

CITOMEGALOVIRUS

Infecção congénita ou neonatal?

ANDRÉ GRAÇA, CRISTINA SILVÉRIO, JOSÉ P. FERREIRA, ANABELA BRITO, SOFIA ALMEIDA, PAULO PAIXÃO, LUÍS PINHEIRO

Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar de Cascais. Cascais.

RESUMO

A infecção congénita a Citomegalovirus (CMV) ocorre em cerca de 1% dos recém-nascidos, sendo assintomática em cerca de 90% dos casos. Esta infecção pode deixar sequelas neurológicas mais ou menos graves, nomeadamente a surdez neuro-sensorial, que surge na maioria dos casos após infecções assintomáticas no período neonatal. O diagnóstico de infecção congénita faz-se tradicionalmente pela pesquisa de virúria para o CMV nas primeiras três semanas de vida.

No caso presente, os autores descrevem a situação de um lactente do sexo feminino, de raça negra, com dois meses de idade, internado por um quadro de irritabilidade, vómitos e convulsões tónico-clónicas generalizadas. Durante a investigação, foi detectado um padrão laboratorial compatível com infecção recente a CMV. Os exames imagiológicos efectuados (ecografia transfontanelar, tomografia axial computadorizada crânio-encefálica e ressonância magnética nuclear crânio-encefálica) não revelaram alterações. Não se tratando de um recém-nascido, não foi possível fazer-se o diagnóstico de infecção congénita com base na virúria. O diagnóstico definitivo foi feito através da técnica da PCR (*Polymerase Chain Reaction*) que foi positiva para CMV no sangue do *Guthrie card*, colhido ao quinto dia de vida e arquivado no Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães.

Os autores fazem uma revisão da epidemiologia, diagnóstico, prognóstico e prevenção da infecção congénita a CMV, dando uma perspectiva da importância desta infecção, das suas sequelas e dos novos métodos diagnósticos disponíveis, mesmo quando a infecção é inaparente no período neonatal.

Palavras-Chave: Citomegalovirus, Congénita, Guthrie card, Surdez

SUMMARY

CONGENITAL OR NEONATAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION?

Congenital Cytomegalovirus (CMV) infection occurs in about 1% of the newborns, but it is clinically unapparent in around 90% of the cases during the newborn period. This congenital infection may be the cause of neurological sequelae of variable severity, namely neuro-sensorial hearing loss. In most cases of hearing loss secondary to congenital CMV infection, the newborn was asymptomatic. The diagnosis of congenital CMV infection is made traditionally by culturing the virus from urine during the first three weeks of life.

In the present case, the authors describe the situation of a two months old black female infant, admitted for irritability, vomiting and generalized convulsions. During investigation, the authors found lab results in favor of recent CMV infection. The imaging studies performed (cerebral ultrasound scan, computerized tomography and

magnetic resonance imaging) were normal. As the infant was older than three weeks, it was not possible to make the diagnosis of congenital CMV infection by a positive urine sample. The diagnosis was made by a positive Polymerase Chain Reaction made on the Guthrie card, collected on the fifth day of life and archived in the national laboratory that centralizes the early diagnosis of phenylketonuria and hypothyroidism. The authors review the epidemiology, diagnosis, prognosis and prevention of the congenital CMV infection, giving a perspective of the magnitude of this disease, its sequelae and the new diagnostic methods available, even when the infection is clinically unapparent on the newborn period.

Key-words: Cytomegalovirus, Congenital, Guthrie card, Hearing loss

INTRODUÇÃO

O Citomegalovírus (CMV) é um vírus da família *Herpesviridae*, também conhecido por Herpesvírus 5, e caracterizado por um longo ciclo de replicação e uma multiplicidade de tempos de latência¹. O CMV é a principal causa de infecção congénita, afectando 0,2-2,2% dos nados-vivos em todo o mundo, variando consoante o país e as diferentes classes sócio-económicas²⁻⁴. A incidência da infecção congénita a CMV é elevada porque a transmissão materno-fetal pode ocorrer após a infecção primária ou recorrente⁵.

