

<b>Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate Trapani U.O. di Neonatologia e TIN</b>	<b>Linea guida gestione del neonato con sospetta infezione congenita da CMV</b>	<b>Edizione: 1 Revisione: 0 Data: 26/03/09</b>
--	---	--

## **INDICE**

- 1. SCOPO**
- 2. CAMPO DI APPLICAZIONE**
- 3. L'INFEZIONE DA CMV**
- 4. DIAGNOSI DI LABORATORIO**
- 5. TIMING ISOLAMENTO VIRALE**
- 6. CMV E LATTE MATERNO**
- 7. MONITORAGGIO DEL NEONATO CON INFEZIONE CONGENITA DA CMV**
- 8. BIBLIOGRAFIA**

## **1. SCOPO**

Fornire a tutti gli operatori dell'U.O. di Neonatologia e TIN uno strumento per gestire il neonato con sospetta infezione congenita da CMV basato sulle migliori e più recenti evidenze scientifiche disponibili.

## **2. CAMPO DI APPLICAZIONE**

La presente linea guida si applica all'U.O. di Neonatologia e TIN

## **3. L'INFEZIONE DA CMV**

### **Introduzione**

Il nome di citomegalovirus (CMV) è stato coniato da Weller, in sostituzione delle vecchie denominazioni di "virus delle ghiandole salivari" o di "virus della malattia da inclusioni citomegaliche".

Il CMV dà più spesso infezioni inapparenti e di rado causa malattia, con ampia variabilità del quadro clinico. Sono riconosciute infezioni primitive (in soggetti suscettibili) e infezioni ricorrenti, legate alla riattivazione di un'infezione latente o a una reinfezione esogena. La sede della latenza virale è probabilmente rappresentata dai monociti, dai linfociti e dai neutrofili circolanti. Le infezioni primarie danno malattie più gravi, anche nell'embrione e nel feto.

Il citomegalovirus (CMV) è anche in Italia l'infezione congenita più comune: essa può essere causa di paralisi cerebrale, di ritardo mentale e di sordità. Da quando una ventina di anni fa è iniziata la diffusione dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il CMV si è dimostrato uno dei più frequenti agenti opportunisti nei pazienti immunocompromessi.

### **Eziologia ed epidemiologia**

I virus citomegalici comprendono un gruppo di agenti della famiglia degli herpes virus, conosciuti per la loro distribuzione ubiquitaria, sia nell'uomo che in molti mammiferi. Tutti i ceppi di CMV sono geneticamente omologhi, ma nessuno è identico, a meno che non sia stato isolato da casi collegati fra loro epidemiologicamente.

Si tratta del gruppo più voluminoso dei virus erpetici (200 nm): è un virus a DNA a doppia elica con un "core" di 64 nm, un capsido icosaedrico di 162 capsomeri e un pericapside. Il CMV è un virus particolarmente grande: basti pensare che ha circa 20 volte più materiale genetico del virus dell'immunodeficienza umana, con sequenze di DNA che codificano per più di 100 proteine.

La malattia è strettamente specie-specifica: l'uomo è la sola riserva. Non si conoscono vettori nel ciclo naturale di trasmissione. I CMV, caratteristici di altre specie, sono ad esse limitati e non diffondono all'uomo.

L'escrezione del virus continua per anni dopo un'infezione congenita, perinatale o post-natale precoce, attraverso le urine (per 6 o più anni) e la saliva (per 2-4 anni). Anche bambini o adulti dopo un'infezione primaria eliminano virus a lungo. Un'escrezione intermittente di virus può avvenire d'altra parte in una buona proporzione di adulti sieropositivi, per cui esiste sempre nella popolazione una grande riserva di virus.

La trasmissione può avvenire verticalmente dalla madre al prodotto del concepimento o essere orizzontale, per contatto diretto o indiretto da persona a persona: il virus si ritrova nelle urine, nelle secrezioni oro-faringee, nelle secrezioni cervicali o vaginali, nello sperma, nel latte, nelle lacrime e nel sangue. La diffusione dell'infezione richiede contatti stretti e prolungati con pazienti infetti. Gli oggetti possono avere un loro ruolo nella trasmissione del CMV: il virus è stato ritrovato sulle superfici di plastica e il generale sui giocattoli, per ore dopo la sua emissione. La prevalenza dell'infezione da CMV è maggiore nei paesi in via di sviluppo e nelle classi socio-economiche più basse dei paesi sviluppati.

