

## CMV ИНФЕКЦИЈА - И ДАЉЕ ЈЕДАН ОД НАЈЗНАЧАЈНИХ ПРОБЛЕМА У ПЕРИНАТОЛОГИЈИ

Бјелица А., Тешић Т., Матицики-Секулић М.

Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар, Нови Сад

## CMV INFECTION - STILL ONE OF THE MOST SERIOUS PROBLEMS IN PERINATOLOGY

Бјелица А., Тешић Т., Матицики-Секулић М.

Clinical Centre Novi Sad, University Department of Obstetrics and Gynecology

### SUMMARY

Perinatal infection occurs as a consequence of the intrauterine (congenital) infection, intrapartum infection, or the newborn infection in the course of its nursing. Congenital cytomegalovirus infection is a most frequent intrauterine infection. The prevalence of congenital CMV infection given by different authors varies significantly, but the majority of them mention that it is in the range from 0.5 to 2.5 % of the number of the live-born. Significance of this disorder is underlined by the fact that about 20% of intrauterine infected newborns have later serious problems in their development. The signs of fetal impairments with congenital CMV infection can be noticed with about 10 % of the infected newborns at the very birth. The mortality rate among these newborns is high even about 30 % of them exhibit heavy signs of the disease and die very soon after the birth. Even with 70 % of the newborns with the symptoms of congenital CMV infection it is possible to notice at the birth the presence of the symptomatology related to CNS, and this is of predicative significance for the later unfavorable development of the infant. It should be pointed out that, in contrast to intrauterine infection, which provenly yields to fetal impairments, there are no reliable data that would point to undesired outcomes of intra- or postpartum infections. The work gives a survey of contemporary knowledge about cytomegalovirus infection in perinatology, as well as about the possibilities of its diagnosis and treatment.

**Key words:** Cytomegalovirus, Perinatology, Diagnosis, Treatment.

### САЖЕТАК

Перинатална инфекција је резултат интраутерине (конгениталне) инфекције, интрапарталне инфекције или инфекције новорођенчета до које може доћи током дојења. Конгенитална цитомегаловирусна инфекција је најчешћа интраутерина инфекција. Преваленца конгениталне ЦМВ инфекције варира, према различитим ауторима, али најчешће се наводи да износи око 0,5 до 2,5% од броја свих живорођених. На њен значај указује податак да око 20% интраутерини инфициране деце има касније озбиљне проблеме у развоју. Знаци феталних оштећења код конгениталне ЦМВ инфекције уочавају се код око 10% инфициране новорођенчади на самом рођењу. Стопа морталитета међу овим неонатусима је висока, чак око 30% је тешко оболело и врло брзо по рођењу егзистира. Код чак 70% новорођенчади са симптоматологијом конгениталне ЦМВ инфекције на рођењу уочава присуство симптоматологије од стране ЦНС-а која има предиктивни значај за каснији неповољни неуролошки развој детета. Треба истаћи да за разлику од интраутерине инфекције која, доказано, доводи до феталних оштећења, за интра- или постпарталне инфекције нема сигурних података који указују на неповољне исходе. Рад представља приказ савремених сазнања о цитомегаловирусној инфекцији у перинатологији, као и о могућностима њене дијагностике и третмана.

**Кључне речи:** Цитомегаловирус, Перинатологија, Дијагноза, Третман.

### УВОД

Цитомегаловирус (ЦМВ) је инфективан само за хуману популацију. Након примарне инфекције цитомегаловирус се налази у латентној форми са периодичним активацијама. Примарна инфекција, али и реактивација, карактеришу се појавом вируса у урину, крви и телесним течностима (пљувачка, цервикална секреција, млеко, сперма и др.). Сама инфекција обично протиче у благој форми код имунокомпетентних особа. У случајевима компромитованог имунитета (АИДС, особе са трансплантатима) и прематурне новорођенчади инфекција са ЦМВ може бити изузетно тешка (1). Раније је преовлађивало мишљење да је ЦМВ инфекција ретка,

