

Konjenital sitomegalovirüs infeksiyonu tanısı almış bebeklerde gelişimsel sorunlar

Developmental problems in infants diagnosed as congenital cytomegalovirus infection

Erhan ÖZBEK, Şükran KESKİN GÖZMEN, Ferah GENEL, Zeynep İLKŞEN YILMAZ, Aycan ÜNALP, İlker DEVRİM

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda konjenital semptomatik sitomegalovirüs infeksiyonlarında yaşamın ileri aylarında oluşan gelişimsel geriliklerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Konjenital sitomegalovirüs infeksiyonu tanısı almış olan 7 hastada gelişimsel gerilikler Bayley gelişimsel değerlendirme ölçeği II kullanılarak araştırıldı.

Bulgular: İki hastada yalnızca psikomotor gelişim indeksinde, 3 hastada ise zihinsel gelişim indeksi ve psikomotor gelişim indeksinde ciddi performans kaybı gözlemlendi. İki hastada ise bu indeksler normaldi. Ciddi performans kaybı zihinsel gelişim indeksi ve psikomotor gelişim indeksi için sırasıyla %42.8 ve %71.4 oldu. Hastalarımızdaki gelişimsel gerilik psikomotor alanda daha fazla saptandı.

Sonuç: Semptomatik konjenital sitomegalovirüs infeksiyonu olan bebeklerde, Bebek Gelişimi Ölçekleri nörolojik gelişimsel durumun iyi bir göstergesidir. Erken tam konmuş bebekler rehabilitasyon programına alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Konjenital sitomegalovirüs infeksiyonu, Bayley bebeklerde gelişimsel değerlendirme ölçeği

ABSTRACT

Objective: We aimed to assess developmental delays in older months of life in patients with congenital symptomatic cytomegalovirus infection in our study.

Material and Methods: The developmental delays were determined by using Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) in 7 patients who were diagnosed as congenital cytomegalovirus infection.

Results: Two patients had severe performance loss in psychomotor development index whereas 3 patients had severe loss of performance in both mental development and psychomotor development indexes. These indexes were normal in 2 patients. Severe performance loss was 42.8 % and 71.4 % in mental development and psychomotor development indexes respectively. Psychomotor development delay was more evident.

Conclusion: Scales of Infant Development is a good predictor of neurodevelopmental outcome in infants with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Rehabilitation program should be started in infants who had been diagnosed in the early stage of the disease.

Key words: Congenital cytomegalovirus infection, Bayley Scales of Infant Development

Alındığı tarih: 20.07.2012

Kabul tarihi: 25.09.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Erhan Özbek, Cemal Gürsel Caddesi No:370/14, Karşıyaka-İzmir
e-mail: drerhanobek@mynet.com

GİRİŞ

Sitomegalovirus (CMV), gebelik döneminde ve fetusta oldukça yaygın olarak görülen bir enfeksiyöz ajandır. Konjenital CMV enfeksiyonu tüm canlı doğumlarda %1 sıklıkta görülmektedir⁽¹⁾. Gebelikteki CMV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik olmakla birlikte fetus ve yenidoğanda ciddi hastalığa yol aç-

abilir⁽²⁾. Sağlıklı kişilerde görülen asemptomatik ya da hafif seyirli CMV enfeksiyonunda tedavi gerekli değildir.

Konjenital CMV enfeksiyonu gebelik sırasında bebeğe transplental geçiş ile bulaşmaktadır. Annenin primer enfeksiyonunda bebeğe bulaşma oranı %15-50 iken, annenin yineleyen enfeksiyonlarında bulaşma oranı %0,15-1 olarak bildirilmektedir

(3). Konjenital CMV enfeksiyonunun %11'i semptomatiktir (4). Konjenital semptomatik enfeksiyonda intrauterin gelişme geriliği, prematürite, hepatosplenomegali, sarılık, trombositopeni, purpura, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon gibi semptomlar görülür. Semptomatik olan konjenital CMV enfeksiyonlarında ve santral sinir sistemini tutan olgularda ganşiklovir tedavisi önerilmektedir (5). Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu sonrasında beyin fonksiyonları ve işitmede ağır patolojiler görülebilmektedir. Olguların bazılarında CMV enfeksiyonuna sekonder nörolojik fonksiyon bozukluğu ve işitme kaybı gibi gecikmiş komplikasyonların tanınması yıllar alabilmektedir. Bu nedenle gelişimsel geriliklerin erken tanınması ve tedavisi için hastaların bu yönden takibi gerekmektedir.

