródmózgowe czy nieprawidłową mielinizację. Infekcja nabyta podczas trzeciego trymestru ciąży charakteryzuje się mniejszymi zaburzeniami neurologicznymi. Steinlin i inni za typowe odchylenia charakterystyczne dla infekcji HCMV przebytej w 3 trymestrze ciąży podaje małogłowie, niedosłuch oraz problemy rozwojowe u dzieci [124]. Inni autorzy małogłowie uważają za następstwa przebytego stanu zapalnego we wczesnym okresie życia płodowego [149]. Warto podkreślić istotną rolę obrazowania ośrodkowego układu nerwowego w określeniu czasu wystąpienia zakażenia HCMV, oraz wynikających z tego odległych następstw.

W literaturze istnieją opisy potwierdzające niekorzystny wpływ zakażenia HCMV na mózdzek. W niezależnych badaniach Malinger, de Vries i Ortiz obserwowali

hipoplazję, krwawienie oraz zwapnienia mózdzku [122,133,140]. W analizowanej pracy hipoplazję mózdzku stwierdzono u jednego dziecka (3%). Biorąc pod uwagę wiedzę na temat rozwoju mózdzku w okresie płodowym można przypuszczać, że do hipoplazji doszło na skutek zakażenia HCMV, które nastąpiło najpóźniej w 3 miesiącu ciąży. W innych badaniach hipoplazję mózdzku uwidoczono u 9% i u blisko 29% dzieci z objawową, wrodzoną infekcją HCMV [105,143].

Obecnie uznaje się, że wrodzone zakażenie HCMV jest główną infekcyjną przyczyną ubytku słuchu typu odbiorczego. Ryzyko wystąpienia SNHL rośnie u pacjentów z infekcją objawową. Należy zauważyć, że ustalona w niniejszym materiale częstość występowania niedosłuchu (69%) nie odbiega od danych uzyskanych w badaniu Williamsona i innych, którzy SNHL wykazali u 65% dzieci z objawowym, wrodzonym zakażeniem HCMV, z czego u blisko jednej trzeciej pacjentów niedosłuch miał charakter postępujący [134]. Jednak na podstawie danych z piśmiennictwa należy się liczyć z możliwością niższego (10% i 18%) jak i wyższego (86%) odsetka częstości występowania niedosłuchu u dzieci z cytomegalią wrodzoną [32, 121, 143].

Istnieją doniesienia na temat związku wrodzonego zakażenia HCMV z występowaniem padaczki, jako późnego następstwa infekcji [63]. W badaniach przeprowadzonych przez Suzuki i innych padaczkę stwierdzono u 37% pacjentów [89]. Podobne wyniki uzyskano w niniejszej pracy (33%). Nieco wyższy odsetek dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV, u których rozpoznano padaczkę, stwierdził w swoich badaniach Manara i inni (50%) [143]. Nieprawidłowy zapis czynności bioelektrycznej mózgu wykazano u 50% dzieci z podgrupy A. Istnieją jednak dane pokazujące, iż nieprawidłowa elektroencefalografia może dotyczyć wyższego odsetka dzieci (67%) [129].

Przebieg cytomegalii nabytej często jest bezobjawowy lub łagodny.

Zakażenie HCMV jest istotnym czynnikiem w patogenezie GBS. Ustalono, że 10-15% przypadków GBS ma związek z zakażeniem HCMV [151]. Co ciekawe, GBS może wystąpić w przypadku pierwotnej infekcji cytomegalowirusowej, jak i reaktywacji lub reinfekcji innym szczepem HCMV

Celem potwierdzenia etiologii HCMV u wszystkich pacjentów oznaczono poziom swoistych przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM i IgG. W podgrupie A obecność przeciwciał w klasie IgM odnotowano u 28%, a w klasie IgG u 100% dzieci. Według danych z piśmiennictwa u pacjentów z wrodzonym zakażeniem HCMV możliwy jest



wyższy odsetek przeciwciał w klasie IgM (50%,70%) [137, 138]. Większość autorów podaje, podobną jak w analizowanym badaniu, częstość występowania swoistych przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgG u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV, choć istnieją również doniesienia o niższym odsetku (50%) [139, 149]. W podgrupie B przeciwciała przeciw HCMV w klasie IgM uzyskano u 70% przypadków, a w klasie IgG u 83% pacjentów. Wynik ten jest podobny do podawanego w innych źródłach, gdzie odsetek stwierdzanych przeciwciał wynosił odpowiednio 93% i 83% [32].

W interpretacji wyników badań serologicznych niezbędne jest uwzględnienie faktu, że u noworodków urodzonych przedwcześnie występuje przejściowe upośledzenie produkcji przeciwciał spowodowane niedojrzałością układu immunologicznego, dlatego przeciwciała klasy IgM mogą być nieobecne w krążeniu, mimo czynnego procesu zapalnego. Ponadto należy pamiętać o możliwości supresyjnego działania na układ immunologiczny płodu przeciwciał klasy IgG przeniesionych biernie od matki podczas ciąży. Na podstawie powyższych wyników należy zauważyć, że rozpoznanie wrodzonej cytomegalii na podstawie badań serologicznych nie jest łatwe. Dlatego istotną rolę w diagnostyce zakażeń HCMV przypisuje się wykrywaniu wirusowego DNA w płynach ustrojowych, w szczególności w moczu oraz we krwi. W podgrupie z rozpoznaną cytomegalią wrodzoną obecność materiału genetycznego wirusa we krwi wykazano u 65% dzieci. Dane te znajdują potwierdzenie w obserwacjach innych autorów (59%) [147]. Istnieją jednak badania, w których obecność DNA HCMV we krwi ustalono u 94% i 100% pacjentów [136,32]. DNA HCMV był obecny w moczu u 95% dzieci z podgrupy A. W literaturze można znaleźć zbliżony odsetek pacjentów z zakażeniem wrodzonym, u których wykazano obecność DNA HCMV w moczu (94%-100%) [137,32,153]. W podgrupie B oznaczenie DNA HCMV we krwi przeprowadzono u 13 pacjentów potwierdzając obecność materiału genetycznego wirusa u 85% dzieci, a w moczu u 75% badanych. Doniesienia literaturowe na ten temat są rozbieżne [32].

