

Klinički bolnički centar u Zagrebu; \*Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju;  
\*\*Odjel za patologiju trudnoće, Klinika za ženske bolesti i porode;  
\*\*\*Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje; \*\*\*\*Klinika za kirurgiju

## **ULOGA IgG AVIDNOSTI U DIJAGNOSTICI CITOMEGALOVIRUSNE INFEKCIJE TIJEKOM TRUDNOĆE**

### **THE ROLE OF IgG AVIDITY IN DIAGNOSTICS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY**

*Nataša Bader,\* Snježana Škrablin-Kučić,\*\* Slobodan Mihaljević,\*\*\* Zoran Veir\*\*\*\**

*Stručni članak*

*Ključne riječi:* citomegalovirus, trudnoća, intrauterine infekcije, avidnost specifičnih CMV IgG protutijela

**SAŽETAK. Cilj istraživanja.** *Cytomegalovirus* (CMV) je jedan od vodećih uzroka mentalne retardacije i drugih neuroloških poremećaja u djece. Do danas ne postoji općenito prihvaćen algoritam za detekciju intrauterinih CMV infekcija tijekom trudnoće i neonatalnog razdoblja. Primarne CMV infekcije tijekom trudnoće predstavljaju 40% rizika od prijenosa virusa s majke na dijete. Želja nam je u ovom kratkom prikazu izdvojiti trudnice u kojih smo pomoću metode određivanja indeksa avidnosti (IA) specifičnih CMV IgG protutijela detektirali primarnu CMV infekciju. **Materijal i metode.** Ovaj prikaz obuhvaća 33 trudnice u čijim smo uzorcima seruma detektirali specifična CMV IgM i IgG protutijela, te IA IgG protutijela. Sve uzorke krvi testirali smo i testom antigenemije CMV pp65. **Rezultati.** U ispitivanoj skupini 3 (9%) trudnica bilo je seronegativno, a 30 (91%) seropozitivno. Niski IA detektirali smo u 1(3%), srednji u 3 (9%), a visoki u 26 (79%) trudnica. Specifična CMV IgM protutijela i IgG protutijela srednjeg IA detektirali smo u 5 (15%) trudnica. Svi uzorci krvi testirani testom antigenemije CMV pp65 bili su negativni. **Zaključak.** Pomoću testa određivanja avidnosti IgG protutijela moguće je u trudnica utvrditi i razlikovati primarnu od ponovljene CMV infekcije.

*Professional paper*

*Key words:* cytomegalovirus, pregnancy, intrauterine infections, CMV IgG avidity

**SUMMARY. Objective.** *Cytomegalovirus* (CMV) is one of the leading causes of mental retardation and other neurological defects in infants. To date, there is no commonly accepted algorithm for detection of intrauterine HCMV infections during pregnancy and neonatal period. Primary CMV infections during gestation present a 40% risk of intrauterine transmission in contrast to nonprimary infections. In this small study, we decided to identify pregnant women with primary CMV infection with IgG avidity test. **Material and methods.** The study included 33 pregnant women whose sera were tested to CMV IgM, IgG antibodies and IgG avidity. All the blood samples were tested with antigenemia CMV pp65 test. **Results.** 3 (9%) pregnant women were CMV seronegative and 30 (91%) were CMV seropositive. Low IgG avidity index (AI) was detected in 1 (3%), intermediate in 3 (9%) and high AI in 26 (79%) pregnant women. CMV IgM antibodies with intermediate IgG AI were detected in 5 (15%) pregnant women. All the blood samples tested with antigenemia CMV pp65 test were negative. **Conclusion.** IgG avidity test differentiates primary from nonprimary CMV infection in pregnant women.

