

POLIMORFISMUL INFECȚEI CU CITOMEGALOVIRUS LA COPIL

Prof. Dr. D. Moraru¹, Dr. Dana-Teodora Anton¹, Conf. Dr. E. Cîrdei¹,
Dr. Laura Trandafir¹, Dr. Doina Mihăilă², Dr. Eliza Tighici³

¹UMF „Gr.T. Popa“, Clinica III Pediatrie, Iași

²Spitalul de urgență pentru copii „Sf. Maria“, Iași, Laboratorul Anatomie Patologică

³Medic rezident Pediatrie

REZUMAT

Infecția cu citomegalovirus (CMV) reprezintă cea mai comună infecție virală congenitală, iar fetopatia determinată de CMV este cea mai frecventă infecție materno-fetală. Studiul analizează cazuistica cu infecție cu CMV congenitală sau dobândită internată în Clinica III Pediatrie Iași într-o perioadă de 3 ani. Sunt prezentate: tabloul clinic polimorf, metodele de evidențiere a CMV, tratamentul administrat și evoluția cazurilor. Concluziile studiului subliniază faptul că infecția cu CMV rămâne o importantă problemă pentru bolnavi, familiile lor și societate. Pentru prevenirea ei, se impune testarea tuturor gravidelor prin determinarea anticorpilor specifici.

Cuvinte cheie: Citomegalovirus; infecție; copii

ABSTRACT

Polymorphism of cytomegalovirus infection in children

Cytomegalovirus (CMV) infection represents the most common congenital viral infection and fetopathy produced by CMV is the most frequent materno-fetal infection. The study analyzes the cases with CMV infection (congenital or acquired) hospitalized in the III-rd Clinic of Pediatrics Iași in a 3 years period. We present: the polymorphism of clinical features, the methods for evidencing the CMV, the treatment administered and the evolution of the cases. In conclusion, our study highlighted that the CMV infection remains an important problem for children, for their families and for society. For its prevention it is necessary to test all pregnant women through the determination of specific antibodies.

Key words: Cytomegalovirus; infection; children

I. INTRODUCERE

Infecția cu virus citomegalic (CMV), împreună cu rubeola și toxoplasmoza, reprezintă una dintre infecțiile congenitale responsabile de malformații ale nou-născutului, cu sechele definitive sau, uneori, cu sfârșit letal.

Clinic, infecția cu CMV se caracterizează prin manifestări proteiforme frecvent asimptomatice sau prin variate tablouri clinice, în funcție de vârstă și de starea de imunocompetență a gazdei, iar histologic prin prezența de celule mari, cu incluzii voluminoase în diferite țesuturi și organe (16).

Scopul lucrării a fost reprezentat de analiza cazuisticii diagnosticate cu infecție cu CMV în Clinica III Pediatrie Iași din punct de vedere al tabloului clinic polimorf, al tratamentului administrat și evoluției acestora.

II. MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luați în studiu 15 bolnavi internați în Clinica III Pediatrie Iași în perioada 2003-2005, diagnosticați cu infecție cu CMV.

La acești bolnavi am urmărit:

- vârsta în momentul diagnosticului;

- tabloul clinic;
- examenele de laborator și paraclinice, inclusiv evidențierea anticorpilor-anti CMV de tip Ig G și Ig M prin ELISA (valori pozitive peste 1/25).
- tratamentul administrat;
- evoluția cazurilor sub tratament.

De asemenea, au fost investigate unele dintre mamele acestor bolnavi pentru infecție cu CMV.

III. REZULTATE

Într-o perioadă de 3 ani, în Clinica III Pediatrie Iași au fost diagnosticate 15 cazuri cu infecție cu CMV dintr-un număr de 70 cazuri investigate pentru această infecție. La aceste 70 cazuri s-a impus investigarea pentru infecție cu CMV deoarece prezentau: microcefalie, retard psiho-motor, icter prelungit, tablou de hepatită sau surditate.

Vârsta la care s-a precizat diagnosticul a fost cuprinsă între 6 săptămâni și 6 ani (media = 1 an și 3 luni).