Metodą, która aktualnie mogłaby się wydawać najlepszą do wykonywania badań przesiewowych u noworodków jest ekstrakcja DNA wirusa z karty Guthrie, używanej do skryningu chorób metabolicznych oraz genetycznych [154-156]. W wieloletnich badaniach Barbi i inni potwierdzili wysoką swoistość tej metody [64]. Uzyskane w prezentowanej pracy wyniki badań DNA HCMV w krwi pobranej dzieciom po urodzeniu na bibułę są niejednoznaczne. Zgodność dwóch zastosowanych metod ekstrakcji DNA HCMV oceniono na 37%. Żaden z prezentowanych testów nie okazał

się zgodny z rozpoznaniem klinicznym ustalonym na podstawie pozostałych parametrów oceny (wywiad, badanie przedmiotowe, badanie serologiczne oraz wyniki DNA HCMV w krwi i moczu chorych). Wydaje się, że przyczyną trudnień diagnostycznych może być niewłaściwe dla celów diagnostyki wirusologicznej przechowywanie bibuły w Ośrodku Badań Przesiewowych. Bibuły są gromadzone wspólnie w kartonowych pudełkach. Ponadto fakt, że badania przeprowadzono po kilku latach od pobrania materiału również mógł wpłynąć na wiarygodność uzyskanych wyników badań. Wydaje się także, że u dzieci z wrodzoną cytomegalią wirusową, która jest warunkiem wykrycia DNA HCMV we krwi, może być niższa od tej badanej w moczu lub ślinie dziecka lub możemy jej w ogóle nie stwierdzić [67]. Bardzo ważne z klinicznego punktu widzenia wykorzystanie karty Guthrie do badań przesiewowych w kierunku wrodzonego zakażenia HCMV wymaga precyzyjnego opracowania metodyki pobrania i analizy materiału, aby uzyskane wyniki były wiarygodne i mogły być podstawą właściwego postępowania diagnostycznego i leczniczego.

Głównym celem analizy przebiegu klinicznego cytomegalii wrodzonej oraz nabytej było ustalenie, czy istnieją cechy kliniczne typowe dla infekcji o tej etiologii. W analizie porównawczej, obejmującej przebieg kliniczny zaburzeń neurologicznych u dzieci z potwierdzonym wrodzonym zakażeniem HCMV oraz z ujemnym wynikiem badania w kierunku zakażenia tym patogenem stwierdzono następujące objawy charakterystyczne dla wrodzonej infekcji HCMV: wcześniactwo, hipotrofia, małowłowie, niedosłuch oraz odchylenia w badaniach neuroobrazowych takie jak: wodogłowie, zwapnienia śródmózgowe, zmiany demielinizacyjne, asymetria układu komorowego, zaokrąglenie rogów czołowych komór bocznych, zaniki korowe i korowo-podkorowe, leukomalacja okołokomorowa, torbiel pajęczynówki komunikująca się z komorą IV mózgu - wariant Dandy-Walker oraz torbiele podwyściółkowe. Obraz kliniczny wrodzonego zakażenia HCMV powstały na podstawie prezentowanej pracy jest zbliżony do opisywanego w literaturze [63,78,79,84,118,121,129,139].

Wobec rozległych następstw ze strony ośrodkowego układu nerwowego i narządów zmysłów, które mogą ujawnić się w okresie niemowlęcym lub dopiero po kilku latach od przebytego zakażenia, rokowanie wrodzonej cytomegalii jest bardzo poważne. Dlatego tak istotne jest możliwie jak najwcześniejsze rozpoznanie zakażenia HCMV oraz wdrożenie leczenia, które może wpłynąć na poprawę rokowania co do dalszego rozwoju tych dzieci.

W analizie porównawczej obejmującej przebieg kliniczny zaburzeń neurologicznych u dzieci z rozpoznaniem nabytym zakażeniem HCMV oraz z ujemnym wynikiem badania w kierunku cytomegalii stwierdzono, że najbardziej charakterystycznymi objawami nabytej infekcji HCMV jest nieharmonijny rozwój psychoruchowy, nadpobudliwość psychoruchowa oraz zaburzenia zachowania. Co ciekawe, analizując ilość i rodzaj zaburzeń neurologicznych oraz charakter zmian radiologicznych stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych wykazano, że przebieg nabytego zakażenia HCMV jest często łagodniejszy niż obraz kliniczny zaburzeń neurologicznych u dzieci, u których zakażenia HCMV nie potwierdzono.

Uzyskane w mojej pracy wyniki dotyczące częstości występowania zakażenia HCMV, jak również ciężkiego przebiegu infekcji wrodzonej mogą stać się wskazówką w podejmowaniu decyzji o rutynowym wykonywaniu badań serologicznych w kierunku zakażenia HCMV u kobiet ciężarnych oraz noworodków, jak również wykorzystaniu ultrasonografii mózgu, jako przesiewowego badania w kierunku zmian w ośrodkowym układzie nerwowym.

## 6. WNIOSKI

1. Zakażenie HCMV jest częstą przyczyną zaburzeń neurologicznych u dzieci.
2. Przebycie wrodzonego zakażenia HCMV wiąże się na ogół z wystąpieniem poważnych zaburzeń neurologicznych.
3. W objawowym wrodzonym zakażeniu HCMV zakres nieprawidłowości stwierdzanych w neuroobrazowaniu jest bardzo duży.
4. Prawidłowy wynik badań neuroobrazowych jest czynnikiem predykcyjnym prawidłowego rozwoju u dzieci z zakażeniem HCMV.
5. Przebycie nabytego zakażenia HCMV nie wiąże się na ogół z wystąpieniem zaburzeń neurologicznych.
6. Retrospektywna ocena obecności DNA HCMV w kropli krwi pobranej w okresie noworodkowym do testu Guthrie'ego w rozpoznawaniu postaci klinicznej cytomegalii u dzieci jest mało wiarygodna.
7. Zastosowanie ekstrakcji DNA HCMV jako badania przesiewowego w kierunku wrodzonego zakażenia HCMV jest uzasadnione, ale wymaga precyzyjnego określenia procedur.