јер је обично пролазила инапаратна или у субклиничком облику. Међутим, развој серолошке дијагностике указује на њену знатну распрострањеност. ЦМВ инфекција је најчешћа вирусна инфекција у развијеним земљама. Сматра се да чак преко 60% целокупне популације има антитела на ЦМВ. Пuteви трансмисије ЦМВ су сексуални, или блиски, интимни, контакт; трансфузија; трансплантација органа и перинатално ширење инфекције. Посебан значај ЦМВ инфекције огледа се у могућности феталне инфекције и феталних оштећења уколико се инфекција развија током трудноће. Око 20% интраутерини инфициране деце има касније озбиљне про-

блеме у развоју. Цитомегаловирусна инфекција је најчешћа интраутерина инфекција и представља водећи узрок вирусом узрокованих конгениталних малформација (2). Процењује се да се годишње само у Француској роди око 2000, а нпр. у САД, чак 40000 новорођенчади са конгениталном цитомегаловирусном инфекцијом (3).

### Перинатална ЦМВ инфекција

Перинатална инфекција је резултат интраутерине (конгениталне) инфекције, интрапарталне инфекције или инфекције новорођенчета до које може доћи током дојења. Преваленца конгениталне ЦМВ инфекције варира, према различитим ауторима, али најчешће се наводи да износи око 0,5 до 2,5% од броја свих живорођених (4). У земљама западне Европе конгенитална ЦМВ инфекција се јавља у 3-5 случајева од 1000 порођаја. Међутим, важно је истаћи да за разлику од интраутерине инфекције која, доказано, доводи до феталних оштећења, за интра- или постпарталне инфекције нема сигурних података који указују на неповољне исходе.

Специфичност перинаталне трансмисије ЦМВ инфекције је чињеница да до ширења вируса са мајке на фетус може доћи и у случајевима када се примарна инфекција одиграла неколико месеци или, пак, неколико година пре концепције и у условима постојања хуморалног имунитета. Донекле је нејасно да ли се овде ради о реактивацији латентног вируса или о реинфекцији новим подтипovima вируса. Одређена истраживања указују да у случајевима матерналне серопозитивности на ЦМВ инфекција са новим подтипovima може довести до интраутерине трансмисије и симптоматске конгениталне инфекције (5).

Ризик од ЦМВ примоинфекције током трудноће зависи од локалне серопреваленце али се сматра да се креће око 1%. Стопа вертикалне трансмисије након примоинфекције износи око 40% док је након рекурентне инфекције знатно нижа, око 1 до 2%. Такође, битан фактор је и време настанка конгениталне инфекције. Слично другим инфекцијама, ЦМВ инфекција у првом триместру се повезује са знатно већим ризиком од настанка феталних оштећења него инфекција у другом и трећем триместру трудноће. Многи аутори истичу повећан ризик од феталних аномалија уколико се интраутерина инфекција развија пре 20. гестацијске недеље.

Знаци феталних оштећења код конгениталне ЦМВ инфекције уочавају се код око 10% инфициране новорођенчади на самом рођењу ("симптоматска" новорођенчад). Стопа морталитета међу овим неонатусима је висока, чак око 30% је тешко оболело и врло брзо по рођењу егзистира (6). Најчешће се непосредно након порођаја детектују: хепатоспленогалија, продужена неонатална жутица, тромбоцитопенија, пнеумонитис, заостајање у расту, микроцефалија и церебралне калцификације. Треба истаћи да се код чак 70% новорођенчади са симптоматологијом конгениталне ЦМВ инфекције на рођењу уочава присуство симптоматологије од стране ЦНС-а. Присуство ЦНС симптоматологије има предиктивни значај за каснији неуролошки развој детета. Наиме, деца која су на рођењу имала оштећења ЦНС-а најчешће имају касније неуролошке секвеле у

виду: церебралне парализе, глувоће, епилепсије, менталне ретардације, успореног психомоторног развоја, атрофије оптичког живца, слабо развијене говорних способности, потешкоће у учењу. Клиничка запажања су указала да је конгенитална ЦМВ инфекција водећи узрок сензонеуралне глувоће (7).

