

Bogumiła Milewska-Bobula, Bożena Lipka

## CYTOMEGALIA WRODZONA – POSTĘPY W ROZPOZNAWANIU I LECZENIU\*

### CONGENITAL CYTOMEGALY - ADVANCES IN DIAGNOSIS AND THERAPY

Klinika Niemowlęca Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie  
Kierownik Kliniki: Bogumiła Milewska-Bobula

#### STRESZCZENIE

W pracy omówiono występowanie wirusa cytomegalii w populacji oraz objawy kliniczne stwierdzone po zakażeniu pierwotnym u osób immunokompetentnych, w tym u kobiet ciężarnych. Przedyskutowano transmisję zakażenia wertykalnego od matki do płodu i zakażenie w okresie perinatalnym oraz objawy kliniczne i odległe następstwa zakażenia wrodzonego. Przedstawiono aktualne poglądy na temat leczenia przeciwwirusowego oraz wykonywania badań przesiewowych u ciężarnych i noworodków.

**Słowa kluczowe:** wirus cytomegalii, zakażenie wrodzone, diagnostyka przed- i pourodzeniowa, leki przeciwwirusowe, serologiczne badania przesiewowe

#### WSTĘP

Cytomegalovirus należy do rodziny *Herpesviridae*, podrodziny *Betaherpesvirinae*, a jego przedstawicielem jest *Human Herpes Virus 5* (HHV-5), czyli ludzki wirus cytomegalii (HCMV) (1). Podobnie jak inni przedstawiciele wirusów z tej rodziny, CMV charakteryzuje się biologiczną zdolnością do rozwinięcia latencji, z możliwością reaktywacji w przyszłości. Dla ludzkiego wirusa cytomegalii tylko człowiek jest rezerwuarem wirusa. Wirus CMV występuje powszechnie zakażając ludzi niezależnie od wieku, rasy oraz statusu socjoekonomicznego, chociaż odsetek osób zakażonych w krajach rozwijających się jest wyższy od odsetka osób w krajach rozwiniętych. Ze względu na tę wszechobecność, zarówno rozpoznawanie jak i zapobieganie zakażeniu CMV jest trudne. Ludzie ulegają zakażeniu na drodze

#### ABSTRACT

Authors presented of a cytomegalovirus characteristics, its existing in human population and rare clinical presentation in immunocompetent persons (including pregnant women) after primary infection. The vertical transmission from mother to the fetus and the mode of acquisition of infection in perinatal period as well as symptoms of congenital cytomegaly together with late sequelae are also under discussion. Authors stressed, that advances in improvements in the diagnosis of maternal, fetal and newborn infection are not outpaced with improvements in the antiviral treatment of fetuses and infants, but improvement or stabilization of hearing loss after ganciclovir therapy is observed. Routine serologic screening for an immunity (mothers and newborns) is still controversial. At present, the prevention of CMV infection is the ideal solution, especially the education people about CMV and routes of transmission.

**Key words:** cytomegalovirus, congenital infection, pre- and postnatal diagnosis, antiviral drugs, serological screening

bliskiego kontaktu z osobą zakażoną (w tym także drogą płciową), lub z jej wydaliniami bądź wydzielinami (mocz, ślina). Zakażenie może szerzyć się drogą krwiopochodną, jatrogenie wraz z przeszczepionymi narządami lub horyzontalnie. Okres wylegania wynosi od 20 do 60 dni, a w przypadku zakażenia horyzontalnego jest nieznany (2-4). U około 90% zakażonych osób immunokompetentnych (w tym kobiet ciężarnych) nie występują objawy kliniczne, lub występują u nich jedynie objawy tzw. grypopodobne. Rzadziej stwierdza się zespół mononukleozopodobny oraz zapalenie wątroby i zapalenie płuc, a sporadycznie zapalenie mięśnia sercowego, stawów, mózgu. U osób z immunosupresją oraz u noworodków z objawową cytomegalią wrodzoną przebieg zakażenia może być bardzo ciężki (4,5).

