

# Infezione congenita da Citomegalovirus: updates.

Costanza Paramithiotti, Giovanni Chiafoni, Giuseppe Banderali

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

## Riassunto

L'infezione congenita da Citomegalovirus (CMV) rappresenta ancora oggi una patologia di grande impatto sulla salute del singolo e pubblica in età pediatrica. Si stima che abbia una prevalenza globale dello 0,64%, con il rischio di sviluppo di sequele permanenti nel 20% dei pazienti. È infatti la prima causa di sordità neurosensoriale acquisita, oltre ad essere frequentemente correlata a disturbi visivi e del neurosviluppo. L'infezione congenita da CMV è nella maggior parte dei casi (85-90%) asintomatica alla nascita, nel 10% dei casi si presenta invece con sintomatologia a carico prevalentemente del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Tuttavia, anche nei casi asintomatici, sono possibili manifestazioni tardive (late onset) anche a distanza di anni, di cui la più frequente è rappresentata dall'ipoacusia neurosensoriale. La European Congenital Cytomegalovirus Initiative ha recentemente revisionato le raccomandazioni sulla gestione dell'infezione congenita da CMV, introducendo la terapia antivirale in gravidanza come strumento fondamentale per la prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione<sup>4</sup>. Viene fortemente suggerito di eseguire indagini sierologiche (IgG e IgM anti-CMV) il prima possibile durante la gravidanza, al fine di poter intraprendere la terapia antivirale con valaciclovir in caso di infezione primaria acquisita durante il primo trimestre. È stato inoltre dimostrato come il rischio di sviluppo di sequele a lungo termine per il neonato sia massimo in caso di infezione durante il primo trimestre, divenendo invece prossimo allo zero in caso di infezione durante il secondo e terzo trimestre. La terapia farmacologica con valganciclovir non risulta più raccomandata solo per i neonati con sintomatologia moderata o severa, ma anche per quei neonati che presentino un'ipoacusia neurosensoriale isolata. Il trattamento dovrebbe essere intrapreso entro il primo mese di vita. Viene inoltre sottolineata l'importanza del follow-up multidisciplinare dei pazienti fino all'età scolare.

Parole Chiave: Citomegalovirus, CMV, infezione congenita, ipoacusia, valganciclovir

## Abstract

Congenital Cytomegalovirus (CMV) infection still represents a disease of great impact on individual and public health in the paediatric age. It has an estimated global prevalence of 0.64%, with the risk of developing permanent sequelae in 20% of patients. It is the leading cause of acquired sensorineural hearing loss and is frequently related to visual and neurodevelopmental impairments. In the majority of cases (85-90%) congenital CMV infection is asymptomatic at birth, with 10-15% of cases presenting symptoms mainly affecting the central nervous system. However, in asymptomatic cases, late onset manifestations are possible even years later, the most frequent one being sensorineural hearing loss. The European Congenital Cytomegalovirus Initiative has recently published a revision of the recommendations on management of congenital CMV infection<sup>4</sup>, introducing antiviral therapy in pregnancy as an important tool for prevention of vertical transmission. Serological analysis (CMV-IgG and IgM) should be performed as early as possible during pregnancy, in order to start antiviral therapy with valaciclovir in case of primary infection acquired during the first trimester. Moreover, it has been shown that the risk for long-term sequelae for newborns is higher when the infection is acquired during the first trimester of pregnancy, becoming close to zero in case of infection during the second and third trimesters. Pharmacological therapy with valganciclovir is now recommended not only for newborns with moderate to severe manifestations, but also for those presenting isolated sensorineural hearing loss. Treatment should be started within the first month of life. The importance of multidisciplinary follow up until school age is also underlined.

Keywords: Citomegalovirus, CMV, congenital infection, hearing loss, valganciclovir

## Introduzione

L'infezione congenita da Citomegalovirus (cCMV) rappresenta ancora oggi una patologia ad alto impatto sanitario e sociale, essendo la prima causa di infezione congenita al mondo e di sordità neurosensoriale acquisita, nonché un'importante determinante di ritardo dello sviluppo psicomotorio<sup>1</sup>.

Dal punto di vista epidemiologico, tale infezione ha una prevalenza globale dello 0,64%<sup>2</sup>, con un rischio di sequele permanenti in un paziente su cinque.

