

Rekürren maternal CMV enfeksiyonları ne kadar masum? Sitomegalik inklüzyon hastalığı olan bir yenidoğanın sunumu

İbrahim Eker (*), S.Ümit Sarıcı (*), Mustafa Kul (*), Necati Balamtekin (*), Turan Tunç (*), Okan Özcan (*)

Özet

Konjenital CMV enfeksiyonuna bağlı sitomegalik inklüzyon hastalığının hemen her zaman, gebelik öncesinde CMV immünitesi olmayan bir annenin gebeliği sırasında geçirdiği primer bir enfeksiyon sonucu oluştuğu bilinmektedir ve tarama testleri de daha çok bu primer enfeksiyonu saptamayı amaçlamaktadır. Bununla birlikte, primer veya rekürren maternal enfeksiyon sonucu sitomegalik inklüzyon hastalığı oluşması insidansında, hastalığın ortaya çıkış kliniğinde ve uzun süredeki sekel oranında anlamlı bir fark olmadığı da bildirilmektedir. Bu yazıda, gebeliği öncesinde CMV immünitesi olan bir annenin yenidoğanında ortaya çıkan sitomegalik inklüzyon hastalığını sunarak, rekürren maternal CMV enfeksiyonunun bilinenin aksine önemli sonuçlar doğurabileceğini vurgulamayı amaçladık. Ayrıca ülkemiz gibi CMV seroprevalansının erken yaşlarda %100'e ulaştığı ülkelerde, tarama testlerinin primer kadar rekürren maternal CMV enfeksiyonlarını da saptamayı amaçlayacak şekilde yapılmasının gerektiğine dikkat çekmek istedik.

Anahtar kelimeler: CMV enfeksiyonu, konjenital, rekürren

Summary

How much innocent are recurrent maternal CMV infections? A case report of a newborn with cytomegalic inclusion disease

It is known that cytomegalic inclusion disease due to congenital CMV infection almost always occurs after a primary infection of the mother during her pregnancy who has not preconceptual immunity, and screening tests mainly aim to

identify these primary infections. However, it has been reported that there are no significant differences in the incidence of cytomegalic inclusion disease, clinical presentation of the disease and rate of long-term sequela occurring after primary or recurrent maternal infection. By presenting cytomegalic inclusion disease which developed in the newborn of a mother with preconceptual immunity in this article, we aimed to emphasize that recurrent maternal CMV infection may result in serious problems on the contrary to the common knowledge. Additionally we aimed to point out the necessity of making screening tests in a manner to identify maternal primary as well as recurrent infections in countries like ours in where seroprevalence of CMV approaches to 100% in early ages.

Key words: CMV infection, congenital, recurrent

Giriş

Tüm yenidoğanların yaklaşık olarak %1'inin konjenital olarak CMV virüsü ile enfekte doğması, bunların da yaklaşık olarak %15'inde virüsün en çok tahrip ettiği yapılar olan beyin ve işitme yollarında etkilenmenin bulunması, son yıllarda CMV'yi tüm konjenital enfeksiyonların en yaygın ve en önemli sebebi haline getirmiştir (1,2). Hücre siklusunda CMV tarafından indüklenen değişiklikler ve yine kromozomlarda CMV tarafından indüklenen hasarlar, CMV'nin apoptozisi inhibe etme yeteneğinin patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir (3-5). Primer CMV enfeksiyonunu latent bir dönemin takip etmesi ve rekürren enfeksiyonlara sebep olan CMV replikasyonunun periyodik reaktivasyonları sonucu veya yine rekürren enfeksiyonlara sebep olan yeni bir insan CMV virüsü türü ile oluşan reenfeksiyonlar sonucu, CMV'nin intrauterin geçişi hem primer maternal, hem de rekürren maternal enfeksiyonları takiben olabilir (6).

*GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Bu olgu 15. Ulusal Neonatoloji Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Dr. İbrahim Eker, GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Etlik-06018, Ankara

E-mail: dibrabimeker@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 26.01.2007

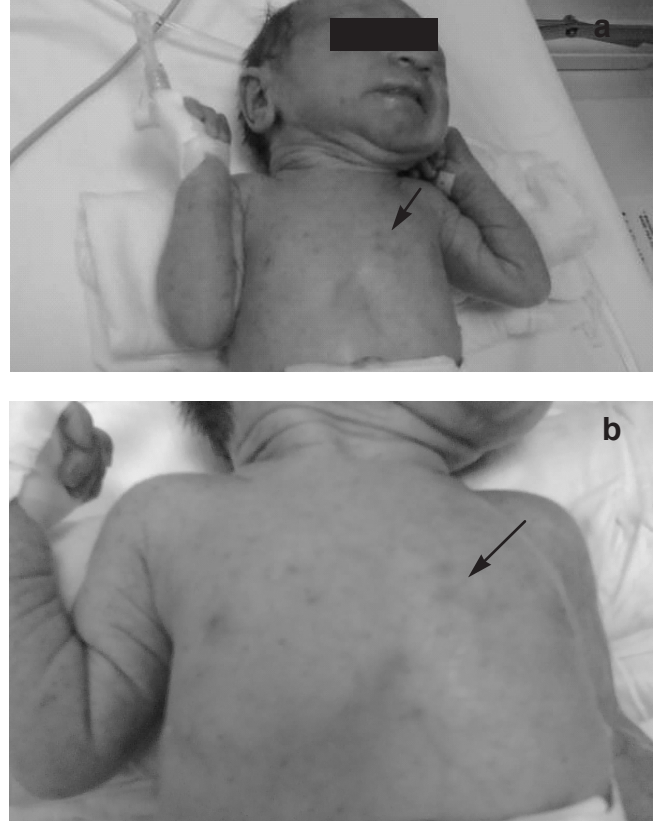
Kabul tarihi: 27.04.2007

Son bilgilere göre, annenin gebelik öncesinde immüniteye sahip olması konjenital CMV enfeksiyonunun sonuçlarını önemli derecede hafifletmemektedir. Konjenital CMV enfeksiyonlu infantların %60'ı gebelik öncesinde CMV immünitesi olan bir annedeki rekürren maternal enfeksiyona bağlı olarak virüsün transplasental geçişiyle enfekte olur (7). Bu oran neredeyse toplumun tamamının erken çocukluk döneminde seroprevalan hale geldiği ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde çok daha fazladır (8). Bu son bilgiler doğrultusunda, anne gebeliği öncesinde immüniteye sahip olsa dahi, bu annelerin çocuklarında oluşacak konjenital CMV enfeksiyonlarının gerçekte çok daha sık ve çok daha kötü sonuçlar doğurmakta olduğunu söyleyebiliriz (7). Rekürren maternal CMV enfeksiyonlarının epidemiyolojisine, intrapartum tanı ve tedavisine, erken postnatal ve geç dönemdeki sekellerine yönelik çalışmaların, özellikle ülkemiz gibi CMV seroprevalansının erken çocukluk döneminde %100'e yaklaştığı toplumlarda yapılması gerekmektedir. Biz de, gebelik öncesi CMV immünitesi olan bir annenin yenidoğanında postpartum ikinci günde saptadığımız sitomegalik inklüzyon hastalığı olgumuzu ele alarak, rekürren maternal enfeksiyonların primer maternal enfeksiyonlar kadar ciddi sonuçlarının olabileceğini vurgulamayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Yirmi dokuz yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 35 haftalık sezaryen ile 1600 gram ağırlığında doğan erkek bebek, prematürite ve düşük doğum ağırlığı nedeniyle yenidoğan ünitesine nakledildi. Anneye sekiz yıl öncesinde epilepsi tanısı konulduğu ve devamlı kullandığı okskarbazepin tedavisine gebelik süresince de devam edildiği öğrenildi. Ayrıca iki yıldır kronik ITP tanısıyla takip edilmekte olduğu ve ilk ITP tanısı aldığı sırada yapılan viral serolojik taramada CMV dahil birçok virüse karşı immün olduğunun saptandığı; hamileliğinden beş ay önce de palendromik romatizma tanısıyla immünsupresif tedavi başlandığı ve planlı olmayan hamileliği dördüncü haftasında tespit edildiğinde okskarbazepin ve klorokin kullanmakta olduğu öğrenildi. Hamilelik tespit edildiğinde yapılan tetkiklerinde de CMV IgG pozitif, IgM ise şüpheli pozitif saptanan annenin hamileliği süresince ateşli bir döneminin olmadığı, Triple testte 1/70 oranında Down sendromu riski saptanması üzerine 21. gestasyonel haftada amniyosentez yapıldığı ve normal fetal karyotip saptandığı öğrenildi. Yirmi dördüncü gestasyonel haftadaki ultrasonografik değerlendirmede, fetusta lizensefaliyle uyumlu bulgular saptanması üzerine intrauterin

fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldığı, fakat patolojik bir bulgu saptanmadığı öğrenildi. Otuz beşinci gestasyonel haftaya kadarki takiplerinde ultrasonografik ölçümleri normal olan fetusun, bu haftaya geldiğindeki ölçümlerinin 32 haftayla uyumlu saptanması ve oligohidramniosun da bulunması sebebiyle doğuma karar verildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi 3 persentilin altındaydı; simetrik intrauterin gelişme geriliği ve mikrosefali mevcuttu, hipotonikti, vücudunda yaygın peteşiyal döküntüler ile göğüs ön ve arka kısmında "blueberry muffin" lezyonları vardı (Şekil 1). Diğer sistem muayeneleri normaldi.



Şekil 1. Olgudaki "Blueberry muffin" lezyonları izlenmektedir

Laboratuvar incelemesinde hemogloblin 13.9 gr/dL, hematokrit %41, lökosit sayısı 10000/mm³, trombosit sayısı 30000/mm³ idi. Periferik kan yaymasında %30 polimorfonükleer lökosit, %50 lenfosit, %10 monosit, %10 band, 50 normoblast/100 hücre vardı, trombosit sayısı 28000/mm³ ile uyumlu idi ve retikülosit oranı %5.4'dü. C-reaktif protein düzeyi 2.86 mg/dL olarak saptandı. Böbrek ve karaciğer fonksiyon değerleri, direkt ve indirekt bilirubin değerleri, kan elektrolitleri ve diğer kan biyokimyasal değerleri postnatal yaşına uygun olan hastanın sonraki takiplerinde de bu değerleri normal sınırlarda seyretti. Hastada mikrosefali,

simetrik intrauterin gelişme geriliği, peteşiyal döküntüler ve "blueberry muffin" lezyonları bulunması, laboratuvar incelemesinde trombositopeni saptanması ve maternal intrapartum steroid kullanımı öyküsü sebebiyle, konjenital enfeksiyon düşünülerek yapılan serolojik testlerde CMV IgM ve CMV IgG pozitif saptandı. Bunun üzerine yapılan idrar ve kan CMV PCR testleri de pozitif saptanan hastaya sitomegalik inklüzyon hastalığı tanısı konularak, trombosit ve eritrosit replasmanlarının ardından postnatal 48. saatte, 12 mg/kg/gün dozunda iki eşit dozda intravenöz gansiklovir tedavisine başlandı. Hastadaki etkilenmenin boyutlarını saptamak amacıyla yapılan değerlendirmelerden transkraniyal ultrasonografi tetkikinde, bilateral kaudo-talamik çentikte ve periventriküler bölgede saptanan hiperekoin odaklar, kraniyal tomografi tetkikinde mikrokalsifikasyonla uyumlu olarak değerlendirildi ve ayrıca yaygın iskemik lökomalazi alanları saptandı.

Hastanın abdominal ultrasonografi tetkiki normal olarak değerlendirildi, organomegali, lenfadenopati saptanmadı. Tüm vücut kemik grafilerinde anormal bir bulgu saptanmadı. Ekokardiyografik incelemede kardiyak fonksiyonlar normal olarak değerlendirildi, herhangi bir kardiyak defekt saptanmadı. Oftalmolojik değerlendirmesi normaldi, mikroftalmi, korioretinit veya optik atrofi saptanmadı. Odiyolojik testlerinde işitmesi normal olarak saptandı. Hastadaki "blueberry muffin" lezyonlarının konjenital CMV enfeksiyonuna bağlı olduğunu doğrulamak ve neoplastik infiltratif bir hastalığın kutanöz lokalizasyonunu ekarte etmek için lezyonlardan cilt biyopsisi yapıldı. Tipik CMV inklüzyonu saptanmasa da, kutanöz hematopoez alanları görüldü ve bu histopatolojik bulgular klinik olarak düşünülen konjenital CMV enfeksiyonuna bağlı "blueberry muffin" lezyonu ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Gansiklovir tedavisinin dördüncü gününde, hastadaki "blueberry muffin" lezyonları da dahil olmak üzere tüm cilt bulguları tamamen kayboldu ve tekrarlamadı. Yine tedavinin yedinci gününde, G-CSF uygulanmasını gerektiren nötropeni tablosu gelişti ve bu durum tedavisi süresince, haftalık G-CSF uygulamalarını gerektirecek şekilde tekrarladı. Tedavinin onuncu gününde ise, o zamana kadar hastaya günlük trombosit replasmanı yapılmasını gerektiren trombositopeni tablosu düzeldi ve antiviral tedavi kesildikten sonra da tekrarlamadı. Dört haftalık gansiklovir tedavisinin ardından, hastanın idrarındaki kantitatif CMV ekskresyonu belirgin düzeyde azaldı. Bunun üzerine tedaviye, uygulanmakta olan gansiklovir dozunun yarısına düşülerek devam edildi. Nötropeni komplikasyonu belirgin