A presença de anticorpos maternos não evita a transmissão de CMV para o feto, mas reduz a transmissão e a possibilidade de sequelas⁶. O risco de seroconversão durante a gravidez é de aproximadamente 2-2,5%⁴. A taxa de infecção congénita devido a infecção materna primária ocorre em cerca de um terço dos casos, variando entre 31% num grupo sócio-económico baixo e 39% num grupo sócio-económico elevado^{2,4}. Após a infecção recorrente (reactivação ou re-infecção) a probabilidade de infecção congénita é muito menor, variando entre 0,15 a 1%^{4,5}.

Cerca de 10% dos recém-nascidos (RN) infectados desenvolvem doença sintomática no período neonatal. Nos RN gravemente afectados, a mortalidade pode chegar aos 30%^{5,7}.

Os sinais clínicos mais frequentes são petéquias (76%), icterícia (67%) e hepatosplenomegalia (60%)⁸. Os sinais neurológicos não são específicos: em 53% dos casos observa-se microcefalia, podendo os RN apresentar quadro de hipotonia com sonolência (27%), dificuldade na sucção (19%), espasticidade, hemiparésia ou convulsões (7%)⁸. A surdez neuro-sensorial é a sequela mais frequente, atingindo 57% dos lactentes infectados⁸. As principais alterações oculares são a corio-retinite, a atrofia óptica, a retinite pigmentar e o estrabismo⁸. Nos exames de imagem podem surgir calcificações cerebrais (77%) ou

outras alterações, tais como dilatação ventricular, atrofia cortical ou anomalias da substância branca⁸. As alterações analíticas secundárias à infecção por CMV podem ser várias, nomeadamente elevação das transaminases (83%), trombocitopenia (77%), hiperbilirrubinemia (69%), anemia hemolítica (51%), hiperproteinorráquia (49%)⁸.

Contudo, a grande maioria (90%) dos RN infectados permanecem assintomáticos no período neonatal, persistindo um risco de 10-15% de manifestações tardias da doença, designadamente surdez neuro-sensorial, corio-retinite, défices neurológicos, atraso no desenvolvimento psico-motor, convulsões e atrofia do nervo óptico^{4,5}. Estas alterações tornam-se clinicamente aparentes nos três primeiros anos de vida. Por este motivo, devem ser efectuados exames audiométricos e avaliações do desenvolvimento periódicas, independentemente da infecção ser sintomática ou não^{6,8}.

CASO CLÍNICO

RML, sexo feminino, raça negra, nascida a 21/10/2001, natural e residente em Cascais, filha de mãe com AgHBs positivo, sem outros problemas e pai saudável. Restantes antecedentes familiares irrelevantes. A família classifica-se no nível 5 do índice de *Graffar*.

Gestação de 40 semanas, vigiada, sem intercorrências. O parto, eutócico, ocorreu no Centro Hospitalar de Cascais. O peso ao nascer foi de 3760 gramas (percentil 90) e o índice de Apgar de 9 no primeiro minuto e de 10 ao quinto minuto. Fez BCG, vacina anti-vírus da hepatite B e imunoglobulina específica para o vírus da hepatite B no período neonatal, não se observando outras intercorrências. O diagnóstico precoce para hipotiroidismo e fenilcetonúria foi efectuado ao quinto dia de vida. Fez aleitamento materno durante duas semanas, seguido de aleitamento artificial, com boa tolerância. A segunda dose da vacina anti-vírus da hepatite B foi feita com um mês de

vida, não tendo efectuado outras vacinas. O desenvolvimento psico-motor e desenvolvimento estatura-ponderal eram adequados (somatometria entre os percentis 25 e 75).

Em aparente estado de saúde até então, foi internada no Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Cascais aos dois meses de idade por um quadro de irritabilidade com um dia de evolução, vômitos e recusa alimentar, sem febre ou quaisquer outras queixas. Após seis horas de internamento teve uma convulsão generalizada, que cedeu ao diazepam administrado por via rectal. Cerca de seis horas mais tarde, teve nova convulsão, que só cedeu ao diazepam por via endovenosa. Iniciou fenobarbital não se registando novos episódios convulsivos. Na observação tinha um bom estado geral, tónus ligeiramente diminuído por provável efeito medicamentoso, fontanela anterior normotensa, sem lesões cutâneas, dificuldade respiratória ou hepatosplenomegalia, sendo o restante exame neurológico sumário, bem como a fundoscopia, aparentemente normais.

