

# *Infecção Congênita por Citomegalovírus (CMV) Responsável por Perda Auditiva Sensorioneural. O que é Necessário Saber do Ponto de Vista do Obstetra, do Neonatologista e do Otorrino*

---

*Natascha Tessier*

## **Introdução**

### **O Citomegalovírus (CMV)**

O CMV é um vírus DNA da família do  $\beta$  herpesvírus. É específico para a espécie: o HCMV (CMV humano) acomete apenas o homem, enquanto que o MCMV murino e o GPCMV afetam camundongos e cobaias, respectivamente.

A soroprevalência na população geral é bastante importante: 60-80% da população é soropositiva. Tem sido observado que a prevalência depende da idade da população e do nível social. Tem sido observado também que a prevalência da infecção por CMV é maior nos bebês de baixo peso e prematuros.

Em adultos imunocompetentes, o CMV induz uma síndrome semelhante a influenza. Contudo, no caso de infecção materno-fetal, as consequências para o bebê podem ser mais graves. É considerada como a primeira causa de perda auditiva sensorioneural (PASN) e, por isso, um importante problema nacional de saúde.

A infecção congênita por CMV ocorre em 1% de todos os nascidos vivos. Em 10% destes, a infecção pode ser sintomática ao nascimento. Pode resultar em 10% de mortalidade. Outros 60% destas crianças podem desenvolver lesões cerebrais com seqüelas neurológicas, como microencefalia, convulsões, hipotonia, transtornos de alimentação, bem como sequelas sensoriais: coriorretinite e perda auditiva. As outras crianças podem apresentar retardo do crescimento, icterícia, organomegalia e baixa contagem de plaquetas.

É importante observar que no grupo de crianças assintomáticas 8-15% terão sequelas neurológicas ou de audição.

### **CMV e perda auditiva**

Independente da etiologia, a perda auditiva ocorre em 1 a 2/1000 nascidos vivos. Destes, 50- 60% têm uma causa genética, 40-50% são adquiridos. Entre estes últimos, pode haver infecções congênitas, meningites, traumas e intoxicações. Dependendo do estudo, estima-se que o CMV esteja relacionado a 0,2-1,3 por 1000 nascidos vivos. Por isso, 36% de todas as perdas auditivas sensorioneurais podem ser devidas a este vírus.

### **CMV e patogênese**

Diversos fatores influenciam o desfecho neonatal no caso de uma infecção congênita por CMV. As consequências de uma infecção primária ou uma recorrente durante a gestação não são as mesmas para a futura criança. No caso de uma infecção primária, há um alto risco de embriofetopatia e hipotrofia. Estima-se que o risco da transmissão materno-fetal seja de 30-50%. Também foi estabelecido

que se a infecção ocorrer nos seis meses anteriores à concepção, a transmissão materno-fetal ainda é possível, mas menos frequente. No caso de imunidade anterior à concepção, entretanto, o vírus permanece quiescente nas glândulas salivares. Não protege contra a embriofetopatia, sendo que o risco estimado de transmissão materno-fetal é de 1,4%. Isto pode ser devido a uma reativação viral do CMV pré-existente por uma co-infecção síncrona (viral ou bacteriana) ou por uma nova infecção por outras cepas CMV, uma vez que a imunização é apenas parcial com outras cepas virais. Foi demonstrado em camundongos que LPS (um coquetel pró-inflamatório de lipopolissacarídeos) reativa a infecção por CMV e induz uma infecção similar à primo-infecção.

A prevalência viral depende de diversos fatores. A idade da mãe influencia o risco de infecção materno-fetal <sup>1</sup>. De fato, a contaminação geralmente ocorre no início da atividade sexual, enquanto que 50-60% da população é soropositiva. Uma mulher grávida, com menos de 20 anos de idade, tem um risco três vezes maior de ter uma criança contaminada. Há um alto risco no contato com crianças com menos de dois anos de idade e, particularmente, com mães jovens que têm filhos em creches. As crianças menores de dois anos de idade eliminam CMV na saliva e na urina, e isto pode persistir até a idade de 48 meses. Dependendo da classe social, a prevalência varia: 50% das mulheres de classe média e alta são soronegativas.