azaldı, fakat yarı dozdaki dört haftalık tedavi sonunda yapılan kontrolde hastadaki virürinin tekrar tedavi öncesi düzeylere ulaştığı saptandı, bunun üzerine gansiklovir tedavisine başlangıçtaki gibi 12 mg/kg/gün dozuna çıkılarak devam edildi. Fakat gansiklovir tedavisinin hastada sebep olduğu, granülositer seri yanında eritrositer seriyi de etkilemeye başlayan ciddi kemik iliği süpresyonu dolayısıyla tedavinin toplam 12 hafta sonunda sonlandırılması gerekti. Hastada CMV IgM negatifleşmiş, CMV IgG ise pozitif devam etmekteydi. En son kontrolünde altı aylık olan hastada her ay tekrarlanan oftalmolojik ve odiyolojik değerlendirmelerde patolojik bir bulgu saptanmadı. Boy, ağırlık ve baş çevresi ölçümleri 3 persentil altında seyreden, başını dik tutabilen, görsel ve sesli uyaranlarla iletişim kurabilen hastaya postnatal dördüncü ayda uygulanan Denver gelişim tarama testi normal olarak değerlendirildi, fakat beyin MRG tetkikinde periventriküler subkortikal beyaz cevherde yaygın hipodens görünüm ve polimikrogrfi saptandı. Aylık kontrollerine devam edilen hastanın ailesine hastalıkla ve bulaş yollarıyla ilgili bilgi verildi. Hastanın yıllar boyu bile devam edebilecek virürisi yoluyla çocukların veya hamile bayanların enfekte olmasını önlemek amacıyla koruyucu ve hijyenik tedbirlerle ilgili önerilerde bulunuldu.

Tartışma

Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonunun en şiddetli formu sitomegalik inklüzyon hastalığı olarak isimlendirilir. Sitomegalik inklüzyon hastalığının hemen her zaman gebelik öncesinde CMV immünitesi olmayan bir annedeki primer enfeksiyon sonucunda oluştuğu bilinmektedir, fakat gebelik öncesinde CMV immünitesi olan annelerin yenidoğanlarında da saptandığına dair son yıllarda sayıları gittikçe artan yayınlarda vardır. Bu vakaların, annenin gebeliği sırasında enfeksiyonun reaktivasyonu veya reenfeksiyon sonucu oluştuğu, buna da en sık immünsüpresyon durumlarının sebep olduğu düşünülmektedir. Planlı olmayan hamileliği anlaşılana kadarki dönemde romatoid artrit sebebiyle annenin kullanmakta olduğu immünsüpresif ilaçların, muhtemelen annedeki latent enfeksiyonun reaktivasyonuna neden olarak olgumuzdaki enfeksiyona sebep olduğunu düşünüyoruz. Sitomegalik inklüzyon hastalığı vakalarında en sık görülen belirti ve bulgular şunlardır; intrauterin büyüme geriliği (IUGR), hepatosplenomegali, hematolojik anormallikler (özellikle trombositopeni), peteşi ve purpura (örneğin "blueberry muffin" döküntüsü) gibi deri bulguları. Bununla birlikte, sitomegalik inklüzyon hastalığının en önemli göstergeleri santral sinir sistemi bulgularıdır.

Mikrosefali kuraldır ve en sık bulgudur, intrauterin enfeksiyonların en sık mikrosefaliye sebep olanıdır, ventriküloomegali, serebral atrofi, sensörinöral işitme kaybı, koriyoretinit ve intraserebral kalsifikasyonlar sitomegalik inklüzyon hastalığının en sık saptanan nörolojik sonuçlarıdır ve son ikisi karakteristik bulgularıdır. İntraserebral kalsifikasyonlar tipik olarak aperiventriküler dağılım gösterir ve de sıklıkla kraniyal tomografide saptanır. İntrakraniyal kalsifikasyon bulgusu, ileride ortaya çıkacak kognitif ve odiyolojik defisitlerin ve kötü bir nörogelişimsel prognozun göstergesidir (1,9).