Analicamente apresentava linfocitose (72% de 15300 leucócitos/ml), hemoglobina de 12,2g/dl, 189000 plaquetas/ml, ALT 226 U/L, AST 213 U/L, Sódio 141 mM, Potássio 5,8 mM, Cálcio 9.0 mg/dl, Magnésio 1,9 mg/dl e Proteína C Reactiva 0,16 mg/dl. Os exames imagiológicos efectuados (ecografia transfontanelar, tomografia axial computadorizada crânio-encefálica e ressonância magnética nuclear crânio-encefálica) não mostraram alterações relevantes.

Para esclarecimento do quadro clínico-laboratorial foram efectuadas diversas serologias (ver Quadros I e II), concluindo-se estarmos em presença de uma infecção a CMV (virúria positiva), não sendo possível determinar com precisão se terá ocorrido antes ou após o nascimento. Para esclarecimento da situação, foi efectuada PCR para CMV no sangue do *Guthrie card*, arquivado no Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães (exame efectuado no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital da Cova da Beira – Covilhã), que foi positivo, concluindo-se assim estarmos perante uma infecção congénita a CMV.

Durante o internamento não se registaram novas convulsões, permanecendo assintomática, sob níveis terapêuticos de fenobarbital. Analiticamente registou-se uma diminuição progressiva das transaminases até valores quase normais (ALT 72 U/L, AST 53 U/L). Teve alta orientada para consulta de Pediatria no Centro Hospitalar de Cascais, Consulta de Neuropediatria no Hospital de S. Francisco Xavier e consulta Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar de Cascais, com indicação para manter terapêutica com fenobarbital por via oral.

Quadro I – Serologias

	Ig M	Ig G
Toxoplasmose	Negativa	Negativa
Citomegalovirus	Positiva	Positiva (14U/ml)
Herpes simplex virus (HSV)	Negativa (HSV 1+2)	HSV 1 – Positiva HSV 2 – Negativa
Vírus da hepatite B (VHB)		AgHBs negativo Ac anti-HBs positivo Ac anti-HBc positivo
Vírus da hepatite C (VHC)		Ac anti-VHC negativo
Virus da imunodeficiência humana 1 e 2		Negativas

Quadro II – Diagnóstico serológico da infecção a CMV

	Mãe	Filha
IgM	Negativo	Positiva
IgG	Positivo	Positiva
Título	75 U/ml	14 U/ml
Avidez	0,88 (forte)	0,17 (fraca)
Virúria	Não realizada	Positiva (em 2 ocasiões)
Conclusão	Infecção há mais de 3 meses	Compatível com infecção pré-natal ou pós-natal

Após a alta hospitalar foi efectuado electroencefalograma, que não apresentou alterações e tem-se mantido assintomática e com um desenvolvimento psico-motor normal. Foi observada aos três e seis meses em consulta de Neuropediatria, tendo suspenso a terapêutica anti-convulsivante aos seis meses de idade.

Os potenciais evocados auditivos e o timpanograma realizados foram normais. Tem mantido seguimento na Consulta de Pediatria do Centro Hospitalar de Cascais, continuando com um desenvolvimento psico-motor adequado à idade.

DISCUSSÃO

O CMV é um vírus com transmissão vertical, por via transplacentária, em qualquer estágio da gravidez ou durante a passagem pelo canal de parto. A transmissão vertical pode ocorrer se existir viremia materna, sendo mais provável durante as infecções primárias (transmissão em cerca de um terço dos casos), podendo no entanto surgir nas reactivações, ainda que mais raramente (<1%). Pode também transmitir-se após o parto, quer através da amamentação, quer através da saliva, que constitui a via mais comum na infância. Também é possível a transmis-

são por via sexual, via transfusional e através da transplantação de órgãos^{6,9}.

As manifestações da infecção a CMV dependem do momento em que ocorre a transmissão e do estado de imunidade. A infecção *in utero*, no primeiro trimestre é potencialmente teratogénica. A infecção em imunocompetentes origina doença ligeira ou assintomática. Por outro lado, se ocorrer em imunodeprimidos pode desencadear doença grave e por vezes progressiva¹⁰.

No caso da infecção congénita a CMV o diagnóstico faz-se tradicionalmente pela presença de uma virúria positiva nas primeiras três semanas de vida⁹.