Repartiția în funcție de sex a evidențiat afectarea mai frecventă a sexului masculin (9/15 cazuri; sex ratio masculin: feminin = 1,5:1), iar majoritatea cazurilor (73,33%) proveneau din mediul rural (tabelul 1).

Tabelul 1

Repartiția lotului în funcție de vârstă, sex și mediul de proveniență

| Vârsta | | | | | | Sex | | Mediul | |
|----------|----------|----------|-----------|---------|---------|----------|---------|--------|-------|
| 0-1 lună | 1-3 luni | 3-6 luni | 6-12 luni | 1-3 ani | 3-6 ani | masculin | feminin | urban | rural |
| – | 3 | 4 | 4 | 1 | 3 | 9 | 6 | 4 | 11 |

Peste jumătate (60%) dintre cazurile cu infecție cu CMV au fost prematuri: gradul I – 6 cazuri și gradul II – 3 cazuri. 12 cazuri au prezentat infecție citomegalică congenitală, iar 3 cazuri (dintre care 2 frați) au prezentat boală citomegalică dobândită. Nici unul dintre cazuri nu a primit transfuzii de sânge.

Lotul studiat a fost împărțit în două grupe:

- *grupa 1*: 9 cazuri cu microcefalie și retard psiho-motor;
- *grupa 2*: 6 cazuri cu hepatită – 3 cu hepatită neonatală (infecții congenitale, 2 cazuri confirmate prin biopsie) și 3 cu hepatită cu citoliză (infecții dobândite).

Confirmarea diagnosticului s-a făcut prin determinarea anticorpilor –anti CMV de tip Ig G și Ig M care au fost pozitivi în toate cele 15 cazuri incluse în lot (valori între 1/25-1/150).

În grupa 1, cele 9 cazuri cu microcefalie au reprezentat 60% din totalul lotului, respectiv 29,03% dintr-un număr de 31 de cazuri cu microcefalie investigate.

Radiografia de craniu efectuată la toți bolnavii cu microcefalie a evidențiat calcificări intracraniene în 2 cazuri (2/9).

Examenul CT cranio-cerebral efectuat în 5 dintre cazurile cu microcefalie și retard psiho-motor a arătat: atrofie cerebrală frontală în 2 cazuri și aspect normal în 3 cazuri.

Puncția lombară a evidențiat proteinorahie crescută în 2 cazuri din grupa 1.

Examenul psihologic a confirmat retardul psiho-motor (sever – 3 cazuri; moderat – 6 cazuri).

Examenul oftalmologic a evidențiat prezența corio-retinitei în 2 dintre cazurile cu microcefalie și retard psiho-motor (tabelul 2).

În grupa 2, cazurile cu icter prelungit (hepatită neonatală) au reprezentat 20% dintre cele 15 cazuri incluse în studiu, respectiv 8,33% dintr-un număr de 36 de cazuri investigate pentru simptomatologia menționată. Hepatita citomegalică dobândită, întâlnită în 3 cazuri (20%), nu a diferit ca tablou clinic de tabloul altor hepatite virale, bolnavii prezentând icter și hepatosplenomegalie. Unul dintre aceste 3 cazuri a prezentat și tablou de mononucleoză (febră, adenopatii latero-cervicale, hepatomegalie și angină).

Testele enzimatic (TGP, TGO) au arătat valori crescute (între 100-250 UI) în 4 cazuri. Cei 3 sugari cu hepatită neonatală (icter prelungit) au avut valori crescute ale bilirubinei (între 5,75 mg% și 15,4 mg%); 2 dintre aceștia nu au avut citoliză hepatică (tabelul 3).

Puncția-biopsie hepatică a fost efectuată în 2 dintre cele 3 cazuri cu hepatită neonatală. Examenul histopatologic al materialului recoltat prin puncție-biopsie hepatică evidențiază, de obicei, celule gigante (citomegalice), care conțin o incluzie nucleară voluminoasă eozinofilică, cu un halou clar în jur (aspect de „ochi de bufniță”) – figura 1.