Nörolojik durum ve beyin fonksiyonlarının daha ayrıntılı olarak ortaya konulmasına yönelik nörodavranışsal değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir (6-8). Nörogelişimsel değerlendirme ölçeği olan Bayley Scales of Infant Development (BSID) ilk kez 1969 yılında tanımlanmış olup, 1993 yılında revize edilerek BSID-II adıyla kullanıma girmiştir. Bir ay ile 42 ay arasındaki hastalara uygulanan bir değerlendirme ölçeğidir. Mental gelişim indeksi (mental development index: MDI) duysal ve anlama ile ilgili keskinliği ayırt edebilmeyi, objeleri tanıyabilme, hafızada tutabilme, sorun çözebilme, sözel iletişim kurabilme, kompleks dil ve matematiksel formasyon ile ilgili yetenekleri saptar. Psikomotor gelişim indeksi (psychomotor development index: PDI) ise vücut kontrolü, kaba ve ince motor fonksiyonları, hareket, postür yeteneklerini test eden bir ölçektir (9,10).

BSID-II testinde kullanılan maddeler o yaş grubu için uygun olacak biçimde zorluk derecesine göre numaralandırılmıştır. MDI için 178, PDI için 111 madde bulunmaktadır. Yaşına uygun olarak başarı ile geçilen basamaklara göre puanlama yapılır. Normal bir grup değerlendirilerek skorlar standardize edilmiştir ve bu tablodan bakılarak MDI ve PDI skorları belirlenir. BSID-II testinin uygulanması yaklaşık 45-60 dk. sürmekte, eğitimli ve deneyimli bir uygu-

layıcı gerektirmektedir (11).

Bu çalışmada, pediatrik enfeksiyon ve gelişimsel Pediatri bölümlerinde konjenital CMV enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastaların BSID-II ile gelişimsel değerlendirmelerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde konjenital CMV enfeksiyonu tanısı olarak tedavi uygulanan ve Pediatrik Enfeksiyon Bölümü tarafından izleme alınan 7 hasta dâhil edildi. Konjenital CMV tanısı, hastaların yenidoğan dönemindeki klinik bulguları ve CMV immünglobulin M (IgM), CMV immünglobulin G (IgG) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile CMV DNA'sının tespiti ile konuldu. Olguların tanılarındaki klinik bulguları ile hematolojik verileri, işitme tarama, göz muayene ve radyolojik görüntüleme sonuçları hastanemiz bilgisayar veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Yaş, cinsiyet, uygulanan tedavi kaydedildi. Konjenital CMV enfeksiyonu dışında norogelişimsel seyri etkileyebilecek prematürite, asfiktik doğum, genetik sendrom, konjenital anomali gibi ek patolojisi olan olgular çalışmaya alınmadı.

Hastaların izlemlerinde 12 ay-36 ay arasında iken, gelişimsel değerlendirmeleri Gelişimsel Pediatri Ünitesi'nde BSID-II ölçeği kullanılarak yapıldı. Hastaların PDI ve MDI skorları tespit edilerek değerlendirmeye alındı. Ortalama standart skor 100 ve standart sapma 15 olacak şekilde standardize edilmiş skorlar tespit edildi. Sonuçlardan -2 SD'nin altında kalan değerler anormal olarak kabul edildi. Elde edilen verilerden -2 SD altı (70 puan altı) orta derecede performans kaybı, 50 puan altı ise ağır derecede performans kaybı olarak değerlendirildi. Gelişimsel gerilik belirlenen olgular pediatrik nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilerek fizik tedavi, özel eğitim gibi gereksinim duyulan alanlara yönlendirildi.

BULGULAR

Konjenital CMV tanısı konan 7 hastanın tümü yenidoğan yaş grubunda olup, beşi erkek (%71.4), ikisi kızdı (%28.6). Beslenememe ve septik görünüm nedeniyle yatırılan 6 hastada fizik muayenede hepatosplenomegali ve peteşi, laboratuvar tetkiklerinde ise trombositopeni saptandı. Sarılık nedeniyle getirilen 1 hastada ise karaciğer enzimlerinde yükseklik ile direkt hiperbilirubinemi belirlendi. Bu hastada trombositopeni izlenmedi. Tüm hastalarımızda CMV IgM, IgG, PCR ile DNA araştırması pozitif olarak bulunarak konjenital CMV enfeksiyonu tanısı konuldu. Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, bütün hastalarda göz muayeneleri yapıldı korioretinit saptanmadı. BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry) ile yapılan işitme muayenesinde iki hastada tek taraflı, bir hastada iki taraflı olmak üzere 3 hastada işitme kaybı tespit edildi. Bir hastada kranial tomografide kalsifikasyon saptandı. Bu hastada aynı zamanda mikrosefali de mevcuttu. Hastalarımızın tümüne 42 gün süre ile gansiklovir tedavisi (5 mg/kg/doz, günde iki dozda) kullanıldı. Gansiklovir tedavisine bağlı yan etki izlenmedi.