Recentemente foi descrito um novo método através da técnica da *Polymerase Chain Reaction* (PCR) para o ADN do CMV no sangue do *Guthrie card*¹¹. As vantagens deste método comparativamente ao método clássico são a sensibilidade e especificidade de aproximadamente 100% e a possibilidade de diagnóstico diferido¹¹, como aconteceu no presente caso clínico.

Adaptando à realidade portuguesa uma avaliação do impacto da infecção congénita a CMV realizada em França por Jacquemard *et al* em 1998¹², e partindo de um número de aproximadamente 115000 gestações por ano em Portugal, e dada uma seroprevalência média de 60% das mulheres em idade fértil, existirão cerca de 46000 grávidas susceptíveis ao CMV (40% das grávidas). Dado que a probabilidade média de adquirir a infecção é de 1,2%, existirão anualmente em Portugal cerca de 221 infecções congénitas a CMV. Como o risco de sequelas é aproximadamente de 14% e a mortalidade de 1%, a infecção congénita a CMV originará 30 crianças com sequelas (surdez neuro-sensorial em cerca de 25 casos) e três mortes.

Perante estes números, pensam os autores ser urgente uma reflexão acerca da necessidade da realização de um rastreio serológico pré-concepcional, que, no caso da mulher estar susceptível, permitirá a adopção de medidas higiénicas na gestação e a evicção de profissões de risco (fundamentalmente profissões que lidam com crianças na idade pré-escolar). Por outro lado, através da inclusão da serologia para CMV nas rotinas durante a gestação, permitirá a detecção do momento da seroconversão, com importantes implicações diagnósticas e prognósticas^{12,13}.

A realização da serologia durante a gestação sem serologia prévia, e dado que a IgM se mantém elevada por períodos variáveis (por vezes durante mais de um ano), será mais discutível. Actualmente estão a ser estandardizadas técnicas de medição da avidéz das IgG anti-CMV, o que permitirá datar serologicamente com mais precisão o momento da seroconversão em grávidas com IgM positiva¹⁴. No entanto, o serodiagnóstico durante a

gestação permite o diagnóstico de infecção fetal, através da amniocentese com cultura do vírus e pesquisa do ADN viral por PCR¹³⁻¹⁵ e a determinação do prognóstico fetal (ecografias seriadas e ressonância magnética fetal). A determinação atempada de uma fetopatia grave a CMV, com alterações morfológicas a nível cerebral, por exemplo, permitirá ao clínico ponderar a possibilidade de oferecer ao casal a opção de interromper a gestação^{12,13}.

A serologia no período neonatal permite o acompanhamento adequado de infecções congénitas inaparentes¹². Alguns autores recomendam a pesquisa do CMV na urina de todos os filhos de mães seropositivas para o CMV no início da gestação¹³. Existem estudos que apontam para critérios de prognóstico clínicos e imagiológicos que podem ser aplicados aos lactentes infectados, permitindo um acompanhamento mais intensivo e estratégias de intervenção precoce nos casos em que o prognóstico seja menos favorável^{16,17}. O grupo francês para o estudo do CMV propôs em 1998 um protocolo de avaliação e seguimento desde a gestação¹² (Quadro III).

Quadro III – Protocolo do grupo francês de estudo do CMV (adaptado de Jacquemard)

Vigilância serológica durante a gestação
Serologia materna (IgG) na primeira consulta (idealmente pré-concepcional)
Se IgG positiva, pesquisa de IgM
Se IgM negativa, a mulher é considerada imunizada (suspende vigilância)
Se IgM positiva e IgG positiva, estudo da avidéz das IgG
Se IgG negativa, determinação mensal das IgG
Diagnóstico pré-natal
Amniocentese se seroconversão materna
Pelo menos 4 semanas após data de seroconversão
Nunca antes das 18 semanas de amenorria
Após verificação da ausência de virémia materna (para minimizar o risco de infectar o feto)
Pesquisa do CMV no líquido amniótico por cultura e PCR
Avaliação prognóstica durante a gestação
No caso de amniocentese positiva
Biologia fetal – cordocentese com pesquisa de sinais inespecíficos de infecção e doseamento de IgM específicas (não aplicado em todos os centros)
Ecografia fetal mensal
Ressonância magnética cerebral fetal no final da gravidez
Estudo do recém-nascido
Virúria em todos os recém-nascidos após todas as seroconversões maternas
Sangue do cordão: hemograma, função hepática, IgM específicas
Virémia
Punção lombar a discutir (unicamente se viremia negativa)
Ecografia transfontanelar na maternidade
Fundoscopia e oto-emissões no período neonatal
Seguimento dos lactentes
Potenciais evocados auditivos nos primeiros meses, 6, 12 e 24 meses
Fundoscopia aos 3, 6 e 12 meses