## 7. PIŚMIENICTWO

1. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007; 17: 355-363.
2. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol.* 2008; 41: 57-62.
3. Rosenthal LS, Fowler KB, Boppana SB, i wsp. Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow - up of children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 515-520.
4. Centers for Disease Control and Prevention: Progress toward global eradication of poliomyelitis, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52: 366-369.
5. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1-57.
6. Centers for Disease Control and Prevention: Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children - United States, 1998-2000, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002; 51: 234-237.
7. Hankin JR. Fetal alcohol syndrome prevention research. *Alcohol Res Health.* 2002; 26: 58-65.
8. Centers for Disease Control and Prevention: Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate - United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb Mortla Wkly Rep.* 2004; 53: 362-365.
9. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010; 20: 202-213.
10. Murph JR, Baron JC, Brown CK, Ebelback CL, Bale JF. The occupational risk of cytomegalovirus infection among day-care providers. *JAMA* 1991; 265: 603-608.
11. Pass RF, Zhang C, Evans A, i wsp. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1191-1199.
12. Monto Ho. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol*

- Immunol. 2008; 197: 65-73.
13. Ribbert H. Ueber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zbl All Pathol.* 1904; 15: 945-948.
  14. Von Glahn WC, Pappenheimer AM. Intranuclear inclusions in visceral disease. *Am J Pathol* 1925; 1: 445-465.
  15. Farber S, Wolbach S. Intranuclear and cytoplasmic inclusions (protozoan-like bodies) in the salivary glands and other organs of children. *Am J Pathol.* 1932; 8: 123-135.
  16. Weller TH, Macauley JC, Craig JM, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; 94: 4-12.
  17. Mocarski ES, Courcelle CT. Cytomegaloviruses and their replication. *Fields Virology*, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins: Boston, 2001; 2629-2673.
  18. Rice GPA, Schrier RD, Oldstone MBA. Cytomegalovirus infects human lymphocytes and monocytes: virus expression is restricted to immediate-early gene products. *Proc Natl Acad Sci.* 1984; 81: 6134-6138.
  19. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ. Virus specific antibody responses in mothers and their newborn infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infections. *J Infect Dis.* 1993; 167: 72-77.
  20. Kahl M, Siegel-Axel D, Stenglein S, i wsp. Efficient lytic infection of human arterial endothelial cells by human cytomegalovirus strains. *J Virol.* 2000; 74: 7628-35.
  21. Sinzger C, Schmidt K, Knapp J, i wsp. Modification of human cytomegalovirus tropism through propagation in vitro is associated with changes in the viral genome. *Gen Virol.* 1999; 80: 2867-77.
  22. Siennicka J, Gut W, Litwińska B. Wpływ doboru szczepów wirusa cytomegalii na stymulację cytokin panelu Th1/Th2. *Med Dośw Mikrobiol.* 2004; 56: 309-316.
  23. Lasry S, Deny P, Asselot C, i wsp.. Interstrain variations in the cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B gene sequence among CMV – infected children attending six day care centers. *J Infect Dis.* 1996; 174: 606-9.
  24. Chen DH, Jiang H, Lee M, Liu F, Zhou ZH. Three-dimensional visualization of tegument/ Capsid interactions in the intact human cytomegalovirus. *Virology* 1999; 260: 10-16.
  25. Landini MP, La Placa M. Humoral immune response to human cytomegalovirus

- proteins: a brief review. *Comp Immun Microbiol Infect Dis.* 1991; 14: 97-105.
26. Kern F, Bunde T, Faulhaber N, i wsp. Cytomegalovirus (CMV) phosphoprotein 65 makes a large contribution to shaping the T cell repertoire in CMV-exposed individuals. *J Infect Dis.* 2002; 185: 1709-1716.
  27. Stinski MF, Isomura H. Role of cytomegalovirus major immediate early enhancer in acute infection and reactivation from latency. *Med Microbiol Immunol.* 2008; 197: 223-231.
  28. Chee MS, Bankier AT, Beck S, i wsp. Analysis of the protein coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1990; 154: 125-169.
  29. Akter P, Cunningham C, McSharry BP, i wsp. Two novel spliced genes in human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 2003; 84: 1117-22.
  30. Emery VC. Viral dynamics during active cytomegalovirus infection and pathology. *Intervirology* 1999; 42: 405-411.
  31. Figlerowicz M. Najczęstsze postacie kliniczne zakażeń wywołanych przez wirusy z rodziny *Herpesviridae*. *Przew Lek.* 2006; 8: 61-67.
  32. Malarowska M. Wieloletnia ewolucja kliniczna wrodzonych i nabytych zakażeń wirusem cytomegalii u dzieci. Rozprawa doktorska. Poznań 2009.
  33. Bentz GL, Yurochko AD. Human CMV infection of endothelial cells induces an angiogenic response through viral binding to EGF receptor and  $\beta_1$  and  $\beta_3$  integrins. *Proc Natl Acad Sci.* 2008; 105: 5531-5536.
  34. Mocarski ES, Shenk T, Pass RF. Cytomegaloviruses. In: Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 2702-2772.
  35. Marshall EE, Geballe AP. Multifaceted evasion of the interferon response by Cytomegalovirus. *J Interferon Cytokine Res.* 2009; 29: 609-19.
  36. Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008; 325: 297-313.
  37. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Virol.* 2006; 87: 1763-79.
  38. Roizman B, Knipe DM. The replication of herpes simplex viruses. W: Holey RM, Knipe DM. *Fields virology* 4<sup>th</sup> wyd: Lippincott, New York 2001; 2399-459.
  39. Mucha M, Pawalec K, Matysiak M. Przebieg zakażeń wirusami Epstein-Barr oraz cytomegalii u dzieci z ostrymi białaczkami w czasie chemioterapii. *Med W Rozw.* 2008; 4: 1062-1068.