În cazurile noastre, examenul histopatologic a evidențiat aspect de hepatită cronică cu colestază

Tabelul 2

Grupa 1 – Rezultatele investigațiilor paraclinice

| Caz | Vârsta | Sex | Rg craniu (calcificări intracraniene) | CT cranio-cerebral | Puncția lombară | Examen psihologic | Examen oftalmologic | Serologia mamei |
|-----|-----------------------|-----|---------------------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------|---------------------|-----------------|
| 1 | 10 luni | M | + | N | N | Retard moderat | N | + |
| 2 | 8 luni | M | + | Atrofie cerebrală frontală | N | Retard sever | corio-retinită | + |
| 3 | 6 luni și 3 săptămâni | F | – | Atrofie cerebrală frontală | N | Retard sever | N | + |
| 4 | 4 luni | M | – | N | Proteinorahie | Retard moderat | N | Nu s-a efectuat |
| 5 | 2 luni și 2 săptămâni | F | – | N | N | Retard moderat | N | Nu s-a efectuat |
| 6 | 4 luni | F | – | Nu s-a efectuat | N | Retard moderat | N | Nu s-a efectuat |
| 7 | 5 luni | M | – | Nu s-a efectuat | Proteinorahie | Retard sever | corio-retinită | Nu s-a efectuat |
| 8 | 4 luni și 2 săptămâni | M | – | Nu s-a efectuat | N | Retard moderat | N | Nu s-a efectuat |
| 9 | 3 ani | F | – | Nu s-a efectuat | N | Retard moderat | N | Nu s-a efectuat |

Tabelul 3
Grupa 2 – Rezultatele investigațiilor hepatice

| Caz | Vârsta | Sex | TGP | TGO | Bilirubină | Serologia mamei | Clinic | Examen histologic |
|-----|-----------------------|-----|-----|-----|------------|-------------------|---|-------------------|
| 1 | 3 luni | F | | | | + | icter | hepatită cronică |
| 2 | 8 luni | M | N | N | | + | icter | hepatită cronică |
| 3 | 1 lună și 2 săptămâni | M | N | N | | + | icter | – |
| 4 | 6 ani | F | | | N | nu a fost testată | icter, hepatosplenomegalie | – |
| 5 | 4 ani | M | | | N | nu a fost testată | icter, hepatomegalie, febră, adenopatie, angină | – |
| 6 | 2 ani și 8 luni | M | | | N | nu a fost testată | icter, hepatomegalie | – |

Figura 1
Hepatită cu CMV – biopsie hepatică (arhiva dr. Doina Mihăilă)

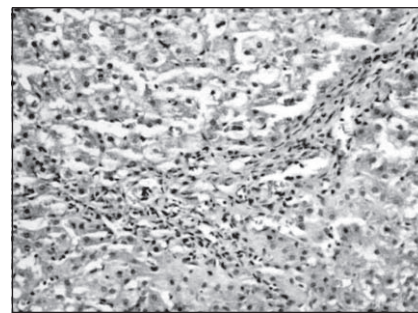
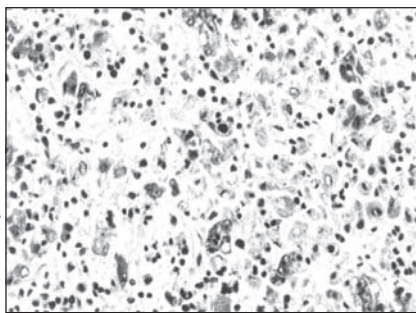


Figura 2
HȘ, 4 luni, hepatită cu CMV – biopsie hepatică (arhiva dr. Doina Mihăilă)

intrahepatocitară și reacție inflamatorie cu polinucleare neutrofile și eozinofile – figura 2.

Am avut posibilitatea de a testa pentru infecția cu CMV 7 dintre mamele pacienților (4 din grupa 1 și 3 din grupa 2), toate fiind pozitive.

Pentru a evita erorile de diagnostic, bolnavii au fost testați și pentru alte afecțiuni: toxoplasmoză congenitală, sifilis, mixedem congenital, infecții cu virusuri hepatice, cu virus Epstein-Barr și HIV. 2 cazuri din grupa 1 aveau și anticorpi antitoxoplasmici pozitivi, iar un caz prezenta sindrom Rett.