BSID-II ölçeği kullanılarak 12 ile 36 ay arasında gelişimsel değerlendirmeleri yapılan hastaların yaş ortalaması 21,5 aydı. Üç hastada hem MDI hem de

PDI skoru 50 puan altında (ağır geri), iki hastada ise sadece PDI skoru 50 puan altında (ağır geri) olarak bulundu. İki hastada MDI ve PDI skorları normal olarak belirlendi. İşitme kaybı saptanan üç hastanın ikisinde gelişimsel değerlendirmede ağır kayıp mevcuttu. Kranial tomografisinde kalsifikasyon saptanan hastada hem mikrosefali hem iki taraflı işitme kaybı hem de gelişimsel değerlendirmede ağır kayıp olduğu izlendi.

TARTIŞMA

Aktif CMV enfeksiyonu tanısı idrar, tükürük, bronkoalveolar lavaj sıvısı, anne sütü, servikal sekresyonlar ve doku biyopsisi ile alınan örneklerde etkenin üretilmesi ile konabildiği gibi öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma, biyokimya incelemeleri ve serolojik testlerle de konabilir. CMV IgM'deki yükseklik aktif enfeksiyon sırasında 4-16 hafta içinde gösterilebilir. Primer enfeksiyondan sonraki ilk haftada IgG avidite indeksi düşüktür ve 4-5 ay içinde yükselir. CMV IgG yaşam boyu pozitif kalır. Hastalarımızdan 6'sı yenidoğan döneminde peteşi, organomegali, beslenme bozukluğu, septik görünüm ve trombositopeni bulguları ile bir tanesi ise yenidoğan döneminde başlayan direkt hiperbilirubinemi ve karaciğer enzimlerinde yükseklik nede-

Tablo 1. Konjenital CMV enfeksiyonu nedeni ile takip edilen hastalarımızın tanı anındaki klinik, laboratuvar bulguları ile izlem sırasında BSID- II testinde aldıkları MDI ve PDI puanları.

| Hastalar ve BSID-II test yaşı | Trombositopeni | Korio retinit | İşitme kaybı | Mikrosefali | Kranial Kalsifikasyon | CMV IgM | CMV IgG | PCR ile CMV DNA | MDI | PDI |
|-------------------------------|----------------|---------------|--------------|-------------|-----------------------|---------|---------|-----------------|-----|-----|
| 1. hasta 17 ay | yok | yok | Tek taraflı | yok | yok | + | + | + | 100 | 114 |
| 2. hasta 27 ay | var | yok | Tek taraflı | yok | yok | + | + | + | <50 | <50 |
| 3. hasta 14 ay | var | yok | yok | yok | yok | + | + | + | 80 | <50 |
| 4. hasta 32 ay | var | yok | İki taraflı | var | var | + | + | + | <50 | <50 |
| 5. hasta 13 ay | var | yok | yok | yok | yok | + | + | + | 82 | <50 |
| 6. hasta 36 ay | var | yok | yok | yok | yok | + | + | + | 102 | 104 |
| 7. hasta 12 ay | var | yok | yok | yok | yok | + | + | + | <50 | <50 |

BSID-II: Bayley Scales of Infant Development II

MDI: Mental Development Index

PDI: Psychomotor Development Index

PCR: Polymerase Chain Reaction

CMV: Cytomegalovirus

IGM: Immunoglobulin M

IGG: Immunoglobulin G

niyle yapılan tetkikler sonucu konjenital CMV enfeksiyonu tanısı aldı. Hastalarımızın hepsinde serumda CMV IgM, IgG, PCR ile DNA pozitif saptandı ve tümü 6 hafta süreyle gansiklovir tedavisi aldı. Hastalarımız Pediatrik Enfeksiyon Bölümü ve Gelişimsel Pediatri Bölümü tarafından uzun süreli izleme alındı.