40. Gilbert GL. Infections in pregnant women. *MJA* 2002; 176.
41. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol.* 1982; 25: 563-576.
42. Hardy P, Hardy J, Nelle E, i wsp. Prevalence of six sexually transmitted disease agents among pregnant inner-city adolescents and pregnancy outcome. *Lancet* 1984; 2: 333-337.
43. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 1439-1447.
44. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1366-1371.
45. Stagno S, Remington JS, Klein JO. Cytomegalovirus. In *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* Remington JS, Klein JO. W.B. Saunders Company: Philadelphia, 2001; 389-424.
46. Demmler GJ. Infectious Diseases Society of America and Centers for Disease control: summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis.* 1991; 13: 315-329.
47. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Interval between births and risk of congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 1035-1037.
48. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007; 17: 253-276.
49. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003; 289: 1008-1111.
50. Britt WJ. Human cytomegalovirus infections during pregnancy. 1996; 327-343, *Bailliere's clinical infectious diseases, vol.3.* Bailliere Tindall, Oxford, United Kingdom.
51. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: screening of two diverse newborn populations, 1980-1990. *J Infect Dis.* 1993; 168: 552-556.
52. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol.* 2006; 35: 216-220.
53. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I:



- Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1270-1274.
54. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med.* 1992; 326: 663-667.
  55. Nowakowska D, Wilczyński J. Zakażenia i zarażenia. W: Bręborowicz GH Położnictwo i ginekologia. PZWL, Warszawa 2005; 295-315.
  56. Paul M, Szczapa J, Wojsyk-Banaszak I, i wsp. Badania przesiewowe noworodków w Wielkopolsce w kierunku zwiększenia wczesnej pourodzeniowej wykrywalności wrodzonego zakażenia wirusem cytomegalii. *Postępy Neonatologii* 2006; 1: 65-73.
  57. Lissauer T, Clayden G. *Pediatrics*. Elsevier Urban&Partner. Wrocław 2009.
  58. Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svanberg L. Primary and secondary maternal cytomegalovirus infection and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 109-113.
  59. Kamada M, Komori A, Chiba S, Nakao T. A prospective study of congenital cytomegalovirus infection in Japan. *Scand J Infect dis* 1983; 15: 227-232.
  60. Minamishima I, Ueda K, Minematsu T, i wsp. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection. *Microbiol Immunol* 1994; 38: 549-552.
  61. Numazaki K, Fujikawa T, Chiba S. Relationship between seropositivity of husbands and primary cytomegalovirus infection during pregnancy. *J Infect Chemother* 2000; 6: 104-106.
  62. Jim WT, Shu CH, Chiu NC, i wsp. Transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infants by breast milk. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 848-851.
  63. Malarowska M, Mazur-Melewska K, Mania A, i wsp. Charakterystyka kliniczna cytomegalii wrodzonej i nabytej u dzieci na podstawie własnych obserwacji. *Przeg Pediatr.* 2009; 178-182.
  64. Schleiss MR. Acquisition of human cytomegalovirus infection in infants via breast milk: natural immunization or cause for concern? *Rev Med Virol.* 2006;16: 73-82.
  65. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 1980; 302: 1073-1076.
  66. Kubicka K, Kawalec W, *Pediatrics*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.

67. Inoue N, Koyano S. Evaluation of screening tests for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 182-184.
68. Staras SA, Flanders WD, Dollard SC, Pass RF, McGowan JE Jr, Cannon MJ. Influence of sexual activity on cytomegalovirus seroprevalence in the United States, 1988-1994. *Sex Transm Dis.* 2008; 35: 472-479.
69. Fowler KB, Pass RF. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection in the offspring of young women: exposure to young children and recent onset of sexual activity. *Pediatrics* 2006; 118: 286-292.
70. Sohn YM, Oh MK, Balcarek KB, Cloud GA, Pass RF. Cytomegalovirus infection in sexually active adolescents. *J Infect Dis* 1991; 163: 460-463.
71. Allain JP, Stramer SL, Carneira-Proietti AB, et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals.* 2009; 37: 71-77.
72. Nigro G, Adler SP, La Torre R, i wsp. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-1362.
73. Adler S, Nigro J. Findings and conclusions from CMV hyperimmune globulin treatment trials. *J Clin Virol.* 2009; 54-S57.
74. Cheeran M, Lokensgard J, Schleiss M. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 99-126.
75. Zhu H, Shen Y, Shenk T. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins block apoptosis. *J Virol.* 1995; 69: 7960-7970.
76. Odeberg J, Wolmer N, Falci S, i wsp. Late human cytomegalovirus (HCMV) proteins inhibit differentiation of human neural precursor cells into astrocytes. *J Neurosci Res.* 2007; 85: 583-593.
77. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 93-99.
78. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol.* 2006; 35: 226-231.
79. Milewska-Bobuła B, Dunin-Wąsowicz D, Lipka B, Jurkiewicz E, Pakuła-Kościeszka I. Mózgowe porażenie dziecięce jako wynik uszkodzenia mózgu u dzieci z zakażeniami wrodzonymi, ze szczególnym uwzględnieniem cytomegalii. *Standardy Medycyny/Pediatrics* 2010; 908-912.

80. Hermansen MC, Hermausen MG. Perinatal infections and cerebral palsy. *Clin Perinatol.* 2006; 33: 315-333.
81. Rosenbaum P, Paneth N, Levinton A, i wsp. A raport: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49: 480.
82. Barkovich AJ, Girard N. Fetal brain infection. *Childs Nerv Syst.* 2003; 19: 501-507.
83. Malinger G, Lev D, Zahalka N, i wsp. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 28-32.
84. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994; 15: 703-715.
85. Williamson WD, Percy AK, Yow MD, i wsp. Asymptomatic cogenital cytomegalovirus infection. Audiologic, neuroradiologic and neurodevelopmental abnormalities during the first year. *Am J Dis Child.* 1990; 144: 1365-1368.
86. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000; 137: 90-95.
87. Perez-Jimenez A. Colamaria V, Franco A, i wsp. Epilepsy and disorders of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Neurol.* 1998; 26: 42-9.
88. Riikonen R. Cytomegalovirus infection ad infantile spasms. *Dev Med Child Neurol.* 1978; 20: 570-9.
89. Suzuki Y, Toribe Y, Moami Y, Yanagihara K, Nishikawa M. Epilepsy in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev.*2008; 420-424.
90. Boucquey D, Sindic CJ, Lamy M. i wsp. Clinical and serological studies in a series of 45 patients with Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 1991; 104:56-63.
91. Yamashita Y, Fujimoto C, Nakajima E, Isagai T, Matsiushi T. Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder. *J Autism Dev Disord.* 2003; 33: 4.
92. Korver Am, de Vries JJ, Konings S, i wsp. DECIBEL collaborative study group. Congenital cytomegalovirus in young children with permanent bilateral hearing impairment in the Netherlands. *J Clin Virol.* 2009; 46, 4: 27-31.
93. Pass RF. Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *Herpes* 2005; 12: 50-55.

