

7. Jim WT, Shu CH, Chiu NC et al – Transmission of Cytomegalovirus from Mother to Preterm Infants by Breast Milk. *Pediatr Infect Dis J.*, September 2004; 23, 848-851
8. Mathur A., Jindal I., Chaturvedi U.C. – A serological study of Cytomegalovirus infection at Lucknow. *Ind. J. Med. Res.*, 1981; 73:678-681
9. Mustakangas P., Sarna S., Ammälä P. et al – Human cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int. J. Epidemiol.*, 2000 Jun;29(3):587-91
10. Rodica Radu “INFECȚIILE MATERNO-FETALE ȘI CONSECINȚELE LOR, PROBLEMĂ DE SĂNĂTATE PUBLICĂ “. Cluj-Napoca, România, 2010, 38 pag.
11. Sharland M, Khare M, Bedford-Russell A. – Prevention of Postnatal Cytomegalovirus Infection in Preterm Infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002, 86, F140.
12. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1985;313:1270–1274.
13. Venkitaraman A.R., Seigneurin J.M., Lenoia G.M., John T.J. – Infections due to the human herpes viruses in Southern India: A seroepidemiological survey. *Int. J. Epid.*, 1986; 16(4):561-566

## ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ALE INFECȚIEI CU CYTOMEGALOVIRUS CONGENITALE

**Ludmila Bîrca**

IMSP Spitalul Clinic Municipal de boli contagioase de copii  
Catedra Boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***The clinical manifestations and evolution of congenital Cytomegalovirus infection***

In the work are submitted an overview about a variety of relevant studies regarding congenital Cytomegalovirus infection as well as screening strategies and preventive approaches; criterions on congenital infection of newborn and babies, improvement antivirus treatments newborns. It analyzed the evolution of congenital cytomegalovirus infection diagnostic criteria and treatment, to 44 children.

### **Rezumat**

În lucrare este prezentată o imagine de ansamblu asupra unor studii relevante privind infecția cu Cytomegalovirus, strategiilor de screening și abordărilor preventive; optimizării criteriilor de diagnostic a infecției congenitale la nou-născuți și sugari; tratamentului antiviral al nou-născuților. Este analizată evoluția infecției congenitale cu Cytomegalovirus, criteriile de diagnostic și tratamentul la 44 copii.

### **Actualitatea**

Infecția cu Cytomegalovirus (CMV) se caracterizează prin polimorfism clinic, cu evoluție acută, latentă și subclinică, cu persistență virală și reactivări, cu potențial de generalizare direct proporțional gradului de imunodeficit. În prezent infecția cu CMV este o problema de sănătate publică din cauza infecțiilor congenitale frecvente, fiind considerată ca agent etiologic major al malformațiilor congenitale. Prevalența infecției congenitale cu Cytomegalovirus variază de la 0,3% la 2,4%, circa 90% din copiii infectați congenital nu au semne clinice, adică sunt asimptomatici la naștere [22]. Estimări ale impactului acestei infecții în Statele Unite includ infecții congenitale – circa 40000 pe an, decese - 280, cazuri de surditate - 4800, cazuri de retard mental - 2380, și cazuri de paralizie cerebrală - 900. Infecția cu CMV este una din cauzele principale de surditate bilaterale, cu estimările de 0,2 – 0,6 la 1000 copii născuți vii [3]. Rata

deceselor la infecție congenitală cu cytomegalovirus simptomatică la naștere constituie aproximativ 30% [14].

Virusul este prezent în sânge, salivă, lacrimi, sperma, urina, secreții de col uterin și în laptele mamelor seropozitive. CMV se transmite prin contact direct cu fluidele corporale (de exemplu, în timpul alăptării la sân), în timpul contactelor intime, manoperelor de îngrijire a copiilor mici, transfuziilor de sânge, și transplantului de organe. În cazul în care alăptarea la sân este practică pe scară largă iar seroprevalența printre mame este înaltă – 30-70% din sugari dobândesc CMV pe parcursul primului an de viață, care însă nu are un efect negativ asupra dezvoltării neurologice a copiilor [23]. Această afirmație nu este valabilă pentru prematuri, la care de rând cu riscul semnificativ de transmitere a infecției este posibilă și dezvoltarea formelor severe de boală [11]. Copiii de vârstă preșcolară achiziționează adesea CMV unii de la alții, în special în colectivitățile de copii; ele sunt de asemenea o importantă sursă de infecție pentru persoanele adulte, care activează acolo [16].