Finalmente, o estado imune da mãe é outro elemento importante que influencia o risco de contaminação materno-fetal. Mães positivas para HIV têm um risco mais alto de ter uma criança com infecção CMV sintomática ao nascimento: 30,8% infecções sintomáticas (vs 6,3% em HIV-) <sup>2</sup>.

### **Transmissão materno-fetal: a importância do IgG neutralizante**

A transmissão materno-fetal está associada com os títulos virais e inversamente com os títulos de anticorpos, particularmente o título de IgG neutralizante, de grande avidéz. De fato, o vírus CMV liga-se ao IgG para a passagem transplacentária por transcitose <sup>3</sup>. No caso de IgG de grande avidéz, o complexo é reconhecido pelos macrófagos das vilosidades coriônicas, levando à destruição viral. Quando o IgG é baixa avidéz, o complexo não é reconhecido pelos macrófagos, levando à infecção fetal. A transmissão materno-fetal pode aumentar no caso de uma infecção síncrona, bacteriana ou viral <sup>4</sup>. O risco de transmissão fetal também tem uma associação inversa com a idade gestacional <sup>5</sup>.

### **CMV e patogênese placentária**

Em caso de infecção congênita pelo CMV, há dois tipos de danos que podem ser identificados no feto: placentários e fetais. A hipotrofia fetal parece ser consequência principalmente da insuficiência placentária e não de uma infecção fetal.

O CMV é responsável pelos danos vasculares das vilosidades placentárias, levando a inflamação, fibrose e necrose das vilosidades coriônicas. Isto induz ao espessamento da placenta, resultando em uma diminuição do suprimento sanguíneo. Finalmente, este processo causa hipóxia fetal, levando ao retardo no crescimento e baixo peso ao nascer. A hipóxia em si também traz consequências: envolvimento hepático e esplênico, baixa contagem de plaquetas, leucomalácia

e calcificação paraventricular. O CMV também pode ser responsável por uma alteração da permeabilidade da placenta <sup>6</sup>.

Os danos neurológicos e de audição, entretanto, são consequência da conjuntura de danos fetais específicos do vírus e da hipóxia.

### **Susceptibilidade ao CMV e os danos neurológicos dependem da idade gestacional**

A análise da patogenicidade neural do CMV demonstrou que as lesões são maiores para as células neurais não diferenciadas, particularmente as células tronco da zona paraventricular <sup>7</sup>. Isto explica as lesões observadas durante o neurodesenvolvimento. O vírus induz a perda de células tronco neurais e células intermediárias; mecanicamente, isto resulta em um cérebro de tamanho menor e problemas de maturação. Polimicrogiria, braquicéfalo, espaços pericerebrais dilatados são outras consequências dos problemas de diferenciação neural e migração de células tronco.

No caso de infecção das células da astroglia, o suporte celular também está danificado, levando a problemas de maturação e conectividade.

### **CMV e diagnóstico**

#### **Diagnóstico viral: determinando se o feto está infectado**

Se o feto estiver infectado no caso de uma infecção materna, toda a dificuldade em cuidar de um caso de infecção por CMV é determinada durante a gestação. Além disso, no caso de uma infecção fetal comprovada, a cronologia da infecção durante a gestação é outro elemento importante. Diversos exames podem ajudar, fornecendo informações indiretas sobre o estado imunológico da mãe. Inicialmente, a soroconversão de uma mãe anteriormente soronegativa fornece uma informação crucial. Contudo, o estado pré-concepção nem sempre é conhecido, uma vez que não há um consenso universal sobre a sorologia sistemática durante a gestação. Além disso, a soroconversão materna não induz de forma sistemática a transmissão fetal.

Como em outras infecções, a existência e a cinética da IgM trazem informações valiosas com relação ao momento da infecção. No caso de uma infecção por CMV, entretanto, a interpretação pode ser mais difícil. A IgM aparece durante a primeira infecção, mas pode reaparecer durante a reativação viral, podendo estar presente durante diversos meses. Se a soroconversão não for comprovada, entretanto, a combinação de IgM anti CMV e a existência de IgG de baixa avidéz falam a favor de uma infecção primária. A avidéz da IgG dá uma informação de grande importância com relação à cronologia da infecção, uma vez que a avidéz aumenta com o tempo: a IgG de baixa avidéz pode persistir durante 20 semanas após a infecção.