94. Bauer PW, Parizi-Robinson M, Roland PS, Yegappan S. Cytomegalovirus in the perilymphatic fluid. *Laryngoscope*. 2005; 115: 223-225.
95. Sugiura S, Yoshikawa T, Nishiyama Y, i wsp. Detection of human cytomegalovirus DNA in perilymph of patients with sensorineural hearing loss using real-time PCR. *J Med Virol*. 2003; 69: 72-75.
96. Grosse S, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol*. 2008; 41: 57-62.
97. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1997; 130: 624-630.
98. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, i wsp. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr*. 2005; 146: 817-823.
99. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson T, i wsp. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 505-510.
100. Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A. Diagnostyka zakażenia wirusem cytomegalii. *Abbott Voice* 2005; 2: 2-6.
101. Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, Abate DA, Varani S, Landini MP. Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetant and immunocompromised subjects. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997; 4: 469-473.
102. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2008; 41: 192-197.
103. Revello MG, Furione M, Zavattoni M, i wsp. Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. *J Infect Dis*. 2008; 197: 593-596.
104. Balcarek KB, Warren W, Smith RJ, Lyon MD, Pass RF. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection by detection of virus in saliva. *J Infect Dis*. 1993; 167: 1433-6.
105. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, i wsp. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: 380.

106. Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, i wsp. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Chochrane Database* 2009.
107. Józwiak S, Michałowicz R. *Neurologia dziecięca w praktyce*. Wydanie I Lublin 2001.
108. Kuźniak M, Szymankiewicz M. Problem zakażenia CMV w neonatologii. *Klin Perinat i Gin.* 2006; 42: 7-11.
109. Pass RF, Hutto C, Ricks R, Cloud GA. Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day-care centers. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1414-1418.
110. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care risk factors for maternal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10: 590-594.
111. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 2005; 5: 70.
112. Nigro G, La Torre R, Pentimalli H, i wsp. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenat Diagn.* 2008; 28: 512-517.
113. Brady RC, Schleiss MR, Witte DP, i wsp. Placental transfer ganciklovir in a women with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 796-797.
114. Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transpl.* 1999; 67: 758-759.
115. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, i wsp. 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.
116. Schleiss MR. Cytomegalovirus vaccine development. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008; 325: 361-382.
117. Lubeck PR, Doerr HW, Rabenau HF. Epidemiology of human cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed? *Med Microbiol Immunol.* 2010 Feb; 199: 53-60.
118. Matveev VA, Kazinets NM, Son'kina AA, Stakhanova VM. Clinical picture of congenital cytomegalovirus infection in infants in their first year of life. *Pediatriia.* 1992; 44-7.
119. Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, i wsp. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis.* 2003; 23: 88-9.

120. al-Ali HY, Yasseen SA, Roaf TY. Follow up of pregnant women with active cytomegalovirus infection. *East Mediterr Health J.* 1999; 5: 949-54.
121. Munro SC, Trincado D, Hall B, i wsp. Symptomatic infant characteristics of congenital cytomegalovirus disease in Australia. *J Paediatr Child Health.* 2005; 41: 449-52.
122. de Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 2004; 35: 113-9.
123. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, i wsp. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2001; 138: 325-31.
124. Steinlin MI, Nadal D, Eich GF, Martin E, Boltshauser EJ. Late intrauterine Cytomegalovirus infection: clinical and neuroimaging findings. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 249-53.
125. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, i wsp. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997; 99: 409-14.
126. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 29: 117-126.
127. Schendel DE. Infection in pregnancy and cerebral palsy. *Am Med Womens Assoc* 2001; 56: 105-108.
128. Hermansen MC. Perinatal causes of cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006; 33: 231-232.
129. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr.* 2006; 165: 773-778.
130. Williamson WD, Percey AK, Yow MD, et al. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Dis Child.* 1990; 144: 1365-1368.
131. Bale JF, Bray PF, Bell WE. Neuroradiographic abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Neurol* 1985; 1: 42-47.
132. Dobbins JG, Stewart JA, Demmler GJ. Surveillance of congenital cytomegalovirus disease, 1990-1991. Collaborating registry group. *Surveill Summ.* 1992; 41: 35-39.

133. Malinger G, Lev D, Zahalka N, i wsp. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24: 28-32.
134. Williamson WD, Desmond MM, LaFeveres N, i wsp. Symptomatic congenital cytomegalovirus. Disorders of language, learning, and hearing. *Am J Dis Child.* 1982; 136: 902-5.
135. Wlazłowski J, Chlebna-Sokoł D, Ligenza I, i wsp. Zakażenie wirusem cytomegalii u noworodków i niemowląt-observacje własne. *Przegl Ped.* 2000; 30: 136-139.
136. Liberek A, Rytłewska M, Szlagatys-Sidorkiewicz A, i wsp. Cytomegalovirus disease in neonates and infants – clinical presentation, diagnostic and therapeutic problems-own experience. *Med Sci Monit.* 2002; 8: 815-820.
137. Augustynowicz E, Gzyl A, Vogtt E, i wsp. Wykorzystywanie polimerazowej reakcji łańcuchowej do wykrywania DNA HCMV w próbkach krwi dzieci z podejrzeniem aktywnego zakażenia wirusem cytomegalii. *Pediatr Pol.* 1995; 70: 827-832.
138. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborn. *J Clin Virol.* 1999; 14: 57-66.
139. Milewska-Bobula B, Rowecka-Trzebicka K, Lipka B, i wsp. Charakterystyka kliniczna zakażeń wirusem cytomegalii u niemowląt na podstawie własnych obserwacji. *Pol Tyg Lek.* 1992; 37: 781-83.
140. Ortiz JU, Ostermayer E, Fischer T, Kuschel B, Rudelius M, Schneider KT. Severe fetal cytomegalovirus infection associated with cerebellar hemorrhage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 402-406.
141. Bosnjak VM, Daković I, Duranović V, Lujčić L, Krakar G, Marn B. Malformations of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection – A study of nine children with proven congenital cytomegalovirus infection. *Coll Antropol.* 2011; 35: 229-34.
142. Barkovich AJ, Girard N. Fetal brain infection. *Childs Nerv Syst.* 2003; 19: 501-507.
143. Manara R, Balao L, Baracchini C, Drigo P, D’Elia R, Ruga EM. Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Radiol.* 2011; 41: 962-970.
144. Guibaud L, Attia-Sobol J, Buenerd A, i wsp. Focal sonographic periventricular pattern associated with mild ventriculomegaly in foetal cytomegalic infection

revealing cytomegalic encephalitis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2004; 24: 727-732.