Бољу прогнозу за каснији развој имају новорођенчад која на рођењу нису показивала неуролошку симптоматологију. Преосталих 90% конгенитално инфицираних новорођенчади која на рођењу нису показивала видљиве знаке инфекције ("асимптоматска" новорођенчад) имају знатно бољу прогнозу и каснији нормалан неуролошки развој. Код њих се уочавају жутица, петехије и хепатоспленогалија (8). Ипак, код око 5-10% деце, асимптоматске на рођењу, јављају се каснији неуролошки проблеми, најчешће једнострано или обострано оштећење акустичког нерва. Губитак слуха, може имати прогресивни карактер, највероватније, услед касније вирусне репликације. Већина аутора сматра да у матерналним факторима лежи објашњење за различите ефекте конгениталне инфекције на фетусе односно да жене код којих долази до трансмисије вируса на фетус имају дефектан имунолошки одговор који не може да лимитира вирусну репликацију. Међутим, у литератури постоје извештаји који указују да фетуси из близаначких трудноћа реагују различито на матерналну ЦМВ примоинфекцију, иако су експонирани идентичним матерналним факторима (9).

За разлику од примоинфекције током трудноће, у случајевима матерналне рекурентне инфекције, ситуација је знатно боља. Врло је мали број деце која касније имају неуролошке секвеле у случајевима када су мајке биле серопозитивне пре концепције. Очигледно, присуство антитела пружа извесну заштиту тако да је, највероватније, у случајевима када ипак дође до инфекције ризик од оштећења много мањи (10).

### Дијагностика перинаталне ЦМВ инфекције

Аntenатална дијагностика интраутерине инфекције ограничава се на оне случајеве где постоји основана сумња на инфекцију ЦМВ код труднице јер за сада није развијено рутинско антенатално скрининг тестирање на ЦМВ. Али, како у већини случајева ЦМВ инфекција протиче асимптоматски, могао би се спроводити антенатални серолошки скрининг, односно детекција антитела IgG класе, код свих трудница приликом њихове прве посете гинекологу у актуелној трудноћи. У случајевима утврђене серопозитивности труднице требало би трагати за антителима класе IgM. Присуство специфичних ЦМВ антитела класе IgM може указивати на инфекцију у раној трудноћи али и преконцепцијску инфекцију с обзиром да IgM антитела могу перзистирати и 3 до 6 месеци након примарне инфекције. Такође, IgM антитела се могу пронаћи у крви и у случајевима реинфекције са ЦМВ. Из тих разлога, у случајевима када се пронађу IgM антитела саветује се извођење комплементарних тестова ради прецизнијег датирања ЦМВ инфекције. Најезактнији комплементарни тест је мерење IgG авидитета. Базира се на чињеници да, након примарне инфекције, у периоду од неколико недеља до неколико

месеци, постоји пораст од ниског ка високом индексу авидитета који прати матурацију антитела. Касније, након тог периода, индекс авидитета остаје висок. Сматра се да уколико је индекс авидитета већи од 0,8 можемо, са великом сигурношћу, искључити скору примарну инфекцију, која се одиграла у периоду мањем од четири месеца. С друге стране, у случајевима где су вредности индекса авидитета мање од 0,2, вероватноћа скоре (период краћи од четири месеца) примарне инфекције је висока (11). *Bodeus* и сар. сматрају да индекс авидитета у првом триместру трудноће одличан индикатор старе инфекције и да у тим случајевима инвазивна дијагностика са циљем детекције феталне ЦМВ инфекције није потребна (12).

Треба истаћи да је експериментално проверавана и компарирана сензитивност одређивања анти-ЦМВ IgM антитела и индекса авидитета анти-ЦМВ IgG антитела. У периоду од 6. до 18. гестациске недеље одређивање индекса авидитета IgG антитела може да идентификује све жене са интраутерино инфицираним фетусима (сензитивност 100%), док је детекција IgM антитела показивала знатно нижу дијагностичку вредност (сензитивност 69%). Међутим, у периоду 20-23. гестациске недеље ситуација је нешто другачија. Сензитивност детекције IgM антитела износи 75% и већа је од сензитивности примене методе одређивања индекса авидитета IgG антитела, која износи 63%. *Lazzarotto* и сар. закључују да треба примењивати обе методе - детекцију IgM антитела и одређивање индекса IgG антитела, јер комбинација ове две методе показује најбоље резултате - сензитивност 81% (13).