## **Uvod**

Cytomegalovirus (CMV) je ubikvitarni virus s dvostrukom zavijenom DNK koji pripada obitelji herpesvirusa. Nakon primarne infekcije imunokompetentnog domaćina, virusna infekcija prelazi u latentno stanje koje traje doživotno. Ponovljene (neprimarne) infekcije se javljaju ili kao reaktivacija virusnog soja koji je ranije izazvao primarnu infekciju ili kao reinfekcija različitim novim sojevima CMV-a. Virus se prenosi bliskim kontaktom putem zaraženog urina, slina, sjemena ili cervikalnog sekreta, te krvlju i presadbom. S majke na dijete se može prenijeti preko posteljice tijekom trudnoće, cervikalnim sekretima ili krvlju za poroda, te majčinim mlijekom.

CMV je najčešći uzročnik virusnih intrauterinih infekcija koje mogu biti posljedica primarne ili ponovljene infekcije u majke. Seroprevalencija u općoj populaciji diljem svijeta, ovisno o zemljopisnom području, se kreće od 35 do 95%. Učestalost konatalnih CMV infekcija u razvijenim zemljama je 0,5–3% među živorođenom djecom.<sup>1,2</sup> Najveći rizik (40–45%) od prijenosa CMV infekcije s majke na dijete tijekom trudnoće predstavlja primarna infekcija majke, dok je rizik u trudnica s ponovljenom infekcijom puno manji (0,20%) i povećava se (3%) ukoliko su u serumu trudnica s ponovljenom infekcijom prisutna i specifična IgM protutijela.<sup>1,3</sup> Intrauterino nastale infekcije koje se u vrijeme poroda očituju tipičnim znacima CMV infekcije kao što su petehije, zastoj rasta, žutica, hepatosplenomegalija,

trombocitopenija, mikrocefalija, intrakranijalne kalcifikacije ili korioretinitis su rijetke.<sup>1,2,4,5</sup> U djece s najtežim oblikom infekcije u kojih je nastupio poremećaj rada jetre, krvarenje, diseminirana intravaskularna koagulacija ili bakterijska superinfekcija, stopa smrtnosti iznosi 30%.<sup>5</sup> No, oko 90% zaražene djece je u vrijeme poroda asimptomatsko. Međutim, u više od 10% asimptomatske zaražene djece kasnije (poslije nekoliko mjeseci ili godina) se očituju oštećenja sluha i vida te drugi neurološki poremećaji poput mentalne retardacije, autizma, poteškoća u učenju, cerebralne paralize i epilepsije.<sup>4,5</sup> Zbog toga intrauterine CMV infekcije imaju veliki značaj u porodništvu i pedijatrijskoj praksi. Smatra se da se u samo 5% osoba s neoštećenim imunim odgovorom, pa tako i u trudnica, CMV infekcije očituju kao sindrom infektivne mononukleoze, a u ostalih prolaze neprimjetno.<sup>5</sup> Stoga je tijekom trudnoće važno uočiti osobe pod rizikom od CMV infekcije i dijagnostičkim postupcima razlikovati primarnu od ponovljene infekcije. Primarna infekcija u trudnica ima osobit značaj ako se dijete inficira u prvom trimestru trudnoće, kada virusna infekcija može poremetiti razvoj mozga (teratogeni učinak) s posljedičnim malformacijama i lošom prognozom.<sup>5</sup>