Datorită diagnosticării tardive prin neprezentare în timp util la medic (majoritatea cazurilor s-au internat pentru infecții intercurrente), 11 dintre cele 15 cazuri nu au primit tratament antiviral.

În grupa 1, bolnavii au primit tratament suportiv:

- kinetoterapie;
- sprijin psihologic pentru părinți.

În grupa 2, tratamentul a constat din:

- tratament antiviral (Ganciclovir) la Spitalul de Boli Infecțioase Iași: 2 dintre bolnavii cu icter prelungit și 2 dintre bolnavii cu infecție dobândită (frați);
- perfuzii endovenoase cu Arginină și Multiglutin, hepatoprotectoare *per os* (LIV 52, Hepaton), tratament cu Prednison 1-2 mg/kg/zi în cele 2 cazuri din grupa 2 netratate cu Ganciclovir.

Evoluția pe termen scurt a fost:

- în grupa 1: nefavorabilă (accentuarea retardului psiho-motor) în cele 9 cazuri cu microcefalie;
- în grupa 2:

- favorabilă în cele 2 cazuri cu hepatită prin infecție dobândită care au primit Ganciclovir (normalizarea transaminazelor și a leucogrammei);
- cu scăderea valorilor transaminazelor și bilirubinei în cazul cu icter prelungit și în cazul cu infecție dobândită netratate cu Ganciclovir;
- cei 2 sugari cu icter prelungit tratați cu Ganciclovir s-au pierdut din evidență.

Dintre factorii de prognostic sever am întâlnit în grupa 1:

- calcificări intracerebrale (2 cazuri);
- proteinorahie crescută (2 cazuri);
- surditate (2 cazuri);
- corioretinită (2 cazuri).

Prognosticul pe termen lung este rezervat în cele 12 cazuri cu infecție congenitală cu CMV.

IV. DISCUȚII

Infecția cu CMV este o importantă problemă de sănătate publică din următoarele motive:

- frecvență crescută a infecțiilor congenitale;
- caracter de infecție virală persistentă, cu posibilități de reactivare în stările de imunodepresie;
- frecvență mare cu care participă la patologia post-transfuzională după transplante de organe (16).

CMV face parte din familia *Herpesviridae*, subfamilia *beta-herpesvirinae*. Ca și celelalte virusuri

herpetice, persistă latent în organism, fiind activat în perioadele de imunodepresie.

Infecția cu CMV apare pe întregul glob cu o mare frecvență: în SUA 400 nou-născuți/an sunt afectați de această infecție, iar în Italia sunt infectați anual aproximativ 5500 nou-născuți (4).

Riscul de infecție fetală este cu atât mai mare cu cât infecția gravidei apare mai precoce în cursul sarcinii:

- o infecție în cursul primului trimestru de sarcină generează afectări grave într-un caz din două;
- în cursul trimestrelor 2 și 3 riscul scade global la 1 caz din 4, respectiv 1 caz din 8 (10).

Vârsta la care se produce infecția variază în funcție de zona geografică, fiind mai mică în țările în curs de dezvoltare. În lotul nostru, vârsta cea mai mică la care a fost detectată infecția a fost de 6 săptămâni. Datele din literatură (5) menționează că infecția este mai frecventă la sexul feminin. În cazuistica studiată, infecția a afectat aproape în mod egal cele două sexe. Mai mult de jumătate dintre cazurile de citomegalie evoluează pe fond de prematuritate (8), fapt confirmat și de studiul nostru.

Infecția se poate realiza în timpul vieții intrauterine, dar mai ales perinatal și postnatal, precum și în copilărie. Lombardi și colab (4) apreciază că 1-5% dintre femei prezintă simptome de infecție cu CMV în cursul sarcinii, iar Reynolds și colab, citat de Lupea (5) semnalează la 12% dintre gravide prezența CMV.

În 90% dintre cazuri, nou-născuții infectați nu prezintă simptome la naștere, dar 10-15% dintre aceștia nu sunt imuni la manifestările viitoare ale infecției (16).