145. Mazur-Melewska K. Analiza obrazu klinicznego, ewolucji oraz wyników leczenia wewnątrzłonowych i okołoporodowych zakażeń wirusowych u dzieci. Praca doktorska. Poznań 2003.
146. Dunin-Wąsowicz D, Milewska-Bobuła B, Idzik M, i wsp. Torbielki podwyściółkowe sugerujące wrodzone zakażeni wirusem cytomegalii. *Pediatr Pol.* 2001; LXXVI, 2.
147. Perlman J.M, Argyle C. Cytomegalovirus infection in preterm infant: clinical, radiological and neuropathological findings. *Ann Neurol.* 1992; 31, 64-68.
148. Bale JF, Sato Y, Eisert D. Progressive postnatal subependymal necrosis in an infant with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Neurol.* 1986; 367-370.
149. Idzik M. Zakażenie ludzkim wirusem cytomegalii noworodków i niemowląt. *Pediatrics Polska*, 2001; LXXVI, 2.
150. Pass R. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics* 1980; 66, 758-762.
151. Dunin-Wąsowicz D, Józwiak S, Dzierżanowska-Fangrat K, Tomaszek K, Borkowska J, Kaczorowska M. Zakażenie wirusem cytomegalii u dzieci i młodzieży z zespołem Guillaina-Barrego. *Pediatr Pol.* 2009; 84:1.
152. Verma U, Tejani N, Klein S, i wsp. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: 275-81.
153. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, i wsp. Neonatal cytomegalovirus blood load an risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006; 117: 1467.
154. Barbi M, Binda S, Primache V, Luraschi C, Corbetta C. Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of viral DNA in dried blood spots. *Clin Diagn Virol.* 1996; 6: 27-32.
155. Barbi M, Binda S, Primache V, i wsp. Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection. *J Clin Virol.* 2000; 159-165.
156. Fischler B, Rodensjo P, Nemeth A, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I. Cytomegalovirus DNA detection on Guthrie cards in patient with neonatal cholestasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 80: 130-4.



## 8. SPIS RYCIN

- Rycina 1. Wewnątrzjądrowe ciała wtrętowe w komórkach zakażonych HCMV
- Rycina 2. Budowa HCMV
- Rycina 3. Cykl replikacyjny HCMV
- Rycina 4. Schemat badania
- Rycina 5. Częstość występowania zakażenia HCMV w grupie badanej (n=251)
- Rycina 6. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2008 roku (n=56) z uwzględnieniem podziału na podgrupę A, B, C oraz grupę 2
- Rycina 7. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2009 roku (n=78) z uwzględnieniem podziału na podgrupę A, B, C oraz grupę 2
- Rycina 8. Częstość występowania zakażenia HCMV w 2010 roku (n=117) z uwzględnieniem podziału na podgrupę A, B, C oraz grupę 2
- Rycina 9. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzone w podgrupie A (n=40)
- Rycina 10. Przeciwciała przeciw HCMV w klasie IgM i IgG stwierdzone w podgrupie A (n=46)
- Rycina 11. Przeciwciała przeciw HCMV w klasie IgM i IgG stwierdzone w podgrupie B (n=30)
- Rycina 12. Przeciwciała przeciw HCMV w klasie IgM i IgG stwierdzone w podgrupie C (n=62)
- Rycina 13. Częstość występowania wcześniactwa w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=229)
- Rycina 14. Częstość występowania hipotrofii w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=223)
- Rycina 15. Częstość występowania małogłowia w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=229)
- Rycina 16. Częstość występowania padaczki oraz drgawek w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=248)
- Rycina 17. Częstość występowania mioklonii u dzieci z podgrupy A, B, C oraz w grupie 2 (n=241)
- Rycina 18. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=240)
- Rycina 19. Częstość występowania nieharmonijnego rozwoju psychoruchowego w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=230)
- Rycina 20. Częstość występowania nieprawidłowego rozwoju mowy w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=112)

- Rycina 21. Częstość występowania nadpobudliwości psychoruchowej w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=124)
- Rycina 22. Częstość występowania nieprawidłowego badania czynności bioelektrycznej mózgu w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=177)
- Rycina 23. Częstość występowania nieprawidłowego badania neuroobrazowego w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 24. Częstość występowania wodogłowa w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=207)
- Rycina 25. Częstość występowania krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=208)
- Rycina 26. Częstość występowania leukomalacji okołokomorowej w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 27. Częstość występowania zwapnień śródmózgowych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 28. Częstość występowania zmian demielinizacyjnych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 29. Częstość występowania poszerzenia układu komorowego w podgrupie A, B, C oraz grupie badanej (n=204)
- Rycina 30. Częstość występowania asymetrii układu komorowego w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 31. Częstość występowania zaokrąglonych rogów komór bocznych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 32. Częstość występowania wodniaków podtwardówkowych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 33. Częstość występowania zaników korowych oraz korowo-podkorowych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 34. Częstość występowania poszerzonych przestrzeni podpajęczynówkowych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 35. Częstość występowania poszerzenia szczeliny pośrodkowej w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 36. Częstość występowania torbieli pajęczynówki komunikującej się z komorą IV mózgu – wariant Dandy-Walker w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 37. Częstość występowania torbieli podwysięłkowych w podgrupie A, B, C oraz grupie 2 (n=204)
- Rycina 38. Częstość występowania zaburzeń chodu u dzieci z podgrupy A, B, C oraz w grupie 2 (n=110)
- Rycina 39. Częstość występowania zaburzeń zachowania u dzieci z podgrupy A, B, C oraz w grupie 2 (n=231)
- Rycina 40. Ilość zaburzeń neurologicznych u dzieci z podgrupy A, B, C oraz grupy 2 (n=251)

Rycina 41. Ilość zaburzeń neurologicznych u dzieci z podgrupy A oraz grupy 2 (n=159)

Rycina 42. Ilość zaburzeń neurologicznych u dzieci z podgrupy B oraz grupy 2 (n=143)

Rycina 43. Ilość zaburzeń neurologicznych u dzieci z nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym.