Serološki testovi smatraju se pouzdanim, neinvazivnim dijagnostičkim postupcima koji se mogu koristiti tijekom svih razdoblja trudnoće. Serodijagnostika obuhvaća detekciju specifičnih CMV IgM i IgG protutijela, te određivanje indeksa avidnosti (IA) specifičnih IgG protutijela.<sup>5,6</sup> Serokonverzija (nalaz specifičnih CMV protutijela u novom uzorku seruma najmanje 2–3 tjedna poslije prvog negativnog uzorka seruma) pouzdan je znak primarne infekcije u majke. No, trudnice se rutinski ne testiraju na CMV pa se serokonverzija rijetko vidi. Primarne infekcije najčešće se detektiraju pomoću specifičnih CMV IgM protutijela. Međutim, specifična IgM protutijela mogu se također naći u serumu tijekom ponovljene CMV infekcije, kasne (rekonvalescentne) faze primarne infekcije, unakrižne reakcije s drugim antigenima (primjerice EBV-om, tzv. poliklonska stimulacija), te trajne produkcije IgM protutijela.<sup>5–9</sup> Za razliku od CMV IgM protutijela (visoka osjetljivost i niska specifičnost) CMV IgG protutijela su visoke specifičnosti i osjetljivosti. CMV IgG protutijela su znak nedavne ili prošle infekcije. Mjerenjem avidnosti IgG protutijela moguće je razlikovati nedavnu od prošle infekcije. Avidnost IgG protutijela predstavlja jačinu afiniteta specifičnih protutijela prema komplementarnom antigenu tj. mjera je čvrstoće veze između specifičnih protutijela i odgovarajućeg antigena. U početku infekcije stvaraju se specifična IgG protutijela niske avidnosti, a potom kroz nekoliko mjeseci sazrijevanjem imunogenog odgovora tvore se protutijela visoke avidnosti. Protutijela visoke avidnosti, za razliku od protutijela niske avidnosti, su visoko podudarna s antigenom i tvore neraskidivu vezu. Prema tome, dok se u serumu ne mogu dokazati protutijela visoke avidnosti infekcija se još uvijek nalazi u ranoj (primarnoj, akutnoj) fazi. U tom slučaju IA specifičnih IgG protutijela može se koristiti u razlikovanju

primarne (niska avidnost) od ponovljene (visoka avidnost) CMV infekcije. Osim potvrde primarne infekcije u majke određivanjem IA specifičnih IgG protutijela također je moguće približno procijeniti vrijeme početka infekcije u odnosu na vrijeme uzimanja uzorka seruma.<sup>5,10</sup>

Metodom određivanja IA specifičnih IgG protutijela može se točno razlikovati primarnu od neprimarne infekcije (ponovljene, reaktivacije i/ili reinfekcije) prema sljedećem algoritmu:

- a) pozitivna IgM protutijela i pozitivna IgG protutijela niskog IA ukazuju na primarnu CMV infekciju koja se dogodila unutar tri mjeseca od dana uzimanja testiranog uzorka seruma
- b) pozitivna IgM protutijela i pozitivna IgG protutijela visokog IA ukazuju na ponovljenu CMV infekciju koja se dogodila prije više od tri mjeseca od dana uzimanja testiranog uzorka seruma
- c) u trudnica bez specifičnih IgM protutijela, a ovisno o IA specifičnih IgG protutijela na antigene CMV-a može se razlikovati primarnu od neprimarne CMV infekcije

Test antigenemije CMV pp65 je pokazatelj aktivne CMV infekcije. Visoko je osjetljiv i specifičan i dobro korelira s PCR-om. Tijekom aktivne virusne infekcije antigen pp65 koji je dominantni virusni protein nalazi se u jezgrama leukocita periferne krvi. Detektira se pomoću monoklonskih protutijela. Ovaj test se uglavnom koristi za detekciju aktivnog virusnog umnažanja u imunokompromitiranih osoba (transplantiranih, AIDS). No, tijekom trudnoće prisutno je stanje blage immunosupresije obilježeno fiziološkom supresijom proinflatornog odgovora domaćina sa ciljem poticanja procesa nidacije, pa tako i supresija CMV specifičnog stanica-ma posredovanog imunogenog odgovora.<sup>11</sup> Zbog toga smo sve uzorke krvi testirali pomoću ovog testa i usporedili s nalazima serološkog testiranja.

Cilj ovog rada bio je prikazati dijagnostičku vrijednost metode određivanja avidnosti specifičnih CMV IgG protutijela u trudnica s primarnom i neprimarnom CMV infekcijom. Dobivene rezultate serološkog testiranja usporedili smo s testom antigenemije CMV pp65.