Nu se cunoaște exact morbiditatea prin această afecțiune datorită neobligativității declarării ei și a numeroaselor forme inaparente.

Actualmente se vede conceptul importanței primoinfecției la gravide întru realizarea infecției congenitale cu CMV la făt [15]. Drept premiză a servit depistarea destul de frecventă a infecției congenitale cu CMV la copii în țările în curs de dezvoltare, în contrast cu ipoteza, că populația din aceste regiuni trece prin infecție la o vârstă precoce; respectiv, la vârsta de concepere marea majoritate a femeilor dețin IgG CMV, adică nu vor face primoinfecție CMV în sarcină. În același sens, se presupune o circulație destul de intensă a diferitelor tulpini de CMV, în special în mediile social defavorizate cu un risc semnificativ de reactivare a infecției latente sau de reinfecție cu altă tulpină virală în timpul sarcinii [21, 24]. Totuși, frecvența unei reinfecții cu CMV la femeii anterior seropozitive și consecințele ei necesită studii prospective.

**Scopul studiului** a fost determinarea particularităților clinico-evolutive ale infecției congenitale cu Cytomegalovirus la copii.

### **Material și metode**

În studiu au fost incluși 44 copii cu infecție CMV congenitală spitalizați în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli contagioase de copii în perioada anilor 2002-2011. Diagnosticul a fost stabilit în baza evaluării anamnesticii bolii, vieții, examenelor clinice complexe ale infecționistului, neurologului, oftalmologului, audiologului, s-au efectuat sumarele sângelui, urinei, examene biochimice, la necesitate examene imagistice (NSG, EUS al organelor interne, Computertomografia cerebrală, radiografia cutiei toracice, ECG, EEG etc.). Tuturor copiilor au fost efectuate investigații serologice (Cytomegalovirus IgM, Cytomegalovirus IgG, AgHBs, Anti HBcor sum, Anti HCV) prin metoda ELISA, s-a efectuat testarea ADN Cytomegalovirus prin metoda PCR în sânge și urină.

### **Rezultate**

Un anamnesic ginecologic nefavorabil (avorturi spontane, sarcină oprită în evoluție, infecții urogenitale etc.) menționau 16 (36,4%) din mame. În 24 (54,5%) cazuri sarcina actuală a fost prima, în 20 (45,5%) – a II-III-a. Sarcina a decurs cu iminență de avort spontan în 26 (59,1%) cazuri, inclusiv la 20 (45,5%) – în I jumătate, la 6 (13,6%) – în a II-a jumătate. Fenomene de IRA în sarcină au menționat 23 (52,3%) mame; subfebrilitate de etiologie neanchetată – 5 (11,4%). Naștere prematură în termen de 28-36 săptămâni s-a determinat la 16 (36,4%) copii, hipotrofie gr. I-II – la 11 (25,0%). La naștere semne de infecție intrauterină (ape verzui, pneumonie, elemente eruptive pe piele etc.) au fost menționate la 8 (18,2%) copii. Icter neonatal prelungit s-a apreciat în 24 (54,5%) cazuri. Sindromul citolitic, manifestat prin creșterea moderată a titrului de ALAT, ASAT a fost prezent la 4 (9,1%) nou-născuți.

La I examen starea generală a pacienților în 40 (90,9%) cazuri era medie, în 4 (9,1%) – gravă. Se apreciau semne clinice de retard psihomotor de la ușor până la sever la 6 (13,6%), în 4

(9,1%) – cataractă congenitală sau atrofia nervului optic. Icter moderat s-a apreciat la 4 (9,1%), hepatomegalie - la 38 (86,4%), în 30 (68,2%) cazuri ficatul depășea rebordul costal cu 3-4 cm, era de consistență dur-medie. Splina depășea rebordul costal cu 1-2 cm la 23 (52,3%) pacienți.

Pentru confirmarea etiologică a infecției cu Cytomegalovirus toți copiii (44) au fost testați la markerii infecției cu CMV (CMV IgM, CMV IgG), ADN CMV. Testarea prin ELISA la anticorpii infecției cu CMV a demonstrat asocierea IgM CMV pozitiv cu IgG CMV pozitiv s-a determinat la 6 (13,6%) copii, iar IgM CMV negativ cu IgG pozitiv – la 38 (86,4%). Rezultatele investigațiilor la ADN CMV prin PCR a demonstrat în toate cazurile prezența ADN CMV în sânge și urină. La 18 pacienți (40,9%) a fost efectuată determinarea cantitativă a ADN CMV Real Time PCR. Rezultatele obținute au demonstrat o încărcătură virală medie de  $7984,55 \pm 2244,2$  copii/ml. Rezultatele testării la markerii hepatitelor virale B și C (Ag HBs, anti HBcor sum, anti HCV) la toți pacienții s-au dovedit a fi negative.