Konjenital CMV enfeksiyonunun santral sinir sistemi üzerine etkileri çok önemlidir ve etkilenen bebeklerde ciddi nörolojik sekellere yol açabilmektedir. Etkilenen çocuklarda en sık görülen nörolojik belirtiler mikrosefali, zekâ geriği, hareket bozuklukları, konvülsiyon, tek veya çift taraflı işitme bozukluğu, korioretinit ve diğer görme bozukluklarıdır ^(12,13).

CMV komplikasyonları açısından tüm hastalarımız incelendiğinde göz muayenelerinde hiçbir hastada korioretinit saptanmadı. İşitme muayenesi için hastalarımıza yapılan BERA sonucunda bir hastada çift taraflı, iki hastada tek taraflı olmak üzere üç hastada işitme kaybı belirlenerek izleme alındı. Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin duyma işlevi ile ilgili uzun süreli izlemlerini içeren çalışmalarda, zaman içinde %60'a varan duyma kaybı geliştiği görülmüştür ⁽¹⁴⁾. Hastalarımızda % 42.8 oranında işitme kaybı saptanmıştır.

Doğumsal olarak enfekte semptomatik çocukların yaklaşık %25'inin bilgisayarlı tomografi görüntülerinde genellikle periventriküler alanlarda olmak üzere intrakranial kalsifikasyon izlenmektedir ⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda hastalarımızdan birinde (%14.2) intrakranial kalsifikasyon saptandı. Bu hastamızda mikrosefali de saptanmıştır.

Mental retardasyon ve gelişimsel sakatlığa neden olan konjenital enfeksiyonların en önemli etkeninin CMV olduğu bildirilmektedir ⁽¹⁶⁾. Çocuklarda mental retardasyonun, Down sendromundan sonra saptanabilen ikinci nedeni konjenital CMV enfeksiyonudur ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Düşük doğum ağırlığı, prematürite, asfiktik doğum gibi riskli bebeklerde gelişimsel izlem çalışmaları olmakla beraber, konjenital CMV enfeksiyonu geçiren bebeklerde gelişimsel gerilikler konusundaki çalışmalar kısıtlıdır. Alabama Birmingham

Üniversitesi'nde Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Antiviral Çalışma Grubu'nun 2009 yılında yaptığı bir çalışmada, kongenital CMV enfeksiyonlu hastaların, gansiklovir tedavisi alan ve tedavi almayan iki gruba ayrılarak 6. hafta, 6. ay ve 12. ayda Denver gelişimsel tarama testi ile nörogelişimsel değerlendirmeleri yapılmıştır. Altıncı ayda yapılan Denver gelişimsel tarama testinde gecikme sayısı tedavi alan grupta 4.46, almayanda 7.51 ve 12. ayda yapılan Denver gelişimsel tarama testinde gecikme sayısı tedavi alanda 10.06, almayanda 17.14 olarak saptanmış olup, tedavinin gerekliliğine işaret etmişlerdir ⁽²⁰⁾. Burada saptanan gelişimsel gerilik hastalarımızla kıyaslandığında daha azdır. Çalışmamızda BSID- II gelişim testini uyguladığımız hasta grubumuzda üç hastada da hem MDI hem de PDI skoru 50 puan altında (ağır geri), iki hastada ise yalnızca PDI skoru 50 puan altında (ağır geri) olacak şekilde belirlenmiştir. MDI indeksinde ağır derecede performans kaybı 7 hastanın 3'ünde (%42.8 oranında) bulunmuştur. PDI indeksinde ağır derecede performans kaybı 7 hastanın 5'inde 50 puan altında (%71.4 oranında) bulundu. Hastalarımızdaki gelişimsel gerilik psikomotor alanda daha fazla saptanmıştır. İki hastada MDI ve PDI skorları normal olarak saptanmıştır.