O desenho de protocolos terapêuticos de eficácia comprovada poderá justificar, no futuro, o rastreio universal através do *Guthrie card* para esta infecção, dado que a sua prevalência é superior à das doenças actualmente testadas pelo diagnóstico precoce⁷.

Várias vacinas para a prevenção primária da infecção pelo CMV estão em estudo, sendo evidente para alguns autores¹⁸ que a sua utilização permitiria uma diminuição dos casos de infecção congénita a CMV e, em consequência, das sequelas e, eventualmente, uma erradicação do CMV da população humana. Em 1992, Fowler *et al*¹⁹ apresentaram um estudo que evidenciava o facto da imunidade materna pré-concepcional para o CMV atenuar significativamente o risco de sequelas da infecção congénita a CMV, sugerindo que o desenvolvimento de uma vacina poderia reduzir de 8000 para 2000 os casos anuais de sequelas decorrentes da infecção congénita a CMV nos EUA. Assim, na análise feita através de um modelo matemático por Griffiths *et al*¹⁸, dadas as características epidemiológicas da infecção e a eficácia das vacinas em estudo, seria apenas necessária uma taxa de cobertura vacinal de 66-75% para que o CMV fosse erradicado da população humana. Estas taxas de cobertura são claramente inferiores às necessárias para a erradicação do sarampo (93%), parotidite epidémica (93%) e rubéola (92%), sendo portanto facilmente atingíveis em países com programas organizados de vacinação infantil. Neste momento existem algumas vacinas em estudo, nomeadamente a vacina viva atenuada Towne 125 e uma vacina sub-unitária com a glicoproteína Gb. A primeira já foi estudada especificamente para a prevenção da infecção congénita a CMV, concluindo-se que a imunização de mulheres em idade fértil com a vacina apresentava uma relação custo-benefício favorável²⁰. As vantagens desta vacina ultrapassariam evidentemente as relacionadas com a infecção congénita a CMV, permitindo igualmente reduzir as consequências graves da infecção por CMV nos imunocomprometidos. É evidente que serão necessários ensaios clínicos que comprovem as previsões deste modelo matemático e que caracterizem de forma mais precisa qual a vacina e esquema vacinal mais adequados.

CONCLUSÃO

O caso clínico presente permitiu aos autores uma reflexão acerca da problemática da infecção congénita a CMV, nomeadamente o seu impacto na surdez neuro-sensorial, constituindo uma das primeiras causas de surdez congénita.

Por outro lado, a divulgação da técnica da PCR no sangue do *Guthrie card*, e a possibilidade desta técnica

poder vir a ser, no futuro, considerada como o *gold standard* no diagnóstico tardio da infecção congénita a CMV, parece-nos importante, dadas as suas vantagens em relação aos métodos clássicos de diagnóstico desta situação.

Há uma década, num editorial do *New England Journal of Medicine*²¹, escrevia-se que já haviam passado 20 anos desde que foi descrita a importância do CMV em termos de saúde pública²², mas infelizmente, passados mais dez anos, a comunidade médica continua a não reconhecer os números dramáticos da infecção congénita a CMV. Nos últimos 30 anos nos EUA cerca de 1,2 milhões de fetos foram infectados *in utero* pelo CMV, mais de 75000 tiveram infecção sintomática, dos quais muitos terão morrido e praticamente todos os sobreviventes ficaram com sequelas graves, nomeadamente surdez, atraso mental e cegueira. Para além destes, cerca de 180000 crianças assintomáticas ao nascer ficaram com sequelas mais ou menos graves, nomeadamente surdez e atraso psico-motor. Para além do drama que se instala em inúmeras famílias, os custos financeiros associados ao apoio a todas estas crianças ultrapassam seguramente os dois biliões de dólares anuais.