У случајевима постављене дијагнозе матерналне инфекције потребно је евалуирати статус фетуса, односно одредити да ли постоји интраутерина инфекција и да ли постоје фетална оштећења. Такав приступ је неопходан јер се, у случају доказаних оштећења фетуса, може размишљати о потенцијалном прекидању те трудноће. Неопходно је урадити амниоцентезу са циљем детекције ЦМВ ДНК у амнионској течности помоћу PCR методе. Такође, примењује се и метода вирусне културе из амнионске течности, добијене амниоцентезом. Компарација методе вирусне културе и PCR методе указује на подједнаку сензитивност у детекцији вируса у амнионској течности. Међутим, треба мислити и о могућности лажно негативних резултата. Наиме, негативан резултат прегледа амнионске течности помоћу PCR методе и вирусне културе не искључује у потпуности могућност интраутерине инфекције. Лажно негативни резултати појављују се у случајевима када је амниоцентеза изведена сувише рано. Познато је да је потребно да прође најмање 6 недеља након примарне инфекције труднице да би се вирус могао детектовати у амнионској течности. Из тих разлога, у случајевима када је током трудноће уочена сероконверзија а у амнионској течности није нађен вирус, неопходно је размишљати и о другој амниоцентези коју треба планирати 4-8 недеља након прве. Извођењем друге амниоцентезе, у случајевима уочене матерналне сероконверзије, повећавамо дијагностичку сигурност у детекцији феталне инфекције у случају добијених негативних резултата након прве амнио-

центезе. Узимајући све ове податке у обзир неки аутори препоручују извођење амниоцентезе ради детекције ЦМВ вируса у плодовој води тек након 21. гестациске недеље, односно након 7 недеља од дијагнозе матерналне инфекције (14). Дијагноза феталне инфекције може се поставити и анализом феталне крви која се добија знатно инвазивнијом техником, кордоцентезом. У феталној крви се могу одређивати неспецифични биолошки маркери феталне инфекције, специфична анти-ЦМВ IgM антитела и може се трагати за ЦМВ ДНК путем PCR методе. Међутим, треба истаћи да неналажење специфичних IgM антитела не значи да фетална инфекција не постоји јер способност стварања IgM антитела зависи од гестациске старости и адекватног функционисања феталног имуног система. Велики број фетуса, можда чак и до 50%, са конгениталном ЦМВ инфекцијом не ствара IgM антитела што компромитује валидност имунолошког есеја феталне крви (15).

Међутим, сама потврда интраутерине инфекције не пружа довољно података јер није могуће издиференцирати да ли постоје оштећења инфицираног фетуса. У циљу откривања могућих феталних оштећења може послужити квантитативна PCR. Применом квантитативне PCR амнионске течности могу се уочити фетуси са високим титром вируса који су под повећаним ризиком за настанак оштећења.

Поред тога, у антенаталној процени интраутерине ЦМВ инфекције примењује се и ултразвучна евалуација фетуса. Ултразвучним прегледом могу се уочити извесне аномалије. Најчешће су то промене на можданим структурама и IUGR. Такође, конгенитална ЦМВ инфекција може бити узрок 1,6 до 5% ултразвучно дијагностикованих неимунних хидропса фетуса (16). На можданим структурама ултрасонографски се може уочити абнормални перивентрикуларни ехогеницитет, ехогени интрапаренхимални локуси, као и перивентрикуларне псеудоцисте, хипопластични *corpus callosum*, церебеларне аномалије као и аномалије *cisterna magna*-е. Врло значајне информације у одређеним случајевима даје и трансвагинални приступ у прегледу феталних можданих структура (17). Трансвагинални ултразвучни скен код конгенитално ЦМВ инфицираног фетуса може указати на ехогене крвне судове у таламусу и лезије у субепидуралном региону (18).

Из тих разлога, уколико се приликом рутинских УЗ прегледима током контроле трудноће нађу овакве промене (IUGR, хидропс, ЦНС аномалије) треба посумњати на ЦМВ инфекцију и приступити дијагностици евентуалне ЦМВ инфекције. Свакако, у тим случајевима или, пак, у случајевима потврђене конгениталне ЦМВ инфекције, потребно је серијско ултразвучно праћење и непрестано трагање за евентуалним оштећењима проузрокованих ЦМВ инфекцијом. Ипак, могућности ултразвучне детекције феталних аномалија код постојања интраутерине ЦМВ инфекције су ограничене јер, због природе саме инфекције, неуочавање структурних промена није потврда да не постоје суптилније промене које се ултрасонографски не приказују.