## 9. SPIS TABEL

- Tabela 1. Częstość występowania zakażenia HCMV w zależności od płci w całej grupie badanej (n=251)
- Tabela 2. Częstość występowania zakażenia HCMV w latach 2008-2010 w całej grupie badanej (n=251)
- Tabela 3. Wiek dzieci z podgrupy A w momencie włączenia do badania (n=46)
- Tabela 4. Badania neuroobrazowe wykonane u dzieci z podgrupy A (n=40)
- Tabela 5. Liczba dzieci z podgrupy A z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw HCMV w poszczególnych klasach (n=46) oraz obecnością materiału genetycznego wirusa we krwi (n=31) i moczu (n=22)
- Tabela 6. Wiek dzieci z podgrupy B w momencie włączenia do badania (n=30)
- Tabela 7. Badania neuroobrazowe wykonane u dzieci z podgrupy B (n=21)
- Tabela 8. Liczba dzieci z podgrupy B z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw HCMV w poszczególnych klasach (n=30) oraz obecnością materiału genetycznego wirusa we krwi (n=13) i moczu (n=4)
- Tabela 9. Wiek dzieci z podgrupy C w momencie włączenia do badania (n=62)
- Tabela 10. Badania neuroobrazowe wykonane u dzieci z podgrupy C (n=62)
- Tabela 11. Liczba dzieci z podgrupy C z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciw HCMV w poszczególnych klasach (n=62) oraz obecnością materiału genetycznego wirusa we krwi (n=18) oraz w moczu (n=6)
- Tabela 12. Wyniki identyfikacji DNA HCMV z kropli krwi pobranej w okresie noworodkowym do testu Guthrie
- Tabela 13. Częstość występowania hipotrofii w grupie badanej (n=223)
- Tabela 14. Częstość występowania małopłówa w grupie badanej (n=229)
- Tabela 15. Częstość występowania wielkopłówa w grupie badanej (n=240)
- Tabela 16. Częstość występowania padaczki oraz drgawek w grupie badanej (n=248)
- Tabela 17. Częstość występowania zespołu Westa w grupie badanej (n=251)
- Tabela 18. Częstość występowania nieharmonijnego rozwoju psychoruchowego w grupie badanej (n=230)
- Tabela 19. Częstość występowania nadpobudliwości psychoruchowej w grupie badanej (n=124)
- Tabela 20. Częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu w grupie badanej (n=250)
- Tabela 21. Liczba i odsetek dzieci, u których stwierdzono nieprawidłowe badanie neuroobrazowe
- Tabela 22. Częstość występowania torbieli przegrody przeźroczystej w grupie badanej (n=204)

- Tabela 23. Częstość występowania torbieli pajęczynówki komunikującej się z komorą IV mózgu - wariant Dandy-Walker w grupie badanej (n=205)
- Tabela 24. Częstość występowania torbieli podwysciółkowych w grupie badanej (n=204)
- Tabela 25. Liczba i odsetek dzieci, u których stwierdzono nieprawidłowe napięcie mięśniowe (n=251)
- Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń chodu u dzieci w grupie badanej (n=77)
- Tabela 27. Częstość występowania zaburzeń zachowania w grupie badanej (n=231)
- Tabela 28. Częstość występowania niedosłuchu w grupie badanej (n=26)
- Tabela 29. Częstość występowania padaczki u dzieci z nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym (n=204)
- Tabela 30. Częstość występowania padaczki u dzieci z wrodzonym zakażeniem HCMV i nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym (n=40)
- Tabela 31. Częstość występowania niedosłuchu u dzieci z nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym (n=24)
- Tabela 32. Częstość występowania niedosłuchu u dzieci z podgrupy A, u których stwierdzono nieprawidłowe badanie neuroobrazowe (n=12)
- Tabela 33. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego u dzieci z nieprawidłowym badaniem neuroobrazowym, w tym ze zwapnieniami śródmózgowymi (n=200)
- Tabela 34. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego u dzieci z małogłowiem (n=35)

## 8. SPIS FOTOGRAFII

- Fotografia 1. Poszerzony nadnamiotowy układ komorowy z masywnymi zwapnieniami wzdłuż komór i obszarami okołokomorowej leukomalacji w obrazie TK
- Fotografia 2. Zwapnienia w jądrach podstawnych w obrazie TK
- Fotografia 3. Zwężona, gładka warstwa korowa w obrazie TK
- Fotografia 4. Przegrody wewnętrzne w rogach potylicznych w obrazie MR
- Fotografia 5. Zmiany demielinizacyjne w obrazie T1 MR
- Fotografia 6. Zmiany demielinizacyjne w obrazie T2 MR
- Fotografia 7. Mały tylny dół czaszki z hipoplastycznym mózdzkiem i zwapnieniami w jego płatach w obrazie TK
- Fotografia 8. Torbiel pajęczynówki komunikująca się z komorą IV mózgu w obrazie MR- przekrój strzałkowy
- Fotografia 9. Torbiel pajęczynówki komunikująca się z komorą IV mózgu w obrazie MR - przekrój osiowy

## 10. STRESZCZENIE

Cytomegalia jest najczęściej występującą wrodzoną infekcją wirusową na świecie, jak również wiodącą przyczyną uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz niedosłuchu odbiorczego u dzieci. W Polsce nadal brakuje danych epidemiologicznych charakteryzujących występowanie zakażeń HCMV oraz wynikających z tego powikłań neurologicznych.

Patogeneza mechanizmu uszkadzającego rozwijający się mózg wciąż pozostaje nieznana, jednak istnieją hipotezy mówiące o teratogennym działaniu HCMV, wpływie procesu zapalnego oraz roli nerwowych komórek macierzystych.

W niniejszej pracy badaniami objęto 251 dzieci (126 chłopców i 125 dziewczynek) w wieku od 3 tygodni do 9,5 lat, hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu zaburzeń neurologicznych. U wszystkich pacjentów w celu potwierdzenia zakażenia HCMV oznaczono poziom swoistych przeciwciał przeciw HCMV w klasie IgM i IgG. Badaną grupę dzieci podzielono na grupę 1 obejmującą pacjentów, u których stwierdzono zakażenie HCMV oraz grupę 2, którą stanowiły dzieci, u których zakażenia HCMV nie rozpoznano. Zakażenie HCMV potwierdzono u 138 pacjentów (55%). W zależności od postaci klinicznej zakażenia grupę 1 podzielono na 3 podgrupy. Podgrupę A stanowiło 46 dzieci z cytomegalią wrodzoną, podgrupa B obejmowała 30 pacjentów z cytomegalią nabytą, a podgrupę C stanowiło 62 dzieci, u których w wyniku przeprowadzonej diagnostyki nie ustalono jednoznacznie postaci klinicznej zakażenia, ale badania serologiczne wskazywały na przebyte zakażenie.