Toți pacienții au fost supuși examenelor clinice (hemoleucograme, sumare ale urinei), biochimice (ALAT, ASAT, bilirubina și fracțiunile ei,  $\beta$ -lipoproteidele, fosfataza alcalină), EUS al organelor interne, consultația neurologului cu NSG, la necesitate - tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară cerebrală, consultația oftalmologului cu examinarea fundului de ochi.

Rezultatele investigațiilor au demonstrat leucocitoză la 16 (36,4%) copii, limfocitoză – la 38 (86,4%). La 24 (54,5%) copii ALAT depășea cifrele normelor de 3-4 ori; la 37 (84,1%) – ASAT. În 33 (75,0%) cazuri s-a apreciat creșterea valorilor fosfatazei alcaline. La EUS al organelor interne hepatomegalia s-a depistat la 32 (72,7%) pacienți, splenomegalia – la 15 (34,1%). Examenul neurologului în 32 (72,7%) cazuri a depistat sindromul de encefalopatie perinatală, în 8 (18,2%) cazuri – cu retard psihomotor, iar în 12 (27,3%) – cu microcefalee, hidrocefalee, tetra- sau hemipareze. Neurosonografia la 4 (9,1%) pacienți a pus în evidență microchisturi unice sau multiple, de dimensiuni de la 1-2 până la 4-5 mm în diametru, localizate mai frecvent în plexul choroidea. Tomografia computerizată, efectuată la 4 (9,1%) pacienți a stabilit atrofie cerebrală, calcinate, semne de ventriculită, formațiuni hiperecogene și destrucție a țesutului nervos – semne de encefalită cu CMV suportată intrauterin.

Examenul oculistului în 4 cazuri a constatat atrofie parțială sau completă a nervului optic, cataractă congenitală, fenomene de chorioretinită sau uveită, dacriocistită congenitală.

Astfel, după evaluarea complexă a rezultatelor examenelor clinice, epidemiologice, paraclinice și virusologice s-au stabilit următoarele diagnosticuri: Infecție cu Cytomegalovirus, congenitală, cu afectarea S.N.C., ficatului, perioada replicativă, viremie – la 32 (72,7%) copii; Infecție cu Cytomegalovirus, congenitală, cu afectarea ficatului, perioada replicativă, viremie – la 8 (18,2%); Infecție cu Cytomegalovirus, congenitală, cu afectarea ficatului, ochilor, perioada replicativă, viremie – la 4 (9,1%) pacienți.

Toți (44) copiii au beneficiat de tratament antiviral: în 30 cazuri cu Acyclovir de uz endovenos (Virolex) în doză de 10 mg/kg/8 ore, în 14 – cu Gancyclovir 5 mg/kg endovenos în picurători, în ambele cazuri combinate cu tratament cu preparat de interferon (Viferon). Circa jumătate (8 din 14-57,1%) pacienți tratați cu Gancyclovir au demonstrat efecte adverse (neutropenie, ascensiune febrilă, vomă repetate), în două cazuri s-a recurs la anularea tratamentului cu Gancyclovir și continuarea medicației antivirale cu Virolex. În toate (14) cazuri de tratament cu Gancyclovir, peste o lună după externare ADN CMV în sânge prin PCR s-a negativat. În 26 (86,7%) cazuri din 30 peste 1 lună după tratamentul antiviral cu Virolex - ADN-ul viral a dispărut, în altele 4 – viremia a scăzut în valoare, ceea ce a impus al II-lea curs de tratament cu Gancyclovir. Toți pacienții s-au externat din staționar cu starea ameliorată, durata de tratament a constituit până la 15 zile.

Pe parcurs toți pacienții au fost monitorizați prin examene clinico-paraclinice, instrumentale și la necesitate - virusologice repetate la interval de 1 lună, 3 luni, 6 luni și 1 an, la necesitate fiind efectuate și mai frecvent. Toți pacienții au fost luați la evidență și supravegheați în dinamică în decurs de 5 ani, în comun cu medicul de familie, neurolog, oftalmolog, audiolog,

la necesitate fiind consultați și alți specialiști (imagiști, ORL etc.). Tratamentul sindromal a fost aplicat de comun acord cu specialiștii de alt profil.