Esso è presente anche nel latte di donne sieropositive, tanto è vero che dove l'allattamento al seno sia molto diffuso e le donne siano sieropositive, la maggior parte dei bambini acquisisce l'infezione nel primo anno di vita. Un'altra via attraverso la quale i bambini in età prescolare acquisiscono la malattia è quella del passaggio interpersonale negli asili nido, nei quali i contatti fra i bambini sono intensi e quotidiani, essenzialmente attraverso la saliva e le lacrime.

<b>Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate Trapani U.O. di Neonatologia e TIN</b>	<b>Linea guida gestione del neonato con sospetta infezione congenita da CMV</b>	<b>Edizione: 1 Revisione: 0 Data: 26/03/09</b>
--	---	--

I contatti sessuali e i trapianti sono altre due vie di trasmissione.

La prevalenza di anticorpi per il CMV aumenta con l'età, a seconda della situazione geografica, etnica e socioeconomica delle popolazioni studiate.

Il livello d'immunità nelle donne in età feconda varia anch'esso fortemente nelle diverse popolazioni: in Europa la variabilità va dal 50 all'85%. Nei lattanti non infetti gli anticorpi IgG di origine materna hanno un tempo di dimezzamento di circa 1 mese e scompaiono entro 4-9 mesi. Al contrario, nei lattanti infetti i livelli di IgG rimangono elevati e spesso superano i livelli, presenti nella madre; nei neonati infetti sono anche presenti alti livelli di Ig M specifiche. L'infezione congenita avviene nello 0,5-1,5% di tutti i nati.

Un'infezione da CMV viene anche in donne immuni: probabilmente, come avviene per l'herpes simplex e per il virus varicella-zoster, nei soggetti che siano stati infettati si verificano con una relativa frequenza riattivazioni del virus latente, più facilmente durante la gravidanza. E' stata dimostrata anche la possibilità che in gravidanza venga acquisito un virus appartenente a un tipo diverso da quello incontrato precedentemente.

Quando nella donna in gravidanza avvenga un'infezione primaria il virus si trasmette al feto nel 35% dei casi. Nel caso di un'infezione secondaria il rischio per il feto è molto più basso ed è di circa l'1 - 2%. Il rischio per il neonato di avere una forma sintomatica alla nascita è del 15 - 20% dei casi di infezione materna primaria e di 0,2 - 1% in quelli di infezione materna ricorrente.

Negli USA l'incidenza dell'infezione congenita da CMV è da 3 a 7 volte più alta nei figli nati da madri adolescenti.

La trasmissione dalla madre al prodotto del concepimento può avvenire quindi durante la gravidanza, durante il passaggio attraverso il canale del parto o attraverso l'allattamento al seno; queste due ultime vie sembrano le più frequenti.

### **Patogenesi**

L'infezione congenita viene acquisita per via transplacentare, cioè dal sangue materno (dai leucociti materni) il virus infetta la placenta, si replica in essa fino ad arrivare a contatto con il circolo fetale. Dopo una prima fase viremica fetale (fase di disseminazione) il virus può invadere e replicarsi produttivamente negli organi bersaglio quali il sistema nervoso centrale, il fegato, l'orecchio interno, il midollo spinale, il rene, l'epitelio dei dotti e l'endotelio vascolare. Il virus, eliminato con la diuresi fetale nel liquido amniotico, può essere nuovamente ingerito dal feto, replicarsi nell'epitelio oro-faringeo e quindi passare nuovamente ad una fase di disseminazione ematica più estesa.

### **L'infezione congenita da CMV**

Delle donne che acquisiscono il CMV in gravidanza o che manifestano una riattivazione, solo una minoranza trasmette il virus al prodotto del concepimento (trasmissione verticale). Questo evento si verifica, anche nel nostro Paese, intorno all'1 % di tutte le gravidanze. Infezioni clinicamente apparenti avvengono in circa il 10% dei neonati infettati e sono quasi sempre la conseguenza di un'infezione primaria della madre. Dei sintomatici solo la metà (1 caso quindi su circa 2.000 nati) ha una malattia generalizzata da CMV.