La European Congenital Cytomegalovirus Initiative ha recentemente revisionato e pubblicato un aggiornamento delle raccomandazioni sulla gestione dell'infezione congenita da CMV<sup>4</sup>, che ha apportato due grandi novità nell'iter diagnostico-terapeutico della patologia. In primo luogo è stata dimostrata l'efficacia del trattamento antivirale con valaciclovir nella prevenzione dell'infezione congenita, in caso di infezione primaria durante il primo trimestre di gravidanza<sup>5</sup>. Inoltre, è stato evidenziato come il rischio di sequele a lungo termine per il neonato sia massimo in caso di infezione da CMV durante il primo trimestre di gravidanza e diminuisca con il progredire dell'età gestazionale, divenendo prossimo allo 0% in caso di infezione contratta durante il secondo e terzo trimestre<sup>6</sup>.

Il Citomegalovirus è un virus a DNA appartenente alla famiglia delle Herpesviridae, specie-specifico, ubiquitario, capace di indurre latenza clinica e di riattivazione.

La trasmissione del CMV avviene per contatto interumano diretto, ovvero tramite secrezioni di un soggetto infetto (sangue, saliva, latte materno, feci e urine) o contatto indiretto tramite superfici contaminate. Il virus persiste nell'organismo per lunghi periodi di tempo, essendo rilevabile nelle secrezioni di soggetti infetti per mesi o, nel caso di bambini piccoli, anni.

L'infezione congenita da CMV può derivare da infezione materna primaria (IMP), ovvero infezione di una donna precedentemente sieronegativa durante la gravidanza; o infezione materna non primaria (IMNP), definita come la reinfezione in una donna già sieropositiva, dovuta ad un ceppo virale differente o a riattivazione. Con un'incidenza dell'1-2%, l'IMP ha un tasso di trasmissione verticale molto ele-

vato (32%)<sup>7</sup>. Al contrario l'IMNP, pur essendo più frequente (21,5%), presenta una probabilità di trasmissione verticale molto più ridotta (circa 3,5%)<sup>8</sup>. L'elevata probabilità di infezione del feto in caso di infezione materna primaria rende ragione del fatto che in Europa, nonostante il 50-85% delle donne presentino anticorpi anti-CMV, metà delle infezioni congenite da CMV sia dovuta a IMP<sup>9</sup>.

Poiché il CMV è rilevabile per lunghi periodi di tempo nelle secrezioni di soggetti infetti, in particolare bambini, il contatto con questi ultimi è una delle principali condizioni predisponenti lo sviluppo di IMP. Al contrario, non sono stati ancora identificati fattori di rischio per lo sviluppo di IMNP<sup>10</sup>.

Allo stato attuale, la prevenzione primaria dell'infezione da CMV si fonda ancora sull'attuazione di norme igienico-comportamentali, quali accurato lavaggio delle mani, evitare la condivisione di stoviglie, utensili per l'igiene e altri oggetti che potrebbero essere contaminati, accurata disinfezione delle superfici ed evitare il contatto con soggetti potenzialmente infetti<sup>3</sup>. Vaccini volti a prevenire l'infezione primaria di donne in età fertile o la riattivazione dell'infezione latente sono in fase di sperimentazione e quindi attualmente non impiegabili come strategia di prevenzione.

Dal punto di vista clinico, il 10-15% dei neonati con infezione congenita da CMV è sintomatico<sup>11</sup>. Le manifestazioni cliniche più frequenti comprendono petecchie (50-75%), ittero (40-70%), epatosplenomegalia (40-60%), basso peso per età gestazionale (SGA, 40-50%), microcefalia (35-50%), a cui si associano il riscontro di trombocitopenia (50-75%), iperbilirubinemia (35-70%), incremento delle transaminasi (50-80%). Caratteristico dell'infezione congenita da CMV è inoltre il riscontro di anomalie al neuroimaging (ecografia encefalo transfontanellare e RMN cerebrale) quali calcificazioni periventricolari (35-70%), ventricolomegalia (10-50%) e difetti della migrazione neuronale, come polimicrogria, pachigria e lissencefalia (10-40%)<sup>11</sup>.