Ponadto w pracy podjęto próbę diagnostyki wrodzonego zakażenia HCMV na podstawie potwierdzenia DNA HCMV w krwi pobranej u noworodków na bibułę do testu Guthrie'a. Uzyskane wyniki są niejednoznaczne, choć przydatność metody dla celów skriningowych wydaje się bezsporna i wymaga sprecyzowania.

Dzieci w okresie niemowlęcym stanowiły 65% grupy zakażonej HCMV, w której przeważały dziewczynki. Największą ilość powikłań neurologicznych stwierdzono u pacjentów z wrodzonym zakażeniem HCMV. W podgrupie A najczęściej obserwowanym odchyleniem było małogłowie (52%). Powszechnie wiadomo, że urodzeniowy obwód głowy poniżej 3 percentyla oraz odchylenia w badaniach neuroobrazowych są czynnikami predykcyjnymi wystąpienia opóźnienia rozwoju

psychoruchowego u dzieci z infekcją wrodzoną HCMV. W niniejszej pracy opóźnienie rozwoju było jednym z najczęściej obserwowanych zaburzeń u dzieci z podgrupy A (45%). Wykazano, że istnieje zależność między rodzajem zakażenia HCMV, a częstością występowania zmian w badaniach neuroobrazowych, które uwidoczniło u 95% dzieci z cytomegalią wrodzoną. Do najczęściej opisywanych odchyleń w badaniach radiologicznych należały: poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowych (55%), zaniki korowe i korowo-podkorowe (47%), poszerzenie układu komorowego (43%), zwapnienia śródmózgowe (23%), zmiany demielinizacyjne (23%), zaokrąglenie rogów czołowych komór bocznych mózgu (23%), torbiel pajęczynówki komunikująca się z komorą IV mózgu - wariant Dandy-Walker (17%), wodogłowie (15%), wodniaki podtwardówkowe (15%) oraz torbiele podwyściółkowe (10%). Niedosłuch rozpoznano u 69% dzieci spośród pacjentów z wrodzonym zakażeniem HCMV, u których przeprowadzono badanie słuchu. Padaczkę zdiagnozowano u 33% dzieci z podgrupy A. Obraz kliniczny cytomegalii wrodzonej jest bardzo zróżnicowany, a dzieci te wymagają wieloletniej i wielospecjalistycznej opieki medycznej.

Wykazano, że przebieg zakażenia nabytego HCMV jest łagodny, a wiele zaburzeń neurologicznych występuje rzadziej niż u dzieci, u których zakażenia HCMV nie potwierdzono.

Na podstawie analizy danych uzyskanych w niniejszej pracy stwierdzono, iż zakażenie HCMV jest częste w populacji dzieci, a wrodzone zakażenie HCMV jest istotnym czynnikiem etiologicznym zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego.



## 11. SUMMARY

Cytomegalovirus infection is the most common congenital viral infection in the world as well as the main cause of central nervous system injuries and sensorineural hearing impairment in children. In Poland there is a lack of epidemiological data concerning occurrence of CMV infections and resulting neurological complications. Pathogenesis of damages to the developing brain still remains unknown, there are however some hypotheses of teratogenic effects of CMV, influence of inflammation process as well as of the role of nerve stem cells.

The present thesis is based on studies conducted in 251 children (126 boys and 125 girls) aged 3 weeks to 9,5 years, hospitalized in the Department of Infectious Diseases and Child Neurology of the University of Medical Science in Poznań due to neurological events. In order to confirm HCMV infection, the level of specific CMV antibodies, both IgM and IgG, was measured in all patients. Patients were divided in two groups – the first group consisted of children with evidence of CMV infection and the second group of children with no evidence of CMV infection. CMV infection was confirmed in 138 patients (55%). Depending on clinical form of the infection group 1 was further divided into 3 sub-groups. The sub-group A consisted of 46 children with congenital CMV infection, sub-group B consisted of 30 children with acquired CMV infection and sub-group C consisted of 62 children in which the performed diagnostics did not identify specifically clinical form of infection, however serology indicated previous infection.

The author of the dissertation essayed to perform diagnostics of congenital CMV infection by confirmation of CMV DNA in blood samples collected from newborns on Guthrie cards. The obtained results are inconclusive, however the value of this method for screening purposes seems to be beyond discussion and needs to be specified.

Children during infancy, mostly girls, constituted 65% of the group with CMV infection. In patients with congenital CMV infection most neurological complications were observed. In the sub-group A most commonly observed alteration was microcephaly (52%). It is well known that birth head circumference below the 3rd and neuroimaging abnormalities are predictive factors for delayed psychomotor development in children with congenital CMV infection. The most commonly observed disorder in children of sub-group A in the present thesis was delayed development

(45%). It has been shown that there exists dependence between the type of CMV infection and frequency of neuroimaging abnormalities found in 95% children with congenital CMV infection. Most common radiographic abnormalities were: enlargement of subarachnoid spaces (55%), cortical and subcortical atrophy (47%), enlargement of cerebral ventricles (43%), intracranial calcifications (23%), demyelination (23%), ballooning of frontal horn of lateral ventricle (23%), arachnoid cyst communicating with an enlarged fourth ventricle – Dandy-Walker variant (17%), hydrocephalus (15%), subdural hygroma (15%) and subependymal cysts (10%). Hearing impairment was observed in 69% of children with congenital CMV infection, who were hearing tested. 33% children of sub-group A were diagnosed with epilepsy. Clinical manifestation of congenital CMV infection is very diverse and these children require many years of multi-specialty medical care.

It was demonstrated that course of acquired CMV infection is mild and many neurological disorders occur in less patients than in children in which CMV infection was not confirmed.

Based on analysis of data collected during the dissertation research it was concluded that CMV infection commonly occurs among population of children, and congenital CMV infection is a significant etiological factor for impairment of the central nervous system.