L'epoca gestazionale non influenza il rischio di trasmissione del CMV in utero, ma se l'infezione è acquisita dalla madre precocemente (prima della 27° settimana), essa si accompagna nel feto a un decorso peggiore. Lo studio d'infezioni congenite in gravidanze successive, dimostra che la prima infezione è di maggiore gravità: anche per il feto di recente è stato dimostrato che in donne già immuni prima della gravidanza è possibile un'infezione con un ceppo di CMV antigenicamente diverso, è possibile il manifestarsi di una trasmissione intrauterina, come se si trattasse di una prima infezione (manifestazioni sintomatiche nel feto/neonato).

Non esiste alcuna correlazione fra entità di escrezione del CMV durante la gravidanza e infezione transplacentare, mentre esiste una buona correlazione fra presenza del CMV nelle secrezioni cervicali (26-56 %) e nel latte (63%) e infezione perinatale.

Dal momento in cui avviene l'infezione intrauterina, l'incidenza degli effetti dannosi per il feto è più alta che in ogni altra età della vita, se si escludono i soggetti fortemente immuno-

compromessi.

### **Sintomatologia**

Le manifestazioni cliniche dei neonati sintomatici sono riportate nella tabella 1: circa il 40% dei neonati sono piccoli per l'età gestazionale, il 35% sono pretermine e il 25% dei maschi ha un'ernia inguinale. Gli esami di laboratorio dimostrano che ci sono segni di sofferenza epatobiliare, ematopoietica e del sistema nervoso centrale. D'altra parte fra i neonati con malattia congenita da CMV l'entità del quadro varia considerevolmente: da neonati con solo una o due manifestazioni a neonati con malattia multisistemica con interessamento del sistema nervoso centrale. Fra i neonati sintomatici la letalità è del 10-15%. Fra i sopravvissuti, le sofferenze presenti alla nascita si attenuano e scompaiono nell'arco di qualche settimana, salvo quelle a carico del sistema nervoso centrale e dell'udito.

<b>Sistema</b>	<b>Manifestazione</b>	<b>Frequenza %</b>
Cute	Petecchie	75
	Porpora, ecchimosi	10
	Ittero	67
Sistema epatobiliare	Epatomegalia	60
	Bilirubina diretta > 2 mg/dL	80
	ALT elevata (>80 ui/mL)	80
Sistema ematopoietico	Trombocitopenia (<100.000/mm <sup>3</sup> )	77
	Anemia	50
	Splenomegalia	60
Sistema nervoso centrale	Microcefalia	53
	Calcificazioni endocraniche (TC)	54
	Scarsa tendenza ad alimentarsi, letargia	30
	Convulsioni	7
	Iperproteino-rachia (> 120 mg/dL)	47
Udito	Sordità sensoriale	50
Visione	Corioretinite	10

Tabella 1 - Segni clinici d'infezione congenita da CMV

### **1°) Infezioni congenite**

a) sintomatiche:

- acute: corioretinite, epato-splenomegalia, ittero, ritardo di crescita intrauterina, microcefalia, calcificazioni periventricolari, petecchie, porpora, ritardo psicomotorio
- esiti a distanza

<b>Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate Trapani U.O. di Neonatologia e TIN</b>	<b>Linea guida gestione del neonato con sospetta infezione congenita da CMV</b>	<b>Edizione: 1 Revisione: 0 Data: 26/03/09</b>
--	---	--

b) asintomatiche

**2°) Infezioni perinatali** Asintomatiche

a )soggetti immuno-competenti:

-asintomatiche

-sindrome mononucleosi-simile

b) soggetti immuno-compromessi:

-asintomatiche

**3°) Infezioni postnatali**

-sindrome mononucleosi-simile

-epatite, retinite, polmonite, meningoencefalite

-quadri rari: colite, miocardite, trombocitopenia, anemia emolitica,

sofferenza delle ghiandole endocrine

Tabella 2 - Manifestazioni cliniche dell'infezione da CMV

### **Epidemiologia infezione da CMV**

Totale di neonati infetti	1%
N. di neonati infetti asintomatici alla nascita	90 – 95%
Neonati infettati, sintomatici alla nascita	5 – 10%
Mortalità	10 – 30%
N. di soggetti sintomatici con sequele tardive	> 90%
N. di soggetti asintomatici con sequele tardive	10%