Quando se procura determinar se a infecção fetal foi por CMV, o DNA do CMV pode ser detectado no fluido amniótico ou no sangue fetal, por PCR ou cultura viral.

Em crianças, o diagnóstico pode ser feito em uma idade precoce, mas infelizmente raramente após os dois anos de idade.

Os recém-nascidos com menos de duas semanas de idade podem ser testados por PCR - *polymerase chain reaction* - na urina (sensibilidade 71-100%; especificidade 99%). Se positivo, representa uma infecção materno-fetal. Foi demonstrado recentemente que o diagnóstico pode ser feito em sangue pelo armazenamento em papel de filtro <sup>8</sup>, mas é um recurso bastante limitado, uma vez que raramente é mantido por mais que dois anos. Um outro elemento importante no período neonatal é a carga viral, que está diretamente correlacionada com o risco de seqüelas neurais nas crianças sintomáticas e assintomáticas.

### **Ultrassom pré-natal: procurando sinais de infecção por CMV no feto**

Diversos autores mostraram que a vigilância com ultrassom (US) pré-natal pode não ser suficiente para suspeitar de uma infecção por CMV no feto de mulheres não monitoradas para CMV. Em 2005, Abdel-Fattah <sup>9</sup> afirmou que, infelizmente, os sinais observados durante a vigilância com ultrassom pré-natal como retardo no crescimento paraventricular intrauterino, cisto paraventricular, ecodensidades hepáticas ou intestinais, organomegalia, ascite, hidropsia, microcefalia e calcificações são detectados tarde demais. Benoist (2008) <sup>10</sup> relatou que em um feto com uma infecção por CMV conhecida, o US tem uma sensibilidade de 86% e especificidade de 80%. Um em cada cinco fetos, ou até mesmo, um em cada sete fetos tem um US normal, ainda que a infecção fetal tenha sido confirmada. <sup>11</sup>

### **TC pós-natal e RM : avaliação retrospectiva de infecção congênita por CMV**

Quando Ioviono <sup>12</sup> revisou de forma sistemática as tomografias computadorizadas (TC) e as ressonâncias magnéticas (RM) em recém-nascidos infectados por CMV, 52 % destas crianças tinham TC anormal para um neonato a termo, 43% apresentavam aumento dos espaços subaracnóides e 41% anomalias de mielinização. Outras anomalias foram cistos cerebrais, calcificações, aumento ventricular, anomalia da diferenciação de substância branca/cinza, paquigiria, e hipoplasia cerebelar. As anomalias encontradas com maior frequência são o atraso na mielinização e o aumento dos espaços subaracnóides ou aumento dos espaços subaracnóides e ventrículos laterais.

No caso dos fetos <sup>13</sup> infectados antes de 26 semanas de gestação (2º trimestre), os cistos paraventriculares e as lesões cerebrais podem ser encontrados pela RM. Para as infecções entre 16 e 22 semanas, as anomalias dos sulcos são as vistas com maior frequência.

### **Fatores preditivos de infecção fetal**

Diversos sinais clínicos, radiológicos e biológicos podem sugerir a infecção fetal <sup>14</sup>:

- Hipotrofia;
- Hemograma do sangue fetal: se a contagem de plaquetas for inferior a 120.000/mm<sup>3</sup> e a  $\gamma$  GT estiver aumentada, estes elementos são de mau prognóstico. Entretanto, se as plaquetas e o US forem normais, o risco de uma infecção grave por CMV é muito baixo (valor preditivo negativo: NPV = 85%);
- A avidéz da IgG do soro materno: quanto menor a avidéz, menor a proteção e, por isso, maior o risco de contaminação fetal;
- O PCR do CMV no fluido amniótico: se o de cópias virais for maior do que <sup>15</sup>:
  - 1.000 cópias, o risco de transmissão fetal é de 100 %,
  - 5.000 cópias, a infecção será sintomática ao nascimento.
- Se o CMV não for encontrado no fluido amniótico pela PCR, não se comprova necessariamente que o feto esteja livre da infecção. Se a suspeita for alta, o sangue fetal deverá ser testado,