\* Praca przedstawiona na Konferencji Naukowej „Leczenie chorób zakaźnych”, 18-20 września 2008, Bydgoszcz

## DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA ZAKAŻENIA CMV

W wynikach podstawowych badań laboratoryjnych przeważnie stwierdza się limfocytozę ze zwiększeniem liczby nietypowych limfocytów, małopłytkowość, ogólna liczba krwinek białych może być w normie, obniżona lub podwyższona, u części zakażonych występuje mierna hipertransaminazemia. Po zakażeniu we krwi można wykryć cząstki wirusowe, antygeny oraz DNA-CMV i mRNA-CMV, jak również wzmożoną aktywność limfocytów CD8 (2,3). Wirus może być izolowany także z wydzieliny z nosogardła, moczu, kału, nasienia, wydzieliny pochłowej, pokarmu kobiecego. W diagnostyce laboratoryjnej, do potwierdzenia zakażenia powszechnie stosowane są testy wykrywające swoiste dla CMV przeciwciała klasy IgM i IgG. Obecność przeciwciał klasy IgM, które w krążeniu w najwyższym stężeniu obecne są od pierwszego do 3 miesiąca po zakażeniu (później stopniowo zanikają) potwierdza etiologię. Niestety, przeciwciała tej klasy u niektórych osób wykryć można jeszcze po 12 miesiącach od zakażenia, co utrudnia rozpoznanie tzw. „ostrej fazy”. Ponadto u pewnego odsetka zakażonych (zwłaszcza u noworodków i u osób z immunosupresją) przeciwciała klasy IgM mogą być nieobecne w krążeniu, z kolei wykrywa się je u około 10% osób z nawracającymi zakażeniami. Niezbitym dowodem pierwotnego zakażenia jest serokonwersja. Po przebyciu zakażenia u większości osób dochodzi do samoistnej rezolucji po kilku tygodniach, natomiast przez wiele miesięcy, a nawet lat utrzymywać się może wydalanie wirusa z różnymi płynami ustrojowymi, głównie z moczem. Przyjmuje się, że reaktywacja zakażenia również może powodować objawowy przebieg kliniczny (2,3,5).

## PATOMECHANIZM I SKUTKI ZAKAŻENIA

Do zakażenia wrodzonego wirusem cytomegalii dochodzi na drodze wertykalnej, krwiopochodnej, zwykle w następstwie pierwotnego zakażenia ciężarnej. Elementem pośrednim jest zakażenie łożyska i w następstwie zakażenie płodu. W przypadku przebycia zakażenia przed ciążą i wytworzenia swoistej odpowiedzi immunologicznej, rzadziej dochodzi do transmisji wertykalnej wirusa w mechanizmie reaktywacji zakażenia latentnego lub reinfekcji, zaś przebieg jest zwykle łagodny (2). Przyjmuje się powszechnie, że ryzyko transmisji wirusa do płodu po pierwotnym zakażeniu ciężarnej wynosi 30-40%, a w zakażeniu wtórnym średnio 1% (od 0,2 do 1,8%) (2,3). Obecność przeciwciał IgG stwierdza się u około 50% ciężarnych (wartość może być niedoszacowana z powodu niewykonywania

badań u osób bez objawów klinicznych). Zależnie od populacji od 1 do 4% kobiet nabywa pierwotne zakażenie CMV podczas ciąży. Wyższe ryzyko zakażenia pierwotnego związane jest z młodym wiekiem matki, zwłaszcza pochodzącej z uboższego środowiska oraz z obecnością małych dzieci w domu (2-4). Wirus CMV może być również przekazany od matki do dziecka w okresie okołoporodowym przez kontakt z zakaźną wydzieliną dróg rodnych, pokarmem naturalnym, śliną (3). Zakażenia krwiopochodne na skutek przetoczenia noworodkowi zakażonej krwi występują coraz rzadziej; dotyczą głównie dzieci przedwcześnie urodzonych i wówczas mogą mieć ciężki przebieg.