Tabella 3 – Epidemiologia dell'incidenza e delle sequele dell'infezione congenita da CMV

### **Sequele dell'infezione congenita da CMV**

Di grande interesse anche gli esiti a distanza che superano il 90% nei soggetti sintomatici sopravvissuti. La sordità neuro-sensoriale è probabilmente la conseguenza più frequente; vi possono essere anomalie dentarie, smalto opaco dalla colorazione gialla e fragile. Alla microcrania si associa spesso deficit mentale (vedi tabella 4).

Anche in quel 90-95% di neonati con infezione congenita da CMV, senza manifestazioni cliniche evidenti, le sequele a distanza possono essere presenti ugualmente, sia pure con minor frequenza (5-10% dei casi). Esse sono uguali a quelle già viste e tutte compaiono nei primi due anni di vita. Anche per quanto riguarda le sequele è importante la modalità d'infezione della madre: le forme primarie danno più spesso malattie acute neonatali e sequele a distanza, mentre le forme ricorrenti danno con minor frequenza manifestazioni cliniche alla nascita e abbastanza di rado sequele. Come è stato visto di recente, talvolta è possibile che si tratti di un'infezione materna in gravidanza, dovuta a un ceppo diverso da quello precedentemente incontrato e verso il quale la donna era già immune (Boppa SB et al., N Engl J Med 2001, 344:1366-71).

Da tutto ciò deriva la necessità di seguire a distanza, per i primi anni, tutti i neonati con infezione congenita da CMV, sia essa primaria che ricorrente, sintomatica o meno.

<b>Esito</b>	<b>neonati sintomatici (%)</b>	<b>neonati asintomatici (%)</b>
Morte	30	0
Microcefalia	48	4
Ritardo psicomotorio	70	4
Sordità:	61	5
-unilaterale	30	64
-bilaterale	70	36
-stabilizzata	43	64
-progressiva	57	36
Corioretinite e atrofia ottica	14	2
Difetti dello smalto	27	4
Infezioni batteriche gravi	4	5
Totale con una o più complicazioni	92	6

Tabella 4 - Esiti in soggetti con infezione congenita da CMV

#### **Infezione perinatale/neonatale da CMV**

Il periodo d'incubazione è di 4-12 settimane. La grande maggioranza dei neonati rimane asintomatica, anche perché, trattandosi essenzialmente di riattivazioni d'infezioni materne, i neonati sono dotati di anticorpi specifici di origine materna. Queste forme asintomatiche neonatali non hanno alcun effetto sfavorevole sull'accrescimento e sullo sviluppo psicomotorio, nè danno sequele. Nei bambini di basso peso o nei nati di peso normale, ma con stato di immunodepressione, l'infezione da CMV, acquisita nei primi mesi di vita, presenta un rischio maggiore, per cui è possibile che essa si presenti con quadri simili a quelli già visti nei casi sintomatici d'infezione congenita e con gravi sequele a distanza.

Le infezioni perinatali da CMV dipendono dall'esposizione del nascituro alle secrezioni vaginali infette della madre (durante il parto) e al latte materno, durante i primi mesi di vita post-natale: l'esposizione al CMV nelle vie genitali della madre è responsabile del 30-50% delle infezioni perinatali, mentre la trasmissione attraverso il latte è responsabile delle rimanenti 50-70%. La trasmissione attraverso il latte materno avviene soprattutto nei nati di peso molto basso. Dopo l'ingestione del virus, l'infezione probabilmente si localizza alla bocca, al faringe, alla mucosa esofagea e più spesso alle ghiandole salivari, per le quali il CMV ha un particolare tropismo.

L'infezione da CMV acquisita attraverso trasfusione in un neonato con peso superiore ai 1.250 g che abbia nel sangue anticorpi passivamente acquisiti dalla madre non si accompagna a sintomi clinici. Ma anche questa volta se si tratta di un neonato pretermine di peso molto basso, il CMV trasmesso con la trasfusione può dare malattia, con quadro simile a quello dei soggetti con infezione congenita.