### Discuții

Implicarea infecției cu CMV în patologia materno-fetală a fost recunoscută relativ nu demult, dar ea s-a dovedit a fi atât de semnificativă, încât a fost inclusă în sindromul de patologie infecțioasă intrauterină - TORCH, din care mai fac parte toxoplasmoza, rubeola, infecția cu virusul Herpes simplex, etc. Cele mai frecvente simptome ale infecției cu CMV simptomatice la naștere sunt icterul, trombocitopenia, hepatomegalia, erupții hemoragice (peteșii, purpură) și splenomegalie [22]. Sechelele pe termen lung sunt bine documentate și includ handicap motor, retard mintal (75%), tulburări vizuale, risc semnificativ pentru surditate neurosensorială (33%) [17].

Studiul efectuat de noi în perioada 2003-2011 reprezintă o parte integră a unui studiu amplu efectuat în cadrul Centrului Național Sănătate Publică a MS și USMF „Nicolae Testemițanu”, care vizează particularitățile clinico-epidemiologice, de diagnostic, tratament și profilaxie ale infecțiilor cu virusuri din familia Herpesviridae la populație sănătoasă (gravide, donatori de sânge, copii) și pacienți cu maladiile nominalizate. În rezultatul studiilor efectuate pe parcurs, s-a constatat un nivel înalt de seroprevalență la donatorii de sânge (100,0%), gravide (79,4%; 90,0% și 94,4% la femeii de 18-24; 24-35 și 35-40 ani respectiv) și copii sănătoși (93,3%; 78,6%; 73,5% la grupurile de vârstă: sugari, copii de 1-7 ani și 7-18 ani respectiv) din Republica Moldova. Conform datelor publicate recent, odată cu creșterea seroprevalenței la CMV a gravidelor/femeilor de vârstă fertilă crește și prevalența infecției cu CMV la naștere, iar imunitatea anti CMV preconcepțională nu influențează semnificativ consecințele infecției congenitale [1, 2, 10]. În acest context, studiul nostru este în concordanță cu cele relatate de alți autori, ținând cont de seroprevalența înaltă a markerilor infecției cu CMV la gravide în RM.

Este important procentul înalt (36,4%) de femei cu anamnezic ginecologic nefavorabil și iminența de avort spontan (59,1%), depistate în rezultatul colectării anamnezicului – caracteristici frecvente ale infecției cu CMV (primoinfecție, reactivare, reinfecție cu altă tulpină virală) în sarcină. De menționat, că 63,7 % dintre mame au relatat fenomene de IRA sau sindrom febril în timpul sarcinii, ele reprezentând indicatori nespecifici ai infecției cu CMV materne [12].

Primul examen a scos în evidență trei sindroame clinice principale (hepatosplenomegalie; afectarea S.N.C. și tulburări vizuale), ceea ce este caracteristic pentru copiii cu infecție cu CMV congenitală [6]. Rezultatele investigațiilor au demonstrat în majoritatea cazurilor (86,4%) limfocitoză, semne de afectare a ficatului - hipertransaminazemie (în 54,5% - creșterea ALAT; în 84,1% – ASAT) creșterea valorilor fosfatazei alcaline (75,0%), hepatosplenomegalie (72,7%) în cadrul EUS al organelor interne. În mare parte (72,7%) s-a determinat implicarea în proces a S.N.C. de diferit grad (de la sindromul de encefalopatie perinatală ușoară până la semne de encefalită cu CMV suportată intrauterin - atrofie cerebrală, calcinate, semne de ventriculită). Date similare sunt raportate și în alte studii de specialitate [22].

Rezultate sugestive au fost obținute la examenul sângelui copiilor cu infecției congenitală cu CMV la ADN CMV prin Real-Time cantitativ PCR. Astfel încărcătura virală a variat de la 523 copii/ml până la 23654 copii/ml, valoarea medie constituind  $7984,55 \pm 2244,2$  copii/ml. De menționat, că la copiii (7 din 18) cu încărcătura virală depășind 10000 copii/ml – s-au atestat și semne clinice mai severe (hepatosplenomegalie marcată, atrofie cerebrală, calcinate, semne de ventriculită, atrofie parțială sau completă a nervului optic, cataractă congenitală, fenomene de chorioretinită sau uveită) decât la cei cu încărcătura virală mai mică de 1000 copii/ml. Datele obținute vin în concordanță cu cele publicate anterior [5, 18, 20] de către alți autori și determină interrelația dintre nivelul încărcăturii virale în perioada de copilărie fragedă și consecințele pe termen lung ale infecției cu CMV congenitale [8]. De menționat, că datele din literatura de specialitate apărute recent, disting două variante de evoluție a infecției cu CMV congenitale în dependență de genotipul CMV. Astfel, o evoluție favorabilă, spre vindecare, fără sechele, este asociată mai frecvent cu genotipurile GN-1 și GN-3a, iar al doilea tip de evoluție, cu devieri