Zakażenie wirusem cytomegalii, najczęstsze wrodzone zakażenie wirusowe (1-2%), podobnie jak inne zakażenia wrodzone z grupy TORCH, w pewnym odsetku przypadków może powodować stratę ciąży lub ciężkie, wielonarządowe uszkodzenia płodu i noworodka. Skutki kliniczne zakażenia zależą od okresu zakażenia ciężarnej (4). Zakażenie matki w pierwszej połowie ciąży współistnieje często z objawową chorobą noworodka, a zakażenie w drugiej połowie ciąży, szczególnie w ostatnich tygodniach, powoduje wyjściowo bezobjawowe zakażenie noworodka. U od 10 do 15% zakażonych wewnątrzmacicznie noworodków występują po urodzeniu objawy kliniczne ze strony różnych narządów i układów, których następstwem u około 85-90% z nich może być różnego stopnia upośledzenie rozwoju psychoruchowego i umysłowego, padaczka oraz niedowidzenie i niedosłuch. Zwykle wśród najcięższej chorych dzieci przebieg jest niepomysłny; odsetek zgonów szacowany jest na 20-30% (w badaniach własnych obserwujemy 100% przeżycie). Objawy ze strony OUN i narządów zmysłów u noworodka, głównie małogłowie, są niekorzystnym wskaźnikiem prognostycznym. Poza małogłowie stwierdzić można zwapnienia śródmózgowe, poszerzenie komór bocznych mózgu, zapalenie siatkówki, niedosłuch nerwowo-zmysłowy, który ma charakter postępujący i nie zawsze występuje już u noworodka. U zakażonych noworodków stwierdza się także wybroczyny i wysypki skórne, powiększenie wątroby i śledziony, żółtaczkę (głównie zastoinową) oraz odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych: małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenię z neutropenią, wzmożoną aktywność enzymów wątrobowych i zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ponadto noworodki mogą urodzić się przedwcześnie i/lub z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego. Także w grupie dzieci urodzonych z bezobjawowym zakażeniem CMV (85-90%), w ciągu najbliższych miesięcy, a często po latach, w około 15-25% przypadków pojawić się mogą następstwa zakażenia, przeważnie niedosłuch oraz zaburzenia mowy i trudności w nauce (2-6).

## ROZPOZNANIE WRODZONEGO ZAKAŻENIA CMV

Rozpoznanie wrodzonego zakażenia wirusem cytomegalii możliwe jest już w okresie życia płodowego. Badanie płodu wykonuje się po wcześniejszej identyfikacji zakażenia u ciężarnej, co jednak nie jest częstą praktyką przeważnie z powodu bezobjawowego przebiegu zakażenia. Potwierdzenie etiologii na podstawie serokonwersji uzyskuje się rzadko, bowiem aby stwierdzić serokonwersję, należy wykonać badanie przesiewowe we wczesnej ciąży, co także nie jest praktykowane. Wykrycie u ciężarnej swoistych przeciwciał klasy IgM nie zawsze jest równoznaczne z istnieniem replikacji wirusa; należy brać pod uwagę zakażenie sprzed ciąży z długim utrzymywaniem się przeciwciał oraz wyniki fałszywie dodatnie; natomiast znaczące obniżenie się wyjściowej wysokiej wartości IgM w kolejnych badaniach stanowić może potwierdzenie zakażenia pierwotnego. Pomocną rolę w odróżnieniu zakażenia pierwotnego od nawrotowego spełnia oznaczanie awidności przeciwciał klasy IgG. W początkowym okresie zakażenia przeciwciała wykazują niską awidność, zaś gdy odpowiedź jest dojrzała, awidność jest wysoka (jakkolwiek w pojedynczych przypadkach ta metoda również zawodzi) (2,7). Podsumowując należy przyjąć, że diagnostyka zakażenia CMV u ciężarnej prowadzona tylko z zastosowaniem testów serologicznych ogranicza rozpoznanie i dlatego w ośrodkach referencyjnych powinna być możliwość wykrywania wirusa we krwi lub w leukocytach oraz kwasów nukleinowych i antygenów wirusa.

Rozpoznanie zakażenia cytomegalowirusowego u płodu jest możliwe po wykazaniu obecności wirusa w hodowli lub obecności DNA-CMV metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) we krwi płodu lub w płynie owodniowym; jest to procedura trudna i złożona. Wykonanie zarówno kordocentezy, jak i amniocentezy, może spowodować stratę ciąży; odpowiednio 1% i 0,5%, a w obydwu przypadkach istnieje ryzyko zakażenia płodu (2). Dla uzyskania wyższej wiarygodności oznaczeń wskazane byłoby pobieranie do badań zarówno krwi płodu jak i płynu owodniowego, jakkolwiek kordocenteza nie jest preferowana, gdyż rzadko we krwi płodu wykrywane są swoiste IgM z powodu jego niedojrzałości immunologicznej (2).