Уочава се да је врло тешко дати процену степена интраутерине ЦМВ инфекције а још теже антенатал-

ну прогнозу даљег тока болести. Антенатална прогноза је изузетно значајна из позиције размишљања о даљем третману те трудноће. Ипак, ако се ултразвучно нађу микроцефалија, хидроцефалус, интракранијалне калцификације сигнификантно је повећан ризик од каснијих, тешких, развојних секвела (19). У случајевима трудноћа у којима је потврђена дијагноза интраутерине ЦМВ инфекције и где постоје ултразвучни маркери каснијег неповољног тока болести разумно је размишљати о њиховом прекидању.

Доказ о конгениталној ЦМВ инфекцији, након рођења, пружа изолација вируса, доказивање помоћу PCR методе или серолошка дијагностика. Стандардна дијагностичка процедура је вирусна култура из урина или пљувачке у току прве три недеље неонаталног живота (20). Изолација вируса након три недеље указује на инфекцију током порођаја или непосредно након рођења (21). Серолошки доказана ЦМВ специфична антитела класе IgM у току те три прве недеље такође су могућност дијагнозе али се она не могу детектовати код свих конгенитално инфицираних већ, сматра се, у око 70% случајева. Савремена метода дијагностике је PCR на присуство ЦМВ-не ДНК (22). Материјал на коме се изводи PCR је серум, урин, пљувачка, цереброспинални ликвор. Нове препоруке су да се PCR изводи на меконијуму (23). Као предиктивни фактор за настанак симптоматологије ЦМВ инфекције издвојила се детекција вируса, помоћу PCR, у цереброспиналном ликвору (24). Деца са конгениталном ЦМВ инфекцијом су хронично инфицирана са ЦМВ и имају дуги период уринарне екскреције ЦМВ у урину. У циљу утврђивања ефеката пролонгиране вирусне репликације на настанак дугорочних последица испитивана је корелација дужине уринарне екскреције ЦМВ код деце конгенитално ЦМВ инфициране са каснијим дефектима у расту, настанку неуро-развојних дефицита и сензонеуралног оштећења слуха. Показано је да не постоји повезаност дужине уринарне екскреције са каснијем дефицитима у расту и неуро-развоју, али да постоји повезаност настанка сензонеуралног као и прогресивног сензонеуралног губитка слуха са краћим периодом уринарне екскреције ЦМВ (25).

Евалуација евентуалних структурних оштећења код неонатуса са конгениталном ЦМВ инфекцијом спроводи се ултразвучним прегледима, а по потреби и другим *imaging* техникама (NMR).

### Могућности превенције и третман

За сада не постоји адекватна превенција вертикалне трансмисије ЦМВ инфекције у трудноћи. Улажу се велики напори у развијању вакцине против ЦМВ која је још увек у експерименталној фази. Најмање четири вакцине су у процесу клиничких испитивања (26).

Постоје и извештаји о значају примене ЦМВ-специфичних имуноглобулина у превенцији, односно третирању феталне ЦМВ инфекције. Показано је да њихова примена у случајевима постојања матерналне примарне ЦМВ инфекције превенира трансмисију на фетус, односно да се њиховом применом у случајевима доказаног присуства вируса у плодовој води смањује прева-ленца "симптоматских" неонатуса (27).