imagistice, și sechele - a fost asociat cu genotipul GN-4. Rezultatele sugerează, că genotiparea CMV ar putea servi drept una dintre metodele de apreciere a virulenței tulpinilor sălbatice de CMV și un criteriu pentru selectarea nou-născuților cu infecție cu CMV congenitală cu risc de a dezvolta sechele [19].

Astfel, nivelul încărcăturii virale și genotipul CMV, în ansamblu cu tabloul clinic, datele de laborator și semnele imagistice ar putea servi în viitor drept criterii pentru prioritizarea tratamentului antiviral și prognosticarea sechelelor pe termen lung.

Tratamentul etiologic al infecției CMV reprezintă actualmente o problemă mai puțin rezolvată. International Herpes Management Forum (IHMF) recomandă Ganciclovirul pentru tratamentul infecției CMV la sugarii cu forme grave, manifeste, menționându-se totodată toxicitatea lui destul de înaltă și efectele adverse importante. Ganciclovirul este utilizat în doze de 5-10 mg/kg/24 ore, cu o durată a tratamentului de 2-8 săptămâni [4]. În majoritatea cazurilor, în urma acestui tratament culturile virale se negativează și evoluția clinică este benefică [7]. În ciuda unui risc potențial de toxicitate medulară și hepatică, acest tratament este bine tolerat de copii în plan clinic și biologic; la sistarea tratamentului - leucopenia și trombocitopenia sunt reversibile.

În studiul nostru administrarea tratamentului cu Ganciclovir a condus spre efectul scontat - în toate cazurile apreciindu-se negativarea ADN-ului CMV în sânge, ponderea efectelor adverse a constituit 57,1%. Astfel, pentru tratamentul cu ganciclovir în cazul infecției cu CMV congenitale există argumente pro- (efect antiviral – țintă, posibilitate de a preîntâmpina decesul și a ameliora starea pacientului; inexistența altor preparate înalt active pe CMV) și contra- (cele mai importante leziuni sunt produse până la naștere; efectul antiviral *in vivo* este limitat; preparatul posedă toxicitate importantă și nu este îndeajuns demonstrat beneficiul tratamentului, în special în forma asimptomatică la naștere) [9].

Efecte pozitive au fost menționate în încercările de tratament cu imunoglobulină specifică anti-CMV Cytotect (Immunoglobulin Cytomegalovirus - soluție perfuzabilă, care conține circa 95% anticorpi anti CMV livrată în fiole de 10 ml, 20 ml și de 50 ml în flacoane). Preparatul se indică în doză de 1-2 ml/kg/24 ore în perfuzie cu scorul de 5-7 ml/oră [13]. Posibili candidați pentru tratamentul etiologic a infecției CMV pot deveni derivații ribonucleosidei benzimidazole. Eficacitatea aciclovirului în infecția CMV constituie circa 60-70%, dar în ciuda unui efect antiviral limitat – este bine tolerat de către pacienți și nu dă efecte adverse. Datele obținute în studiul prezent vin să confirme această ipoteză, dispariția viremiei fiind constatată la 86,7% copii. Eficacitatea medicației antivirale pe termen lung (peste 5 ani) la pacienții din studiu urmează să fie apreciată pe parcurs, majoritatea copiilor fiind încă sub supraveghere. Autorii ruși [24] mai recomandă tratamentul cu preparate de interferon recombinant (Viferon, Roferon A, intron A) conform schemei, în cazuri grave – în combinație cu Citotect sau Ganciclovir.