A palavra de ordem que emana destes números é a prevenção, que passa não apenas pela vacinação, mas também pela serologia sistemática a todas as mulheres em idade fértil e a adopção de medidas higiénicas e de evicção das fontes principais da infecção a CMV, que são as crianças em idade pré-escolar. A reflexão de todo o pessoal de saúde acerca deste problema poderá evitar que algumas crianças venham a ter deficiência no futuro, enquanto continuarmos a aguardar pelo desenvolvimento e utilização em larga escala da vacina.

BIBLIOGRAFIA

1. MAZERON MC: Caractéristiques virologiques et tropisme du cytomegalovirus. *Medicine Fetal et Echographie en Gynécologie*. 1998;35: 7-9
2. STAGNO S, PASS RF, CLOUD G: Primary Cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256 (14): 1904-8
3. ALMEIDA LN, AZEVEDO RS, AMAKU M, MASSAD E: Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2001; 35 (2): 124-9
4. GUERRA B, LAZZAROTTO T, QUARTA S, LANARI M, BOVICELLI L, NICOLOSI A, LANDINI MP: Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183(2): 476-82
5. AZAM AZ, VIAL Y, FAWER CL, ZUFFEREY J, HOHLFELD P: Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol*. 2001; 97(3): 443-8
6. PAIXÃO P, MAGALHÃES M, DUQUE V, ROCHA G, ALVES V, GUIMARÃES MA: Infecção por CMV: Perspectivas actuais,

Coimbra, 1996

7. BARBI M, BINDA S, PRIMACHE V: Clerici D for the NEOCMV Group: Congenital cytomegalovirus infection in a northern Italian region. *European Journal of Epidemiology* 1998; 14: 791-6
8. MITANCHEZ D, COATANTIEC Y, MAGNY JF, FRANCOUAL C: Sémiologie postnatale des infections à CMV. *Pédiatr Puériculture* 1999; 12 (Suppl 1) 47-51
9. Cytomegalovirus. In DAVIES EG, ELLIMAN DAC, HART CA, NICOLL A: Rudd PT (editors): *Manual of Childhood Infections*, 2nd Ed., London: Saunders, 2001: 254-255
10. FRANCOUAL C: Présentations cliniques de l'infection congénitale à CMV chez l'enfant. *Medicine Fetal et Echographie en Gynécologie*. 1998; 35: 27-31
11. BARBI M, BINDA S, PRIMACHE V, LURASCHI C, CORBETTA C: Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of viral DNA in dried blood spots. *Clin Diagn Virol* 1996; 6: 27-32
12. JACQUEMARD F: pour le groupe CMV: Données préliminaires du groupe CMV et perspectives de dépistage de l'infection materno-foetale à CMV. *Medicine Fetal et Echographie en Gynécologie*. 1998; 35: 14-18
13. DAFFOS F: Strategies de prévention et dépistage des infections à CMV. *Pédiatr Puériculture* 1999; 12 (Suppl 1): 67-71
14. GRANGEOT-KEROS L, AUDIBERT F, VIAL M, DOMMERGUES M, FRYDMAN R: Diagnostics virologique et sérologique des infections à cytomégalo virus dans le cadre de la grossesse. *Medicine Fetal et Echographie en Gynécologie*. 1998; 35: 10-12
15. GOUARIN, PALMER P, COINTE D *et al*: Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol*. 2001; 21(1): 47-55
16. NOYOLA DE, DEMMLER GJ, CHRISTOPHER TN *et al*: Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2001; 138(3): 325-31
17. IVARSSON SA, LERNMARK B, SVANBERG L: Ten year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 1997; 99: 800-3
18. GRIFFITHS PD, MCLEAN A, EMERY VC: Encouraging prospects for immunisation against primary cytomegalovirus infection. *Vaccine* 2001; 19(11-12): 1356-62
19. FOWLER KB, STAGNO S, PASS RF: The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* Mar 5; 326(10): 663-667
20. PORATH A, MCNUTT RA, SMILEY LM, WEIGLE KA: Effectiveness and cost-benefit of a proposed live cytomegalovirus vaccine in the prevention of congenital disease. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 31-40
21. YOW MD; DEMMLER GJ: Congenital Cytomegalovirus infection – 20 years is long enough? *N Engl J Med* 1992; 326 (10): 702-3
22. WELLER TH: The cytomegalovirus: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N Engl J Med* 1971; 285: 203-14, 267-74