## Ispitanice, uzorci i metode

Testirali smo uzorke krvi/seruma 33 trudnice u rasponu od 15–37 tjedana trudnoće redom kako su dolazile na pregled u ginekološku ambulantu. Specifična CMV protutijela detektirali smo u uzorcima seruma. Istovremeno smo u uzorku leukocita iz periferne krvi (uzorak pune krvi s dodatkom EDTA) izvodili test antigenemije CMV pp65. Serume smo testirali na prisutnost CMV IgM i IgG protutijela metodom ELFA (enzyme linked fluorescent assay), te odredili IA specifičnih IgG protutijela uz primjenu ureje kao denaturirajućeg sredstva.

Koristili smo slijedeće komercijalne dijagnostičke testove:

VIDAS® CMV IgM (CMVM); Biomerieux

VIDAS® CMV IgG (CMVG); Biomerieux

VIDAS® CMV IgG Avidity (CMVU); Biomerieux.

Indeks avidnosti specifičnih IgG protutijela smo izračunali i prikazali, prema uputi proizvođača, kao omjer između relativne fluorescentne vrijednosti uzorka seruma obrađenog s urejom i istog uzorka bez primjene ureje. Dobivene rezultate IA smo tumačili kako slijedi:

- IA < 0,2 ukazuje na primarnu CMV infekciju koja se dogodila unutar tri mjeseca od dana uzimanja testiranog uzorka seruma (niski indeks avidnosti)
- IA ≥ 0,8 ukazuje na CMV infekciju koja se dogodila prije više od tri mjeseca od dana uzimanja testiranog uzorka seruma (visoki indeks avidnosti)
- IA 0,2 – 0,8 ne omogućuje razlikovanje primarne od ponovljene CMV infekcije (srednji indeks avidnosti)

Za izvedbu testa antigenemije CMV pp65 koristili smo: Clonab CMV Kit; Biotest® Leukocyte periferne krvi obilježili smo monoklonskim protutijelima, prema uputi proizvođača, i svjetlosnim mikroskopom detektirali pozitivne jezgre.

## Rezultati

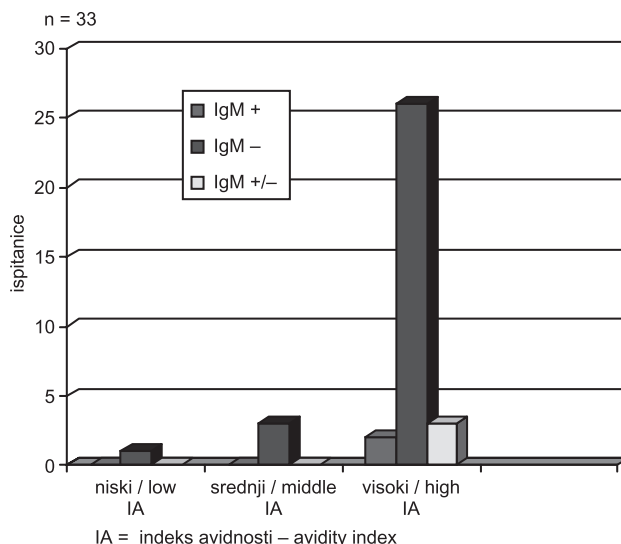
Od ukupno 33 trudnice čije smo serume testirali na CMV, niski IA detektiran je u jedne (3%) ispitanice, srednji IA u 3 (9%) ispitanice i visoki IA u 26 (79%) ispitanica. U ukupno 5 (15%) od 33 seruma detektirana su specifična IgM protutijela i to u 2 (6%) seruma nalaz je bio pozitivan, a u 3 (9%) seruma slabo pozitivan. U tih trudnica detektirali smo i CMV IgG protutijela visokog IA. U trudnica s niskim i srednjim IA nismo detektirali CMV IgM protutijela (slika 1.).