Consecințele infecției cu CMV congenitale sunt diferite. Dintre nou-născuții cu infecție CMV congenitală circa 10-15% vor avea simptome severe la naștere, cei mai mulți dintre ei vor dezvolta sechele, așa ca scăderea auzului, retard cognitiv, paralizii centrale. Printre cei 85-90% cu infecție CMV asimptomatică la naștere – 10-15% vor avea sechele, mai frecvent surditate neurosensorială. Este de menționat, că în ambele grupuri – simptomatici și asimptomatici la naștere – consecințele sau sechelele apar mai târziu, peste luni sau chiar ani [1]. Consecințele maladiei la copiii incluși în studiul nostru în relație cu tabloul clinic, încărcătura virală și tratamentul antiviral aplicat rămân a fi apreciate pe parcursul supravegherii catamnestice până la vârsta de 5 ani.

## Concluzii

Astfel, pentru a aprecia eficacitatea reală a tratamentului antiviral, a prioritiza beneficiile și a măsura prejudiciului posibil al acestui tratament, sunt necesare studii prospective multicentrice, randomizate. Totuși, prezența simptomatologiei clinice la naștere rămâne un

argument hotărâtor pentru inițierea tratamentului antiviral și prognosticarea multiplexelor sechele îndepărtate.

### **Bibliografie**

1. Aileen Kenneson , Michael J. Cannon. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in Medical Virology* 2007, Volume 17 Issue 4, Pages 253 – 276
2. Chengbin Wang, Xingyou Zhang, Stephanie Bialek, and Michael J. Cannon Attribution of Congenital Cytomegalovirus Infection to Primary Versus Non-Primary Maternal Infection *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(2):e11–e13;
3. Damato EG, Winnen CW. Cytomegalovirus infection: perinatal implications. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2002;31:86–92
4. Griffiths, P. D. „The treatment of cytomegalovirus infection”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, 49, 243–253
5. Halwachs-Baumann G, Genser B, Pailer S, et al. Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns. *Clin Virol.* 2002 Dec;25 Suppl 3:S81-7.
6. Jones CA. – Congenital cytomegalovirus infection. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2003, 33, 70-93
7. Kimberlin DW, et al.: Ganciclovir (GCV) treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus (CMV) infection: results of a phase III randomized trial. Abstract presented at the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, 2000
8. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V: Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006, 117(4):1467
9. Lauren Nassetta, David Kimberlin and Richard Whitley. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 63, 862–867
10. Marisa M. Mussi-Pinhata,1 Aparecida et al. Birth Prevalence and Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Highly Seroimmune Population *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:522–8
11. Meier Johannes, Lienicke Uta, Tschirch Edda et al. Human Cytomegalovirus Reactivation during Lactation and Mother-to-Child Transmission in Preterm Infants. *Clin Microbiol.* 2005 March; 43(3): 1318–1324
12. Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2003; 110 (6): 572–7
13. Nigro Giovanni, La Torre Renato, Pentimalli Henny, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyper immunoglobulin therapy. *Prenatal Diagnosis*, Volume 28, Issue 6, Date: June 2008, Pages: 512-517
14. Peckham C, Tookey P, Logan S, Giaquinto C. Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen.* 2001;8:119–24
15. Revello M. G., Gerna G. “Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant”, *Clinical Microbiology Reviews*, October 2002, Vol. 15, No. 4, p. 680-715
16. Robert F. Pass Cytomegalovirus Infection *Pediatr. Rev.* 2002;23;163-170
17. Rodica Radu “Infecțiile materno-fetale și consecințele lor, problemă de sănătate publică”. Cluj-Napoca, România, 2010, 38 pag.
18. Russell D. Bradford,1 Gretchen Cloud, et al. Detection of Cytomegalovirus (CMV) DNA by Polymerase Chain Reaction Is Associated with Hearing Loss in Newborns with Symptomatic Congenital CMV Infection Involving the Central Nervous System. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 191:227–33.;

19. Sara Pignatelli, Tiziana Lazzarotto, Maria et al. Cytomegalovirus gN Genotypes Distribution among Congenitally Infected Newborns and Their Relationship with Symptoms at Birth and Sequelae. *Oxford Journals\_Medicine\_Clinical Infectious Diseases* Volume 51, 2010, Issue 1, p. 33-41
20. Suresh B. Boppana, Karen B. Congenital Cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr* 2005;146:817-23
21. Suresh B. Boppana, M.D., Lisa B. Rivera, et al. "Intrauterine Transmission of Cytomegalovirus to Infants of Women with Preconceptional Immunity", *The New England Journal of Medicine*, Number 18, 2001 Volume 344:1366-1371
22. Trincado DE, Rawlinson WD. Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:187-92
23. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, Speer CP. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Apr;23(4):322-7
24. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. «Вирусные инфекции у беременных», «Триада-Х», Москва 2004, 144 стр.