У третирању новорођенчади са конгениталном ЦМВ инфекцијом користи се ганцикловир (28). Указано је да терапија ганцикловиром у раном неонаталном периоду може да превенира аудитивну детериорацију (29). Праћење ефеката терапије ганцикловиром може се спроводити квантитативним PCR на леукоцитима ЦМВ инфицираног новорођенчета, у циљу мониторинга вирусног титра (30).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mazeron M.C.: Cytomegalovirus (CMV). Rev Prat 1999; 49 (20): 2222-6.
2. Bale JF, Miner L, Petheram SJ. Congenital Cytomegalovirus Infection. Curr Treat Options Neurol. 2002 May;4(3):225-230.
3. Cantaloube M. Infection materno-foetale à Cytomégalovirus. Etude prospective et multicentrique. A propos d'une série de 114 cas. Thèse no. 119, Faculté de Médecine de Limoges, 1999.
4. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection. A long-standing problem still seeking a solution. Am J Obstet Gynecol 1996; 174(2):241-5.
5. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. N Engl J Med. 2001; 344 (18):1366-71.
6. Brown HL, Abernathy MP. Cytomegalovirus infection. Semin Perinatol 1998;22(4):260-6.
7. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(1):39-42.
8. Leung AK, Sauve RS, Davies HD. Congenital cytomegalovirus infection. J Natl Med Assoc. 2003;95(3):213-8.
9. Lazzarotto T, Gabrielli L, Foschini MP, Lanari M, Guerra B, Eusebi V, et al. Congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies: viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome. Pediatrics 2003;112(2):153-57.
10. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA 2003; 289(8):1008-11.
11. Baccard-Longere M, Freymuth F, Cointe D, Segneurin JM, Grangeot-Keros L. Multicenter evaluation of a rapid and convenient method for determination of cytomegalovirus immunoglobulin G avidity. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8 (2):429-31.
12. Bodeus M, Van Ranst M, Bernard P, Hubinont C, Goubau P. Anticytomegalovirus IgG avidity in pregnancy: a 2-year prospective study. Fetal Diagn Ther 2002;17(6):362-6.
13. Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, Gabrielli L, Pradelli P, Gerra B, Landini MP. Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus. Viral Immunol 2000; 13(1): 137-41.
14. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study 237 pregnancies at risk. Obstet Gynecol 2000;95(6):881-8.
15. Jones RN, Neale ML, Beattie B, Westmoreland D, Fox JD. Development and application of a PCR-based method including an internal control for diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Microb 2000;38(1):1-6.
16. Leguizamón G, Reece EA. Is serologic screening of all pregnant women for cytomegalovirus warranted? Contemp Obstet Gynecol 1997;42:49-62.
17. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N,

- Kidron D, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *Am J Neuroradiol.* 2003 Jan;24(1):28-32.
18. Soussotte C, Maugey-Laulom B, Carles D, Diard F. Contribution of transvaginal ultrasonography and fetal cerebral MRI in a case of congenital cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther.* 2000;15(4):219-23.
  19. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3):428-33.
  20. Leung AK, Sauve RS, Davies HD. Congenital cytomegalovirus infection. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(3):213-8.
  21. 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.
  22. International Herpes Management Forum. Herpesvirus infections in pregnancy. Recommendation from IHMF management strategies workshop and 7<sup>th</sup> annual meeting. Cambridge: Cambridge Medical Press, 1999.
  23. Villanueva ME, Svinarich DM, Gonik B, Ostrea EM Jr. Detection of cytomegalovirus in the meconium of infected newborns by polymerase chain reaction. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8(3-4):166-71.
  24. Halwachs-Baumann G, Genser B, Pailer S, Engele H, Rosegger H, Schalk A, et al. Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns. *J Clin Virol.* 2002;25 Suppl 3:S81-7.
  25. Noyola DE, Demmler GJ, Williamson WD, Griesser C, Sellers S, Llorente A, et al. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. Congenital CMV Longitudinal Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(6):505-10.
  26. Pass RF, Burke RL. Development of cytomegalovirus vaccines: prospects for prevention of congenital CMV infection. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002;13(3):196-204.
  27. Cosmi E, Mazzocco M, La Torre R, Ligi P, Sali E, Nigro G. Terapia e prevenzione dell'infezione fetale da citomegalovirus mediante infusione di immunoglobuline alle gestanti con infezione primaria. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000;71 (suppl 1):547-51.
  28. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez P. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infections: results of phase III randomized trial. 40<sup>th</sup> ICAAC Abstracts. Toronto, Canada: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000;274.
  29. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143(1):16-25.
  30. Maine GT, Lazzarotto T, Landini MP. New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection. *Expert Rev Mol Diagn.* 2001;1(1):19-29.