### **CMV e perda auditiva sensorioneural (PASN)**

Em um estudo prospectivo de 10 anos, Foulon <sup>16</sup> identificou 74 crianças com infecção congênita por CMV em 14.021 nascidos vivos (0,53%). Destes, 5,4% tinham uma forma sintomática ao nascimento. Sessenta das crianças com a infecção congênita por CMV foram submetidas a repetidos exames de audição

durante a infância (potenciais evocados, produtos de distorção e audiometria subjetiva). A PASN foi identificada em 21% das crianças assintomáticas e 33% das crianças sintomáticas. Assim sendo, 22% de todas as crianças infectadas, quer fossem sintomáticas ou assintomáticas ao nascimento, tinham algum grau de PASN. Algumas crianças tiveram PASN com início tardio (5%), progressivo (11%) ou flutuante (16%). Ao extrapolar estes dados, estima-se que 36% dos casos de PASN podem estar relacionados ao CMV congênito. Estes dados confirmam que o CMV é a primeira causa de PASN congênita.

O estado sorológico da mãe também foi analisado neste estudo: 4/26 (15%) soroconversão materna, 1/14 (7%) depois de infecção recorrente. Isto prova que a imunização prévia não protege o feto contra as seqüelas auditivas<sup>17</sup>.

Considera-se que a PASN geralmente aparece depois de 33 meses no caso de uma infecção sintomática, e 44 meses depois, quando assintomática<sup>18</sup>. Por isso, a PASN pode aparecer mais tarde no caso de uma infecção assintomática, sugerindo que seja feita uma vigilância audiológica prolongada mesmo para as crianças assintomáticas. Foi observado que 50% das crianças infectadas têm uma piora dos seus níveis de audição durante a infância<sup>19</sup>.

#### **Fatores de risco PASN**

Foram identificados os seguintes fatores de risco para PASN:

- Uma infecção sintomática ao nascimento (OR= 9,3);
- Uma alta carga viral (pelo PCR) ao nascimento: >10.000 cópias/mL no sangue ;
- RCIU (restrição do crescimento intra-uterino);
- Baixa contagem de plaquetas.

#### **Conduta**

##### **CMV e prevenção**

Alguns autores dizem que o importante na conduta frente à infecção congênita por CMV é a prevenção. Vauloup-Fellous<sup>20</sup> **demonstrou em um estudo prospectivo que as informações educativas sobre higiene ajudam a diminuir a soroconversão em mães soronegativas**. Por isso, deve haver um esforço no sentido de educar as mães para que lavem as mãos com frequência, particularmente aquelas que têm filhos pequenos.

A vacina é uma outra opção preventiva interessante<sup>21</sup>. Há vários estudos em andamento atualmente. Sabendo, entretanto, que existem diferentes sorotipos, ainda permanecem sem resposta as questões sobre a possibilidade de desenvolver imunidade contra um ou vários sorotipos. Esta noção é importante já que foi mostrado que as mães imunizadas podem ser reinfetadas por novos sorotipos e seus fetos podem desenvolver uma infecção congênita. O verdadeiro objetivo da vacina é muito mais o de diminuir a prevalência de CMV, como no caso da rubéola, do que buscar uma proteção materna autêntica.

##### **Conduta pré-natal: drogas antivirais**

Há várias drogas antivirais disponíveis (**Tabela 1**), mas a maioria tem efeitos colaterais graves ou não foram testadas em mulheres grávidas. O ganciclovir e o valaciclovir são os fármacos usados com maior frequência no pré-natal. A partir de 30 semanas de gestação, Jacquemard<sup>22</sup> administrou 8 g/dia de valaciclovir durante sete semanas a 20 mulheres grávidas. A concentração do fármaco antiviral

no fluido amniótico foi satisfatória. Isto levou a uma diminuição na carga viral e a uma diminuição nas lesões fetais, ainda que não tenha sido significativo em relação ao grupo controle.