Semptomatik hastalarda mortalite oranı %20'lere çıkmaktadır. Sağ kalanların ise %90'ında uzun dönemde ciddi nörolojik ve nörogelişimsel sekeller ortaya çıkar. Bunlar işitme kaybı, mental retardasyon, motor gelişme geriliği, koriyoretinit, optik atrofi, konvülsiyonlar, konuşmada gecikme ve öğrenme bozukluğudur. En sık görülen sekel işitme kaybıdır. Gerçekte, çocuklardaki mental retardasyonun saptanabilen sebepleri arasında konjenital CMV enfeksiyonunun Down sendromundan sonraki en sık ikinci neden olduğu tahmin edilmektedir (9).

Yakın zamana kadar özellikle hamilelik sırasında geçirilen primer maternal CMV enfeksiyonu sonucunda, fetusta konjenital CMV enfeksiyonu oluşması riskinin çok daha fazla olduğunun bilinmesi sebebiyle, bu konuda yapılan araştırmalar ve önerilen algoritmalar özellikle primer maternal CMV enfeksiyonunu tespit etmeye yöneliktir (6,10). Bu araştırmalar özellikle CMV seroprevalansının düşük olduğu gelişmiş ülkelerde yapılmaktadır. CMV prevalansının hamilelik dönemine gelindiğinde neredeyse %100'e yaklaştığı gelişmekte olan ülkelerde ise, önceki literatür bilgileri doğrultusunda rekürren maternal CMV enfeksiyonlarının ciddi sorunlar oluşturmadığına dair yaygın bir kanı olduğu için bu konuda yeterli araştırmalar yapılmamıştır, sadece münferit olgu sunumları şeklinde yayınlar vardır (11,12). Son yıllarda yapılan prospektif ve geniş çaplı çalışmalarda ise, rekürren maternal CMV enfeksiyonlarının fetusta primer enfeksiyon kadar sık ve şiddetli derecede kötü sonuçlar doğurabileceği ortaya konmuştur (13-15). Konjenital CMV enfeksiyonlu infantların %60'ı, gebelik öncesinde immünitesi olan bir annedeki rekürren maternal enfeksiyona bağlı olarak virüsün transplasental geçişiyle enfekte olur (7). Bu oranın toplumdaki seroprevalans arttıkça bununla doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır (15,16). Bu sebeple ülkemiz gibi annenin hamileliği sırasında rekürren maternal enfeksiyonu geçirme riskinin primere göre çok daha fazla olduğu gelişmekte olan ülkelerde, yaygın

olan kanının aksine rekürren maternal CMV enfeksiyonlarının primere göre çok daha fazla risk oluşturduğu söylenebilir. Ayrıca CMV IgG aviditesiyle ilgili araştırmaların başladığı (17) 1997 yılından önce konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, çoğunlukla annenin gebelik öncesi CMV immünitesi bilinmediğinden primer maternal CMV enfeksiyonu tanısı gebelikte CMV IgM saptanmasına dayanmaktaydı (IgG pozitif olsa dahi). Fakat CMV spesifik IgM'in saptanması primer enfeksiyonu göstermez, çünkü olgumuzun annesindeki gibi reaktivasyon veya reenfeksiyon durumlarında da üretilebilir (18). Belki de önceki yıllarda gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, primer maternal CMV enfeksiyonu olarak kabul edilen vakaların bir kısmı, gerçekte rekürren maternal CMV enfeksiyonuydu.