Oczekuje się, aby na podstawie uzyskiwanych wyników badań prenatalnych można było prognozować zaawansowanie zmian chorobowych u noworodka. W publikacji *Revello i Gerny* z 2002 r. (7) jest taka informacja, chociaż autorzy zastrzegają, że niezbędne jest przeprowadzenie badań na większym materiale. W przytoczonej pracy stwierdzono, że większą liczbę kopii wirusa CMV w płynie owodniowym ( $>10^5$ ) wy-

krywano u noworodków z zakażeniem objawowym w porównaniu z noworodkami z zakażeniem bezobjawowym ( $10^3$ ).

Również wyniki badań obrazowych płodu nie są rozstrzygające dla rozpoznania, jednak wnoszą dodatkowe cenne informacje. Metodą powszechnie dostępną jest ultrasonografia, przy zastosowaniu której rozpoznać można małopłowie i poszerzenie komór bocznych mózgu, zwapnienia i krwawienia śródmózgowe, powiększenie wątroby, wzmożoną echogeniczność jelit, zahamowanie wzrastania płodu, małowodzie lub wielowodnie, wodobrzusze i obrzęki. Coraz powszechniej wykonywane jest badanie płodu z użyciem rezonansu magnetycznego, które ma duże znaczenie zwłaszcza w ostatnim okresie ciąży (8). Rozpoznanie zakażenia płodu nie stanowi o rodzaju zastosowanego leczenia, ponieważ aktualnie brak jest dobrze przebadanych, efektywnie działających leków przeciwwirusowych możliwych do zastosowania w ciąży. W 2007 r. ukazało się doniesienie badaczy francuskich o zastosowaniu walgancyklowiru (prolek gancyklowiru) u kobiet ciężarnych, u których stwierdzono zakażenie CMV (9). Kilka lat wcześniej opisano pojedyncze próby stosowania gancyklowiru dożylnie dopłodowo (wynik niepomyślny – urodzenie martwego płodu) oraz do-owodniowo (noworodek urodził się z pełnoobjawowym zakażeniem) (2). Z ośrodka włoskiego pochodzi kolejne doniesienie (2006 r.) o stosowaniu hiperimmunizowanej immunoglobuliny zarówno w celach profilaktycznych, jak i leczniczych (wówczas wyższa dawka) u ciężarnych z pierwotnym zakażeniem i potwierdzonym zakażeniem płodu (10).

## ROZPOZNANIE ZAKAŻENIA CMV U NOWORODKÓW

Diagnostyka zakażenia wirusem cytomegalii u noworodków stanowi albo kontynuację wcześniej wykonanych badań u kobiety ciężarnej i płodu, albo wykonuje się badania ze wskazań zaistniałych u dziecka po urodzeniu. Ważne jest, dla zróżnicowania z zakażeniami CMV okołoporodowymi i nabytymi w późniejszym okresie, pobranie materiału do badań do 3 tygodnia życia dziecka, najlepiej w 1 tygodniu (5,7,11). W Polsce, ze względu na dostępność, u noworodków najczęściej wykonuje się badania serologiczne, których interpretacja może być utrudniona (np. brak przeciwciał klasy IgM, niskie stężenie swoistych przeciwciał klasy IgG). Metody bezpośrednie: izolacja wirusa, wykrywanie DNA-CMV i antygeny pp65 są rzadko stosowane w rutynowej diagnostyce, jednak coraz częściej stanowią element warsztatu diagnostycznego, zwłaszcza w ośrodkach kwalifikujących dzieci do leczenia. Najczęściej badane są krew i mocza, a przy istniejących



wskazaniach także płyn mózgowo-rdzeniowy. Więcej informacji na temat diagnostyki, z uwzględnieniem neuroobrazowania zawiera wcześniejsze doniesienie z naszego ośrodka (11).