**Tabela 1.** Fármacos antivirais disponíveis

	<b>Vantagens</b>	<b>Inconvenientes</b>	<b>Efeitos sobre a infecção congênita por CMV</b>
<b>Ganciclovir</b>	Bem tolerada em recém-nascidos Boa penetração no SNC Não há teratogênese Boa concentração no fluido amniótico e no soro	Sem efeito sobre a excreção urinária e salivar Toxicidade para a medula óssea Efeito mutagênico e sobre a espermatogênese	Melhores resultados em potencial evocado Benefícios para transtornos neurológicos Para infecções graves
<b>Valganciclovir</b>	Boa absorção oral Em comprimidos, líquido		Estudos prospectivos
<b>Valaciclovir</b>	Boa absorção oral Poucos efeitos secundários	Não autorizado para crianças	Boa concentração no fluido amniótico
<b>Foscarnet</b>	Sem toxicidade para a medula óssea	Aparecimento de resistência viral Toxicidade renal Toxicidade óssea e dentária	Não há dados para recém-nascidos
<b>Cidofovir</b>		Toxicidade renal e para a medula óssea Teratogênese, espermatogênese e efeito mutagênico	Não há dados para recém-nascidos

### **Conduta no pré-natal, uma nova opção: soro hiperimune**

O uso do soro hiperimune tem sido proposto para o tratamento preventivo ou terapêutico em mulheres acompanhadas em decorrência da soroconversão para o CMV. Nigro<sup>23</sup> mostrou que o soro hiperimune levou a uma diminuição na dilatação ventricular e na organomegalia observada em fetos. Também parece diminuir o espessamento placentário. O retardo no crescimento intra-uterino diminuiu e os fetos mostraram ganho de peso. Nigro<sup>24</sup> também sugeriu que o soro hiperimune teve um efeito protetor ( $p < 0,001$ ), demonstrando uma diminuição significativa no risco de infecção congênita ( $p = 0,04$ ).

O suposto mecanismo de imunomodulação da IgG para as mulheres tratadas passa pelo aumento da avidéz da IgG e outros anticorpos específicos anti-CMV. Uma diminuição no número de linfócitos “*natural killer*” resulta em uma diminuição nos danos fetais<sup>25</sup>.

O aumento nos anticorpos circulantes leva a uma diminuição na carga viral. A inflamação placentária parece diminuir<sup>26</sup>: Há uma regeneração dos vasos das vilosidades coriônicas, permitindo um aumento no fluxo de sangue fetal. Isto, por sua vez, resulta em uma melhor nutrição e oxigenação fetal. Contudo, estes resultados entusiasmantes ainda precisam ser confirmados por estudos controlados.

### **Tratamento pós-natal**

Kimberlin <sup>27</sup> sugeriu que seis semanas de ganciclovir IV, na dose de 12 mg/kg/dia, protege contra a perda auditiva pelo menos nos dois primeiros anos de vida (21% vs 68% de perda auditiva progressiva com um ano de idade [ $p < 0,01$ ]). Afirmou, ainda, que parece haver um efeito positivo também sobre o desenvolvimento neurológico. Entretanto, este fármaco tem importantes efeitos colaterais, como toxicidade para a medula óssea e mutagenicidade. Nigro <sup>28</sup> testou o ganciclovir por via oral e intravenosa, em crianças com infecção neurológica sintomática no período neonatal. Mostrou que o tratamento oral foi benéfico para o desenvolvimento neurológico, ainda que não sobre o desfecho audiológico. O tratamento prolongado teve melhores resultados. Durante 21 dias, Lackner <sup>29</sup> testou o uso de ganciclovir intravenoso, 10 mg/kg, em 23 crianças com infecção neonatal assintomática e sintomática. Não observou PASN no grupo tratado.