Rekürren maternal CMV enfeksiyonlarının (ister reaktivasyon, ister reenfeksiyon olsun) hamilelikte saptanmasına, konjenital CMV enfeksiyonuyla ilişkisine ve sonuçlarına dair en doğru veriler ancak seroprevalansın yüksek olduğu ülkemiz gibi toplumlarda gelecekte yapılacak prospektif, çok iyi planlanmış, geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarla mümkün olacaktır. Bu süreçte öncelikle yapmamız gereken toplumu ve sağlık çalışanlarını rekürren maternal CMV enfeksiyonlarının da primer kadar risk taşıdığı konusunda bilinçlendirmek, gebeliklerin planlı ve takip altında gerçekleştirilmesine yönelik toplumu eğitmektir. Enfekte olan hastalar asemptomatik olsalar dahi yıllar boyu bile devam edebilecek virüsleri yoluyla çocukların veya hamile bayanların enfekte olmasına sebep olabilirler. Bu yüzden CMV enfeksiyonu, bulaş yolları ve en etkin, aynı zamanda da en ucuz korunma yöntemi olan hijyenik tedbirlerle ilgili, sağlık çalışanlarına ve annelere bilgiler verilmelidir. Annedeki rekürren CMV enfeksiyonunu saptamak amacıyla gebelik saptandığında yapılacak CMV serolojik tetkikleri, annede serum IgG pozitif ve serum IgM negatif saptansa dahi 18. gebelik haftasından önce ikinci defa olası bir IgM pozitifleşmesini veya IgG titresindeki artışı saptamak için tekrarlanabilir. Primer veya rekürren bir maternal CMV enfeksiyonu durumunda ise fetusu etkileyebilecek bir konjenital enfeksiyonu saptamak için 24. gebelik haftasında amniyon sıvısından yapılacak CMV PCR tetkikini içeren prenatal tanı yöntemleri uygulanabilir ve gerekirse fetusa olası bir geçişi önlemek veya varsa tedavi etmek amacıyla anneye CMV hiperimmünglobülin (HIG) uygulanabilir (19). Asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonu vakalarını da saptayarak, hem bunlarda ortaya çıkabilecek progresif nörodejeneratif durumları önlemek amacıyla antiviral tedavi vermek, hem de izole edip alınacak hijyenik tedbirlerle hamile

bayanlara ve çocuklara bulaşı önlemek amacıyla neonatal tarama programları uygulanabilir (20).

Sonuç olarak gerçekleştirilecek planlı gebelikler ve alınacak koruyucu tedbirlerle birlikte uygulanacak düzenli antenatal, intrapartum, postpartum tarama ve takip programları ile saptanacak konjenital CMV enfeksiyonu vakalarının erken tedavileri, uzun süreli takip ve izolasyonları ile bu hastalığa bağlı gelişen, son yıllarda da giderek artan mortalite ve morbidite oranları azaltılabilir.

Kaynaklar

1. Spector SA. Bacterial and viral infections. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds). Rudolph's Pediatrics. 20th ed. Stanford: Appleton&Lange, 1996: 629-633.
2. Griffiths PD, Walter S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 241-245.
3. Senok AC, Giacometti L, Giuseppe AB. Human cytomegalovirus infections in pregnancy and the newborn: epidemiology, laboratory diagnosis and medico-legal aspects. *J Kuwait Med Assoc* 2006; 38: 85-93.
4. Skaletskaya A, Bartle LM, Chittenden T, McCormick AL, Mocarski ES, Goldmacher VS. A cytomegalovirus-encoded inhibitor of apoptosis that suppresses caspase-8 activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7829-7834.
5. Arnoult D, Bartle LM, Skaletskaya A, et al. Cytomegalovirus cell death suppressor vMIA blocks baxbut not bak-mediated apoptosis by binding and sequestering bax at mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7988-7993.
6. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 680-715.
7. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 399-409.
8. Hizel S, Parker S, Onde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int* 1999; 41: 506-509.
9. Schleiss MR. Cytomegalovirus infection. *eMedicine Specialties, Pediatrics, Infectious Diseases*. February 18, 2005.
10. Munro SC, Hall B, Whybin LR, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4713-4718.
11. Rutter D, Griffiths P, Trompeter RS. Cytomegalic inclusion disease after recurrent maternal infection. *Lancet* 1985; 23: 1182.
12. Morris DJ, Sims D, Chiswick M, Das VK, Newton VE. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 61-64.
13. 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: 1366-1371.
14. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 443-457.
15. Gaytant MA, Steegers EAP, Semmekrot BA, et al. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 245-256.
16. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001: 389-424.
17. Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, Abate DA, Varani S, Landini MP. Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetent and immunocompromised subjects. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 469-473.
18. Nielsen SL, Sorensen I, Andersen HK. Kinetics of specific immunoglobulins M, E, A, and G in congenital, primary, and secondary cytomegalovirus infection studied by antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 654-661.
19. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-1362.
20. Adler SP. Congenital cytomegalovirus screening. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1105-1106.