Noyola DE ve ark. ⁽²¹⁾ semptomatik konjenital CMV enfeksiyonlu olgularda mikrosefali varlığını izlemde nörogelişimsel gerilik oluşumu yönünden en özgün ön gösterge olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda da mikrosefali saptanan hastamızda hem MDI hem de PDI skoru 50 puan altında (ağır geri) olarak saptandı. Bu hastada aynı zamanda intrakraniyal kalsifikasyon ve iki taraflı işitme kaybı da saptanmıştır. Kranial tomografinin normal olması ve baş çevresinin vücut ağırlığına göre orantılı olması ise nörogelişim yönünden iyi prognostik bulgular olarak tanımlanmıştır. Doğumda sensorinöral işitme kaybı varlığı ile kognitif seyir arasında ilişki saptanmamış olmakla birlikte işitme kaybı olan olgularda IQ (intelligence quotient) anlamlı düzeyde daha düşük olarak belirlenmiştir ⁽¹⁴⁾. Boppana SB ve ark. ⁽¹⁴⁾ semptomatik konjenital CMV enfeksiyonlu yeni-

doğarlarda kranial tomografi bulgularının nörogelişimsel prognozu belirleme yönünden iyi bir gösterge olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda intrakranial kalsifikasyon ve mikrosefali saptanan hastamızda hem iki taraflı işitme kaybı hem de gelişimsel değerlendirmede ağır kayıp belirlendi. İşitme kaybı saptanan üç hastamızın ikisinin gelişimsel değerlendirmesinde ağır kayıp gözlemlendi.

Sonuç olarak, risk altındaki bebekler gelişim açısından yakından izlenerek en kısa zamanda gelişim testleri yapılmalıdır. Çünkü erken dönemde başlatılan fizik tedavi ve rehabilitasyon programları ve özel eğitimin yararı vardır. Olgularımız gelişim açısından yakın izleme alınmış, ancak Bayley testleri ancak 12-36 aylar arasında yapılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gershon A, Hotez PJ, Katz SL. Cytomegalovirus. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th edition. St. Louis, Mosby, 2004: 47-71.
2. Crumpacker CS, Wadhwa S. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6th edition. Philadelphia, Curcill Livingstone, 2005: 1786-1801.
3. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Disease*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 259-262.
4. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. WB Saunders Company, 2004: 1066-9.
5. Drew WL, Miner RC, Busch DF, et al. Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1991;163:716-9. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/163.4.716> PMID:1849157
6. Graham, F. Behavioral differences between normal and traumatized newborns. I: The test procedures. *Psychol Monogr* 1956;70:1. <http://dx.doi.org/10.1037/h0093729>
7. Rosenblith JF. The modified Graham behavior test for neonates: test-retest reliability, normative data, and hypotheses for future work. *Biol Neonate* 1961;3:174-192. <http://dx.doi.org/10.1159/000239814>
8. Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB. The neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale procedures. *Pediatrics* 2004;113:41-67.
9. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*. New York, NY: Psychological Corp; 1969. PMID:471984
10. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*. 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corp; 1993.
11. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, Klein N, Friedman H, Mercuri-Minich N, Morrow M. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics* 2005;116:333-341. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0173> PMID:16061586
12. Stagno S, Britt W, Remington SS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia, PA, IL: Elsevier Saunders; 2006; 739-781. <http://dx.doi.org/10.1016/B0-72-160537-0/50025-6>
13. Lombardi G, Garofoli F, Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(Suppl 3):45-8. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2010.506753> PMID:20807160
14. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997;99:409-14. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.99.3.409> PMID:9041297
15. Bale JF Jr, Bray PF, Bell WE. Neuroradiographic abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Neurol* 1985;1:42-47. [http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994\(85\)90008-6](http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(85)90008-6)
16. Kliegman RM, Feigin RD, Behrman RE. Infections in immunocompromised hosts. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, eds. *Textbook of Pediatrics*, 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 7808.
17. Schleiss M. CMV infections. *Medicine Journal* 2001;2:6.
18. Trincado DE, Scott GM, White PA, et al. Human cytomegalovirus strains associated with congenital and perinatal infections. *J Med Virol* 2000;61:4817. [http://dx.doi.org/10.1002/1096-9071\(200008\)61:4<481::AID-JMV11>3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/1096-9071(200008)61:4<481::AID-JMV11>3.0.CO;2-H)
19. Sergio S. Significance of cytomegaloviral infections in pregnancy and early childhood. *J Pediatr Infect Dis* 1990;9:7634.
20. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Soong S, Whitley RJ, Kimberlin DW. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009;46(Suppl 4):22-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2009.08.012> PMID:19766534 PMID:2805252
21. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, Rozelle J, Turcich M, Lorente AM, Sellers-vinson S, Reynolds A, Bale JF Jr, Gerson P, Yow MD. Houston Congenital CMV Longitudinal Study Group. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001;138(3):325-31. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.112061> PMID:11241037