### **Conclusão. Tratamento do CMV**

O manejo diagnóstico da infecção por CMV depende de diversos fatores. O primeiro elemento importante é determinar se a infecção ocorreu no contexto de uma infecção primária ou de uma recidiva. Há risco de PASN nos dois casos, ainda que seja maior na infecção primária. A existência de uma perda auditiva progressiva, de início tardio, em crianças parece indicar a persistência de uma infecção crônica ativa durante a infância, ou um processo inflamatório prolongado.

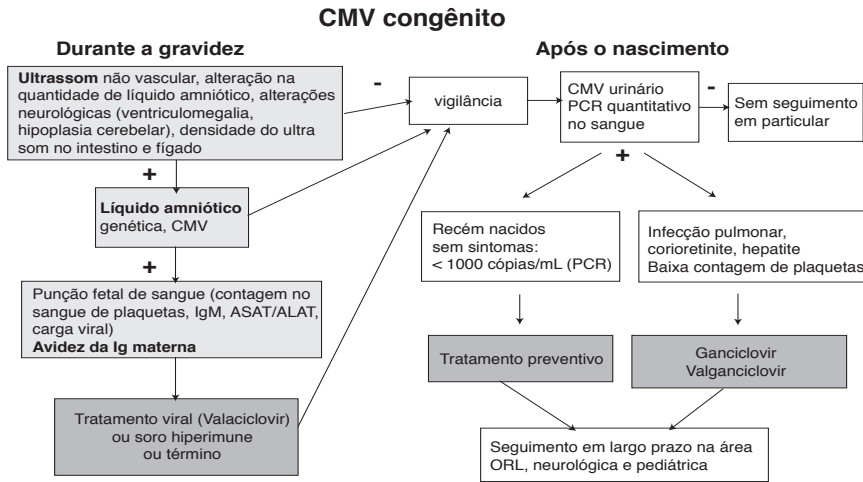
**O segundo passo para um tratamento adequado é determinar se a infecção é uma infecção placentária isolada ou se o próprio feto está infectado.** A pesquisa da presença do CMV precisa ser feita no fluido amniótico ou, ainda melhor, no sangue fetal. A vigilância pré-natal com ultrassom é outro elemento importante, ainda que possa subestimar as infecções fetais. E finalmente, a avides da IgG dá uma informação importante para determinar o momento da infecção.

A conduta terapêutica é outro tópico delicado. Diversas questões ainda permanecem abertas: i) durante a gestação ou depois do nascimento? ii) durante quanto tempo? A posição da vacina ainda precisa ser determinada; iii) A vacinação levará à erradicação do vírus ou uma diminuição da prevalência na população geral?

As modalidades do tratamento antiviral não estão claramente codificadas. Os protocolos variam quanto ao fármaco usado, a dose, a duração e o momento do tratamento. Novas perspectivas abrem-se com o soro hiperimune, mas ainda faltam estudos controlados. E, finalmente, no caso da infecção fetal grave, e dependendo do país, a interrupção da gestação poderá ser discutida.

### **Conduta frente a PASN**

Considerando o alto risco de PASN em crianças infectadas congenitamente pelo CMV, deve ser proposta a triagem universal de audição neonatal (**Algoritmo 1**). Conhecendo, entretanto, a possibilidade da existência de PASN progressiva, de início tardio, a avaliação audiológica deve ser feita a cada seis ou 12 meses até a idade de 10 anos pelo menos. As próteses auditivas devem ser prescritas para os casos de PASN. Se a perda auditiva for profunda, os implantes cocleares são uma opção interessante, oferecendo bons resultados. Estes resultados, entretanto, podem estar comprometidos se houver problemas neurológicos e psiquiátricos associados, relacionados ao CMV.