Z powodu częstego występowania wrodzonego zakażenia CMV u noworodków, którego skutkiem jest inwalidztwo, w ostatnich latach wzrasta zainteresowanie m.in. zbadaniem potencjalnej skuteczności leków przeciwwirusowych w zapobieganiu i ograniczeniu uszkodzeń neurorozwojowych oraz niedosłuchu u dzieci (12). Analogicznie do leczenia płodu, także leczenie przeciwwirusowe noworodków i niemowląt budzi wiele dyskusji, a nawet kontrowersji. Nadal brak jest powszechnie akceptowanej metody leczenia przeciwwirusowego objawowej wrodzonej cytomegalii (13), chociaż pierwsze doniesienia na ten temat pochodzą z początku lat 90-tych zeszłego wieku. Od tego czasu pojawiły się prace dotyczące m.in. farmakokinetyki gancyklowiru (6,14), ale w miarę upływu czasu poglądy badaczy ewoluują. Powstają wątpliwości i zapytania czy celowe jest leczenie dzieci z utrwalonymi zmianami pozapalnymi po przebyciu zakażenia w pierwszej połowie życia płodowego, np. z małogłowiem (6), a coraz częściej jako główne wskazanie przyjmuje się zapobieganie, stabilizację i poprawę niedosłuchu zmysłowo-nerwowego, który jest najczęstszym odległym następstwem wrodzonego zakażenia wirusem cytomegalii (5,15-19), na co wskazują również wyniki własnych badań i obserwacji (20). Aktualnie spośród leków działających przeciwwirusowo brane są pod uwagę 3 licencjonowane preparaty działające systemowo: gancyklowir (GCV) i jego prolek walgancyklowir (VGCV), foskarnet i cidofovir, chociaż ich zastosowanie u noworodków jest ograniczone ze względu na wąski index terapeutyczny oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych (6,12). Analizując wyniki leczenia gancyklowirem należy brać pod uwagę: objawy kliniczne, długość leczenia, ocenę audiologiczną oraz rozwój psychoruchowy i umysłowy dzieci oraz występujące powikłania. Ostatecznie w leczeniu najmłodszych dzieci wykorzystuje się gancyklowir oraz od pewnego czasu, także walgancyklowir (12,14). Zaletą walgancyklowiru jest możliwość stosowania doustnego, co ma istotne znaczenie dla ograniczenia powikłań np. zakażeń odcewnikowych podczas długiego dożylnego stosowania GCV oraz w celu długotrwałej profilaktyki niedosłuchu (12-14,21). Jednakże, aby stosować walgancyklowir w tej grupie wiekowej potrzebne są perspektywne, monitorowane badania dla oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa noworodków i niemowląt (13).

## PODSUMOWANIE

Przedstawione dane, pochodzące z najnowszych doniesień w zagranicznej prasie medycznej, a także wieloletnie doświadczenia własne wskazują na znaczący postęp w diagnostyce zakażenia CMV w grupie najmłodszych dzieci jak i podejmowaniu prób ustalenia postępowania diagnostycznego. W sytuacji częstego występowania zakażenia w populacji noworodków, także w Polsce (22), bardzo poważnego rokowania w wielonarządowej postaci zakażenia oraz nieskutecznych działań zapobiegawczych (brak szczepionki, nieprzestrzeganie podstawowych zaleceń higienicznych, często trudne warunki socjalno-bytowe), podstawowego znaczenia nabiera problem dostępności i bezpieczeństwa leków stosowanych w okresie prenatalnym i po urodzeniu. Jakkolwiek ani Amerykańska Akademia Pediatria, ani Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów nie zalecają rutynowych przesiewowych badań serologicznych dla wykrycia odporności przeciwko CMV (2), to coraz częściej pojawiają się odmienne opinie, które być może wpłyną w przyszłości na zmianę takiego stanowiska. Na podstawie 10-letnich obserwacji *Lackner* i wsp. (17) uważają, że w przyszłości badania przesiewowe noworodków w kierunku zakażenia CMV mogą być obowiązuje, jeśli w ślad za tym możliwe będzie wdrożenie leczenia. Podstawę tych badań stanowić miałyby przesiewowe oznaczenia w kierunku obecności przeciwciał klasy IgM w surowicy lub DNA-CMV w moczu noworodków. Także *Schleiss* (21) stwierdza, iż należy wprowadzić programy przesiewowych badań noworodków, a rozpoznanie zakażenia u noworodka powinno stanowić wskazanie do zastosowania leczenia przeciwwirusowego i wieloletniego śledzenia rozwoju psychoruchowego i umysłowego dziecka oraz oceny audiologicznej. Badacze japońscy idą jeszcze dalej, gdyż twierdzą, że badanie przesiewowe ciężarnych w kierunku zakażenia CMV oraz powtarzana ocena audiologiczna u ich „bezbjawowych” po urodzeniu dzieci są konieczne ze względu na możliwość wystąpienia niedosłuchu w późniejszym okresie życia dziecka (18).