Un'ulteriore manifestazione caratteristica dell'infezione congenita da CMV è l'ipoacusia neurosensoriale (INS), che può essere congenita, ma più frequentemente si sviluppa nei primi anni di vita. In particolare, compare a

un'età media di 33 mesi nei neonati sintomatici e di 44 mesi in quelli asintomatici alla nascita<sup>12</sup>. In più della metà dei casi ha un andamento progressivamente ingravescente e in caso di manifestazione iniziale unilaterale, può portare anche al coinvolgimento dell'orecchio controlaterale<sup>13</sup>. Secondo i dati attuali, si stima che il 25% circa dei casi di deficit uditivo diagnosticato entro i 4 anni di età sia da attribuire ad infezione congenita da CMV.

Dopo le alterazioni a carico dell'apparato uditivo, il sistema visivo è il più colpito dall'infezione congenita da CMV, con manifestazioni in quasi il 20% dei neonati infetti. I reperti più frequenti sono corioretinite, atrofia del nervo ottico e microftalmia, che causano sovente deficit dell'acuità visiva<sup>14</sup>.

Dal punto di vista diagnostico, la recente revisione delle raccomandazioni sulla gestione dell'infezione congenita da CMV pone indicazione all'esecuzione di indagini sierologiche per CMV auspicabilmente entro il primo trimestre di gravidanza al fine di impostare una corretta terapia antivirale. In caso di IgG positive e IgM negative, l'infezione viene considerata pregressa e si segue il normale follow-up ostetrico-ginecologico. Al contrario, se le IgG e le IgM risultano negative, significa che la donna gravida non è mai entrata in contatto con il virus; è perciò indicato ripetere la sierologia ogni 4 settimane fino alla 14-16 settimana, al fine di poter diagnosticare tempestivamente un'eventuale sieroconversione.

In caso di IgG e IgM positive, è indicato procedere con l'IgG avidity test. Infatti, un'alta avidità delle IgG permette di considerare pregressa l'infezione (antecedente di 90 giorni) e quindi continuare con il normale follow up. In caso di avidità intermedia o bassa l'infezione viene considerata recente: peri-concezionale e/o nel primo trimestre e la donna candidata alla terapia antivirale per la prevenzione secondaria della trasmissione verticale. La ricerca del genoma virale su sangue materno: CMV-DNA mediante Polymerase Chain Reaction (PCR) non è utile alla datazione dell'infezione materna. Il CMV rimane infatti rilevabile per lunghi periodi di tempo (anche un anno) con variabilità interindividuale marcata<sup>4</sup>.

Il gold standard per la diagnosi di infezione congenita da CMV è rappresentato dalla ricerca del genoma del virus su liquido amniotico mediante PCR. La sua esecuzione è

consigliata dalla 17esima settimana di età gestazionale e almeno 8 settimane dopo la presunta infezione. Nel frattempo è indicata la terapia antivirale con valaciclovir 8 g/die con la posologia di 2 g per 4 volte al giorno al fine di minimizzare il rischio di danno renale. La somministrazione di immunoglobuline specifiche è anche possibile, sebbene la letteratura a riguardo sia scarsa<sup>15</sup>.

Se la PCR su liquido amniotico risulta negativa, l'infezione congenita da CMV nel primo trimestre può essere esclusa e non vengono indicati ulteriori accertamenti. Al contrario, in caso di positività di tale esame, l'infezione congenita precoce è confermata ed è pertanto opportuna l'esecuzione di ecografie seriali e risonanza magnetica fetale con fini prognostici. Tali metodologie diagnostiche sono infatti caratterizzate da alto valore predittivo negativo di sequele per il neonato (vicino al 100%, con 17% di rischio residuo di sordità neurosensoriale unilaterale). La donna deve essere presa in carico da un team ostetrico di esperti. In uno studio caso-controllo l'uso continuativo di valaciclovir per tutta la gravidanza si è dimostrato utile nella prevenzione dell'infezione congenita sintomatica (-66%), in assenza di effetti collaterali materni o fetali. Tuttavia, il trattamento continuativo non è ancora raccomandato e deve essere valutato caso per caso<sup>7</sup>.