**Algoritmo 1.** Esquema de decisão sobre a conduta frente ao CMV durante e após a gestação

## Referências bibliográficas

1. Fowler K. Maternal age and congenital CMV infection: screening of two newborn populations 1980-1990. *Journal of Infectious Disease*. 1993. Sep; 168(3):552-6.
2. Leruez-Ville M. CMV congenital infection in children born to HIV infected mothers over a 10 yr period (1993-2004). 2008 Congenital CMV conference, Nov 5-7 2008, Atlanta, GA, USA.
3. Maidji E. Maternal antibodies enhance or prevent CMV infection in the placenta by neonatal Fc receptor-mediated transcytosis. *American Journal of Pathology*. 2006. Apr; 168(4):1210-26.
4. Pereira L. Human CMV transmission from the uterus to the placenta correlates with the presence of pathogenic bacteria and maternal immunity. *Journal of Virology*. 2003. Dec; 77(24):13301-14.
5. Pass RF. Congenital CMV infection following the first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *Journal of Clinical Virology* 2006. Feb; 35(2):216-20.
6. Woolf NK. Transplacental murine cytomegalovirus infection in the brain of SCID mice. *Virology Journal* 2007. Mar 9; 4:26
7. Tsutsui Y. Prolonged infection of mouse brain neurons with murine CMV after pre and perinatal infection. *Archives of Virology*. 1995. 140(10):1725-36.
8. Leruez-Ville M. Retrospective diagnosis of congenital CMV infection in DBS from Guthrie cards: French experience. *Archives de Pédiatrie*. 2009 Nov; 16 (11):1503-6
9. Abdel-Fattah SA. TORCH test for fetal medicine indications: only CMV is necessary in the United Kingdom. *Prenatal Diagnosis* 2005. Nov; 25(11):1028-31.



10. Benoist G. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with CMV. *BJOG* 2008. Jun; 115(7):823-9.
11. Guerra B. Ultrasound prediction of symptomatic congenital CMV infection. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008. Apr; 198(4):380.e1-7.
12. I Iovino: Neuroimaging abnormalities in asymptomatic congenital CMV infection. 2008 Congenital CMV conference, Nov 5-7 2008, Atlanta, GA, USA.
13. Malinger G. Fetal CMV infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *American Journal of Neuroradiology* 2003. Jan; 24(1):28-32.
14. Lazzarotto T. Prenatal indicators of congenital CMV infection. *Journal of Pediatrics*. 2000. Jul; 137(1):90-5.
15. Goegebuer T. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human CMV in amniotic fluid samples. *Journal of Clinical Microbiology* 2008. Mar; 47(3):660-5.
16. Foulon I. A 10yr prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital CMV infection. *Journal of Pediatrics* 2008. Dec; 122(6):e1123-7.
17. Ross SA. Hearing loss in children with congenital CMV infection born to mothers with preexisting immunity. *Journal of Pediatrics* 2006. Mar; 148(3):332-6.
18. K Fowler. Congenital CMV infection and hearing deficit. *Journal of clinical virology*. 2006. Feb;35(2):226-31.
19. Boppana S. Congenital CMV infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *Journal of Pediatrics*. 2005. Jun; 146(6):817-23.
20. Vauloup-Fellous C. A two-year study on CMV infection during pregnancy in a French hospital (A Bécélère) 2008 Congenital CMV conference, Nov 5-7 2008, Atlanta, GA, USA.
21. Pass. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *New England Journal of Medicine*. 2009 Mar 19; 360(12):1191-9
22. Jacquemard F. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine CMV infection. *BJOG* 2007. Sep; 114(9):1113-21
23. Nigro G. Passive immunization during pregnancy for congenital CMV infection. *New England Journal of Medicine* 2005. Sep 29; 353(13):1350-62.
24. Nigro G. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary CMV infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenatal Diagnosis* June 2008. Jun; 28(6):512-7.
25. Adler S. Recent advances in the prevention and treatment of congenital CMV infections. *Seminar in Perinatology*. 2007. Feb; 31(1):10-8. Review.
26. Maidji E. Congenital CMV infection is associated with angiogenic imbalance in the placenta. 2008 Congenital CMV conference, Nov 5-7 2008, Atlanta, GA, USA.
27. Kimberlin D. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital CMV disease involving the central nervous system: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2003. Jul; 143(1):16-25.
28. Nigro G. Oral Ganciclovir for severe cerebropathy due to congenital cytomegalovirus infection. 2008 Congenital CMV conference, Nov 5-7 2008, Atlanta, GA, USA.
29. A Lackner. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital CMV infection: 4-10 year follow-up. *Journal of Laryngology and Otology*, 2009. Apr;123(4):391-6.