Citomegalia nou-născutului îmbracă 3 forme clinice:

- *gravă*: copilul prezintă stare subponderală, hepatosplenomegalie, purpură trombocitopenică, anemie, encefalită cu microcefalie, corioretinită, calcificări cerebrale, convulsii, detresă respiratorie. De obicei, decedează în câteva zile sau săptămâni.
- *moderat*: se caracterizează printr-o simptomatologie mai atenuată, evoluție mai lentă, dar cu prognostic destul de sever. Cea mai frecventă este hepatita neonatală, urmată de forma neurologică și trombocitopenică.
- *latent*: este asimptomatică, nou-născuții prezentând numai virurie (5, 16).

Diferite studii (1, 14) susțin că, alături de virusul Epstein-Barr, de virusurile herpetice umane 6 și 7, de parvovirusul B19, CMV este unul dintre agenții patogeni majori responsabili de hepatită la copil.

Bolnavii cu infecție congenitală cu CMV din lotul studiat au prezentat forme moderate de boală, exprimate prin hepatită neonatală în 3 cazuri și forme neurologice în 9 cazuri.

Boala citomegalică dobândită a copilului se poate manifesta prin pneumonie interstițială, hepatită sau tablou de mononucleoză cu adenopatii. La cei 2 bolnavi din lot cu infecție dobândită, boala s-a manifestat prin: hepatită citomegalică (1 caz), hepatită citomegalică asociată cu tablou de mononucleoză (1 caz).

Manifestările cutanate în infecția cu CMV (celulita) sunt rare și, de obicei, sunt o manifestare tardivă a infecției sistemice, cu evoluție fatală (13). De asemenea, a fost raportată în literatură asocierea colitei ulceroase cu infecția cu CMV (15). Rolul infecției cu CMV a fost intens studiat și la pacienții care primesc transplant, în special renal și hepatic. Se apreciază că infecția citomegalică se dezvoltă la 52-96% dintre aceste persoane, după 1-3 luni de la transplant (9). Infecția cu CMV este mai frecventă și la sugarii născuți din mame HIV pozitive (6, 17).

Diagnosticul pozitiv necesită, pe lângă datele clinice (retard psiho-motor, microcefalie, surditate, icter prelungit, hepatită neonatală, convulsii), și examene de laborator: citologice, serologice și virusologice.

Prenatal, diagnosticul este semnalat de examenul ecografic prin care se pot observa: afectări infecțioase (hepatosplenomegalie, anasarcă), trofice (retard al creșterii intrauterine), clastice (microcefalie, calcificări intracraniene), malformative (hidrocefalie, lisencefalie, hipoplazia cerebelului, dilatație ventriculară), colecții lichidiene în pleură și pericard (10). Diagnosticul interesării fetale cu CMV se bazează și pe evidențierea virusului în lichidul amniotic, după săptămâna a 18-a de vârstă gestațională. Diagnosticul este posibil și prin tehnica PCR. Rezultatele diferitelor studii indică că PCR pare a fi un instrument util pentru monitorizarea hepatitei asociate cu CMV (2).

Pentru lotul studiat s-au folosit testele serologice care servesc pentru diagnosticul uzual: testele ELISA au evidențiat cantitățile de anticorpi și au detectat diferitele clase de imunoglobuline (Ig G, Ig M).

Diagnosticul „primoinfecției materne“ se face prin evidențierea prezenței IgM și Ig G-anti CMV și prin creșterea Ig G specifice la două prelevări efectuate la interval de 15 zile.

Datorită multitudinii și varietății manifestărilor clinice, sunt posibile confuzii și erori de diagnostic. Boala citomegalică trebuie diferențiată de: toxoplasmoză, rubeolă congenitală, listerioză, lues congenital, mononucleoză infecțioasă, septicemii, pneumonia cu *Pneumocystis carinii* și de toate cauzele de icter ale nou-născutului. Ca tratament, dintre chimioterapicele antivirale numai două au arătat o activitate mai mare *in vitro* față de CMV: Ganciclovir-ul și Foscarnet-ul.

Ganciclovir-ul este un antiviral virustatic foarte puțin absorbit (sub 10%) ceea ce explică utilizarea pe cale i.v.

Sunt folosite două protocoale:

1. Ganciclovir 7,5 mg/kg/zi i.v., timp de 14 zile asociat cu Ig G specifice CMV 400 mg/kg în zilele 1, 2 și 7 și 200 mg/kg în ziua 14.
2. Ganciclovir 7,5 mg/kg/zi i.v., timp de 20 zile asociat cu Ig G specifice CMV 10 doze, administrate din 2 în 2 zile.