Nel neonato il test d'elezione per diagnosticare l'infezione congenita da CMV è rappresentato dalla ricerca di CMV-DNA mediante PCR su urine o saliva. L'esame va eseguito il prima possibile dopo la nascita e comunque non dopo le tre settimane di vita. Entrambe le metodiche sono dotate di elevata sensibilità e specificità (>90%), sebbene vi possano essere dei falsi positivi nel caso di campionamento di saliva dovuti al recente allattamento al seno da madre infetta. Per tale motivo, un risultato positivo su campione salivare deve essere confermato mediante PCR su campione di urine.<sup>4</sup>

Dopo le tre settimane di vita per diagnosticare l'infezione congenita da CMV è necessario eseguire la ricerca di CMV-DNA sul sangue della Guthrie Card della nascita. L'efficacia di tale metodica è stata a lungo oggetto di discussione, in quanto la viremia è significativamente minore ed incostante rispetto alla carica virale su urine o saliva. Tuttavia, una

recente metanalisi ha confermato una sensibilità dell'80% e una specificità prossima al 100%<sup>16</sup>, identificando tale test come gold standard per la diagnosi retrospettiva di infezione congenita da CMV.

Le indagini sierologiche sul neonato (IgG e IgM anti-CMV su siero) non sono applicabili come metodo diagnostico, poiché dotate di scarsa sensibilità e specificità. La carica virale su sangue sembrerebbe correlabile con il rischio di sviluppo di sequele neurologiche, ma non vi è ancora unanimità riguardo quale cut-off sia opportuno considerare.<sup>4</sup>

Nel neonato l'iter diagnostico per l'infezione congenita da CMV deve comprendere esame obiettivo con misure antropometriche, esami ematochimici (emocromo, indici di funzionalità epatica, renale e bilirubina), screening uditivo e visivo. Gli accertamenti permettono di classificare il neonato con infezione congenita da CMV in "sintomatico" ed "asintomatico". È tuttavia opportuno precisare che la letteratura non è univoca riguardo tale classificazione<sup>3,17</sup>.

Il neuroimaging (ecografia e RMN encefalo) è ritenuto il più affidabile indicatore di coinvolgimento del SNC, con un elevato valore predittivo negativo: l'assenza di alterazioni è infatti predittiva di un buon outcome neurologico<sup>18</sup>. L'esecuzione di una risonanza magnetica dell'encefalo è consigliata entro il mese di vita nei neonati sintomatici, con ipoacusia neurosensoriale isolata, corioretinite o riscontro di alterazioni identificate all'ecografia encefalo transfontanellare, al fine di documentare il grado di coinvolgimento del sistema nervoso centrale (Tabella 1).

Per quanto concerne la terapia, l'infezione congenita sintomatica da CMV va trattata, secondo le vigenti linee guida, con valganciclovir 16 mg/kg/dose, due volte al giorno, per 6 mesi<sup>19</sup>. Il valganciclovir, profarmaco del ganciclovir, presenta rispetto a questo un minor rischio di neutropenia e la possibilità della somministrazione per bocca, che comporta oltre ad un vantaggio pratico, tempi minori di ospedalizzazione e riduzione dei rischi correlati al mantenimento di un catetere venoso<sup>12</sup>.

Il trattamento con valganciclovir per os è pertanto attualmente indicato come terapia di prima linea. In caso di impossibilità di somministrazione orale, si inizia con ganciclovir

endovena, per proseguire con la terapia per bocca il prima possibile<sup>4</sup>.

Durante il trattamento i neonati vengono sottoposti a monitoraggio, dapprima settimanale e poi mensile, di esame emocromocitometrico e funzionalità epatica e renale. In caso di neutropenia severa (neutrofili <500/ul) il trattamento deve essere temporaneamente sospeso.

Secondo le ultime raccomandazioni, alla terapia farmacologica risultano candidati non solo i neonati sintomatici con coinvolgimento del SNC e corioretinite, ma anche i neonati che presentino sordità neurosensoriale isolata. È stato dimostrato infatti come il trattamento sia correlato ad un outcome migliore sia dal punto di vista del neurosviluppo, sia uditivo<sup>19,20</sup>.

La durata della terapia antivirale dovrebbe essere di sei mesi<sup>19</sup>. In alcuni casi particolari, rappresentati da epatite isolata e trombocitopenia isolata, il trattamento può essere limitato a 6 settimane senza differenze di outcome<sup>4</sup>.

In generale il valganciclovir ha ragione di essere prescritto entro il mese di vita. In casi selezionati può essere indicato l'inizio della terapia tra 1 e 3 mesi; mentre non è giustificato il suo utilizzo oltre tale limite di tempo<sup>4</sup>. Il farmaco non risulta pertanto ancora prescrivibile a quei bambini che sviluppino sordità neurosensoriale late-onset.