U 30 (91%) trudnica u uzorcima seruma nalaz specifičnih IgG protutijela bio je pozitivan. Od ukupno 33 seruma seronegativnih je bilo 3 (9%). Test antigenemije CMV pp65 bio je negativan u svim testiranim uzorcima krvi.

Niski IA (0,04) specifičnih IgG protutijela, te negativan nalaz specifičnih IgM protutijela, detektirali smo u jedne ispitanice. U djeteta ove ispitanice, gestacijske dobi od 37 tjedana, nađeno je oštećenje bubrega u vidu policistične bolesti i hidronefroze, te rascijepa nepca. Također je postojala sumnja na Potterov sindrom.

Srednji IA specifičnih IgG protutijela te negativan nalaz specifičnih IgM protutijela, detektirali smo u 3 ispitanice. U jedne od njih (IA= 0,57) je u djeteta gestacijske dobi od 30 tjedana otkriven hidrocefalus, dok je u druge dvije ispitanice (IA= 0,73 i 0,79), gestacijske dobi od 15 i 18 tjedana, postojala sumnja na infekciju jer su tijekom trudnoće bile u kontaktu s CMV pozitivnim osobama. U potonjih ispitanica nisu nađena oštećenja ploda.

Visoki IA specifičnih IgG protutijela te negativan nalaz specifičnih IgM protutijela, detektirali smo u 25 ispitanica.



Slika 1. Indeks avidnosti (niski, srednji, visoki) prema nalazu specifičnih IgM protutijela (pozitivan, slabo pozitivan, negativan).

Figure 1. Avidity index (low, intermediate, high) according to detected specific IgM antibodies (positive, equivocal, negative).

## Rasprava i zaključak

Test određivanja indeksa avidnosti specifičnih IgG protutijela može se pouzdano koristiti kao dijagnostički postupak za prepoznavanje primarne CMV infekcije u trudnica, jer pokazuje izvrsnu specifičnost (98%).<sup>10</sup> To je posebice važno u trudnica u kojih je nalaz CMV IgM i IgG protutijela pozitivan i ne postoji podatak o serokonverziji.<sup>5,12,13</sup> U našem radu smo pozitivan nalaz CMV IgM protutijela i IgG protutijela visokog IA detektirali u 2 (6%) trudnica što se slaže s nalazima drugih autora.<sup>13</sup> Pomoću visokog IA IgG protutijela u 5 trudnica u kojih smo detektirali pozitivan (2 trudnica) ili slabo pozitivan (3 trudnica) nalaz specifičnih CMV IgM protutijela isključili smo primarnu CMV infekciju. Naš nalaz se slaže s nalazima drugih autora da specifična CMV IgM protutijela nisu pouzdan pokazatelj u razlikovanju i prepoznavanju primarne intrauterine infekcije za razliku od metode određivanja IA CMV IgG protutijela.<sup>3,5,7</sup>

Smatra se da test određivanja IA specifičnih IgG protutijela za dokazivanje primarne CMV infekcije, u trudnica u kojih je nalaz CMV IgM protutijela pozitivan, ima nekoliko prednosti u odnosu na testiranje amniotske tekućine PCR-om kao potvrdnim testom. Ako je prošlo manje od 7 tjedana od početka infekcije majke i amniocenteze povećan je rizik od PCR lažno negativnog rezultata; ako se testira amniotska tekućina prije 21 tjedna trudnoće osjetljivost PCR testa je niska (30–45%).<sup>6,12</sup> Osim toga amniocenteza povećava rizik od spontanog pobačaja koji u nekim slučajevima može biti veći od rizika intrauterinog prijenosa CMV.<sup>6</sup> Krv koja se dobije kordocentezom također se može testirati PCR-om, no osjetljivost testa je niža nego kada se testira amniotska tekućina, a rizik od spontanog pobačaja je nešto viši.<sup>5</sup>

U jedne trudnice detektirali smo specifična IgG protutijela niskog IA (0,04) i negativan nalaz specifičnih