#### **4. DIAGNOSI DI LABORATORIO**

L'infezione congenita da CMV viene diagnosticata con la dimostrazione del virus nelle urine o nella saliva del neonato. La dimostrazione con i tradizionali metodi di coltura, può richiedere fino a 2 settimane per ottenere i risultati.

I metodi di coltura rapida ("shell vial assay") usano la centrifugazione per aumentare l'infettività e l'anticorpo monoclonale per dimostrare immediatamente gli antigeni precoci nelle cellule infettate di tessuto, per cui i risultati possono essere ottenuti in 24 ore. La PCR (Polymerase Chain Reaction), con la sua capacità di mettere in evidenza piccole quantità di

<b>Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate Trapani U.O. di Neonatologia e TIN</b>	<b>Linea guida gestione del neonato con sospetta infezione congenita da CMV</b>	<b>Edizione: 1 Revisione: 0 Data: 26/03/09</b>
--	---	--

CMV-DNA, viene usata in qualche laboratorio, ma non è ancora chiaro se essa offre effettivamente vantaggi nei confronti della coltura, anche perché i neonati infettati con CMV, eliminano con la saliva o con le urine quantità elevatissime di virus.

La presenza di IgM specifiche identifica non oltre il 70% dei neonati infetti e talvolta dare risultati falsamente positivi. Nel caso gli accertamenti virologici confermino l'infezione congenita da CMV è necessario eseguire ulteriori esami ematochimici (emocromo, PCR, IgG e IgM anti CMV, bil. tot e frazionata, SGOT, SGPT, gamma-GT, protidemia, elettroforesi sieroproteica)

## **5. TIMING ISOLAMENTO VIRALE**

La dimostrazione del CMV entro le 2 settimane di vita è da considerare come una prova d'infezione congenita da CMV.

Infatti il neonato o il lattante che acquisisce il CMV al momento della nascita (attraverso le secrezioni materne presenti nel canale del parto) o attraverso l'allattamento al seno, inizia ed eliminare virus nei liquidi dell'organismo (urine e saliva) dopo molte settimane.

Un isolamento dopo le 3 settimane dalla nascita non permette di differenziare se il virus sia stato acquisito prenatalmente o perinatalmente. La diagnosi d'infezione congenita al di là delle 3 settimane di vita richiede una combinazione di dati clinici e di laboratorio per il CMV.

La distinzione fra infezione da CMV congenita o acquisita intrapartum o con il latte del seno, ha un'importanza prognostica elevata, perché l'infezione perinatale o postnatale non si associa a sofferenza del sistema nervoso centrale (calcificazioni e altro) né a conseguenze auditive, tipiche dell'infezione congenita.

## **6. CMV E LATTE MATERNO**

Le donne sieropositive per CMV o con sieroconversione recente per CMV possono eliminare per molto tempo il virus attraverso il latte. Nel neonato a termine sano o lievemente pretermine altrimenti sano questo si traduce in una possibile infezione primaria senza alcuna conseguenza per il neonato, per cui i vantaggi del latte materno superano di gran lunga i possibili rischi legati ad un'infezione primaria, inoltre si è visto che gli anticorpi materni presenti nel latte neutralizzano il possibile effetto patogeno del virus. Oggetto di controversia è stato l'allattamento nel pretermine low birth weight (< 1500 g) o di EG < 32 settimane in quanto vi sono state segnalazioni in letteratura di infezioni da CMV sintomatiche (sepsis-like syndrome) in tali categorie di soggetti pur in assenza di segnalazioni di sequele a distanza. In tali casi pertanto l'allattamento materno non è ritenuto sicuro, tuttavia si è visto che la conservazione del latte materno mediante congelamento in frigorifero a - 20°C per 3 giorni riduce notevolmente la carica virale come del resto la pastorizzazione. Questa tecniche permettono di ridurre il rischio di trasmissione virale verticale post-natale senza interrompere l'allattamento. Non vi è nessuna giustificazione nel non intraprendere l'allattamento materno nel neonato in corso di accertamenti dal momento che un'eventuale eliminazione del virus nelle urine da parte del neonato, infetto dopo la nascita, avverrebbe solo dopo molte settimane dal contagio.