Il follow-up del neonato con infezione congenita da CMV prevede accertamenti clinico-auxologici, oftalmologici, audiologico-vestibolari e del neurosviluppo nel tempo.

Considerando le ultime raccomandazioni sembrerebbe che il follow-up oculistico sia indicato per i pazienti che presentino retinite alla nascita<sup>21</sup>; mentre potrebbe non essere necessario negli asintomatici. Dal punto di vista neurologico è indicata una valutazione del neurosviluppo a 24-36 mesi. Nei pazienti a rischio di sequele a lungo termine (IMP durante il primo trimestre o in epoca sconosciuta, infezione sintomatica, INS, corioretinite, presenza di reperti patologici al neuroimaging)<sup>4</sup> è suggerita l'esecuzione di valutazioni neuro-comportamentali seriate fino almeno all'età scolare<sup>22</sup>. Per quanto concerne il follow-up audiologico, esso deve essere protratto almeno fino ai 5 anni di età<sup>4</sup>; in quanto il deficit uditivo neurosensoriale può essere progressivo (>50% dei casi) ed estendersi all'orecchio

controlaterale<sup>13</sup>. Tale follow-up potrebbe non essere necessario nei pazienti privi di alterazioni uditive alla nascita e con IMP occorsa nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, in quanto in questi pazienti il rischio di sviluppare deficit neurosensoriale uditivo è prossimo allo 0%<sup>23</sup>. L'opportunità di uno screening vestibolare è ancora dibattuta: recenti

pubblicazioni evidenziano come problemi vestibolari siano presenti nel 17% dei neonati con infezione congenita da CMV<sup>24</sup>. Pertanto, nonostante non sia ancora stato pubblicato nelle linee guida ufficiali, alcuni autori consigliano anche l'esecuzione di uno screening vestibolare<sup>25</sup> (Tabella 2).

Tabella 1: iter diagnostico del neonato infetto

Visita neonatologica con parametri antropometrici Emocromo, transaminasi, bilirubina, creatinina CMV DNA PCR su urine, saliva, sangue Ecografia encefalo transfontanellare RMN encefalo Valutazione audiologica pediatrica Visita neurologica pediatrica Visita oculistica pediatrica.
---

Tabella 2: follow up del neonato infetto

Visita pediatrica con parametri antropometrici Visita oculistica pediatrica (nei pazienti con retinite alla nascita) Valutazione del neurosviluppo a 24-36 mesi Sorveglianza audiologica (Valutazione funzionalità vestibolare).
--

## Discussione

L'infezione congenita da CMV rappresenta una patologia frequente e con forte impatto clinico in età pediatrica. Al giorno d'oggi, la prevenzione primaria di tale infezione si fonda ancora sul rispetto di norme igienico-comportamentali da parte della donna in gravidanza, dal momento che i vaccini per la prevenzione dell'infezione materna, per quanto promettenti, sono ancora in fase di sperimentazione.

Recentemente la European Congenital Cytomegalovirus Initiative ha pubblicato una revisione delle raccomandazioni per la gestione dell'infezione congenita da CMV introducendo importanti novità.

In primo luogo, diagnosticando l'infezione materna primaria precocemente durante il primo trimestre di gravidanza mediante indagini sierologiche, è possibile prevenire la tra-

smissione verticale dell'infezione mediante terapia farmacologica con valaciclovir.

Inoltre le sequele dell'infezione congenita da CMV sono limitate all'acquisizione della stessa durante il primo trimestre di gravidanza. Pertanto qualora la ricerca di CMV-DNA mediante PCR su liquido amniotico risulti negativa, l'infezione nel primo trimestre può essere esclusa e la famiglia ragionevolmente tranquillizzata su un buon outcome del proprio figlio.

In epoca neonatale la terapia antivirale con valganciclovir è indicata sia per i neonati con infezione congenita moderata-severa con sintomatologia a carico del SNC, sia per quelli con deficit uditivo neurosensoriale isolato. Il trattamento deve essere intrapreso il prima possibile nel primo mese di vita e mantenuto per sei mesi. Tuttavia, in casi di sordità neurosensoriale isolata la terapia iniziata tra il primo e il terzo mese di vita potrebbe essere

efficace. Non è attualmente indicata terapia antivirale dopo i 3 mesi di età.