Przedstawione przez nas zagadnienie stanowi fragment rozważań nad wrodzoną cytomegalią, zasadniczy z klinicznego i praktycznego punktu widzenia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Miller MJ. Classification and nomenclature of viruses. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Red: RD Feigin, JD Cherry, GJ Demmler, ShL Kaplan. Saunders, Philadelphia, wyd. 5; 2004:1789-1795.
2. Hollier LM, Grissom H. Human Herpes Viruses in pregnancy: Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and

- Varicella Zoster Virus. *Clin Perinatol* 2005;32(3):671-96.
3. Nelson ChT, Demmler GJ. Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus and newborn infant. *Clin Perinatol* 1997;24(1):151-60.
  4. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection (in:) *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, Red: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. 27<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, JL: American Academy of Pediatrics; 2006:273-7.
  5. Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus infections. *Pediatr Review* 2007;28(3):92-100.
  6. Whitley R i wsp. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Results of a Phase II Study. *J Infect Dis* 1997;175:1080-6.
  7. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):680-715.
  8. Nigro G. Congenital cytomegalovirus infection. *J Perinat Med* 2007;35(Suppl II),S36.
  9. Jacquemard F i wsp. Maternal administration of valganciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007;114(9):1113-21.
  10. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M i wsp. Placenta enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):994-1000.
  11. Milewska-Bobula B, Lipka B. Zakażenie wirusem cytomegalii. *Lekarz* 2008,1-2:75-83.
  12. Schleiss MR, McVoy MA. Overview of congenitally and perinatally acquired cytomegalovirus infection: recent advances in antiviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(3):289-403.
  13. Meine Jansen CF, Toet MC, Rademaker CM et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *J Perinat Med* 2005;33(4):364-6.
  14. Acosta EP i wsp. Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(6):867-872.
  15. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ i wsp. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus diseases involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143(1):16-23.
  16. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006;148(3):332-6.
  17. Lackner A, Acham A, Alborno T et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: Four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol* 2008;Jun 30:1-6 (Epub ahead of print).
  18. Iwasaki S, Yamashita M, Maeda M et al. Audiological outcome of infants with congenital cytomegalovirus infection in a prospective study. *Audiol Neurootol* 2007;12(1):31-6.
  19. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr* 2005;146(6):817-23.
  20. Milewska-Bobula B, Świercz E, Radziszewska-Konopka M i wsp. Znaczenie realizacji Programu Powszechnych Przesiewowych Badań Słuchu u Noworodków dla wczesnego wykrywania niedosłuchu u niemowląt na podstawie wyników badań prowadzonych w Klinice Niemowlęcej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie w latach 1996-1999 i 2002-2006. *Postępy Neonatologii* 2007;2(12):69-71.
  21. Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(1):50-9.
  22. Milewska-Bobula B, Idzik M, Żebrowska J i wsp. Diagnosis of congenital cytomegalovirus (CMV) infection by detection of DNA-CMV in newborn's urine. XIX European Congress of Perinatal Medicine, Athens (Greece), October 14-16, 2004, Red. A. Antsaklis. *Medimond. International Proceedings*; 2004,323-7.

Otrzymano: 09.10.2008r.

Zakwalifikowano do druku: 23.12.2008 r.

#### **Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. med. Bogumiła Milewska-Bobula

Klinika Niemowlęca IP-CZD

Al. Dzieci Polskich 20

04-730 Warszawa

Tel. 0-22, 815-74-64

Fax: 0-22, 815-74-67