CMV IgM protutijela što ukazuje na primarnu CMV infekciju. Klinički je nađena policistična bolest bubrega ploda, obostrana hidronefroza te sumnja na Potter-ov sindrom. Tjedan dana kasnije u serumu djeteta detektirali smo negativan nalaz specifičnih CMV IgM protutijela, te pozitivan nalaz specifičnih IgG protutijela i graničnu vrijednost srednjeg IA (0,28). Tri tjedna kasnije, u serumu istog djeteta detektirali smo negativan nalaz specifičnih CMV IgM protutijela, te slabo pozitivan nalaz specifičnih IgG protutijela, što ne omogućava određivanje IA specifičnih IgG protutijela. Potom, 16 dana kasnije, u serumu istog djeteta nalaz specifičnih CMV IgM i IgG protutijela bio je negativan. Iz toga se može zaključiti da je ova CMV infekcija nastala tijekom trudnoće i da su u serumu djeteta detektirana majčina protutijela, koja su se kasnije tijekom nekoliko tjedana izgubila. Poznato je da se IgM protutijela majke ne mogu prenijeti kroz posteljicu za razliku od IgG protutijela. Zbog toga se nalaz IgM protutijela u djeteta mlađeg od 2–3 tjedna smatra pokazateljem konatalne infekcije. Međutim, prema dostupnoj literaturi, u 30% djece ne mogu se naći IgM protutijela u tako ranom razdoblju poslije poroda što se slaže s našim nalazom.<sup>5</sup> Također se smatra da majčina IgG protutijela visokog IA prenesena preko posteljice mogu utjecati na rezultate seroloških pretraga u djece mlađe od 3 mjeseca što se u ovom slučaju nije dogodilo.<sup>13</sup> Prema tome, možemo smatrati da smo u ove trudnice dokazali primarnu CMV infekciju koja je mogla utjecati na nastanak oštećenja ploda. Da bi se to sa sigurnošću moglo tvrditi potrebno je provesti slično istraživanje na puno većem uzorku ispitanica s dodatnim dijagnostičkim postupcima.

U djeteta jedne od tri trudnice, kojima smo detektirali srednji IA CMV IgG protutijela i negativan nalaz specifičnih CMV IgM protutijela, klinički je otkriven hidrocefalus. Srednji IA (0,57) CMV IgG protutijela u ove trudnice upućuje na moguću, s obzirom na gestacijsku dob u vrijeme testiranja (30 tjedana), nedavnu primarnu CMV infekciju koja se dogodila u ranoj trudnoći i dovela do razvoja hidrocefalusa. To se slaže s nalazima drugih autora koji srednji indeks avidnosti povezuju s nedavnom primarnom infekcijom koja se dogodila unutar 4–6 mjeseci od dana uzimanja testiranog uzorka seruma.<sup>13</sup> Također, u ostale dvije od tri trudnice u kojih smo detektirali srednji IA CMV IgG protutijela i negativan nalaz specifičnih CMV IgM protutijela je moguće – s obzirom na visoku vrijednost (0,73 i 0,79) srednjeg IA te gestacijsku dob ploda (15 i 18 tjedana) – da se radi o nedavnoj primarnoj infekciji sukladno ispred navedenoj tvrdnji. Prema tome ova infekcija se mogla dogoditi nedugo prije ili u samom početku trudnoće. Kako u ove dvije trudnice nisu nađena oštećenja ploda to upućuje na potrebu daljeg praćenja tijekom trudnoće s posebnim osvrtom na CMV infekciju.