S-a observat că retinita cu CMV și bolile gastro-intestinale provocate de CMV răspund mai bine la al doilea protocol. Studiul lui Chen și colab (1) a demonstrat că asocierea Ganciclovir + imunoglobuline i.v. în tratamentul infecției active cu CMV reduce semnificativ încărcarea virală, scade durata bolii și severitatea simptomelor. Wiltshire și colab citați de Whitley (17) consideră că Valaciclovir-ul (ester L-vanilic al Aciclovirului, cu biodisponibilitate mai bună), p.o., poate fi capabil să înlocuiască Ganciclovir-ul i.v. în managementul infecției cu CMV.

Foscarnet-ul (pirofosfat care inhibă ADN-polimeraza și reverstranscriptaza CMV) în doză de 60 mg/kg de 3 ori/zi, timp de 3 săptămâni, este indicat în tratamentul infecției cu tulpini rezistente la Ganciclovir (15).

Diagnosticul stabilit în perioada antenatală prin ecografie permite stabilirea prognosticului:

- dacă sunt prezente semne neurologice importante, prognosticul este sumbru și se recomandă întreruperea sarcinii;
- dacă nu există semne ecografice de infecție, atunci se recomandă supravegherea sarcinii și tratament antenatal cu Valaciclovir.

În forma congenitală a infecției cu CMV, prognosticul este rezervat. Evoluția poate fi letală, iar în caz de supraviețuire apar sechele neuro-psișice importante în cel puțin 10% dintre cazuri (5, 16). Rivera și colab (12) consideră întârzierea în creșterea intrauterină, peteșiile, hepatosplenomegalia, hepatita, trombocitopenia și calcificările intracerebrale factori predictivi pentru pierderea auzului.

De asemenea, studiul lui Noyola și colab (7) susține că prezența microcefaliei la naștere este factorul predictiv cel mai specific pentru dezvoltarea cognitivă redusă la copiii cu infecție congenitală simptomatică cu CMV, în timp ce copiii cu aspecte normale ale capului la examenul CT cranian și cu perimetrul cranian proporțional cu greutatea au o dezvoltare cognitivă normală.

În lotul studiat, la 6 dintre cazurile cu microcefalie au fost prezenți factori de prognostic sever (retinită, surditate, calcificări intracerebrale).

De asemenea, prognosticul este rezervat în boala citomegalică la indivizi cu imunodepresie. În restul cazurilor, infecția evoluează favorabil, clinic sau subclinic.

V. Popescu (10) propune un protocol de evaluare seriată a copiilor cu infecție congenitală cu CMV:

- la naștere: studii neuroimagistice (CT, RMN, ecografie transfontanelară), examen al LCR, examen oftalmologic, otoemisii, potențiale evocate auditive, EEG (în caz de convulsii);
- ulterior, la 3, 6, 12 și 24 luni: potențiale evocate auditive, audiogramă (?) și evaluarea dezvoltării, apoi anual evaluarea creșterii și dezvoltării și audiogramă;
- la preșcolar: audiogramă, examen oftalmologic, evaluarea dezvoltării, EEG (în caz de convulsii). Viruria poate persista până la vârsta de 1-2 ani. Ca măsuri profilactice se recomandă:
- măsuri de igienă și tehnică aseptică în secțiile de Obstetrică și Pediatrie;
- depistarea donatorilor de sânge seropozitivi;
- folosirea produselor de sânge testate pentru transfuzii;
- folosirea organelor de la donatori neinfecțați cu CMV pentru transplant;
- chimioprofilaxie cu antivirale cu 5 zile înainte și 30 zile după operație;
- imunoprofilaxie pasivă cu Ig standard sau specifice (Megalotect) la primitorii de organe sau la cei cu transplant de măduvă;
- imunizare activă (vaccin) a femeilor de vârstă fertilă seronegative și a bolnavilor seronegativi care vor beneficia de transplant (16).