Infine, nei pazienti con infezione congenita da CMV occorsa durante il primo trimestre di gravidanza, o con timing sconosciuto, è opportuna la presa in carico multidisciplinare almeno per i primi cinque anni di vita. Al contrario, in caso di infezione congenita occorsa nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, tale follow up potrebbe non essere necessario.

## Conclusioni

L'infezione congenita da CMV rappresenta una patologia con grande impatto epidemiologico e clinico sulla salute. Negli ultimi anni enormi passi avanti sono stati compiuti nella

gestione diagnostico-terapeutica della patologia sia in ambito ostetrico che neonatologico<sup>4</sup>.

Ad oggi si dispone della terapia farmacologica antivirale in gravidanza come importante strumento di prevenzione secondaria della trasmissione verticale dell'infezione.

In epoca neonatale il trattamento con valganciclovir si è dimostrato efficace nel limitare il danno neurologico e uditivo.

È pertanto auspicabile che le donne in età fertile e i sanitari siano ben informati sull'importanza del rispetto delle norme igienico-comportamentali per la prevenzione primaria dell'infezione, ma anche sull'importanza della diagnosi precoce sia durante la gestazione che nel neonato, al fine di impostare il corretto trattamento e follow up.

## Bibliografia

1. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS (2007). New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(5):355-363. doi:10.1002/rmv.544
2. Kenneson A, Cannon MJ (2007). Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(4):253-276. doi:10.1002/rmv.535
3. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. (2017). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-e188. doi:10.1016/S1473-3099(17)30143-3
4. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, et al. (2024). Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur.* 2024;40:100892. doi:10.1016/j.lanepe.2024.100892
5. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. (2020) Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10253):779-785. doi:10.1016/S0140-6736(20)31868-7
6. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. (2020). Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(6):870-883.e11. doi:10.1016/j.ajog.2020.05.038
7. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. (2020). Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):330-349. doi:10.1016/j.ajog.2020.02.018
8. Sapuan S, Theodosiou AA, Strang BL, Heath PT, Jones CE. (2022). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of human cytomegalovirus shedding in seropositive pregnant women. *Rev Med Virol.* 2022;32(6):e2399. doi:10.1002/rmv.2399
9. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, et al. (2017). Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):398-404. doi:10.1093/cid/cix337
10. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. (2004). Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women.. *J Pediatr.* 2004;145(4):485-491. doi:10.1016/j.jpeds.2004.05.041

11. Istas AS, Demmler GJ, Dobbins JG, Stewart JA. (1995). Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Infect Dis.* 1995;20(3):665-670. doi:10.1093/clinids/20.3.665
12. Marsico C, Kimberlin DW. (2017). Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):38. doi:10.1186/s13052-017-0358-8
13. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, et al. (2019). Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2019;144(2):e20183095. doi:10.1542/peds.2018-3095
14. Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, et al. (2017). Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017;97:59-63. doi:10.1016/j.jcv.2017.11.001
15. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, et al. (2019). Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):383-389. doi:10.1002/uog.19164
16. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. (2015). Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virology.* 2015;12:60. doi:10.1186/s12985-015-0281-9
17. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. (2017). Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205-1213. doi:10.1097/INF.0000000000001763
18. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, Hernanz A, Quero J, Garcia-Alix A. (2013). Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2013;163(3):828-834.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.03.014
19. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. (2015). Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015;372(10):933-943. doi:10.1056/NEJMoa1404599
20. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. (2003). 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. doi:10.1016/s0022-3476(03)00192-6
21. Salomè S, Ciampa N, Giordano M, et al. (2023). Ophthalmological impairment in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Front Pediatr.* 2023;11:1251893. doi:10.3389/fped.2023.1251893
22. Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, et al. (2023). Neurodevelopmental outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A prospective multicenter cohort study. *Early Hum Dev.* 2023;182:105777. doi:10.1016/j.earlhumdev.2023.105777
23. Salomè S, Giannattasio A, Malesci R, et al. (2020) The Natural History of Hearing Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Front Pediatr.* 2020;8:217. doi:10.3389/fped.2020.00217
24. Kokkola E, Niemensivu R, Lappalainen M, et al. (2023). Long-term outcome of vestibular function and hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(7):3141-3147. doi:10.1007/s00405-022-07816-7
25. Dhondt C, Maes L, Van Acker E, et al (2023). Vestibular Follow-up Program for Congenital Cytomegalovirus Based on 6 Years of Longitudinal Data Collection. *Ear Hear.* 2023;44(6):1354-1366. doi:10.1097/AUD.0000000000001377