Moguće oštećenje ploda izuzetno je teško predvidjeti posebice u tzv. blagim infekcijama, a znamo da je 90% zahvaćene djece u vrijeme poroda asimptomatsko. Potom, ne postoji odobren učinkovit lijek za liječenje ploda (toksični i teratogeni učinak) kao ni učinkovito cjepivo za trudnice.<sup>15</sup> Također, ne postoji ni opće prihvaćena

apsolutna indikacija za liječenje. Neki autori smatraju temeljem provedenih studija da je u trudnica s primarnom CMV infekcijom učinkovita primjena hiperimunog globulina (HIG).<sup>5,14,15</sup> Uočili su da je ciljno mjesto CMV infekcije posteljica tj. trofoblast u razvoju. CMV djeluje na funkcije i homeostazu posteljice tako da smanjuje opskrbu ploda kisikom, supstratima i hranjivim tvarima. Isto tako, CMV indukcijom proinflammatoryh citokina i modulacijom fiziološkog genskog izražaja trofoblasta doprinosi patogenezi zastoja u rastu i drugim oštećenjima. Posljedice ovih procesa očituju se kao dvostruko povećano zadebljanje (upala i edem) posteljice koje se može detektirati ultrazvukom. Temeljni mehanizam transcitoze CMV preko trofoblasta do fetusa odvija se putem Fc receptora fetusa. Prema tome, virusneutralizirajuća (zaštitna) protutijela (HIG) mogu pravodobnom primjenom spriječiti prijenos virusa na plod. Ova spoznaja može dati poticaj za uvođenjem seroloških testova u rutinski postupak prenatalnog probira CMV infekcija u svih trudnica odnosno žena u fertilnoj dobi kao što su neke europske zemlje već učinile.<sup>1</sup>

U našoj populaciji prevalencija CMV seropozitivnih osoba je visoka. U skupini testiranih trudnica tri (9%) od ukupno 33 su bile seronegativne, a 30 (91%) seropozitivne. Prema tome 9% trudnica u našoj populaciji možemo smatrati osjetljivim na infekciju CMV-om. U drugim zemljama, primjerice u Belgiji seronegativnih trudnica je približno 40%,<sup>3</sup> a isto toliko je seronegativnih odraslih osoba u SAD-u i Velikoj Britaniji.<sup>16</sup> U Japanu je među mlađim generacijama primijećen trend povećanja broja seronegativnih osoba.<sup>17</sup> U vezi opće primjene probirnih testova za otkirvanje CMV infekcije tijekom i prije trudnoće postoje različita i podijeljena mišljenja od strane stručnjaka koji se bave ovom problematikom. Praćenjem trudnica, nalaz serokonverzije, te određivanje indeksa avidnosti CMV IgG protutijela mogu uvelike pomoći u prepoznavanju primarne CMV infekcije. U trudnica u kojih je ovim serološkim testovima primarna infekcija dokazana može se, ovisno o kliničkoj procjeni, načiniti i dodatne testove (amniocenteza i kvantitativni PCR, ultrazvuk i PCR iz krvi majke).<sup>6,18</sup> Budući da su tijek i ishod konatalnih CMV infekcija vrlo raznoliki, potrebno je dalje istraživanje da bi se napravio prihvatljiv dijagnostički i terapijski algoritam. Do tada, prema preporuci CDC-a (Center for Disease Control and Prevention) trudnice je potrebno savjetovati o jednostavnim i učinkovitim higijenskim mjerama kao što je pranje ruku i izbjegavanje kontakta s tjelesnim tekućinama male djece.<sup>16</sup>

## Zaključak

Možemo zaključiti da je metoda određivanja indeksa avidnosti IgG protutijela neinvazivna metoda koja se može primijeniti u bilo kojem razdoblju trudnoće i pomoću koje se može razlikovati primarnu od ponovljene CMV infekcije. Dakle, osim pouzdanosti i jednostavnosti izvedbe, ova metoda je ujedno i znatno jeftinija od PCR-a. CMV IgM protutijela nisu pouzdan pokazatelj primarne CMV infekcije.