Un vaccin promițător este cel viu recombinant din tulpinile Towne (nevirulentă) și Toledo (virulentă) care este considerat mai imunogenic decât Towne singură și mai puțin virulentă decât Toledo singură (3).

V. CONCLUZII

1. CMV reprezintă cauza cea mai frecventă de infecții virale congenitale, în particular la sugarii proveniți din mame HIV- pozitive.
2. Prezența icterului la unii bolnavi (în special nou-născuți) impune luarea în considerare și a infecției cu CMV.
3. Evoluția pe termen lung a sugarilor cu hepatită cu CMV este imprevizibilă.
4. Pentru prevenirea infecției cu CMV, se impune testarea tuturor gravidelor pentru această infecție prin determinarea anticorpilor în timpul sarcinii și imunizarea activă a femeilor de vârstă fertilă.
5. Ideală ar fi stabilirea diagnosticului în perioada antenatală prin ecografie care ar permite evaluarea prognosticului.
6. Ținând cont de efectele adverse severe și de relația cost-beneficiu, tratamentul cu Ganciclovir trebuie bine evaluat.

7. În următorii ani trebuie studiat dacă vaccinarea tinerelor femei înainte sarcinii poate reduce incidența sechelelor la copiii lor cu infecție congenitală cu CMV.
8. Având în vedere sechelele infecției congenitale, se impune un program de urmărire (follow-up)

care să se aplice tuturor acestor copii până la vârsta de 6 ani.

9. Infecția cu CMV și eventualele sechele rămân o importantă problemă pentru nou-născuți și copii, pentru familiile lor și societate.

BIBLIOGRAFIE

1. **Chen FH, Wang QW, Pan SN et al** – Clinical investigation on the treatment of HCMV hepatitis in children, *Zonghua Shi Yan He Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2004, 18(1), 76-79.
2. **Funato T, Satou N, Abukawa D et al** – Quantitative evaluation of cytomegalovirus DNA in infantile hepatitis. *J Viral Hepat*, 2001, 8(3), 217-222.
3. **Gershon Anne** – Herpesviruses, www.medscape.com/viewarticle/424185.
4. **Lombardi G, Stronati M** – Congenital cytomegalovirus infection. *Minerva Pediatr*, 2005, 57(5), 213-227.
5. **Lupea I** – Neonatologie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1994, 398-401.
6. **Marín Gabriel MA, Fernández Ibieta M, González Tomé MI et al** – Congenital cytomegalovirus infection in the infants of HIV-infected mothers. *An Pediatr (Barc)*, 2005, 62(1), 38-42.
7. **Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT et al** – Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 2001, 138(3), 325-331.
8. **Pérez-Paya A, Apolinar Valiente E, Acosta Boga B et al** – Perinatal cytomegalovirus infection in preterm infants. *An Esp Pediatr*, 2002, 57(3), 244-248.
9. **Pérez-Valentin MA, Cofán F, Solé M et al** – Atypical cytomegalovirus in renal transplantation. *Neurologia*, 2002, 22(4), 381-385.
10. **Popescu V** – Embriofetopatii. *Revista Română de Pediatrie*, 2000, vol. XLIX, nr. 2, 131-149.
11. **Rebedea Ileana, Rebedea Irina** – Diarei acute infecțioase, Ed. All educațional S.A., 1998, 158-159.
12. **Rivera LB, Boppa SB, Fowler KB et al** – Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 2002, 110(4), 762-767.
13. **Ruiz Lascano A, Kuznitsky R, Garay I et al** – Cytomegalovirus cellulitis. *Medicina (B Aires)* 2002, 62(6), 572-574.
14. **Shibata Y, Kitajima N, Kawada J et al** – Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis. *Microbiol Immunol*, 2005, 49(8), 771-787.
15. **Tárraga Rodríguez I, Ferreras Fernández P, Vicente Gutiérrez M et al** – Ulcerative colitis and cytomegalovirus infection. *An Med Interna*, 2003, 20(2), 85-87.
16. **Voiculescu M** – Boli infecțioase, vol. 2, Ed. Medicală, București, 1990, 141-150.
17. **Whitley R** – Advances in Diagnosis and Treatment of Herpesviruses. www.medscape.com/viewarticle/522435.