## **7. MONITORAGGIO DEL NEONATO CON INFEZIONE CONGENITA DA CMV**

I bambini che hanno presentato un'infezione congenita da CMV sono a rischio di sviluppare ritardi di sviluppo, alterazioni neurologiche, ritardo mentale, alterazioni della vista e perdita di udito. Il loro controllo a distanza prevede appuntamenti precisi per permettere una precoce identificazione dei problemi.

Nella Tabella 5 viene riportata una modalità per l'esecuzione dei controlli a distanza.

Tutti i neonati con infezione congenita da CMV debbono essere sottoposti alle prove audiometriche e ad esami oculistici usando l'oftalmoscopia indiretta. Il pediatra deve ricercare con accuratezza lo sviluppo neurologico nel quadro delle visite di controllo.

La negatività degli esami virologici (es. viruria) consente di escludere un'infezione congenita da CMV per cui non si procede ad ulteriori accertamenti.

*Tabella 5 - Schema per i controlli a distanza di lattanti che abbiano presentato un'infezione congenita da CMV*

<b>Valutazione</b>	<b>Età raccomandata</b>
Esami virologici	Entro 2 sett. di vita
Esami ematochimici, eco cerebrale	Alla diagnosi e 3, 6, 12 mesi
Audiometria: potenziali evocati auditivi o emissioni otoacustiche	Neonato, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 mesi, e poi ogni anno fino all'età scolare
Oftalmoscopia: funzione visiva	Neonato, 6 mesi, 12 mesi, annualmente fino a 6 anni
Esame sviluppo neuro-motorio	3, 6, 12 mesi, e annualmente fino a 6 anni

## **8. BIBLIOGRAFIA**

1. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M Infezione congenita da CMV: possibilità significative della diagnostica di laboratorio. *Ligand Assay* 10 (1) 2005
2. Cytomegalovirus infection, *Pediatr Rev* 23:163-78, 2002
3. Stronati M, Lombardi G, Di Comite A, Fanos V. [Breastfeeding and cytomegalovirus infections](#). *J Chemother.* 2007 Oct;19 Suppl 2:49-51. Review.
4. Mosca F, Pugni L, Cytomegalovirus infection: the state of the art. *J Chemother.* 2007 Oct;19 Suppl 2:46-8. Review
5. Grangeot-Keros L, Cointe D. Diagnosis and prognostic markers of HCMV infection. *J Clin Virol* 2001; 21: 213-21
6. Ho M. Epidemiology of CMV infection. *Rev Infect Dis* 1990; 12: S701-10
7. Taber LH, Frank AL, Yow MD, Bagley A. Acquisition of cytomegaloviral infections in families with young Children: a serological study. *J Infect Dis* 1985; 151: 948-52
8. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12: S745-53
9. Peckham CS. Cytomegalovirus infection: congenital and neonatal disease. *Scand J Infect Suppl* 1991; 78: 82-7
10. Boppana S, Pass RF, Britt WS, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal and mortality. *Pediatr Infect Dis* 1992; 11: 93-9
11. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al. The outcome of congenital cytomegalovirus in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; 326: 663-7
12. Natali A, Valcavi P, Medici MC, et al. Cytomegalovirus infection in an Italian population: antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission. *New Microbiol* 1997; 20: 123-33
13. Ramsey MEB, Miller E, Peckhan CS. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1068-9
14. Inoue T, Matsumura N, Fukuoka M, et al. Severe congenital cytomegalovirus infection with fetal hydrops in a cytomegalovirus-seropositive healthy woman. *Eur J Obstet Gynecol* 2001; 95: 184-6
15. Fowler KB, Mc Collister FP, Dahle AJ, et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1997; 130: 624-30

<b>Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate Trapani U.O. di Neonatologia e TIN</b>	<b>Linea guida gestione del neonato con sospetta infezione congenita da CMV</b>	<b>Edizione: 1 Revisione: 0 Data: 26/03/09</b>
--	---	--

16. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD et al. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. J Am Acad Audiol 2000; 11: 283-90
17. Stagno S, Pass RF, Cloud G et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. JAMA 1986; 256: 1904-8
18. Fisher S, Genbacev O, Maidji E, Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis. J irol. 2000; 74: 6808-20

Il Dirigente Medico Estensore  
Dott. Stefano Daidone

Il Direttore  
Dott. Giuseppe Alletto