## Literatura

- Hassan J, Connell J. Translational Mini-Review Series on Infectious Disease: Congenital cytomegalovirus infection: 50 years on. *Clin Exp Immunol* 2007;149:205–10.
- Koyano S, Inoue N, Nagamori T et al. Dried umbilical cords in the retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection as a cause of developmental delays. *CID* 2009;48:93–5.
- Naessens A, Foulon I, Casteels, Foulon W. Epidemiology of cytomegalovirus in pregnancy and risk evaluation for delivering a child with congenital CMV infection. Abstract book of the 19<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2009 May 16–19; Helsinki, Finland, O471.
- Demmler GJ. Cytomegalovirus infection: Back to the future or no more elephants? *CID* 2006;43:1152–3.
- Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:154–9.
- Munro SC, Hall B, Whybin LR et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 2005;43:4713–8.
- Baccard-Longere M, Freymuth F, Cointe D, Seigneurin JM, Grabgeot-Keros L. Muticenter evaluation of a rapid and convenient method for determination of cytomegalovirus immunoglobulin G avidity. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:429–31.
- Sipewa MJ, Goubau P, Bodeus M. Evaluation of a cytomegalovirus glycoprotein B recombinant enzyme immunoassay to discriminate between a recent and a past infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:3689–93.
- Bodeus M, Beulne D, Goubau P. Ability of three IgG avidity assays to exclude recent cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:248–52.
- Lagron K, Bodeus M, Van Ranst M, Goubau P. Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM); IgG and IgG avidity assays. *J Clin Microbiol* 2009;47:1695–9.
- Singh N, Perfect JP. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *CID* 2007;45:1192–9.
- Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, Appelman Z. High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2009;37:15–8.
- Vilibić Čavlek T, Ljubin Sternak S, Mlinarić Galinović G. Value of IgG avidity in cytomegalovirus infection diagnosis in pregnant women and newborn infants. *Med Jad* 2008;38:23–8.
- Schleiss MR. The role of placenta in the pathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: Is the benefit of cytomegalovirus immune globulin for the newborn mediated through improved placental health and function? *CID* 2006;43:1001–3.
- La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection Is associated with fetal and neonatal disease. *CID* 2006;43:994–1000.
- Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. *CID* 2006;43:1143–51.
- Kaneko M, Sameshima H, Ikenoue T, Minematsu T. A two-step strategy for detecting intrauterine cytomegalovirus infection with clinical manifestations in the mother, fetus and newborn. *Jpn J Infect Dis*, 2006;59:363–6.
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Interval between births and risk of congenital cytomegalovirus infection. *CID* 2004;38:1035–7.

Članak primljen: 11. 02. 2009.; prihvaćen: 20. 08. 2009.

Adresa autorice: Dr. sc. Nataša Beader, dr. med., Zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb



**VIJESTI  
NEWS**

## 9<sup>th</sup> WORLD CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE Berlin, October 24–28 2009

**Keynote lectures** (Speakers: Robert Romero, Erich Salang, Ojvind Lidegaard, Robert Brent). 1. Can we predict or prevent preterm birth?; 2. Effects of IVF on imprinted disorders; 3. The ethical dilemma of withholding or withdrawal of neonatal intensive care; 4. The etiology and prevention of congenital malformation. Will we ever prevent this group of diseases?

**Panel discussions** 1. Making maternal mortality a priority; 2. Which babies may live; 3. Fetal growth and long term outcome; 4. HIV – how well we are doing; 5. Brain protection.

**Free papers and posters** (deadline for abstract submission March 31, 2009)

**Registration fees:** Full participants: Before January 31, € 550,-, Standard € 650,-, On site € 750,-

Reduced fee (residents, midwives, nurses): € 300,0, € 400,-, € 450,-

**Applications:** on line: [www.ctw.congress.de](http://www.ctw.congress.de); e-mail: [mail@ctw-congress.de](mailto:mail@ctw-congress.de)

**Organizer/informations:** CTW – Congress Organisation Thomas Wiese GmbH,  
Hohenzollerndamm 125, 14199 Berlin, Germany;  
Phone: +49 30 85 99 62 0; Fax: +49 30 85 07 98 26